



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106255689 B

(45)授权公告日 2019.09.17

(21)申请号 201580013694.5

(22)申请日 2015.03.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106255689 A

(43)申请公布日 2016.12.21

(30)优先权数据
61/955,487 2014.03.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/055228 2015.03.12

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/140051 EN 2015.09.24

(73)专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司
地址 德国殷格翰

(72)发明人 G·达曼 M·霍夫曼
J·克里斯克 D·J·兰布
C·麦卡锡 S·纳比尔

K·帕里什 J·斯科特
J·L·斯旺塔克菲茨杰拉德
E·瓦尔克

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元

(51)Int.Cl.
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)

(56)对比文件
WO 2013014060 A1,2013.01.31,
WO 2013182546 A1,2013.12.12,
CN 1784229 A,2006.06.07,
WO 2010015520 A1,2010.02.11,
审查员 耿元硕

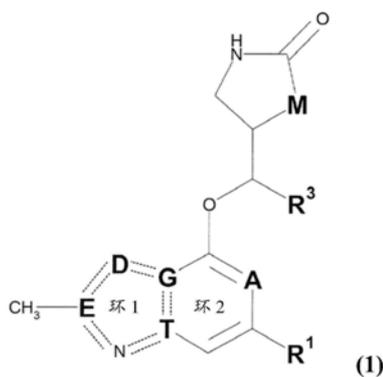
权利要求书3页 说明书125页

(54)发明名称

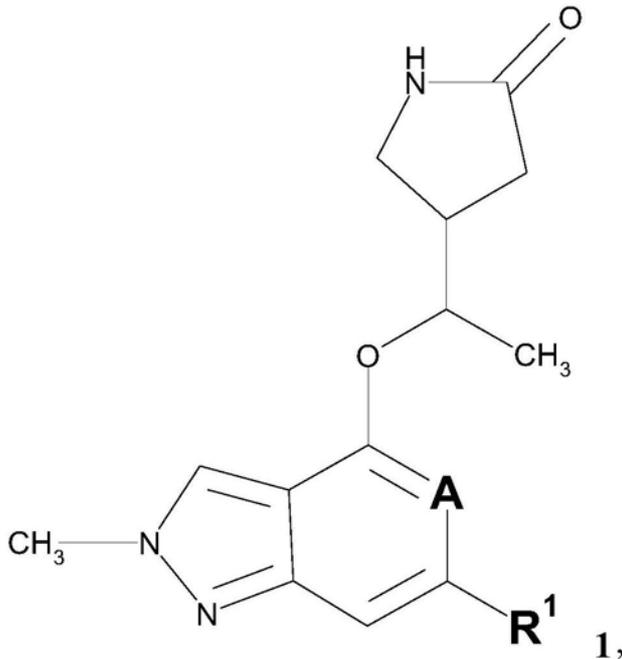
杂芳基SYK抑制剂

(57)摘要

本发明涉及新颖的经取代的式(1)杂芳基化合物,其中A选自自由N及CH组成的组,D为CH,E选自自由C及N组成的组;T为C,G选自自由C及N组成的组;且其中环1中的虚线(点线)双线各选自单键或双键,条件是环1中的所有单键及双键的排列方式可以使得其皆与环2一起形成芳族环系,且其中R¹、M及R³如权利要求1所定义;且涉及用于治疗选自自由以下组成的组的疾病的上述化合物:哮喘、COPD、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、红斑狼疮、狼疮肾炎及类风湿性关节炎。



1. 一种式1化合物,



其中

A选自由N及CH组成的组,

R¹选自由以下组成的组:

C₆₋₁₀芳基、Het及杂芳基;

其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代,

其中各Z为选自由以下组成的组的取代基:

-OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het,

其任选进一步经1、2或3个取代基X取代,

其中各X选自由以下组成的组:卤素、-OH、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂,

其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代,所述取代基为选自氧代基、-OH、卤素及C₁₋₃烷基的基团,

且其中Het为选自由以下组成的组:

五元至六元单环杂环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子,

及九元至十一元双环杂环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子;

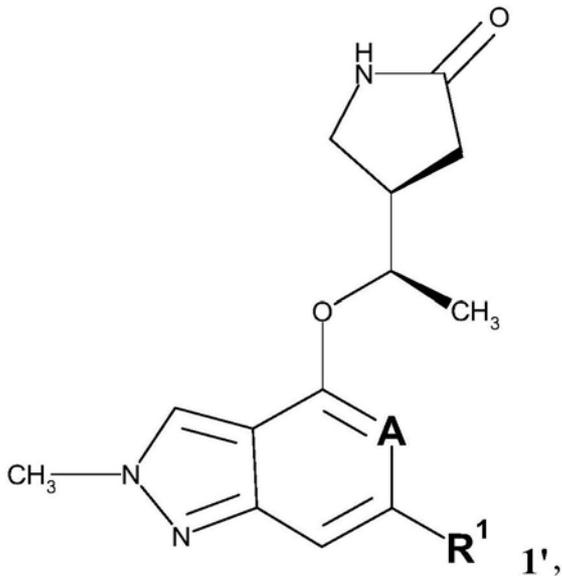
杂芳基选自由以下组成的组:

五元至六元单环杂芳环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子;

及九元至十一元双环杂芳环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子;

及上述化合物的药学上可接受的盐。

2. 一种式1'化合物,



其中A、Het、杂芳基、和R¹如权利要求1所定义，
及上述化合物的药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1的式1化合物或权利要求2的式1' 化合物，其中
R¹选自由以下组成的组：

苯基、Het及杂芳基；

其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：

-OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、
杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-
(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂，

其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代
基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

及上述化合物的药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1-3中任一项的化合物，其用于治疗可通过抑制SYK酶而得以治疗的疾
病。

5. 如权利要求1-3中任一项的化合物，其用于治疗选自由以下组成的组的疾病：过敏性
鼻炎、哮喘、COPD、成人呼吸窘迫综合征、支气管炎、B细胞淋巴瘤、皮炎、过敏性鼻炎、类
风湿性关节炎、抗磷脂综合征、伯格氏疾病、伊旺氏综合征、溃疡性结肠炎、基于抗体的过敏
性肾小球肾炎、粒细胞减少症、古德帕斯丘氏综合征、肝炎、亨诺-施恩莱茵氏紫癜、超敏性
血管炎、免疫溶血性贫血、自体免疫溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、川崎综合征、过
敏性结膜炎、红斑狼疮、狼疮肾炎、被膜细胞淋巴瘤、中性粒细胞减少症、非家族性侧索硬
化、动脉粥样硬化、克罗恩氏病、多发性硬化、重症肌无力、骨质疏松症、溶骨性疾病、骨质减
少、银屑病、休格连氏综合征、硬皮病、T细胞淋巴瘤、风疹/血管性水肿、韦格纳氏肉芽肿病
及乳糜泻。

6. 如权利要求1-3中任一项的化合物，其用于治疗选自由以下组成的组的疾病：过敏性

鼻炎、哮喘、COPD、成人呼吸窘迫综合征、支气管炎、B细胞淋巴瘤、接触性皮炎、过敏性皮炎、过敏性鼻炎、类风湿性关节炎、抗磷脂综合征、伯格氏疾病、伊旺氏综合征、溃疡性结肠炎、基于抗体的过敏性肾小球肾炎、粒细胞减少症、古德帕斯丘氏综合征、肝炎、亨诺-施恩莱茵氏紫癜、超敏性血管炎、免疫溶血性贫血、自体免疫溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、川崎综合征、过敏性结膜炎、红斑狼疮、狼疮肾炎、被膜细胞淋巴瘤、中性粒细胞减少症、非家族性侧索硬化、动脉粥样硬化、克罗恩氏病、多发性硬化、重症肌无力、骨质疏松症、溶骨性疾病、骨质减少、银屑病、休格连氏综合征、硬皮病、T细胞淋巴瘤、风疹/血管性水肿、韦格纳氏肉芽肿病及乳糜泻。

7. 如权利要求1-3中任一项的化合物,其用于治疗选自以下组成的组的疾病:哮喘、COPD、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征、支气管炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、特发性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、红斑狼疮、狼疮肾炎及过敏性鼻炎。

8. 如权利要求1-3中任一项的化合物,其用于治疗选自以下组成的组的疾病:哮喘、COPD、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、红斑狼疮、狼疮肾炎及类风湿性关节炎。

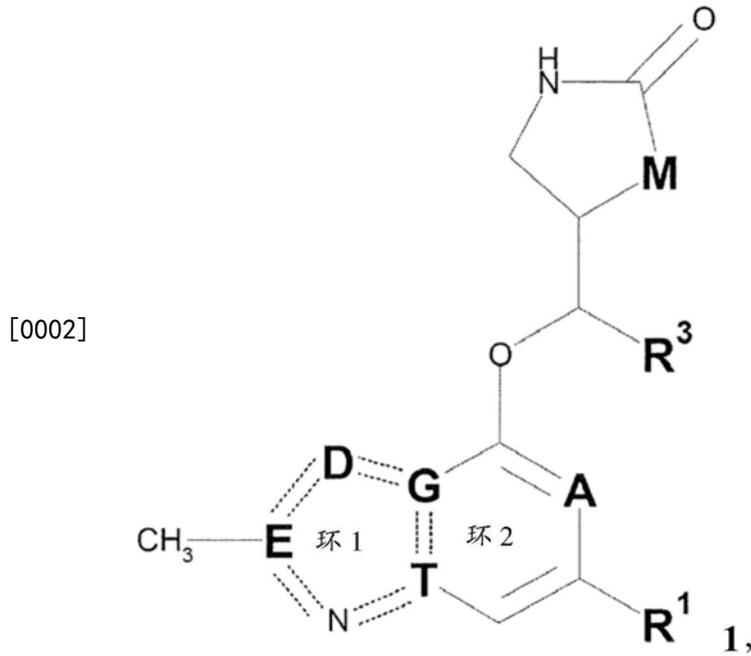
9. 如权利要求1-3中任一项的化合物,其用于治疗哮喘。

10. 一种医药制剂,其含有一或多种如权利要求1至3中任一项的化合物及药学上可接受的赋形剂。

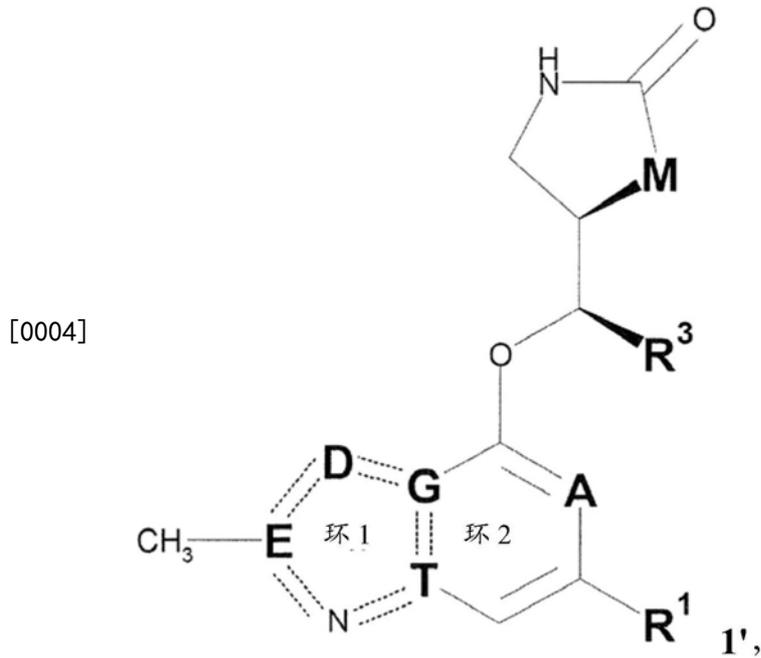
11. 一种医药制剂,其含有一或多种如权利要求1至3中任一项的化合物与选自以下组成的组的活性物质的组合:抗胆碱能药、 β 模拟剂、皮质类固醇、PDE4抑制剂、EGFR抑制剂、LTD4拮抗剂、CCR3抑制剂、iNOS抑制剂、CRTH2拮抗剂、HMG-CoA还原酶抑制剂及非甾体抗炎药。

杂芳基SYK抑制剂

[0001] 本发明涉及新颖的经取代的式1杂芳基化合物，



[0003] 或式1'杂芳基化合物，



[0005] 其中

[0006] A选自由N及CH组成的组，

[0007] D为CH，

[0008] E选自由C及N组成的组，

[0009] T为C，

[0010] G选自由C及N组成的组，

[0011] 且其中环1中的虚线(点线)双线各选自单键或双键,条件是环1中的所有单键或双键以其皆与环2一起形成芳族环系统的方式排列,

[0012] 且其中

[0013] M、R³及R¹如权利要求1中所定义。另外,本发明涉及上述式1或式1'化合物用于治疗选自以下组成的组的疾病:哮喘、COPD、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、红斑狼疮、狼疮肾炎及类风湿性关节炎。

[0014] 1.发明背景

[0015] 1.1 SYK抑制剂

[0016] 本发明描述抑制蛋白激酶Syk(脾酪氨酸激酶)的新颖化合物、其制备及制剂以及其用于制备药剂的用途。

[0017] Syk为细胞内酪氨酸激酶,其对B细胞、肥大细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜中性白血球、T细胞、树突状细胞及上皮细胞中的不同受体的信号转导具有重要的介体作用。信号转导受Syk的重要作用的受体包括例如肥大细胞及B细胞上的针对IgE的受体(Fc ϵ RI)及针对IgG的受体(Fc γ R1);B细胞及T细胞上的B细胞受体(BCR)及T细胞受体(TCR);呼吸道上皮细胞上的ICAM1受体(ICAM1R);天然杀伤细胞、树突状细胞及破骨细胞上的DAP12受体;T辅助细胞(Th-17细胞)上的凝集素1-受体;以及嗜中性白血球、单核细胞及巨噬细胞上的针对 β 1整合素、 β 2整合素及 β 3整合素的整合素受体(Wong等人,Expert Opin.Investig.Drugs (2004) 13 (7),743-762;Ulanova等人,Expert Opin.Ther.Target (2005) 9 (5);901-921;Wang等人,J.Immunol. (2006) 177,6859-6870;Leib及Gut-Landmann等人,Nature Immunology (2007) 8,630-638;Slack等人,European J.Immunol. (2007) 37,1600-1612)。已最好地描述了Fc ϵ RI的信号转导的分子过程。在肥大细胞中,IgE结合至Fc ϵ RI引起IgE-受体发生交联及Lyn(一种来自Src家族的酪氨酸激酶)募集及活化。活性Lyn使存在于上文所列的许多受体中的所谓ITAM基元(motif)发生磷酸化,且从而产生针对Syk的SH2域的结合位点。作为结合至ITAM基元的结果,Syk被活化,接着使不同底物发生磷酸化,此为释放过敏性及炎性介体(例如组织胺及 β -己糖酰胺酶(BHA))以及合成脂质介体(例如前列腺素及白三烯)所必需的。

[0018] Syk由于其对不同信号转导路径的重要作用,因此已论述为不同疾病(例如过敏性鼻炎、哮喘、自体免疫疾病、类风湿性关节炎、骨质减少、骨质疏松症、COPD及各种白血病及淋巴瘤)的治疗标靶(Wong等人,Expert Opin.Investig.Drugs (2004) 13 (7),743-762;Ulanova等人,Expert Opin.Ther.Target (2005) 9 (5);901-921;Sigh及Masuda,Annual Reports in Medicinal Chemistry (2007) 第42卷;379-391;Bajpai等人,Expert Opin.Investig.Drugs (2008) 第15卷 (5);641-659;Masuda及Schmitz,PPT (2008) 第21卷;461-467;Riccaboni等人,Drug Discovery Today (2010) 第00卷 (0);517-530;Efremov及Luarenti,Expert Opin Investig Drugs. (2011) 20 (5):623-36)。

[0019] 过敏性鼻炎及哮喘为与过敏反应及发炎过程有关的疾病,所述疾病牵涉不同的细胞类型,例如肥大细胞、嗜伊红血球、T细胞及树突状细胞。暴露于过敏原之后,针对IgE的高亲和力免疫球蛋白受体(Fc ϵ RI)及针对IgG的高亲和力免疫球蛋白受体(Fc γ R1)被活化且诱导促炎性介体及支气管收缩剂释放。Syk激酶活性抑制剂因此应能够抑制这些步骤。

[0020] 类风湿性关节炎(RA)为自体免疫疾病,其中骨骼及包围关节的韧带结构受到渐进

性地破坏。在RA病理生理学中,B细胞起显著作用,如例如利妥昔单抗(rituximab)(一种B细胞消耗抗体)的治疗用途所证明。除Syk在BCR信号转导中的作用(受刺激之后亦诱导促炎性介体释放)之外,Syk亦在B细胞的成熟及增殖中发挥重要作用(Cheng等人,Nature (1995) 378,303-306;Cornall等人,PNAS (2000) 97 (4),1713-1718)。Syk激酶活性抑制剂因此可为治疗自体免疫疾病(例如RA)及B细胞增殖增强的疾病(例如B细胞淋巴瘤)提供治疗选择。

[0021] 慢性阻塞性肺病(COPD)的特征为肺功能连续衰退及呼吸道慢性发炎,其由所有种类的有害物质起始及产生且促进疾病病程维持。在细胞层面,特别是,COPD中存在T淋巴细胞、嗜中性白血球、粒细胞及巨噬细胞的增殖。特别是,与肺功能障碍直接有关的CD8阳性淋巴细胞数目增加。COPD的另一特征为肺功能急性衰退(恶化),其以病毒(例如鼻病毒)或细菌(例如肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)及黏膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*))感染为特征。

[0022] 由于Syk如上文所述对巨噬细胞、T细胞及嗜中性白血球具有促炎性作用(参见:Wong等人,Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13 (7),743-762;及其中引用的参考文献),因此Syk激酶活性抑制剂可为治疗COPD的潜在发炎过程的新颖治疗方法。亦已显示,呼吸道上皮细胞中的Syk涉及ICAM1R介导的鼻病毒吸收及随后复制,且针对Syk的si-RNA阻断这些步骤(Wang等人,J. Immunol. (2006) 177,6859-6870;Lau等人,J. Immunol. (2008) 180,870-880)。因此,Syk激酶活性抑制剂亦可用于治疗因鼻病毒所致的恶化。

[0023] 各种研究表明Syk涉及淋巴细胞的恶性转型(概述于Sigh and Masuda,Annual Reports in Medicinal Chemistry (2007) 第42卷;379-391)。用具有组成性Syk活性的TEL-Syk融合蛋白使骨髓发育不良综合征患者的B细胞转型,自周边T细胞淋巴瘤(PTCL)患者中分离出组成性活性ITK-Syk融合蛋白。此外,组成性活性Syk发现于患者的B细胞淋巴瘤细胞中,尤其发现于B谱为急性淋巴母细胞白血病(B-ALL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤及B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(B cell Non-Hodgkin Lymphomas,NHL)以及急性骨髓性白血病(AML)中。基于这些资料,似乎Syk为造血细胞中的原癌基因且代表治疗某些白血病及淋巴瘤的潜在标靶。

[0024] 特发性血小板减少性紫癜症(ITP)为自体免疫疾病,其中针对存在于血小板上的抗原的IgG自体抗体结合至且摧毁血小板。ITP患者中循环的涂有IgG的血小板的清除速度经由脾脏及肝脏中的巨噬细胞而加快。由于促炎性Fc γ R介导巨噬细胞中的Syk发挥作用,因此认为Syk抑制剂对Fc γ R介导性血球减少症(如ITP)具有治疗益处。实际上,Syk抑制剂R788(R406)在单中心、开放标记研究中使ITP患者中的血小板计数提高(Podolanczuk等人;Blood (2009) 113,3154-3169)。

[0025] 大疱性类天疱疮(Ujiie等人Journal of Dermatology 2010;37:194-204)为很少牵涉黏膜的慢性自体免疫性表皮下起泡状皮肤疾病。大疱性类天疱疮的特征为对半胞桥小体型大疱性类天疱疮抗原BP230(BPAg1)及BP180(BPAg2)具有特异性的免疫球蛋白G(IgG)自体抗体的存在。寻常天疱疮(Venugopal等人Dermatol. Clin. 2011;29:373-80)为皮肤病变处很少有瘙痒、但经常疼痛的慢性起泡状皮肤疾病。寻常天疱疮为针对桥粒黏蛋白1与桥粒黏蛋白3的IgG自体抗体所引起的自体免疫疾病,其导致表皮中的角质细胞之间的粘着性降低。其特征为广泛的松软性水泡及黏膜皮肤糜烂。在两种疾病中,IgG自体抗体结合至Fc受体 γ (FcR γ)且经由Syk激酶来活化FcR γ 及下游信号传导。因此,阻断FcR γ 下游信号传导

的Syk激酶活性抑制剂在治疗上可用于治疗大疱性类天疱疮及寻常天疱疮患者。

[0026] 全身性红斑狼疮(SLE)为基本上可影响身体任何器官的慢性自体免疫疾病。其特征为多系统微血管发炎及存在自体抗体。在疾病相关的临床前模型中,Fc γ R缺乏性小鼠未显现SLE的若干方面,表明由于促炎性Fc γ R介导的各种细胞中的Syk发挥作用,因此Syk抑制剂可对SLE具有治疗益处。

[0027] 1.2先前技术

[0028] 1,6-萘啶已知为SYK抑制剂。举例而言,美国专利第US 3,928,367号、第US 4,017,500号、第US 4,115,395号及第US 4,260,759号描述具有抗真菌及抗细菌活性的5-氨基-1,6-萘啶。此外,WO 9918077描述作为血清素拮抗剂的5-哌嗪基-1,6-萘啶。另外,美国专利7,321,041描述作为SYK抑制剂的经取代的1,6-萘啶,然而这些1,6-萘啶具有完全不同于本发明化合物的取代模式。此外,WO 2011092128公开在5位置及7位置经取代的1,6-萘啶。

[0029] 在WO 2012/167733、WO 2012/167423及WO 2012/123312中,已公开作为SYK抑制剂的其他萘啶衍生物(例如吡啶并[3,4-b]吡嗪),所述衍生物亦在5位置及7位置经取代。

[0030] 另外,WO 01/83485公开作为SYK抑制剂的经取代的咪唑并嘧啶及三唑并嘧啶,而WO 2008/113469公开作为GSK 3 β 抑制剂的经取代的咪唑并嘧啶及三唑并嘧啶。

[0031] 喹诺酮(quinolone)亦已知为SYK抑制剂。举例而言,WO 2006038041与WO 2013014060均公开在5位置及7位置经取代的喹啉化合物,然而取代模式(尤其在7位置)完全不同于本发明的式1化合物之一。

[0032] 出人意料的是,现已发现,式1及1'化合物,尤其式1a、1a'、1c、1c'化合物特别适用于治疗呼吸性疾病、过敏性疾病、骨质疏松症、胃肠疾病、自体免疫疾病、炎性疾病及周边或中枢神经系统疾病,特别是,用于治疗哮喘、过敏性鼻炎、类风湿性关节炎、过敏性皮炎、红斑狼疮(SLE)及COPD,特定原因在于本发明的所有这些化合物皆显示以下所需能力:

[0033] • 高SYK抑制(由关于SYK抑制的“低”IC₅₀值反映)

[0034] • 对激酶极光B(Aurora B)的抑制极低(由关于AURB抑制的“高”IC₅₀值反映)

[0035] • 对激酶FLT-3的抑制较低(由关于FLT-3抑制的“高”IC₅₀值反映)

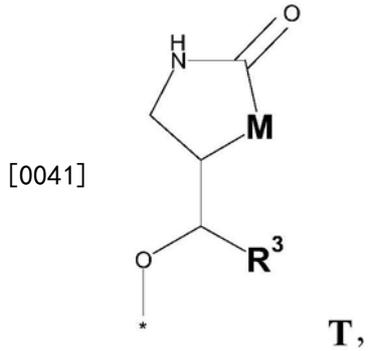
[0036] • 对激酶GSK3 β 的抑制较低(由关于GSK3 β 抑制的“高”IC₅₀值反映)。

[0037] 对于熟习此项技术者而言,此为完全出人意料的,因为本发明的式1及1'化合物相较于先前已知的先前技术化合物具有若干个显著的结构差异。举例而言,本发明的式1及1'化合物与先前已知的1,6-萘啶、喹诺酮、吡啶并[3,4-b]吡嗪、咪唑并嘧啶及三唑并嘧啶不同之处在于,其具有以下特征的组合:

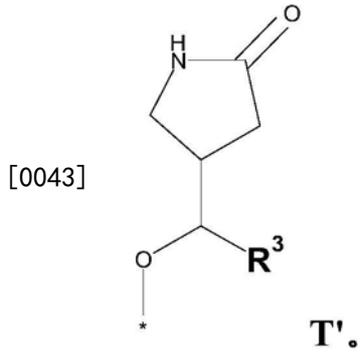
[0038] • 其在中央双环杂芳环系统中均具有不同的核心修饰(例如产生苯并吡啶等的核心修饰)

[0039] • 其在式1及/或1'中均具有连接至位置E的甲基取代,且

[0040] • 其均具有式T的残基

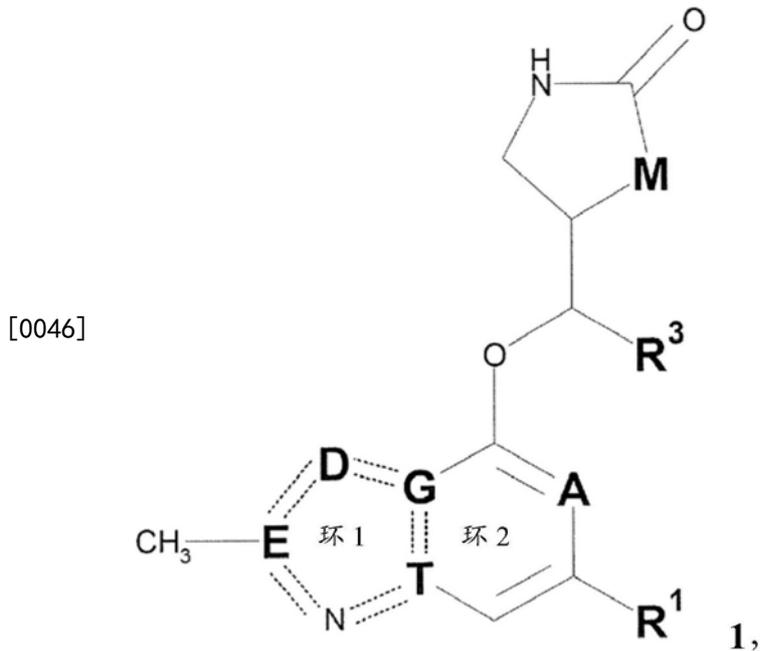


[0042] 优选为式T'的残基



[0044] 2.发明概述

[0045] 本发明涉及式1化合物，



[0047] 其中

[0048] A选自由N及CH组成的组，

[0049] D为CH，

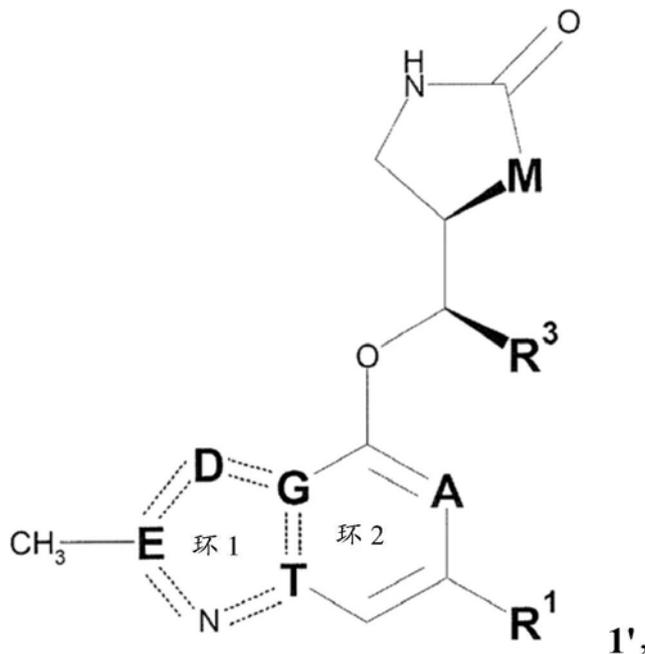
[0050] E选自由C及N组成的组，

[0051] T为C，

[0052] G选自由C及N组成的组，

- [0053] 且其中环1中的虚线(点线)双线各选自单键或双键,条件是环1中的所有单键或双键以其皆与环2一起形成芳族环系统的方式排列,
- [0054] 且其中
- [0055] M选自自由-CH₂-、-O-、-NH-及-N(C₁₋₄烷基)-组成的组;
- [0056] R³选自自由甲基及乙基组成的组;
- [0057] Het选自自由以下组成的组:
- [0058] 五元至六元单环杂环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子,
- [0059] 及九元至十一元双环杂环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子,
- [0060] 杂芳基选自自由以下组成的组:
- [0061] 五元至六元单环杂芳环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子,
- [0062] 及九元至十一元双环杂芳环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自N、S及O的杂原子;
- [0063] 且其中
- [0064] R¹选自自由以下组成的组:
- [0065] C₆₋₁₀芳基、Het及杂芳基;
- [0066] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代,
- [0067] 其中各Z为选自自由以下组成的组的取代基:
- [0068] -OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het,
- [0069] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代,
- [0070] 其中各X选自自由以下组成的组:卤素、-OH、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂,
- [0071] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代,所述取代基为选自氧代基、-OH、卤素及C₁₋₃烷基的基团,
- [0072] 及上述化合物的药学上可接受的盐。
- [0073] 本发明的一个优选实施方式涉及上述式1'化合物

[0074]

[0075] 其中残基A、D、E、T、G、Het、杂芳基、R¹及R³如上文所提及加以定义，

[0076] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0077] 在另一优选实施方式中，本发明涉及上述式1或式1'化合物，其中

[0078] D为CH，

[0079] 且其中E为N，

[0080] 且其中

[0081] M为-CH₂-，

[0082] 且其中

[0083] R³为甲基，

[0084] 且其中

[0085] G为C(碳)，

[0086] R¹选自由以下组成的组：

[0087] 苯基、Het及杂芳基；

[0088] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0089] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：

[0090] -OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

[0091] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

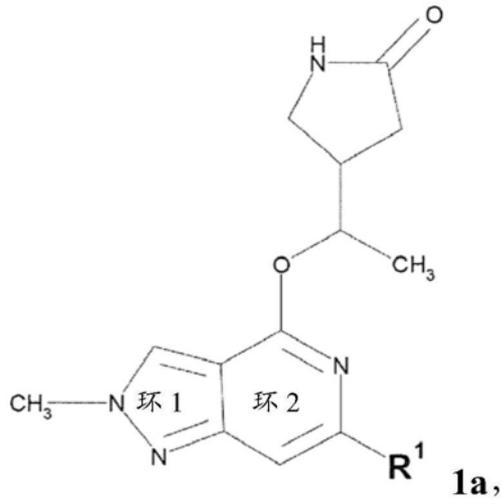
[0092] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂，

[0093] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0094] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

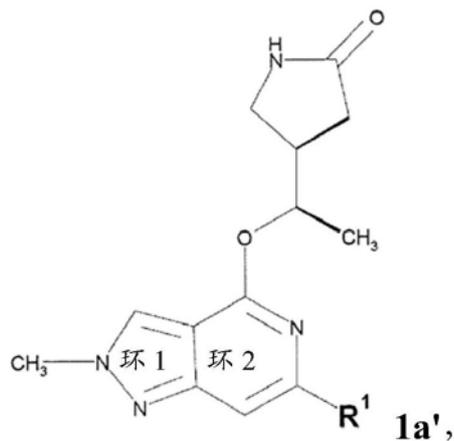
[0095] 在另一个优选实施方式中，本发明涉及上述式1a化合物

[0096]



[0097] 或式1a'化合物

[0098]



[0099] 其中

[0100] R¹选自由以下组成的组:

[0101] 苯基、Het及杂芳基;

[0102] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代,

[0103] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基:

[0104] -OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het,

[0105] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代,

[0106] 其中各X选自由以下组成的组: 卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂,

[0107] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代,所述取代基为选自以下的基团: 氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基,

[0108] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0109] 在另一优选实施方式中,本发明涉及上述式1a或式1a'化合物,其中R¹为

[0110] a) 选自由Het及杂芳基组成的组;

[0111] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代,

[0112] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基:-OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-

C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het,

[0113] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代,

[0114] 其中各X选自由以下组成的组:卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂,

[0115] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代,所述取代基为选自以下的基团:氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基,

[0116] 或其中R¹为

[0117] b) 苯基,

[0118] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代,

[0119] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基:-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-(C₁₋₃亚烷基)-杂芳基、-(C₁₋₃亚烷基)-Het、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基,

[0120] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代,

[0121] 其中各X选自由卤素、氧代基及-C₁₋₄烷基组成的组,

[0122] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0123] 在另一优选实施方式中,本发明涉及上述式1a或式1a'化合物,其中

[0124] R¹为

[0125] 五元至六元单环杂芳环,其具有1、2或3个彼此间各自独立地选自由N、O及S组成的组的杂原子,

[0126] 或9元至11元双环杂芳环,其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自由N、O及S组成的组的杂原子,

[0127] 其中此R¹-残基经由C原子或经由N原子连接至分子其余部分且任选进一步经1、2或3个取代基Z取代,

[0128] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基:

[0129] -OH、氧代基、-CN、卤素、-甲基、-乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het,

[0130] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代,

[0131] 其中各X选自由以下组成的组:卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂,

[0132] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代,所述取代基为选自以下的基团:氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基,

[0133] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0134] 在另一优选实施方式中,本发明涉及上述式1a或式1a'化合物,其中

[0135] R¹选自由以下组成的组:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑并吡啶基、吲唑基、噻唑基、咪唑并吡啶基及吲哚基,

[0136] 其中此R¹-残基经由C原子或经由N原子连接至分子其余部分且任选进一步经1、2或3个取代基Z取代,

[0137] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基:

[0138] -OH、氧代基、-CN、卤素、-甲基、-乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-丁基、-C₁₋₃卤烷基；三元、四元、五元或六元环烷基；Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

[0139] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

[0140] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂，

[0141] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0142] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0143] 在另一优选实施方式中，本发明涉及上述式1a或式1a'的上述化合物，其中

[0144] R¹为苯基，

[0145] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0146] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：

[0147] -OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

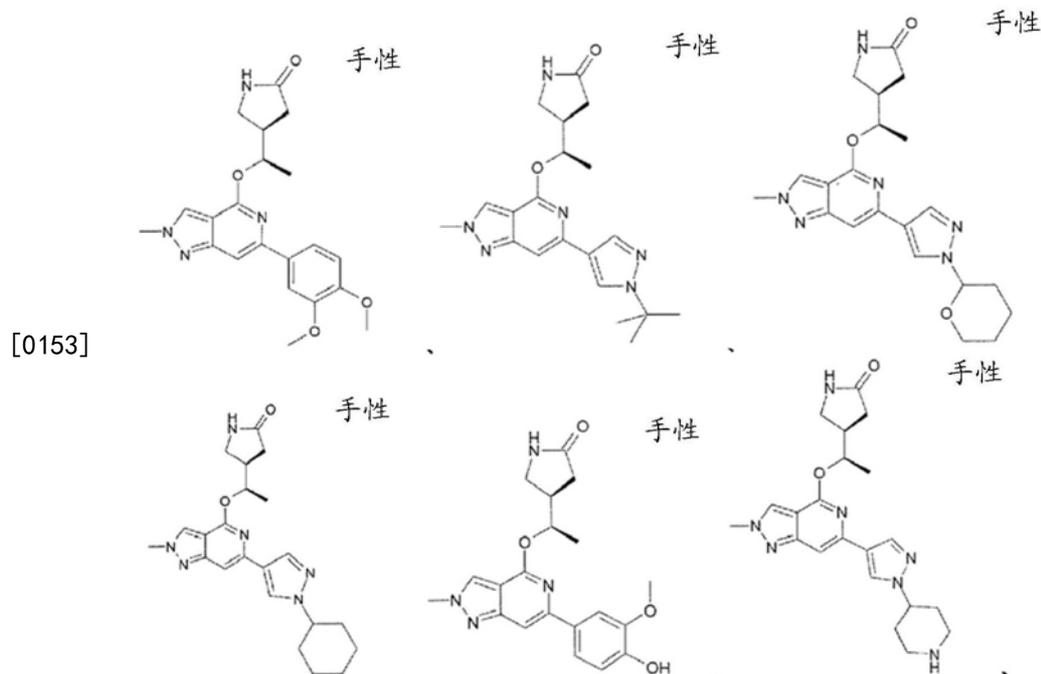
[0148] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

[0149] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂，

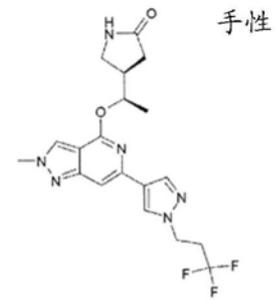
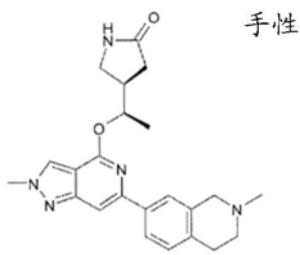
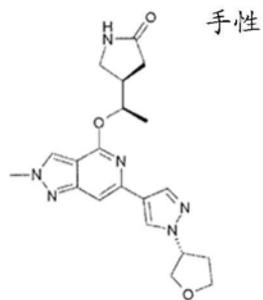
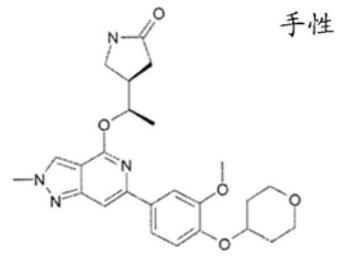
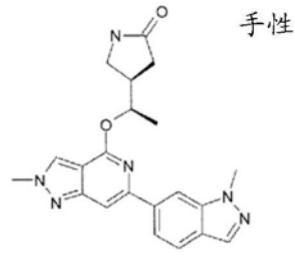
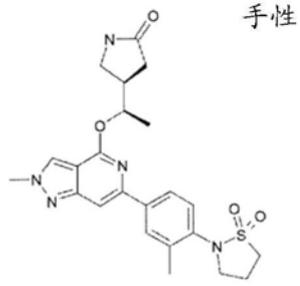
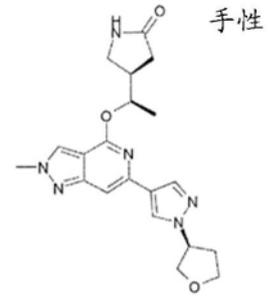
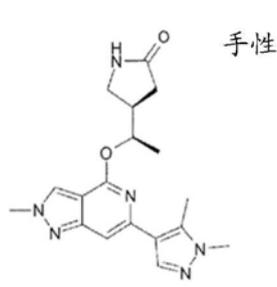
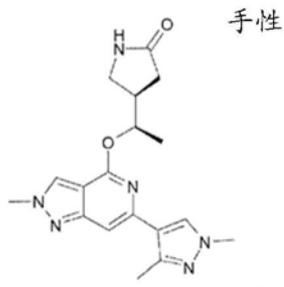
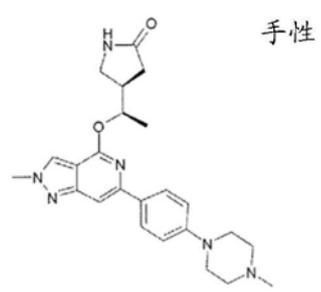
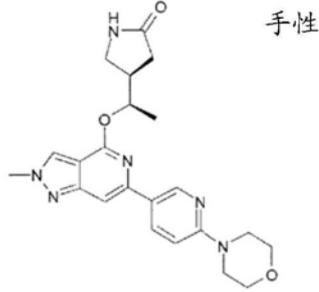
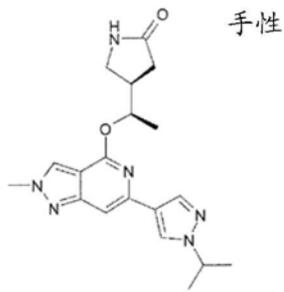
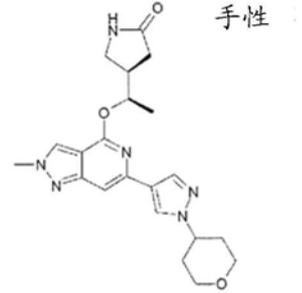
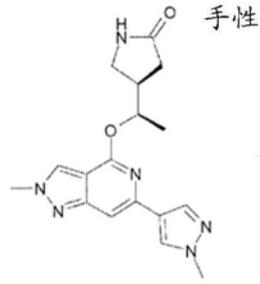
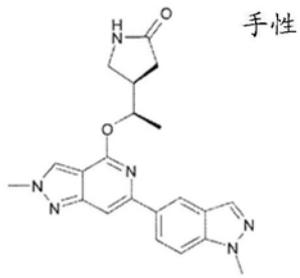
[0150] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0151] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

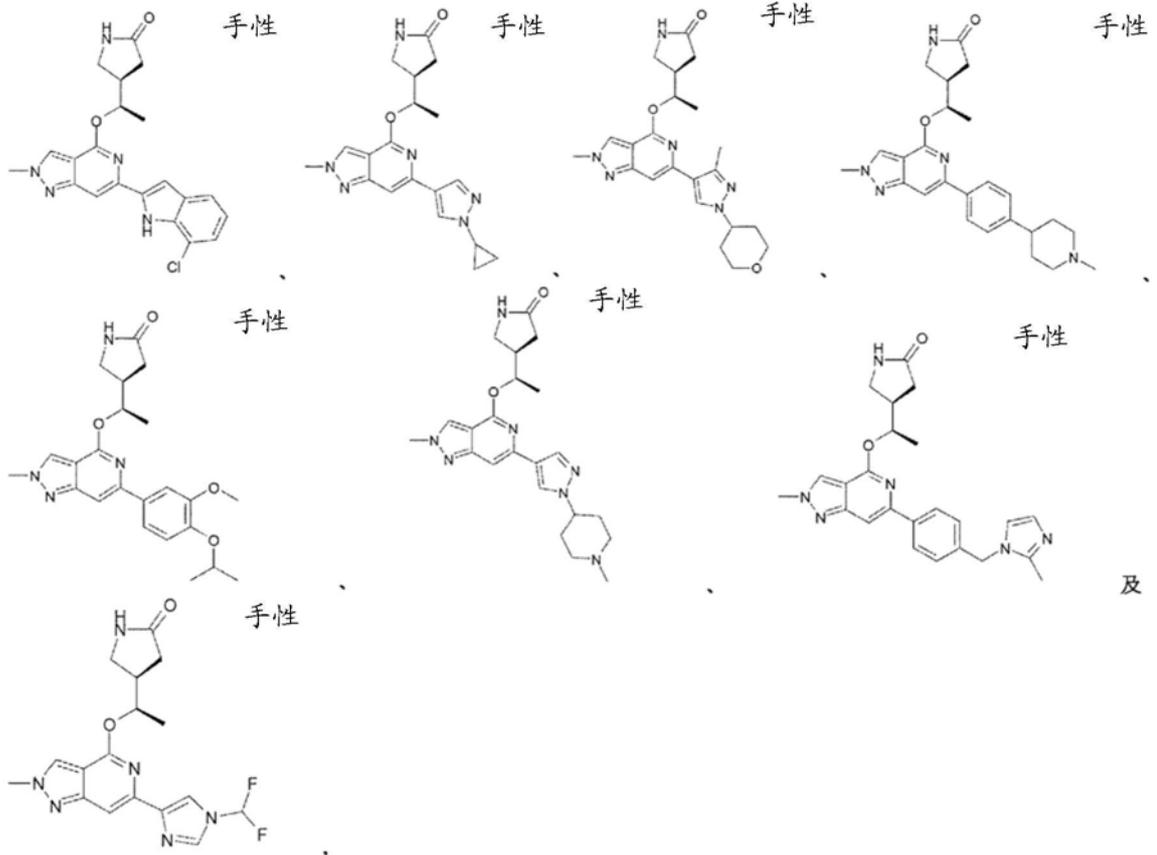
[0152] 在一个尤其优选的实施方式中，本发明涉及前述式1a或式1a'的上述化合物，其选自由以下组成的组：



[0155]



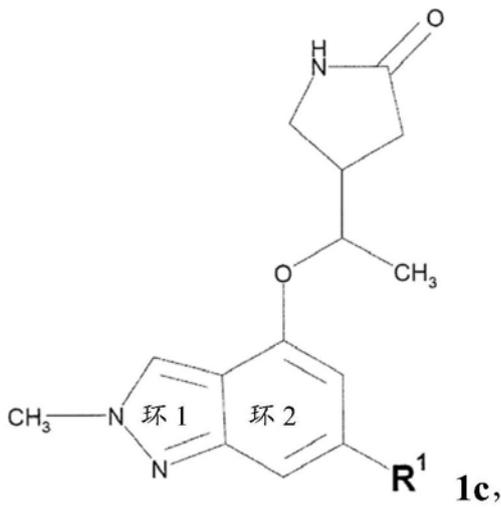
[0156]



[0157] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

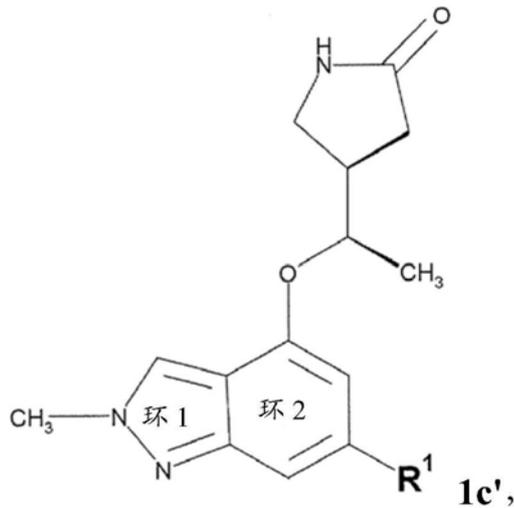
[0158] 在另一个优选实施方式中,本发明涉及式1c化合物

[0159]



[0160] 或式1c'化合物

[0161]



[0162] 其中

[0163] R¹选自由以下组成的组：

[0164] 苯基、Het及杂芳基；

[0165] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0166] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：

[0167] -OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

[0168] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

[0169] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、-NH₂，

[0170] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0171] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0172] 在另一优选实施方式中，本发明涉及上述式1c或式1c'的上述化合物，其中R¹为

[0173] a) 选自由Het及杂芳基组成的组；

[0174] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0175] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：-OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

[0176] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

[0177] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、杂芳基、-NH₂，

[0178] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0179] 或其中R¹为

[0180] b) 苯基，

[0181] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0182] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-(C₁₋₃亚烷基)-杂

芳基、-(C₁₋₃亚烷基)-Het、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基，

[0183] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

[0184] 其中各X选自由卤素、氧代基及-C₁₋₄烷基组成的组，

[0185] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0186] 在另一优选实施方式中，本发明涉及上述式1c或式1c'的上述化合物，其中

[0187] R¹为

[0188] 五元至六元单环杂芳环，其具有1、2或3个彼此间各自独立地选自由N、O及S组成的组的杂原子，

[0189] 或9元至11元双环杂芳环，其具有1、2、3或4个彼此间各自独立地选自由N、O及S组成的组的杂原子，

[0190] 其中此R¹-残基经由C原子或经由N原子连接至分子其余部分且任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0191] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：

[0192] -OH、氧代基、-CN、卤素、-甲基、-乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

[0193] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

[0194] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、-NH₂，

[0195] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0196] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0197] 在另一优选实施方式中，本发明涉及上述式1c或式1c'的上述化合物，其中

[0198] R¹选自由以下组成的组：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑并吡啶基、吲唑基、噻唑基、咪唑并吡啶基及吲哚基，

[0199] 其中此R¹-残基经由C原子或经由N原子连接至分子其余部分且任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0200] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：

[0201] -OH、氧代基、-CN、卤素、-甲基、-乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-丁基、-C₁₋₃卤烷基；三元、四元、五元或六元环烷基；Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

[0202] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

[0203] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、-NH₂，

[0204] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0205] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

[0206] 在另一优选实施方式中，本发明涉及上述式1c或式1c'的上述化合物，其中

[0207] R¹为苯基，

[0208] 其任选进一步经1、2或3个取代基Z取代，

[0209] 其中各Z为选自由以下组成的组的取代基：

[0210] -OH、氧代基、-CN、卤素、-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆卤烷基、三元至七元环烷基、Het、杂芳基、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NHCH₃、-CO-NH₂、-(C₁₋₃亚烷基)-O-(C₁₋₃烷基)、-O-Het，

[0211] 其任选进一步经1、2或3个取代基X取代，

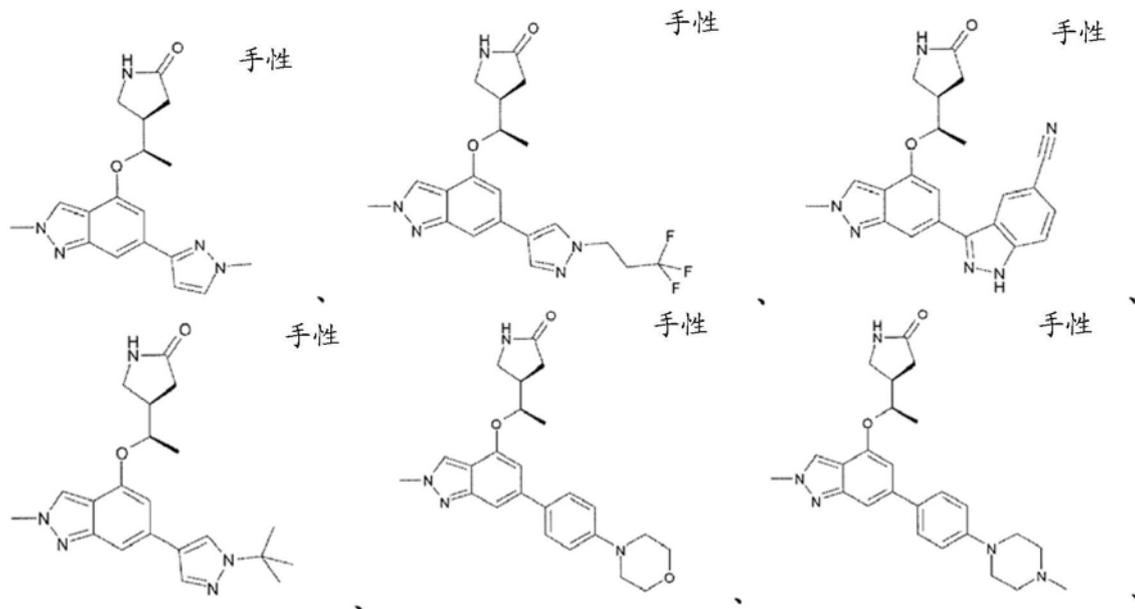
[0212] 其中各X选自由以下组成的组：卤素、氧代基、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤烷基、-O-(C₁₋₄亚烷基)-Het、Het、-NH₂，

[0213] 其中取代基X任选进一步经1、2或3个取代基取代，所述取代基为选自以下的基团：氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基及叔丁基，

[0214] 及上述化合物的药学上可接受的盐。

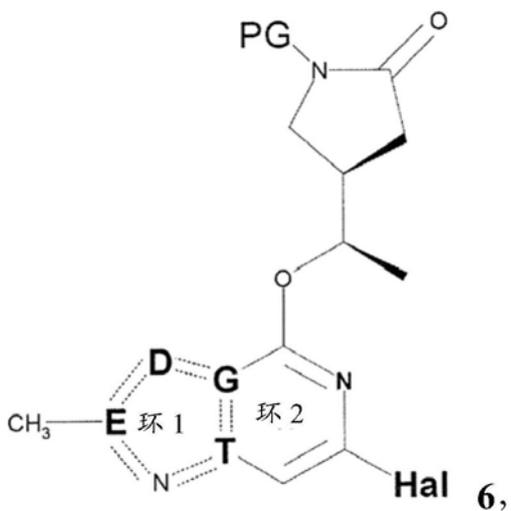
[0215] 在一个尤其优选的实施方式中，本发明涉及前述式1c或式1c'的上述化合物，其选自由以下组成的组：

[0216]

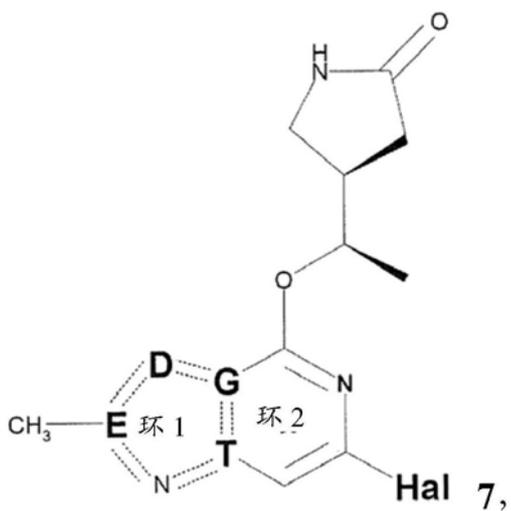


[0219] 在另一方面中,本发明涉及选自由以下组成的组的中间体化合物:

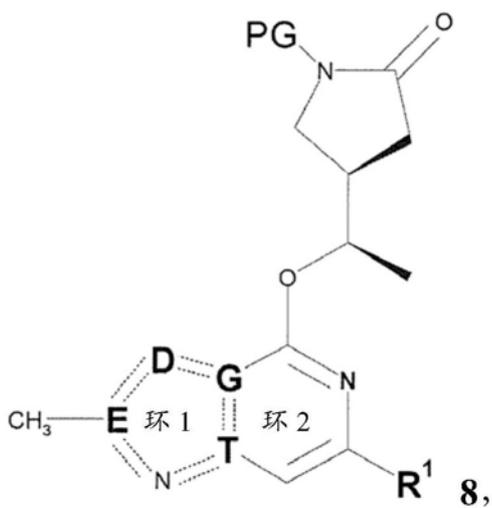
[0220] 式6



[0222] 式7



[0224] 式8



[0226] 及式11

合征 (Sjögren's syndrome)、硬皮病、T细胞淋巴瘤、风疹/血管性水肿、韦格纳氏肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis) 及乳糜泻。

[0237] 在另一优选方面中,本发明涉及式1或1' (或子式1a、1a'、1c、1c') 的上述化合物用于治疗选自以下组成的组的疾病:哮喘、COPD、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征、支气管炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、特发性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、红斑狼疮、狼疮肾炎及过敏性鼻炎。

[0238] 在另一尤其优选的方面中,本发明涉及式1或1' (或子式1a、1a'、1c、1c' 中的任一者) 的上述化合物用于治疗选自以下组成的组的疾病:哮喘、COPD、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、红斑狼疮、狼疮肾炎及类风湿性关节炎。

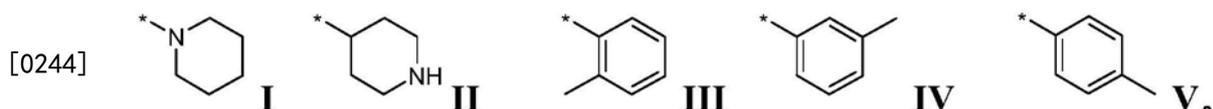
[0239] 在另一优选方面中,本发明涉及医药制剂,其含有一或多种上述式1或1' (或子式1a、1a'、1c、1c' 中的任一者) 化合物及药学上可接受的赋形剂。

[0240] 在另一优选方面中,本发明涉及医药制剂,其含有上述式1或1' (或子式1a、1a'、1c、1c' 中的任一者) 化合物中之一或多种化合物与选自以下组成的组的活性物质的组合:抗胆碱能药、β模拟剂、皮质类固醇、PDE4抑制剂、EGFR抑制剂、LTD4拮抗剂、CCR3抑制剂、iNOS抑制剂、CRTH2拮抗剂、HMG-CoA还原酶抑制剂及非甾体抗炎药。

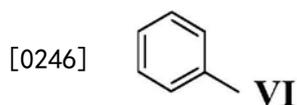
[0241] 3. 所用术语及定义

[0242] 除非另外说明,否则所有取代基彼此间为独立的。举例而言,若多个C₁₋₆烷基为基团上的可能取代基,则在例如三个取代基的情况下,C₁₋₆烷基可彼此独立地表示甲基、正丙基及叔丁基。

[0243] 在本申请案的范畴内,在可能取代基的定义中,这些取代基亦可以结构式形式呈现。取代基结构式中的星号(*) 应理解为与分子其余部分的连接点。此外,位于连接点之后的取代基原子理解为第1号位置的原子。因此,举例而言,基团N-哌啶基(I)、4-哌啶基(II)、2-甲苯基(III)、3-甲苯基(IV) 及4-甲苯基(V) 如下表示:



[0245] 若取代基结构式中无星号(*),则取代基上的各氢原子可移除且由此释放的价数可充当分子其余部分的结合位点。因此,举例而言,VI



[0247] 可表示2-甲苯基、3-甲苯基、4-甲苯基及苯甲基。

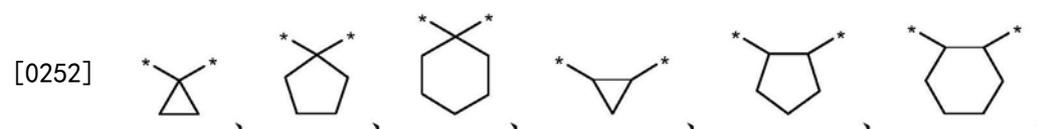
[0248] 在本申请案的范畴内,作为*的替代,X₁亦理解为基团R¹相对于式1结构的连接点且X₂理解为基团R²相对于式1结构的连接点。

[0249] 术语“C₁₋₆烷基”(包括作为其他基团的一部分的那些烷基) 意谓具有1至6个碳原子的分支链及未分支烷基,且术语“C₁₋₃烷基”意谓具有1至3个碳原子的分支链及未分支烷基。“C₁₋₄烷基”因此表示具有1至4个碳原子的分支链及未分支烷基。优选为具有1至4个碳原子的烷基。这些烷基的实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或己基。上述基团任选亦可使用缩写Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-

Bu、t-Bu等。除非另外说明，否则定义丙基、丁基、戊基及己基包括所述基团的所有可能异构体形式。因此，举例而言，丙基包括正丙基及异丙基，丁基包括异丁基、仲丁基及叔丁基等。

[0250] 术语“C₁₋₆亚烷基”（包括作为其他基团的一部分的那些亚烷基）意谓具有1至6个碳原子的分支链及未分支亚烷基，且术语“C₁₋₄亚烷基”意谓具有1至4个碳原子的分支链及未分支亚烷基。优选为具有1至4个碳原子的亚烷基。这些亚烷基的实施例为亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基、亚丁基、1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、亚戊基、1,1-二甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、1,3-二甲基亚丙基或亚己基。除非另外说明，定义亚丙基、亚丁基、亚戊基及亚己基包括具有相同碳数目的所述基团的所有可能异构体形式。因此，举例而言，丙基亦包括1-甲基亚乙基且亚丁基包括1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基。

[0251] 若碳链经与亚烷基链的一或两个碳原子一起形成具有3、5或6个碳原子的碳环的基团取代，则其尤其包括以下环实施例：



[0253] 术语“C₂₋₆烯基”（包括作为其他基团的一部分的那些烯基）意谓具有2至6个碳原子的分支链及未分支烯基，且术语“C₂₋₄烯基”意谓具有2至4个碳原子的分支链及未分支烯基，限制条件为其具有至少一个双键。优选为具有2至4个碳原子的烯基。实例包括：乙烯基（ethenyl或vinyl）、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基。除非另外说明，否则定义丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基包括所述基团的所有可能异构体形式。因此，举例而言，丙烯基包括1-丙烯基及2-丙烯基，丁烯基包括1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基等。

[0254] 术语“C₂₋₆亚烯基”（包括作为其他基团的一部分的那些亚烯基）意谓具有2至6个碳原子的分支链及未分支亚烯基，且术语“C₂₋₄亚烯基”意谓具有2至4个碳原子的分支链及未分支亚烯基。优选为具有2至4个碳原子的亚烯基。这些亚烯基的实施例为亚乙烯基、亚丙烯基、1-甲基亚乙烯基、亚丁烯基、1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基、亚戊烯基、1,1-二甲基亚丙烯基、2,2-二甲基亚丙烯基、1,2-二甲基亚丙烯基、1,3-二甲基亚丙烯基或亚己烯基。除非另外说明，定义亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基及亚己烯基包括具有相同碳数目的所述基团的所有可能异构体形式。因此，举例而言，丙烯基亦包括1-甲基亚乙烯基且亚丁烯基包括1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基。

[0255] 术语“芳基”（包括作为其他基团的一部分的那些基团）意谓具有6或10个碳原子的芳族环系统。实例包括：苯基或萘基，优选芳基为苯基。除非另有说明，否则芳族基团可经一或多个选自以下的基团取代：甲基、乙基、异丙基、叔丁基、羟基、氟、氯、溴及碘。

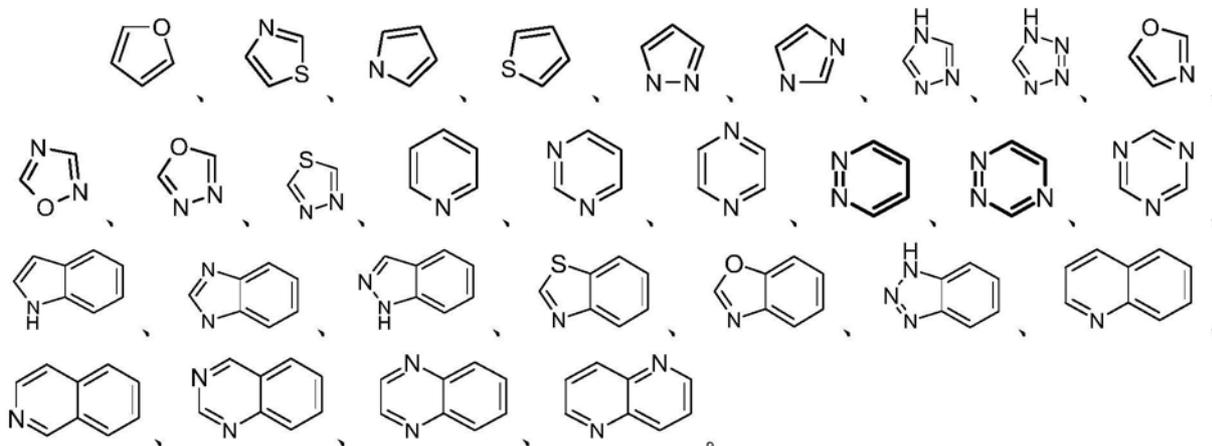
[0256] 术语“芳基-C₁₋₆亚烷基”（包括作为其他基团的一部分的那些基团）意谓具有1至6个碳原子的分支链及未分支亚烷基经具有6或10个碳原子的芳族环系统取代。实例包括：苯甲基、1-苯基乙基或2-苯基乙基，或1-萘基乙基或2-萘基乙基。除非另有说明，否则芳族基团可经一或多个选自以下的基团取代：甲基、乙基、异丙基、叔丁基、羟基、氟、氯、溴及碘。

[0257] 术语“杂芳基-C₁₋₆亚烷基”（包括作为其他基团的一部分的那些基团），亦意谓具有1至6个碳原子的分支链及未分支亚烷基经杂芳基取代，即使其已包括在“芳基-C₁₋₆亚烷基”

下。

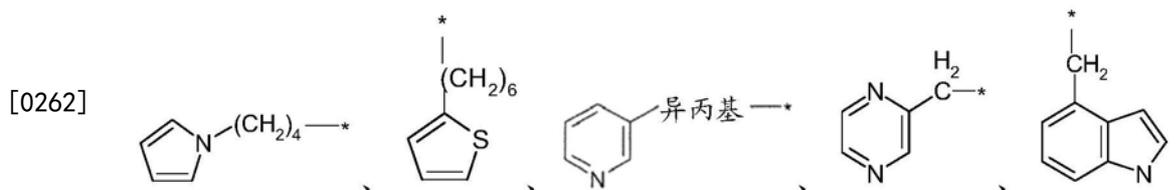
[0258] 若未另外特别定义,则此类杂芳基包括五元或六元杂环芳族基团或五元至十元双环杂芳基环,其可含有一个、两个、三个或四个选自氧、硫及氮的杂原子,且含有相应数量的共轭双键以便形成芳族系统。以下为五元或六元杂环芳族基团或双环杂芳基环的实施例:

[0259]



[0260] 除非另有说明,这些杂芳基可经一或多个选自以下的基团取代:甲基、乙基、异丙基、叔丁基、羟基、氟、氯、溴及碘。

[0261] 以下为杂芳基-C₁₋₆亚烷基的实施例:



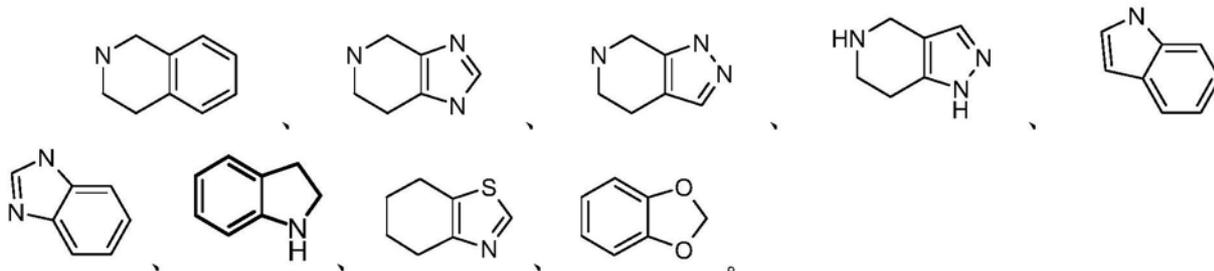
[0263] 术语“C₁₋₆卤烷基”(包括作为其他基团的一部分的那些基团)意谓具有1至6个碳原子的分支链及未分支烷基经一或多个卤素原子取代。术语“C₁₋₄烷基”意谓具有1至4个碳原子的分支链及未分支烷基经一或多个卤素原子取代。优选为具有1至4个碳原子的烷基。实例包括:CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃。

[0264] 若未另外特别定义,则术语“C₃₋₇环烷基”(包括作为其他基团的一部分的基团)意谓具有3至7个碳原子的环烷基。实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。除非另有说明,否则环烷基可经一或多种选自以下的基团取代:甲基、乙基、异丙基、叔丁基、羟基、氟、氯、溴及碘。

[0265] 若未另外特别定义,则术语“C₃₋₁₀环烷基”亦意谓具有3至7个碳原子的单环烷基且亦意谓具有7至10个碳原子的双环烷基,或经至少一个C₁₋₃碳桥桥接的单环烷基。

[0266] 除非另有说明,否则术语“杂环(heterocyclic rings或heterocycle)”意谓可含有1、2或3个选自氧、硫及氮的杂原子的五元、六元或七元饱和、部分饱和或不饱和杂环,同时环可经由碳原子或经由氮原子(若存在一者)连接至分子。尽管被术语“杂环(heterocyclic rings或heterocycles)”包括在内,但术语“饱和杂环”指五元、六元或七元饱和环。实例包括:

[0283]



[0284] 本发明范畴内的“卤素”表示氟、氯、溴或碘。除非有相反说明，否则氟、氯及溴视为优选卤素。

[0285] 通式1或1'化合物可具有酸基团，主要为羧基，及/或碱性基团，例如氨基官能基。通式1或1'化合物因此可以尤其如下形式存在：内盐；与药学上可使用的无机酸（例如盐酸、硫酸、磷酸、磺酸）或有机酸（例如马来酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸或乙酸）所形成的盐；或与药学上可使用的碱（例如碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐、氢氧化锌或氢氧化铵，或有机胺，例如二乙胺、三乙胺、三乙醇胺）所形成的盐。

[0286] 如先前所提及，式1或1'化合物可转化成其盐，特别是，转化成其生理学上及药理学上可接受的盐用于医药用途。一方面，这些盐可以式1化合物与无机或有机酸所形成的生理学上及药理学上可接受的酸加成盐形式存在。另一方面，当R为氢时，式1或1'化合物可通过与无机碱反应而转化成生理学上及药理学上可接受的盐，其以碱金属或碱土金属阳离子作为相对离子。酸加成盐可例如使用盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸制备。亦可使用上述酸的混合物。为制备其中R表示氢的式1或1'化合物的碱金属盐及碱土金属盐，优选使用碱金属及碱土金属氢氧化物及氢化物，优选为碱金属（尤其钠及钾）的氢氧化物及氢化物，而氢氧化钠及氢氧化钾是尤其优选的。

[0287] 通式1或1'化合物可任选转化成其盐，特别是，转化成其药理学上可接受的酸加成盐用于医药用途。适用于此目的的酸实例包括琥珀酸、氢溴酸、乙酸、富马酸、马来酸、甲磺酸、乳酸、磷酸、盐酸、硫酸、酒石酸或柠檬酸。亦可使用上述酸的混合物。

[0288] 本发明涉及所述式1化合物，其任选呈个别光学异构体、个别对映异构体或外消旋物的混合物形式；呈互变异构体形式；以及呈游离碱或与药理学上可接受的酸所形成的相应酸加成盐形式，例如与氢卤酸（例如氢氯酸或氢溴酸）或有机酸（例如草酸、富马酸、二乙醇酸或甲磺酸）形成的酸加成盐。

[0289] 本发明的式1、1a及1c化合物可任选以外消旋物形式存在，但亦可以纯对映异构体形式获得，亦即(R)或(S)形式。优选为具有式1'的特定立体化学形式的化合物，特别是，具有式1a'及1c'之一的特定立体化学形式的化合物。

[0290] 本发明涉及所述化合物，其任选呈个别光学异构体、非对映异构体、非对映异构体混合物、个别对映异构体或外消旋物的混合物形式；呈互变异构体形式；以及呈游离碱或与药理学上可接受的酸所形成的相应酸加成盐形式，例如与氢卤酸（例如氢氯酸或氢溴酸）或有机酸（例如草酸、富马酸、二乙醇酸或甲磺酸）形成的酸加成盐。

[0291] 本发明涉及式1或1'的相应化合物，呈其药理学上可接受的盐形式。式1或1'化合物的这些药理学上可接受的盐亦可以其相应水合物（例如一水合物、二水合物等）以及以其相应溶剂合物形式存在。

[0292] 出于本发明的目的,式1或1'化合物的水合物意谓式1或1'化合物的含有结晶水的结晶盐。

[0293] 出于本发明的目的,式1或1'化合物的溶剂合物意谓式1或1'化合物的结晶盐,其在晶格中含有溶剂分子(例如乙醇、甲醇等)。

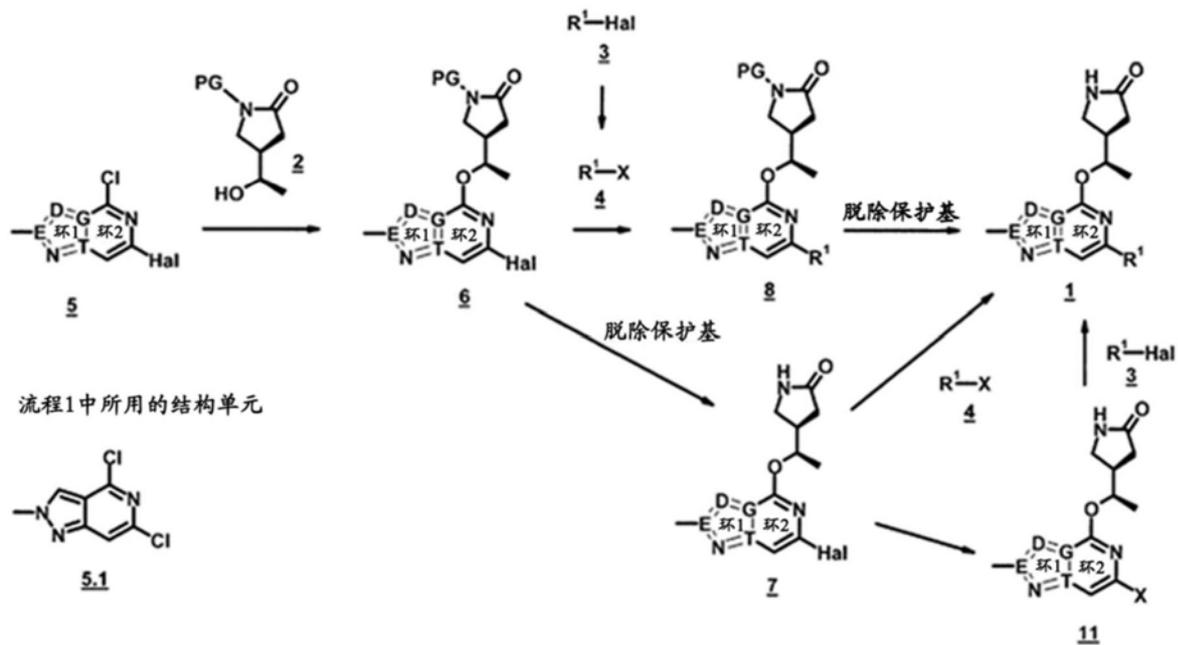
[0294] 熟练技术人员熟悉获得水合物及溶剂合物的标准方法(例如自相应溶剂或自水中再结晶)。

[0295] 4. 制备方法

[0296] 本发明的实施例为如流程1、2或3中所示制备。

[0297] 流程1

[0298]



[0299] D为CH,

[0300] G为C或N

[0301] T为C

[0302] E为C或N, 优选为N

[0303] Hal为Br或Cl

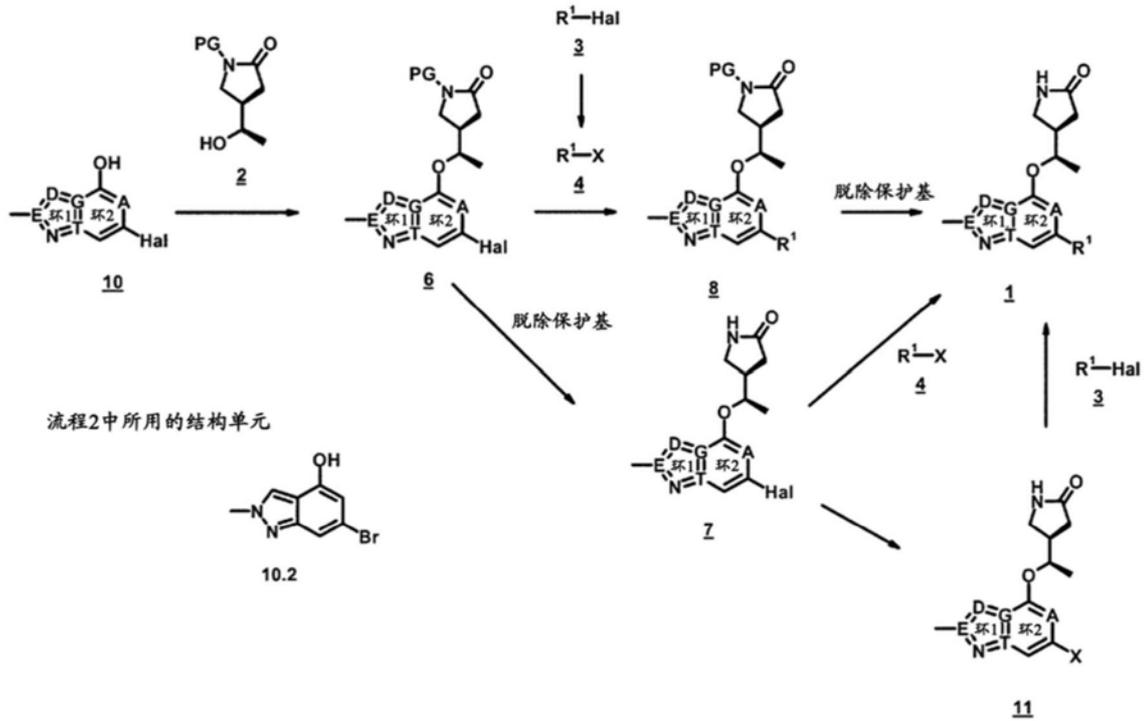
[0304] X为-B(OH)₂、-硼酸频哪醇酯、-三氟硼酸酯或-SnBu₃

[0305] PG为保护基(例如苯甲基、1-苯基乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基)

[0306] 且R¹如上文中所定义。

[0307] 流程2

[0308]



[0309] D为CH,

[0310] G为C或N

[0311] T为C

[0312] E为C或N, 优选为N

[0313] A为CH或N

[0314] Hal为Br或Cl

[0315] X为-B(OH)2、-硼酸频哪醇酯、-三氟硼酸酯或-SnBu₃

[0316] PG为保护基(例如苯甲基、1-苯基乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基)

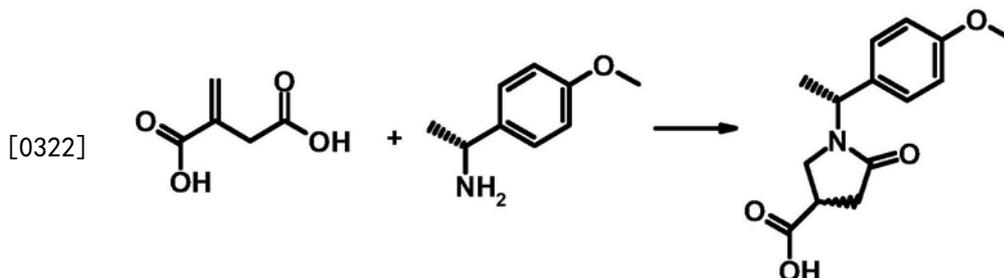
[0317] 且R¹如上文中所定义。

[0318] 4.1. 式2、3、4、5及10的起始物质

[0319] 4.1.1. 依据流程1及流程2合成内酰胺2

[0320] 合成(R)-4-[(R)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮
 2.1用于实施例1至3、7至13、17、50至84及合成(R)-4-[(S)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮
 2.2用于实施例4至6、14至16、18至49。

[0321] 步骤1: 合成(1'R, 3R/S)-1-(1'-(4-甲氧基苯乙基)-5-氧代基-3-吡咯烷甲酸(非对映异构体混合物)

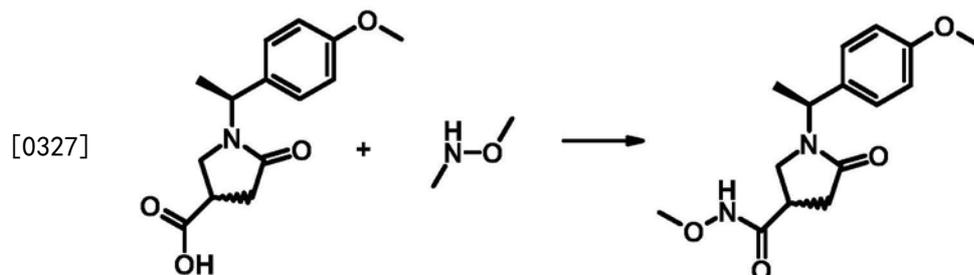


[0323] 将100g (R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙胺及95g伊康酸(itaconic acid)于0.5L1-甲基-2-吡咯烷酮中的悬浮液加热至80℃维持1小时。溶液在120℃再搅拌4小时。将反应混合物冷却至25℃且倾入1.5L去矿物质水中。过滤沉淀物,用去矿物质水洗涤且在50℃干燥。

[0324] 产量:195g(定量产量)固体,呈非对映异构体的混合物形式

[0325] 分析(方法G): R_t :2.6min及2.7min, $(M+H)^+$:264

[0326] 步骤2:合成(R/S)-N-甲氧基-5-氧代基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-3-甲酰胺,其呈非对映异构体的混合物形式

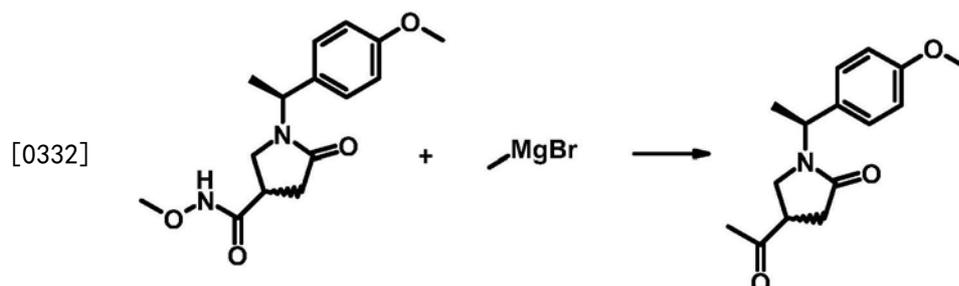


[0328] 在20℃,将260g 1,1'-羰基二咪唑(CDI)添加至285g (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-甲氧基苯乙基)-5-氧代基-3-吡咯烷甲酸(非对映异构体的混合物)于1.4L 2-甲基四氢呋喃中的溶液中。在20℃搅拌悬浮液80分钟。添加235mL乙基二异丙胺(DIPEA)及130g N,0-二甲基羟胺盐酸盐。将悬浮液在20℃搅拌3小时。在冷却下,添加850mL 4M盐酸。分离有机相且用500mL 1N盐酸洗涤两次。水相用500mL乙酸乙酯再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥。过滤之后,在减压下蒸发溶剂。

[0329] 产量:271g(理论值的82%)呈油状的(R/S)-N-甲氧基-5-氧代基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-3-甲酰胺(非对映异构体的混合物)。

[0330] 分析(方法H): R_t :11.1min(41面积%)及13.8min(59面积%), $(M+H)^+$:307

[0331] 步骤3:合成(R/S)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮,其呈非对映异构体的混合物形式

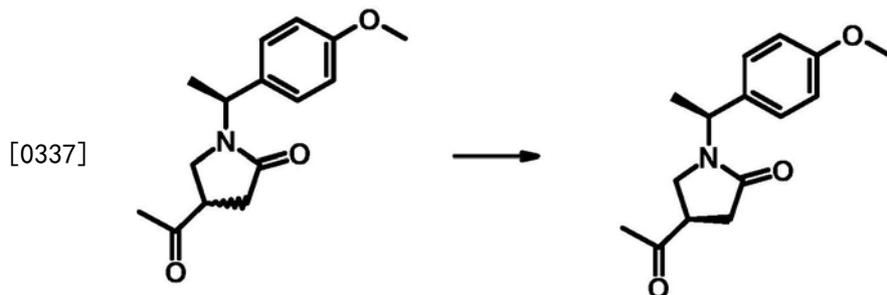


[0333] 将530mL溴化甲基镁于乙醚中的3M溶液缓慢添加至271g (R/S)-N-甲氧基-5-氧代基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-3-甲酰胺(非对映异构体的混合物)于1.4L 2-甲基四氢呋喃中的冷却溶液中,使得温度保持在0℃下。添加完之后,使温度在0℃保持75分钟,接着温热至20℃。将悬浮液在20℃搅拌16小时。在冷却下,添加650mL 4M盐酸。分离有机相且用500mL饱和碳酸钠溶液及500mL饱和盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥。过滤之后,在减压下蒸发溶剂。

[0334] 产量:188g(理论值的81%)呈油状的(R/S)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮(非对映异构体的混合物)。

[0335] 分析(方法H): R_t :7.4min及9.6min, (M+H)⁺:262

[0336] 步骤4: (R)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮在碱诱导性差向异构条件下结晶



[0338] 在25℃,将103g非对映异构体混合物(R/S)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮溶解于155mL 1-丁醇中。添加18mL氢氧化苯甲基三甲基铵(于甲醇中的40%溶液)。在25℃搅拌溶液30分钟。将溶液冷却至0℃。开始沉淀。将悬浮液在0℃搅拌15分钟。缓慢添加100mL正庚烷且悬浮液在0℃搅拌30分钟。重复添加每份100mL正庚烷4次,随后在0℃搅拌悬浮液30分钟。分离沉淀物,用正庚烷洗涤且在50℃干燥。

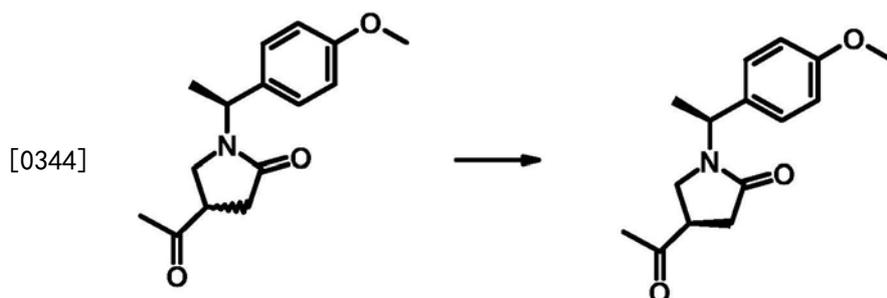
[0339] 产量:77.1g米色固体(理论值的75%),其具有约95:5的非对映异构体纯度(方法H)。

[0340] 为了进一步纯化,在40℃(温度<50℃)将粗产物溶解于310mL 2-甲基-2-丁醇中。将溶液缓慢冷却至0℃。开始沉淀。在0℃,添加385mL正庚烷且搅拌悬浮液1小时。过滤沉淀物,用正庚烷洗涤且在50℃干燥。

[0341] 产量:68.7g(理论值的67%)无色固体,其具有>99:1的非对映异构体纯度。

[0342] 分析(方法H): R_t :6.8min, (M+H)⁺:262

[0343] 步骤4: (R)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮在碱诱导性差向异构条件下结晶

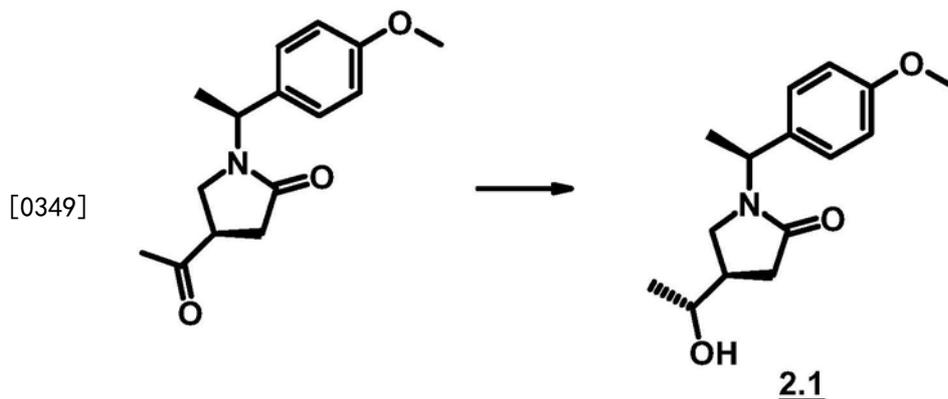


[0345] 在25℃,将13.2g非对映异构体混合物(R/S)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮溶解于18mL 1-丁醇中。将溶液冷却至3℃且用100mg (R)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮处理。所得混合物在3℃搅拌15分钟;此时,添加2.3mL氢氧化苯甲基三甲基铵(于甲醇中的40%溶液)。在3℃搅拌溶液30分钟。在0至3℃,历经1小时缓慢添加64mL正庚烷且在0℃搅拌悬浮液60分钟。分离沉淀物,用正庚烷洗涤且在30℃干燥。

[0346] 产量:10.6g米色固体(理论值的80%),其具有约98:2的非对映异构体纯度(方法H)。

[0347] 分析(方法H): R_t :6.8min, (M+H)⁺:262

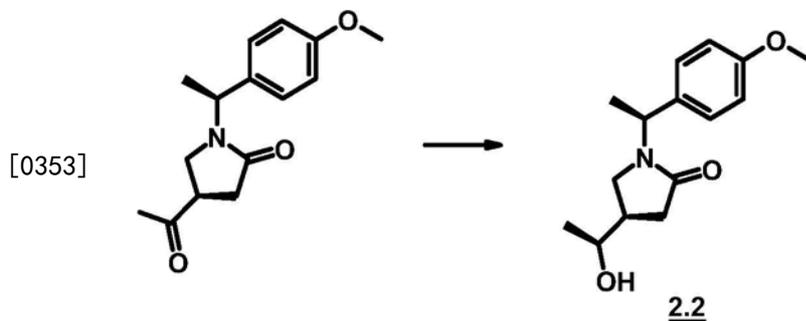
[0348] 步骤5:合成(R)-4-[(R)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮2.1



[0350] 将94.6mg二氯(五甲基环戊二烯基)-铱(III)二聚物及105mg(S,S)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基亚乙二胺[(R,R)-TsDPEN]溶解于20mL乙腈中且随后在25℃加入50g(R)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮及65g甲酸钠于500mL水中的浆液中。将浆液加热至60℃且在此温度下搅拌,同时用氮气鼓泡3小时。反应物在60℃用500mL乙酸异丙酯稀释且随后冷却至环境温度。分离各层且有机部分用300mL水洗涤两次。将有机部分浓缩为油状固体。残余物质自乙酸乙酯及己烷中结晶3次,随后在真空烘箱中、在30℃使用氮气流干燥。

[0351] 25.4g米色固体,其具有>99:1的非对映异构体纯度

[0352] 步骤5:合成(R)-4-[(S)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮2.2

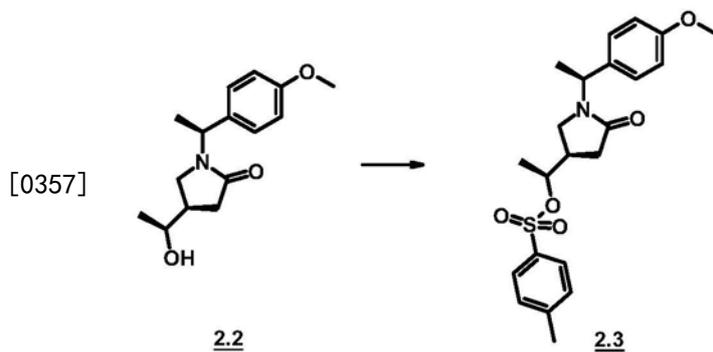


[0354] 将9.46mg二氯(五甲基环戊二烯基)-铱(III)二聚物及10.52mg(R,R)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基亚乙二胺[(R,R)-TsDPEN]溶解于1mL乙腈中且随后在25℃加入5g(R)-4-乙酰基-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮及6.5g甲酸钠于50mL水中的浆液中。将浆液加热至60℃且在此温度下搅拌,同时用氮气鼓泡3小时。反应物在60℃用50mL乙酸异丙酯稀释且随后冷却至环境温度。分离各层且有机部分用20mL水洗涤。将有机部分浓缩为油状物。在回流下,将油状物溶解于8mL乙酸异丙酯中。将溶液冷却至环境温度,由此发生结晶。混合物在环境温度下用10mL庚烷逐滴稀释。搅拌混合物30分钟。通过过滤来收集固体,用20体积%乙酸异丙酯于庚烷中的溶液洗涤且在真空烘箱中、在55℃经氮气流干燥。得到3.82g米色固体,其具有99:1的非对映异构体纯度。

[0355] 分析(方法I): R_t :12.9min, (M+H)⁺:264

[0356] 合成4-甲基苯磺酸[(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-氧代基-

吡咯烷-3-基]乙基]酯2.3



[0358] 向20.0g (R)-4-[(S)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮2.2、21.67g对甲苯磺酰氯及0.92g N,N-二甲基吡啶-4-胺的混合物中添加42mL吡啶及42mL二氯甲烷(DCM)。所得混合物在34℃、在氩气氛围下搅拌18小时。反应混合物用乙酸异丙酯稀释且用水及2M盐酸洗涤。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。将残余物溶解于乙酸异丙酯及正庚烷中。滤出沉淀物,用正庚烷/乙酸异丙酯洗涤且干燥,产生19.83g呈固体状的[(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-氧代基-吡咯烷-3-基]乙基]4-甲基苯磺酸酯2.3。

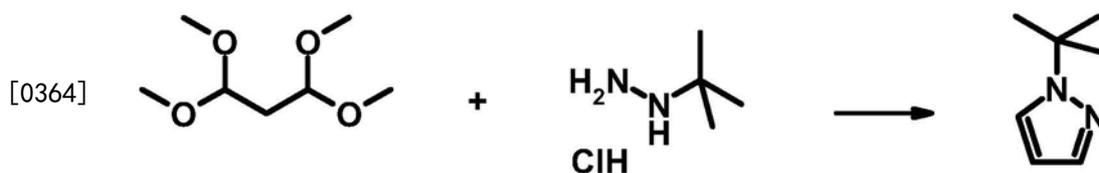
[0359] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.680\text{min}$ (方法J), $M+H=418$

[0360] 4.1.2.合成具有式4的硼酸、硼酸酯、 BF_3 硼酸盐及锡烷

[0361] 4.1.2.1.合成 $\text{R}^1\text{-Ha1}$ 3

[0362] 合成4-溴-1-叔丁基-吡啶3.1,用于实施例2、18

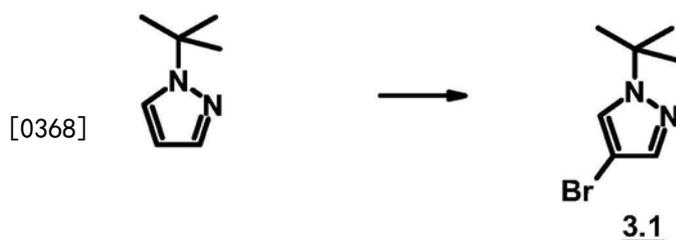
[0363] 步骤1:合成1-叔丁基-吡啶



[0365] 在低于50℃下,向34.48g 1,1,3,3-四甲氧基-丙烷与26.20g叔丁基胺盐酸盐于230mL乙醇中的经搅拌混合物中逐滴添加40.0mL浓盐酸,接着在回流下搅拌混合物2小时。用水稀释反应混合物。溶剂通过蒸馏几乎移除且含水残余物用乙醚萃取。合并的水相用10N氢氧化钠溶液碱化且用乙醚萃取。合并的有机相用饱和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,产生21.90g呈油状的1-叔丁基-吡啶。

[0366] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.412\text{min}$ (方法A), $M+H=125$

[0367] 步骤2:合成4-溴-1-叔丁基-吡啶



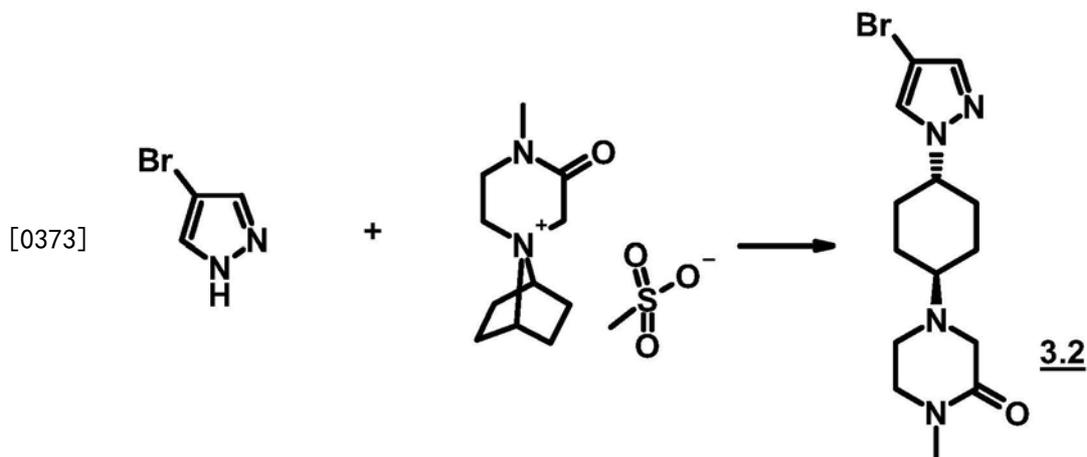
[0369] 在0与10℃之间,向21.9g 1-叔丁基-吡啶于150mL DCM中的混合物中逐份添加31.5g N-溴琥珀酰亚胺。所得混合物搅拌30分钟。允许反应混合物达到环境温度。滤出沉淀

物且用DCM洗涤。合并的有机萃取物用水及饱和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩,产生34.0g呈油状的4-溴-1-叔丁基-吡唑。

[0370] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.35\text{min}$ (方法B), $M+H=203/205$

[0371] 合成反式4-[4-(4-溴-吡唑-1-基)-环己基]-1-甲基-哌嗪-2-酮3.2,用于实施例12

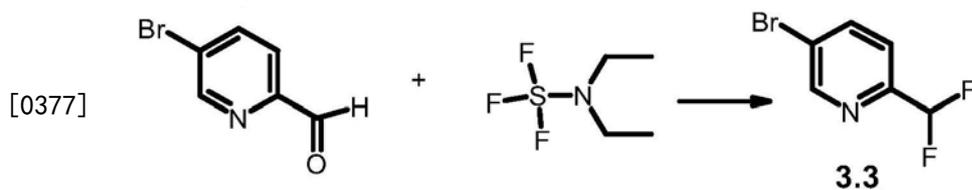
[0372] 起始物质1-螺[7-氮¹双环并[2,2,1]庚烷-7,4'-[1'-甲基-2'-氧代基-4'-哌嗪²甲烷-磺酸盐]如W02011092128中所述获得。



[0374] 向506mg 4-溴吡唑于7.5mL二甲基乙酰胺(DMA)中的溶液中添加91mg氢化钠(NaH)。所得混合物在室温下搅拌10分钟,随后添加1.0g 1-螺[7-氮¹双环并[2,2,1]庚烷-7,4'-[1'-甲基-2'-氧代基-4'-哌嗪²甲烷-磺酸盐]且混合物在100℃搅拌40分钟。再添加70mg NaH且反应混合物在120℃搅拌40分钟。通过蒸馏去除溶剂且将残余物溶解于MeOH中且通过反相HPLC(XbridgeC18,乙腈/水、氨)纯化,冻干之后,产生850mg呈固体状的反式4-[4-(4-溴-吡唑-1-基)-环己基]-1-甲基-哌嗪-2-酮。

[0375] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.45\text{min}$ (方法C), $M+H=341/343$

[0376] 合成5-溴-2-(二氟甲基)吡啶3.3,用于实施例51



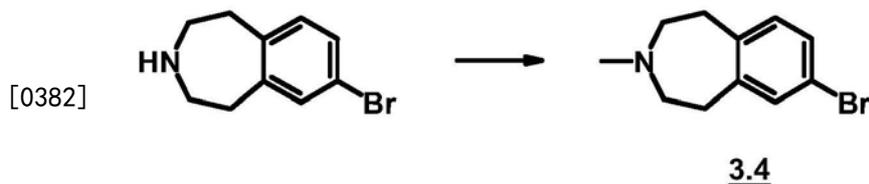
[0378] 将1g 5-溴吡啶-2-甲醛于50mL DCM中的溶液冷却至-70℃,接着历经20分钟逐滴添加1.55mL二乙基氨基三氟化硫。悬浮液在室温下搅拌30分钟,接着在0℃添加10mL水,随后缓慢添加20mL饱和NaHCO₃(气体形成)。分离各相且添加2mL 4M HCl的二噁烷溶液至有机相中,真空浓缩,得到1.06g呈黄色固体状的产物。

[0379] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.72\text{min}$ (方法D), $M+H=208/210$ 。

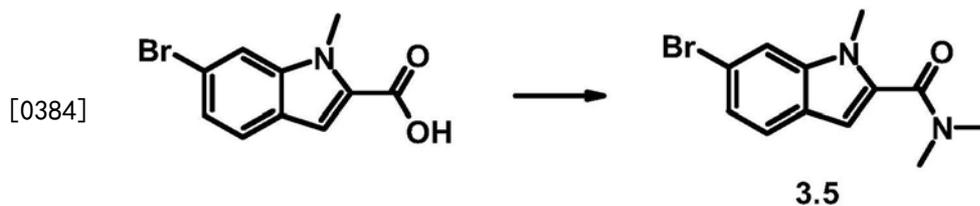
[0380] 合成7-溴-3-甲基-1,2,4,5-四氢-3-苯并氮杂³3.4,用于实施例55

[0381] 7-溴-3-甲基-1,2,4,5-四氢-3-苯并氮杂³可如以下文献中所述获得:Shah, Unmesh;Lankin,Claire M.;Boyle,Craig D.;Chackalamannil,Samuel;Greenlee,William

J.;Neustadt,Bernard R.;Cohen-Williams,Mary E.;Higgins,Guy A.;Ng,Kwokei;Varty, Geoffrey B.;Zhang,Hongtao;Lachowicz,Jean E.Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2008,18,4204-4209.



[0383] 合成6-溴-N,N,1-三甲基-吡啶-2-甲酰胺3.5,用于实施例56

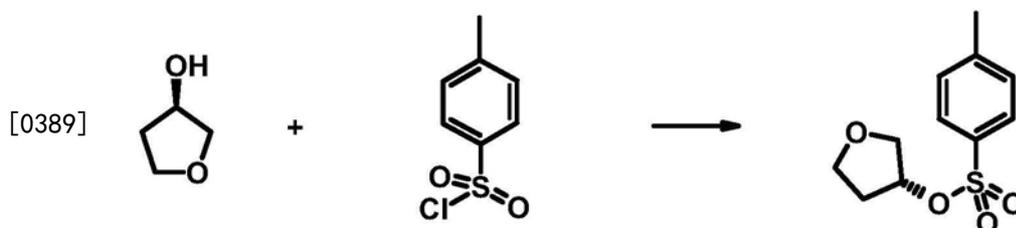


[0385] 0.68g 6-溴-1-甲基-吡啶-2-甲酸、1.1g 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-脒六氟磷酸盐(HATU)与0.55mL三乙胺于2mL N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)及3mL四氢呋喃(THF)中的混合物在室温下搅拌2小时,随后添加4.0mL 2M二甲胺的THF溶液。在室温下搅拌反应混合物30分钟。反应混合物用DCM稀释且用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。真空浓缩合并的有机相。粗物质通过快速色谱(DCM→DCM:甲醇90:10)纯化,产生0.66g呈油状的6-溴-N,N,1-三甲基-吡啶-2-甲酰胺3.5。

[0386] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.85\text{min}$ (方法E), $M+H=281/283$

[0387] 合成4-溴-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶3.6,用于实施例70

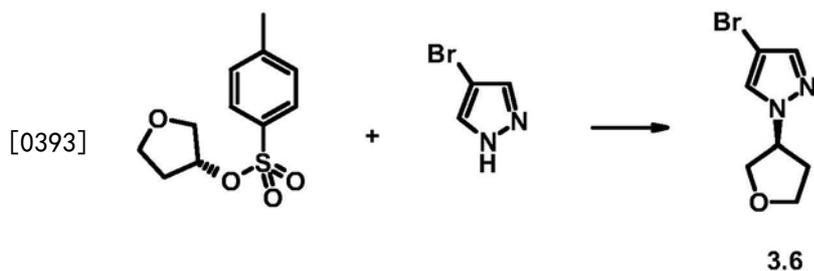
[0388] 步骤1:合成4-甲基苯磺酸[(3R)-四氢呋喃-3-基]酯



[0390] 向25.43g(R)-四氢呋喃-3-醇于60mL吡啶及250mL DCM中的溶液中添加73.0g 4-甲基-苯磺酰氯,随后添加1.0g N,N-二甲基吡啶-4-脒。在室温下搅拌反应混合物隔夜。反应混合物用DCM稀释且用2M盐酸及水萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。粗物质通过快速色谱(DCM→DCM:甲醇95:5)纯化,产生59.46g呈油状的[(3R)-四氢呋喃-3-基]4-甲基苯磺酸酯。

[0391] 分析:MS: $M+H=243$

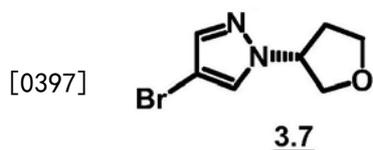
[0392] 步骤2:合成4-溴-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡啶3.6



[0394] 650mg 4-甲基苯磺酸[(3R)-四氢呋喃-3-基]酯、400mg 4-溴-1H-吡唑及1.40g碳酸铯于10mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的混合物在65℃搅拌6小时。再添加20mg 4-溴-1H-吡唑且反应混合物在65℃搅拌隔夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释且用盐水洗涤。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。粗物质通过快速色谱(环己烷/乙酸乙酯9:1→1:1)纯化,产生476mg呈固体状的4-溴-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑3.6。

[0395] 分析:MS:M+H=217/219

[0396] 合成4-溴-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]吡唑3.7,用于实施例74

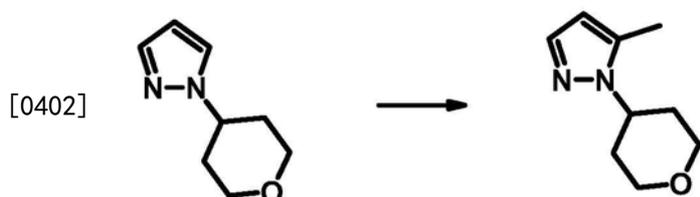


[0398] 此中间体为根据4-溴-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]吡唑3.6的制备、由(S)-四氢呋喃-3-醇以两个步骤制备。

[0399] 分析:MS:M+H=217/219

[0400] 合成4-溴-5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑3.8,用于实施例79

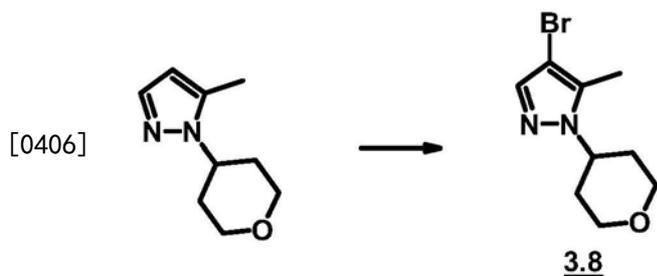
[0401] 步骤1:合成5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑



[0403] 在-50℃、在氩气氛围下向2.26g 1-四氢吡喃-4-基吡唑于20mL THF中的经搅拌混合物中逐滴添加11.14mL 1.6M N-丁基锂的己烷溶液。混合物在-20℃至-15℃搅拌1.5小时,随后逐滴添加1.11mL碘甲烷。所得混合物在-20℃至-15℃搅拌1.5小时。逐滴添加10mL水且允许混合物达到环境温度。反应混合物用水稀释,接着用乙酸乙酯萃取。合并的有机相经硫酸镁脱水,过滤且真空浓缩。通过反相HPLC(碱性)纯化残余物,冻干之后,产生1.51g呈固体状的5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑。

[0404] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.61\text{min}$ (方法F),M+H=167

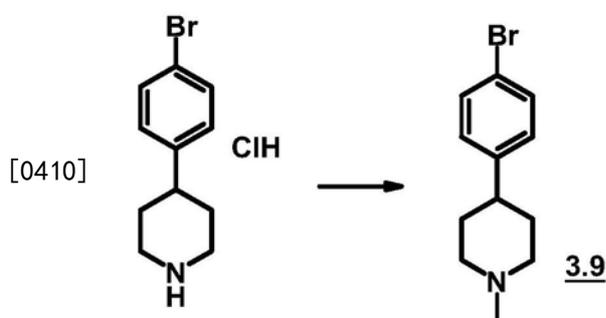
[0405] 步骤2:合成4-溴-5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑3.8



[0407] 在10℃与20℃之间,向1.0g 5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑于20mL THF及20mL乙酸乙酯中的混合物中逐份添加1.09g溴代琥珀酰亚胺。反应混合物在室温下搅拌30分钟,接着用饱和碳酸钾水溶液淬灭。蒸发溶剂且通过反相HPLC(碱性)纯化残余物,冻干之后,产生1.20g呈固体状的4-溴-5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑3.8。

[0408] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.65\text{min}$ (方法F), $M+H=245/247$

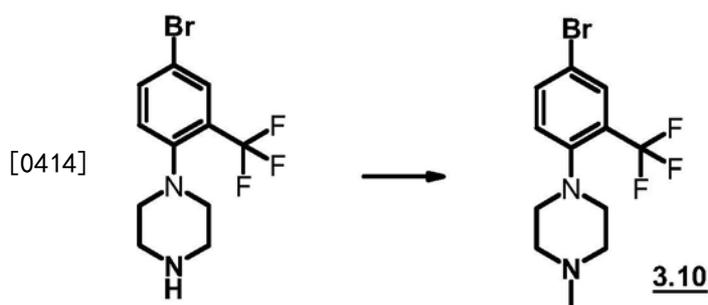
[0409] 合成4-(4-溴苯基)-1-甲基-哌啶3.9,用于实施例80



[0411] 向100mg 4-(4-溴苯基)-哌啶盐酸盐及100mg乙酸钠于3mL DCM及0.5mL甲醇中的混合物中添加50μL甲醛(37%水溶液)。所得混合物在室温下搅拌10分钟,随后添加155mg三乙酰氧基硼氢化钠。反应混合物搅拌2小时且用碳酸氢钠饱和水溶液淬灭,随后用DCM萃取。真空浓缩合并的有机相,产生88mg呈固体状的4-(4-溴苯基)-1-甲基-哌啶3.9。

[0412] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.38\text{min}$ (方法J), $M+H=254/256$

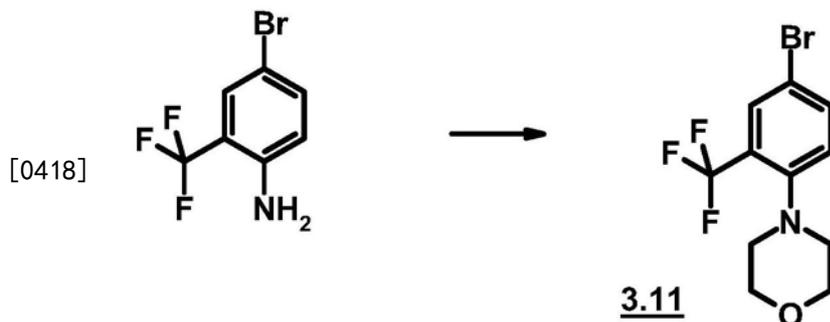
[0413] 合成4-(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-哌啶3.10,用于实施例32



[0415] 向640mg 4-(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-哌啶于16.3mL DCM及2.9mL甲醇中的溶液中添加6.40mL甲醛(37%水溶液)。所得混合物在环境温度下搅拌1小时,随后冷却至0℃且逐份添加1.02g三乙酰氧基硼氢化钠。接着使反应物温热至环境温度且搅拌1小时。反应混合物用饱和碳酸钾水溶液淬灭,随后用DCM萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。粗物质通过快速色谱(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)纯化,产生650mg呈油状的4-(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-哌啶3.10。

[0416] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.37\text{min}$ (方法K), $M+H=323/325$

[0417] 合成4-(4-溴-2-三氟甲基-苯基)-吗啉3.11,用于实施例38



[0419] 1.0g 4-溴-2-(三氟甲基)苯胺、786 μ L双(2-溴乙基)醚及1.45mL二异丙胺于3mL DMA中的混合物于密封管中、在140 $^{\circ}$ C搅拌2天。将反应混合物倾入水中且用TBME萃取。合并的有机萃取物用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。粗物质通过快速色谱(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)纯化,产生833mg (84%,根据HPLC)呈油状的4-(4-溴-2-三氟甲基-苯基)-吗啉3.11。

[0420] 分析:HPLC-MS: $R_t=2.37$ min(方法K),M+H=310/312

[0421] 合成4-溴-1-(4,4-二氟环己基)吡唑3.12,用于实施例10

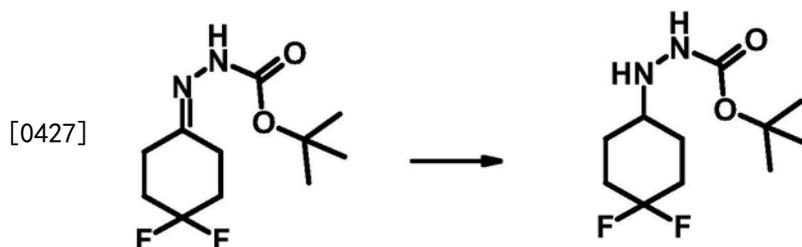
[0422] 步骤1:合成N'-(4,4-二氟-亚环己基)-胍甲酸叔丁酯



[0424] 将0.99g胍甲酸叔丁酯于5mL甲醇中的溶液逐滴添加至1.0g 4,4-二氟-环己酮于5mL甲醇中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌1小时。通过蒸馏移除溶剂,产生1.76g呈固体状的N'-(4,4-二氟-亚环己基)-胍甲酸叔丁酯。

[0425] 分析:MS:M+H=249

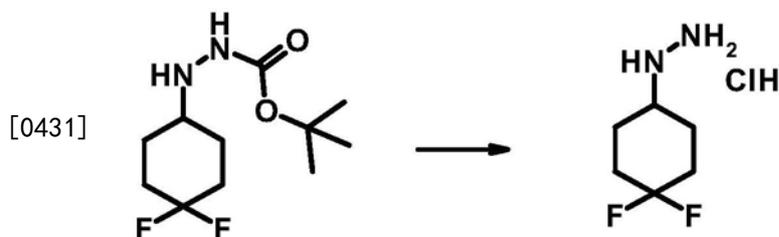
[0426] 步骤2:合成N'-(4,4-二氟-环己基)-胍甲酸叔丁酯



[0428] 8.0g N'-(4,4-二氟-亚环己基)-胍甲酸叔丁酯及800mg钨/碳于48mL甲醇中的混合物在10巴、在40 $^{\circ}$ C氢化16小时。通过过滤移除催化剂且真空蒸发溶剂,产生7.82g N-(4,4-二氟-环己基)-胍甲酸叔丁酯。

[0429] 分析:MS:M-H=249

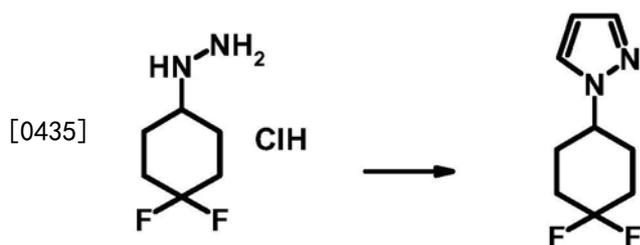
[0430] 步骤3:合成(4,4-二氟-环己基)-胍盐酸盐



[0432] 向5.0g N'-(4,4-二氟-环己基)-肼甲酸叔丁酯于20mL DCM中的混合物中添加40mL 6M盐酸的异丙醇溶液且所得混合物在室温下搅拌12小时。蒸发溶剂且残余物用甲苯湿磨。滤出沉淀物且干燥,产生3.72g呈固体状的(4,4-二氟-环己基)-肼盐酸盐。

[0433] 分析:ESI-MS:M+H=151

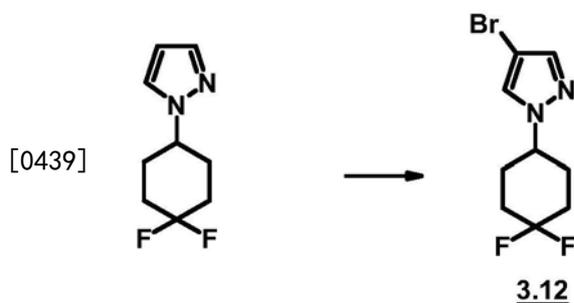
[0434] 步骤4:合成1-(4,4-二氟环己基)吡唑



[0436] 向2.04g (4,4-二氟-环己基)-肼盐酸盐于15mL乙醇中的混合物中添加3.50mL浓盐酸,随后添加1.80g 1,1,3,3-四甲氧基丙烷,接着使混合物回流1小时。反应混合物用水稀释,通过蒸馏移除乙醇。残余物用氢氧化钠水溶液(30%)碱化且用乙醚萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩,产生2.02g呈油状的1-(4,4-二氟环己基)吡唑。

[0437] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.46\text{min}$ (方法C),M+H=187

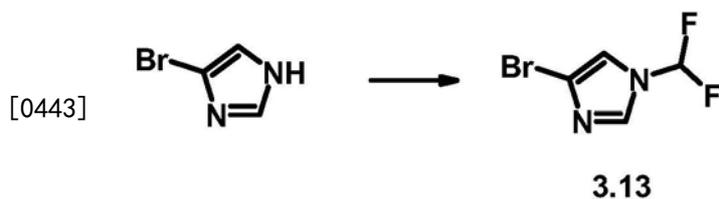
[0438] 步骤5:合成4-溴-1-(4,4-二氟环己基)吡唑



[0440] 在0℃,向2.0g 1-(4,4-二氟环己基)吡唑于5mL DCM中的溶液中添加0.55mL溴且在室温下搅拌混合物15分钟。通过蒸馏移除溶剂且将残余物溶解于DCM中且用半饱和盐水洗涤。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩,产生2.81g呈固体状的4-溴-1-(4,4-二氟环己基)吡唑3.12。

[0441] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.60\text{min}$ (方法C),M+H=265/267

[0442] 合成4-溴-1-(二氟甲基)咪唑3.13,用于实施例83



[0444] 在干冰冷却下,将30g氯二氟甲烷通入10.0g 4-溴-1H-咪唑于60mL DMF中的混合物中,接着添加15.0g碳酸钾且反应混合物于密封管(19巴)中加热至110℃隔夜。再添加30g氯二氟甲烷及5g碳酸钾且反应混合物加热至110℃隔夜(9巴)。允许反应混合物达到环境温度,接着用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用饱和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。通过反相HPLC(SunfireC18,乙腈/水/三氟乙酸)纯化残余物,产生3.07g 4-溴-1-(二氟甲基)咪唑。

[0445] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.371\text{min}$ (方法J), $M+H=197/199$

[0446] 以下溴化物可市购:

[0447] 3-溴吡啶[1,2-a]吡啶-6-甲腈3.14用于实施例43,

[0448] 4-溴-1-(3,3,3-三氟-丙基)吡唑3.15用于实施例15、76

[0449] 3-溴-1H-吡唑-5-甲腈3.16用于实施例16

[0450] 2-溴-5-氟-吡啶3.17用于实施例41

[0451] 4-(4-溴苯基)-1-甲基-哌啶3.18用于实施例42

[0452] 2-(4-溴-2-甲基-苯基)-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物3.19用于实施例71

[0453] 7-溴-2-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉3.20用于实施例75

[0454] 4-溴-1-异丙氧基-2-甲氧基-苯3.22用于实施例81

[0455] 5-溴-1-甲基-吡唑-3-胺3.23用于实施例36,

[0456] 2-(4-溴苯基)-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物3.24用于实施例33

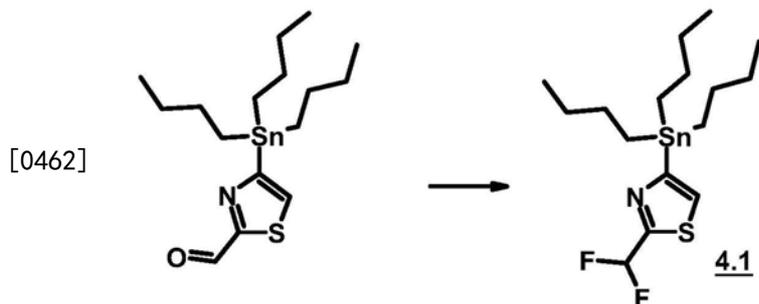
[0457] 4-溴-1-(二氟甲基)吡唑3.25用于实施例40

[0458] 4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑3.26用于实施例3

[0459] 1-[(4-溴苯基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑3.27用于实施例17

[0460] 4.1.3.合成式4化合物(R^1-X)(流程1及2)

[0461] 合成三丁基-[2-(二氟甲基)噻唑-4-基]锡烷4.1,用于实施例35



[0463] 在0℃,向500mg 4-三丁基锡烷基噻唑-2-甲醛于5mL DCM中的混合物中缓慢添加1.01mL 2.7M[双(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫溶液(于甲苯中),接着使混合物温至环境温度且搅拌2小时。用DCM稀释反应混合物且用水洗涤。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。粗物质通过快速色谱(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)纯化,产生440mg(82%,根据HPLC)呈油状的三丁基-[2-(二氟甲基)噻唑-4-基]锡烷4.1。

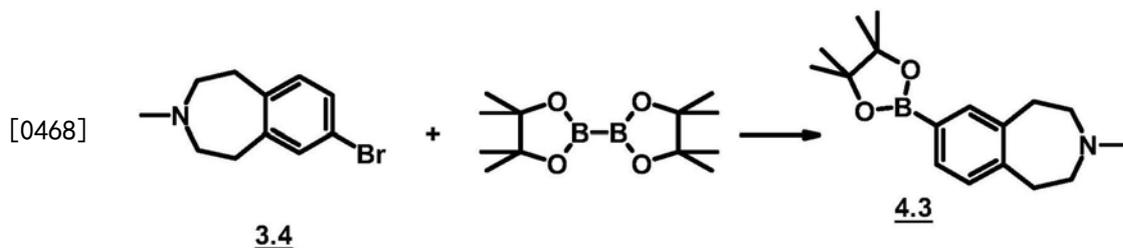
[0464] 分析:HPLC-MS: $R_t=2.72\text{min}$ (方法M), $M+H=425$

[0465] 以下锡烷可市购:

[0466] 三丁基(噻唑-4-基)锡烷4.2用于实施例29

[0467] 合成3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,2,4,5-四氢-

3-苯并氮杂^葎4.3,用于实施例55



[0469] 将100mg 7-溴-3-甲基-1,2,4,5-四氢-3-苯并氮杂^葎、127mg双(频哪醇根基)-二硼、20mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II)及123mg乙酸钾悬浮于2mL二噁烷中且混合物在100℃搅拌1.25小时。冷却后,用二噁烷稀释混合物,经硅藻土过滤,用二噁烷洗涤且真空蒸发溶剂,产生220mg(92%,含量50%)呈固体状的3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,2,4,5-四氢-3-苯并氮杂^葎4.3,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0470] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.45\text{min}$ (方法N), $M+H=288$

[0471] 以下硼酸酯为以类似方式合成且不经进一步纯化即使用:

[0472] 1-甲基-4-{4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-吡唑-1-基]-环己基}-哌嗪-2-酮4.4(用于实施例12),其以3.2为起始物质。反应条件:4h,100℃。产率:81%(含量36%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.41\text{min}$ (方法O), $M+H=389$

[0473] 2-二氟甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-吡啶4.5(用于实施例51),其以3.3为起始物质。反应条件:45min,100℃。产率:82%(含量40%)。分析:HPLC: $R_t=0.25\text{min}$ (方法N);MS: $M+H=256$

[0474] N,N,1-三甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-甲酰胺4.6(用于实施例56),其以3.5为起始物质。反应条件:3h,100℃。产率:84%(含量50%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.69\text{min}$ (方法N), $M+H=329$

[0475] 1-[(3S)-四氢咪喃-3-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑4.7(用于实施例70),其以3.6为起始物质。反应条件:3h,100℃。产率:59%(含量50%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.49\text{min}$ (方法N), $M+H=265$

[0476] 2-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物4.8(用于实施例71),其以3.19为起始物质。反应条件:3h,100℃。产率:86%(含量50%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.64\text{min}$ (方法N), $M+H=338$

[0477] 1-[(3R)-四氢咪喃-3-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑4.9(用于实施例74),以3.7为起始物质。反应条件:5h,100℃。产率:43%(含量38%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.54\text{min}$ (方法J), $M+H=265$

[0478] 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉4.10(用于实施例75),其以3.20为起始物质。反应条件:2h,100℃。产率:99%(含量43%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.41\text{min}$ (方法J), $M+H=274$

[0479] 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑4.11(用于实施例76),其以3.15为起始物质。反应条件:4h,100℃。产率:29%(含量25%)。

分析:HPLC-MS: $R_t=0.61\text{min}$ (方法J), $M+H=291$

[0480] 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]哌啶4.12 (用于实施例80), 其以3.9为起始物质。反应条件:4h, 100°C 。产率:84% (含量50%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.47\text{min}$ (方法J), $M+H=302$

[0481] 2-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷4.13 (用于实施例81), 其以3.22为起始物质。反应条件:3h, 100°C 。产率:87% (含量40%)。分析:HPLC-MS: $R_t=0.75\text{min}$ (方法J), $M+H=293$

[0482] 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物4.14 (用于实施例33), 其以3.24为起始物质。反应条件:2.5h, 80°C , 于DMF中。产率:68% (含量95%)。分析:HPLC-MS: $R_t=2.04\text{min}$ (方法K), $M+H=324$

[0483] 以下实施例的合成法为类似所述实施例, 但改用氯化双(三苯膦)钯(II) (0.05当量) 替代1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) 作为催化剂(参见上述说明):

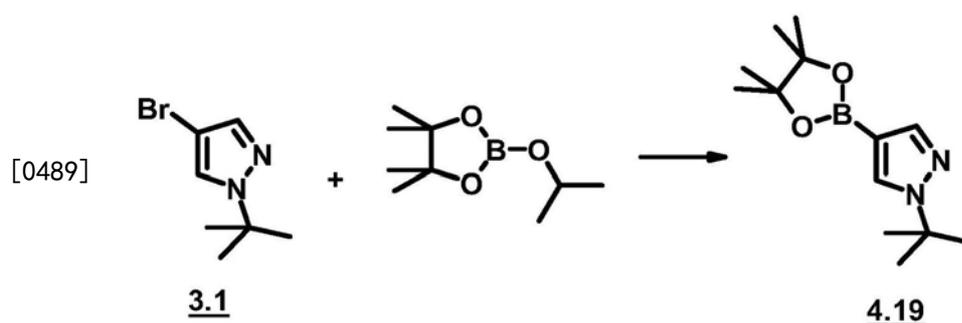
[0484] 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-胺4.15 (用于实施例36), 其以3.23为起始物质。反应条件:1h, 95°C 。产率:89% (含量85%)。分析:HPLC-MS: $R_t=1.76\text{min}$ (方法K), $M+H=274$

[0485] 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶4.16 (用于实施例32), 其以3.10为起始物质。反应条件:1.5h, 95°C 。产率:61% (含量95%)。分析:HPLC-MS: $R_t=1.66\text{min}$ (方法K), $M+H=371$

[0486] 1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.17 (用于实施例40), 其以3.25为起始物质。反应条件:2.5h, 95°C 。产率:70% (含量95%)。分析:HPLC-MS: $R_t=1.97\text{min}$ (方法K), $M+H=245$

[0487] 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]吗啉4.18 (用于实施例38), 其以3.11为起始物质。反应条件:1h, 95°C 。产率:99% (含量78%)。分析:HPLC-MS: $R_t=2.67\text{min}$ (方法K), $M+H=358$

[0488] 合成1-叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.19, 用于实施例2、18

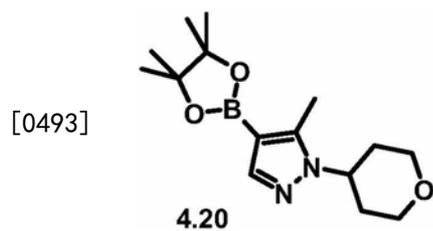


[0490] 在氩气氛围下, 在低于 -60°C 下, 向50g 4-溴-1-叔丁基-吡啶3.1于230mL THF中的经搅拌混合物中逐滴添加100mL 2.5M N-丁基锂于己烷中的溶液, 接着在此温度下搅拌混合物5分钟, 随后在低于 -60°C 下, 逐滴添加52mL 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷。允许反应混合物达到环境温度。混合物用冰浴冷却且用磷酸盐缓冲水溶液及水稀释且用2M盐酸水溶液中中和。通过蒸馏移除有机溶剂且用DCM萃取残余物。合并的有机萃取物用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且真空浓缩, 产生44.26g呈固体状的1-叔丁

基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑。

[0491] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.904\text{min}$ (方法F), $M+H=251$

[0492] 合成5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑4.20,用于实施例79

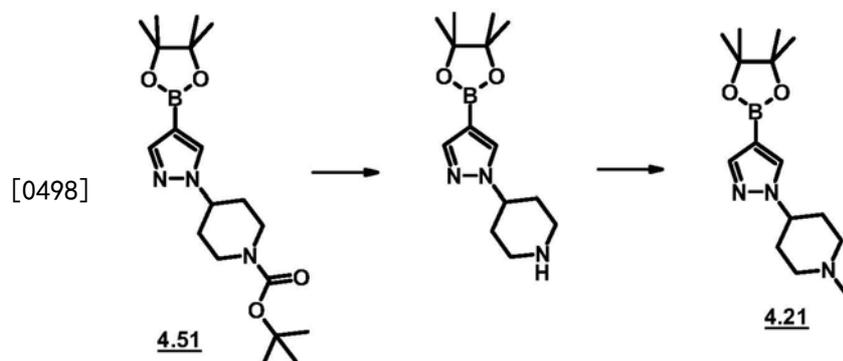


[0494] 此中间体为根据1-叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑4.19、由4-溴-5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑3.8制备。

[0495] 产率:4.20的94%

[0496] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.58\text{min}$ (方法J), $M+H=293$

[0497] 合成1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑-1-基]哌啶4.21,用于实施例49



[0499] 250mg 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4.51与0.5mL三氟乙酸于2mL DCM中的混合物在室温下搅拌1小时。通过蒸馏移除溶剂且将残余物溶解于10mL DCM中,随后添加494 μL 甲醛(37%水溶液)。反应混合物在室温下搅拌1小时,随后添加421mg三乙酰氧基硼氢化钠。所得混合物在室温下搅拌30分钟,用碳酸氢钠饱和水溶液稀释且用DCM萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,产生99mg呈固体状的1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑-1-基]哌啶4.21。

[0500] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.25\text{min}$ (方法K), $M+H=292$

[0501] 以下硼酸、硼酸酯及 BF_3 硼酸盐可市购:

[0502] (3,4-二甲氧基苯基)硼酸4.22用于实施例1

[0503] 2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.23用于实施例50

[0504] 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯酚4.24用于实施例8、73

[0505] (3,4,5-三甲氧基苯基)硼酸4.25用于实施例52

[0506] 5-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁

酯4.26用于实施例53

[0507] 1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.27用于实施例57

[0508] 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.28用于实施例58

[0509] [6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸4.29用于实施例4、61

[0510] (1-甲基吡啶-5-基)硼酸4.30用于实施例62

[0511] 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.31用于实施例63

[0512] 1-四氢吡喃-4-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.32用于实施例47、64

[0513] 1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.33用于实施例65

[0514] 4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-吡啶基]吗啉4.34用于实施例66

[0515] 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]哌嗪4.35用于实施例26、67

[0516] 1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.36用于实施例68

[0517] 1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.37用于实施例69

[0518] (1-甲基吡啶-6-基)硼酸4.38用于实施例72

[0519] 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶4.39用于实施例48、77

[0520] 1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.40用于实施例78

[0521] 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4.41用于实施例9、45、82

[0522] 5-甲基-2-噻吩三氟硼酸钾4.42用于实施例54

[0523] 6-甲氧基-3-吡啶基三氟硼酸钾4.43用于实施例59

[0524] 4-(三氟甲基)苯基三氟硼酸钾4.44用于实施例60

[0525] 5-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.45

[0526] (4-吗啉基苯基)硼酸4.46用于实施例22

[0527] (1-甲基吡啶-5-基)硼酸4.47用于实施例28

[0528] 2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.48用于实施例27

[0529] 1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.49用于实施例14

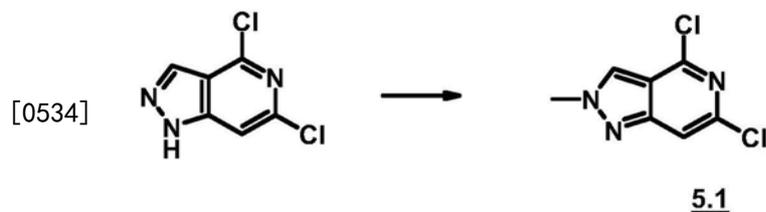
[0530] 1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡啶4.50用于

实施例7

[0531] 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4.51用于实施例49

[0532] 4.1.4. 依据流程1及2合成杂环5及10

[0533] 合成4,6-二氯-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶(5.1),用于实施例1-3、7-13、17、50-83

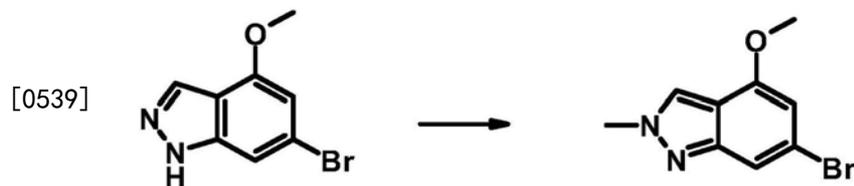


[0535] 在氩气氛围下,向9.5g三甲基氧鎓四氟硼酸盐于300mL DCM中的混合物中添加10.0g 4,6-二氯-3aH-吡唑并[4,3-c]吡啶(可购自Sphinx Scientific Laboratory Corporation)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。再添加2.7g三甲基氧鎓四氟硼酸盐及2.0mL 乙基二异丙胺(DIPEA)且反应混合物在室温下搅拌隔夜。反应混合物用水稀释,过滤且真空浓缩有机相。将粗物质溶解于碳酸氢钠半饱和水溶液中。滤出沉淀物,用水洗涤且干燥,产生8.2g呈固体状的4,6-二氯-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶5.1。

[0536] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.45\text{min}$ (方法C), $M+H=202/204$

[0537] 合成6-溴-2-甲基-吡唑-4-醇10.2,用于实施例14-16、18、22、26-29、32、33、35、36、38、40-43、45、47-49

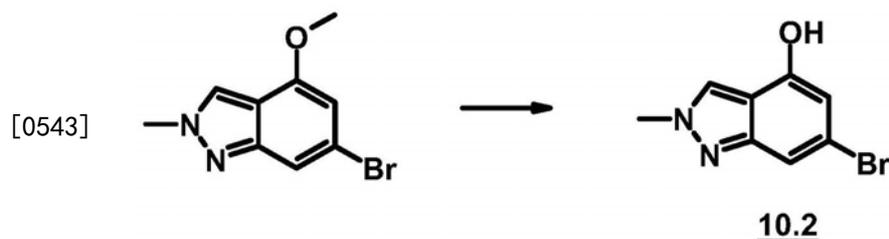
[0538] 步骤1:合成6-溴-4-甲氧基-2-甲基-吡唑



[0540] 在室温下,向5.0g 6-溴-4-甲氧基-1H-吡唑于50mL 1,4-二噁烷中的溶液中添加4.23g三甲基氧鎓四氟硼酸盐。反应混合物在40℃搅拌3小时且静置隔夜。将反应混合物倾入水中。滤出沉淀物,用水洗涤且干燥,产生4.26g呈固体状的6-溴-4-甲氧基-2-甲基-吡唑。

[0541] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.78\text{min}$ (方法K), $M+H=241/243$

[0542] 步骤2:合成6-溴-2-甲基-吡唑-4-醇10.2



[0544] 在0℃,向4.26g 6-溴-4-甲氧基-2-甲基-吡唑于42.6mL DCM中的悬浮液中添加53.06mL三溴化硼溶液(1M,于DCM中)。允许反应混合物达到环境温度且搅拌3天。再添加

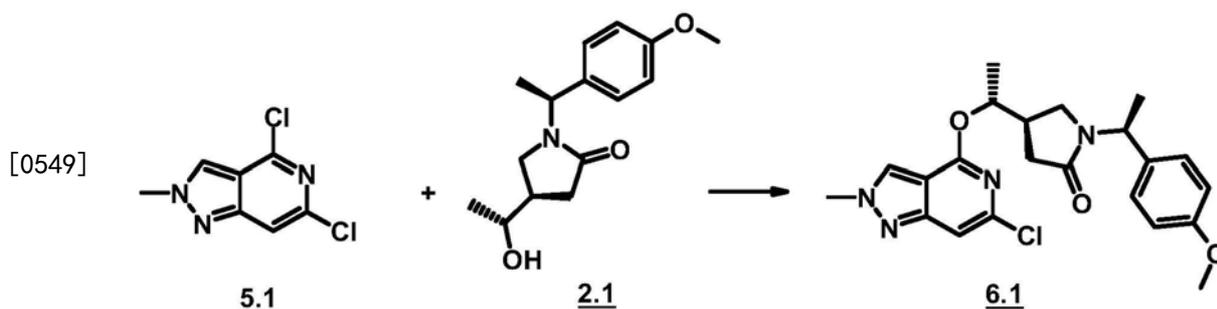
10mL三溴化硼溶液(1M,于DCM中)且反应混合物在室温下搅拌8小时。将混合物倾入水中。滤出沉淀物且用乙腈湿磨,产生2.8g呈固体状的6-溴-2-甲基-吡啶-4-醇10.2。将乙腈滤液与DCM层合并且真空浓缩。残余物用乙腈湿磨,产生1.08g呈固体状的6-溴-2-甲基-吡啶-4-醇10.2。合并两种固体,产生3.88g呈固体状的6-溴-2-甲基-吡啶-4-醇10.2。

[0545] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.49\text{min}$ (方法K), $M+H=227/229$

[0546] 4.2. 依据流程1及2合成中间体6、7、8及11

[0547] 合成(4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮(7.1),用于实施例1-3、7-13、17、50-83

[0548] 步骤1:合成(4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮



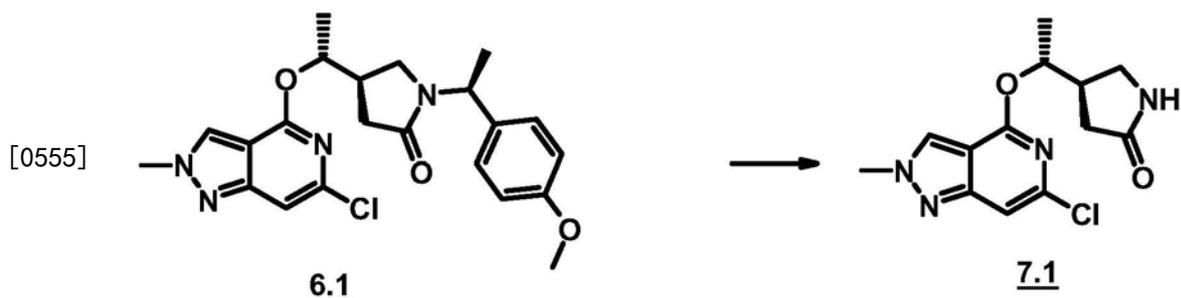
[0550] 向20.0g 4,6-二氯-2-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶5.1与30.1g(R)-4-[(R)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮2.1于1L二噁烷中的混合物中添加4.51g存于矿物油中的NaH(60%)。所得混合物在100℃搅拌15小时。通过蒸馏移除溶剂至1/3。将残余物溶解于DCM中且用饱和氯化铵溶液及水洗涤。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩,产生44.8g(88%,根据HPLC)呈固体状的(R)-4-[(R)-1-(6-氯-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮。

[0551] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.65\text{min}$ (方法J), $M+H=429$

[0552] 或者,6.1可如下合成:

[0553] 在20℃,将20.0g 4,6-二氯-2-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶5.1与25.4g(R)-4-[(R)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮2.1于250mL二噁烷中的溶液添加至9.6g NaH(于矿物油中,60%)于50mL二噁烷中的浆液中。所得混合物在40℃搅拌5.5个小时。将混合物冷却至环境温度且通过缓慢添加36mL 4M HCl的二噁烷溶液来淬灭。反应混合物用200mL乙酸异丙酯及水(100mL)稀释。分离各层,且含水部分用100mL乙酸异丙酯萃取两次。分析有机部分,显示796.3g溶液质量中存在40.78g(4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮,99%产率。通过真空浓缩50g 6.1的粗乙酸异丙酯溶液至200mL(其中固体结晶)来纯化6.1。在20℃将500mL庚烷缓慢加入浆液中且搅拌混合物2小时。通过过滤来收集固体,用庚烷洗涤,且在30℃干燥。分离出46.9g呈米色固体状的6.1,92%回收率。

[0554] 步骤2:合成(4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.1

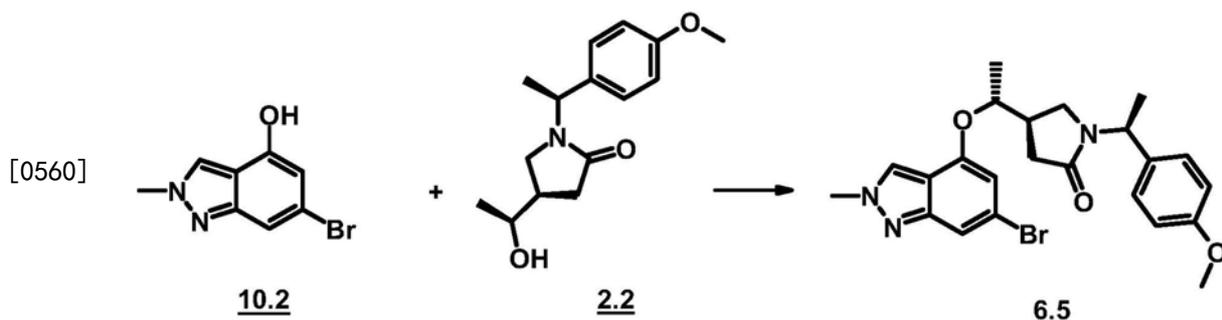


[0556] 1.0g (R)-4-[(R)-1-(6-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮6.1与1mL苯甲醚于5mL三氟乙酸(TFA)中的混合物在80℃搅拌17小时。通过蒸馏去除溶剂。将残余物溶解于DCM中且用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。真空浓缩合并的有机相且用乙醚湿磨残余物。滤出沉淀物且干燥,产生0.37g呈固体状的(R)-4-[(R)-1-(6-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-吡咯烷-2-酮7.1。

[0557] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.47\text{min}$ (方法J), $M+H=295$

[0558] 合成(4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-吡唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮(7.5), 用于实施例14-16、18、22、26-29、32、33、35、36、38、40-43、45、47-49

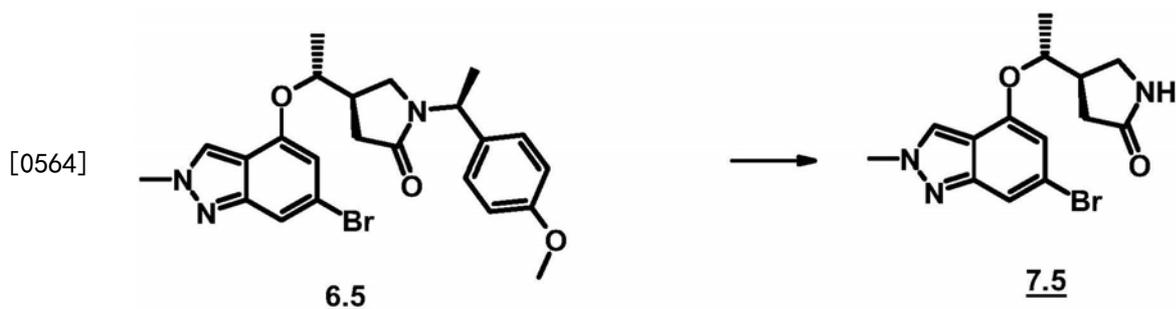
[0559] 步骤1:合成(4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-吡唑-4-基)氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮



[0561] 历经30分钟,向1.46g 6-溴-2-甲基-吡唑-4-醇10.2、1.86g (R)-4-[(S)-1-羟基乙基]-1-[(S)-1-(4-甲氧基苯基)-乙基]-吡咯烷-2-酮2.2及5.06g三苯磷于36.5mL THF中的混合物中添加4.44g偶氮二甲酸二-叔丁酯(DBAD)。在室温下搅拌所得混合物18小时。蒸发溶剂且用TBME湿磨残余物。过滤出沉淀物且用TBME洗涤。真空浓缩滤液且所得残余物通过快速色谱(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)纯化,产生2.36g(54%,根据HPLC)呈固体状的(4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-吡唑-4-基)氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮6.5。

[0562] 分析:HPLC-MS: $R_t=2.00\text{min}$ (方法K), $M+H=472/474$

[0563] 步骤2:合成(4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-吡唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.5

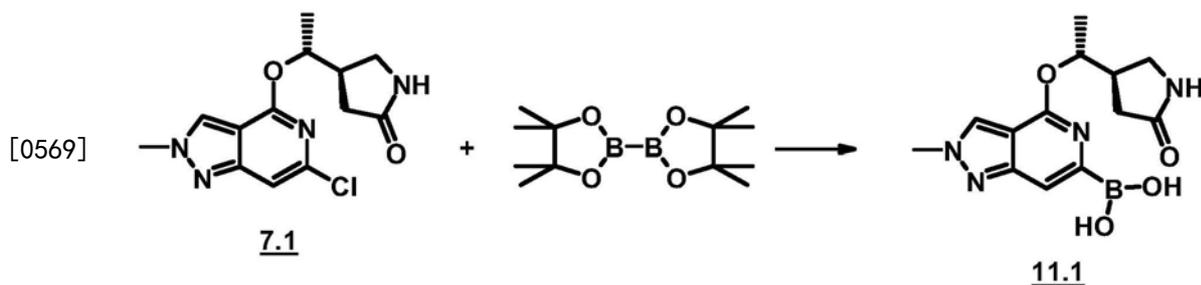


[0565] 583mg (63%, 根据HPLC)的(4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-吡唑-4-基)氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮6.5于10mL TFA中的混合物在70℃搅拌18小时。通过蒸馏去除溶剂。将残余物溶解于DCM中,倾入碳酸氢钠饱和水溶液中且萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。粗物质通过快速色谱(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)纯化,产生321mg (84%, 根据HPLC)的(4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-吡唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.5。

[0566] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.63\text{min}$ (方法K), $M+H=338/340$

[0567] 4.1.6. 依据流程1及2合成硼酸及硼酸酯11

[0568] 合成[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]硼酸11.1,用于实施例3、10、13、17、83

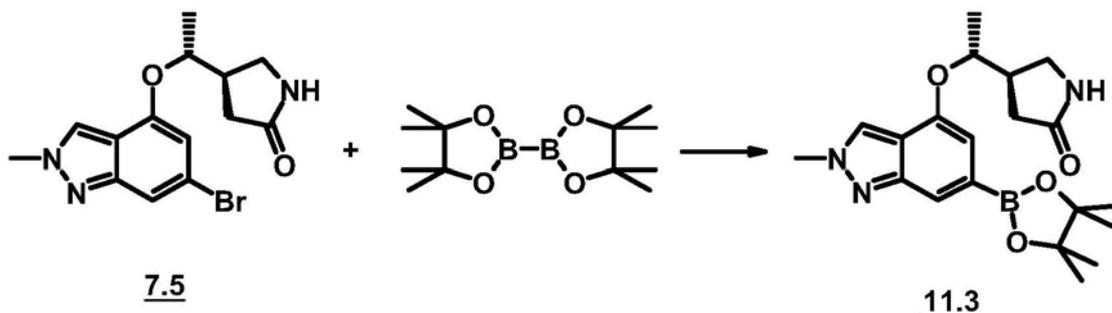


[0570] 将400mg (R)-4-[(R)-1-(6-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)-乙基]-吡咯烷-2-酮7.1、620mg双(频哪醇根基)-二硼、122mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II)及360mg乙酸钾悬浮于4mL二噁烷中且混合物在100℃搅拌1小时。混合物用二噁烷稀释,经硅藻土过滤,用二噁烷洗涤且真空蒸发溶剂,产生1.09g(粗)呈油状的[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]硼酸11.1,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0571] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.26\text{min}$ (方法S), $M+H=305$

[0572] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮11.3,用于实施例15、16、41、42、43

[0573]



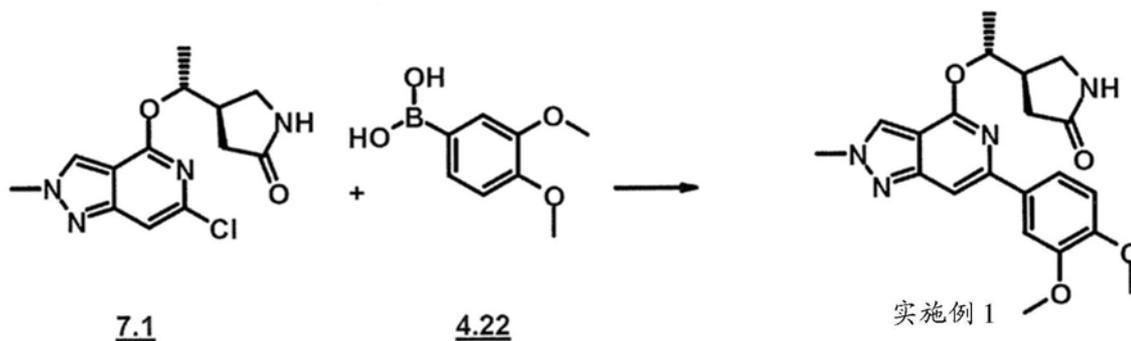
[0574] 将500mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-咪唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.5、563mg双(频哪醇根基)-二硼、52mg氯化双(三苯膦)钯(II)及435mg乙酸钾悬浮于5mL二噁烷中且所得混合物在95℃搅拌1小时。允许反应混合物达到环境温度,用水稀释且用DCM萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)纯化残余物,产生505mg(78%,根据HPLC)的(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)咪唑-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮11.3。

[0575] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.76\text{min}$ (方法K), $M+H=387$

[0576] 4.3合成式1的专利实施例

[0577] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例1)

[0578]

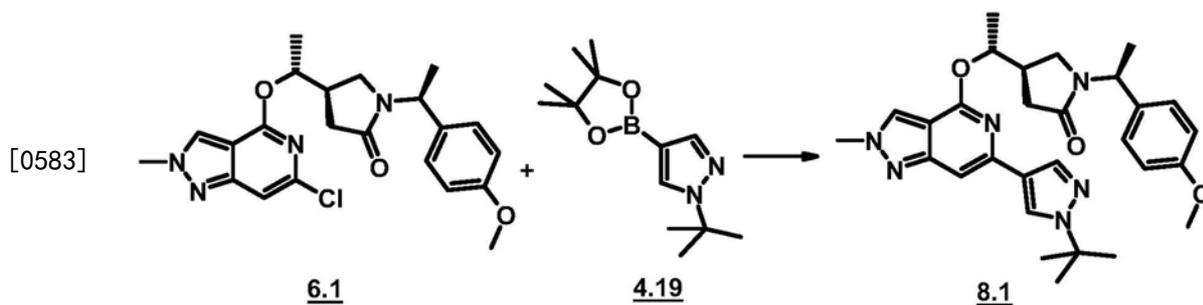


[0579] 150mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.1、139mg(3,4-二甲氧基苯基)硼酸4.22、17.9mg氯化双(三苯膦)钯(II)与764μL 2M碳酸钠水溶液于1.7mL DMF中的混合物在90℃搅拌20小时。允许反应混合物达到环境温度且通过反相HPLC纯化,冻干之后,产生42mg实施例1。

[0580] 分析:HPLC-MS: $R_t=3.72\text{min}$ (方法T), $M+H=397$

[0581] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-叔丁基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例2)

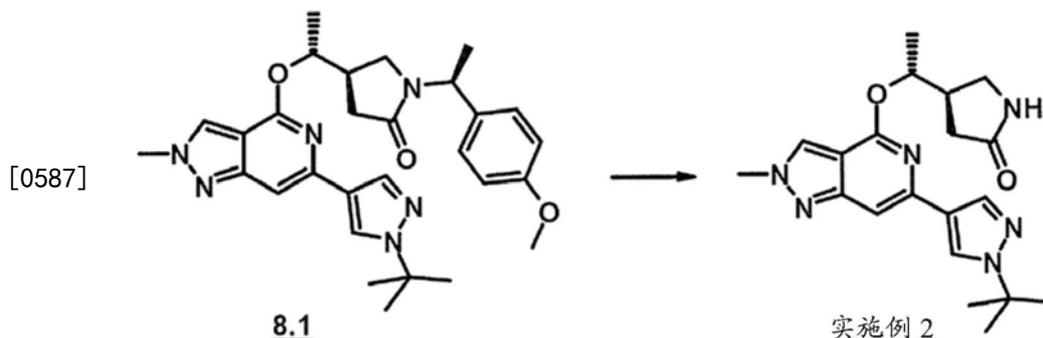
[0582] 步骤1:合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-叔丁基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮



[0584] 向1.0g (4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮6.1、790mg 1-叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)4.19及170mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯钯(II) (与DCM的复合物(1:1))于6mL二噁烷中的混合物中添加5.0mL 2M碳酸钠水溶液。所得混合物于密封管中、在140℃搅拌1小时。将反应混合物倾入DCM中。滤出沉淀物。真空浓缩滤液且所得残余物通过快速色谱(DCM/甲醇=1/0→9/1)纯化,产生1.0g(50%,根据NMR)呈油状的(4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-叔丁基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮8.1。

[0585] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.63\text{min}$ (方法C), $M+H=517$

[0586] 步骤2:合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-叔丁基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例2)

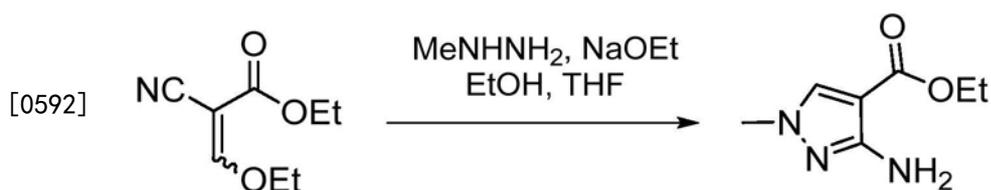


[0588] 3.90g(36%,根据HPLC)(4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-叔丁基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡咯烷-2-酮8.1于25mL TFA中的混合物在80℃搅拌3小时。反应混合物通过反相HPLC(SunfireC18,乙腈/水,TFA及XbridgeC18,乙腈/水,氨)纯化,且将所需流份冻干。残余物用TBME及少量丙酮湿磨。通过蒸馏移除溶剂且干燥残余物,产生410mg呈固体状的实施例2。

[0589] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.52\text{min}$ (方法C), $M+H=383$

[0590] 或者,8.1可如下合成:

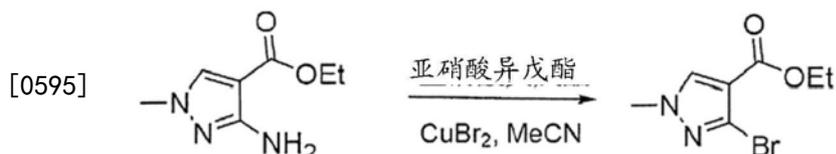
[0591] 合成3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



[0593] 在氮气下,在0℃将2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯(5.0g,30mmol)于无水THF(10mL)

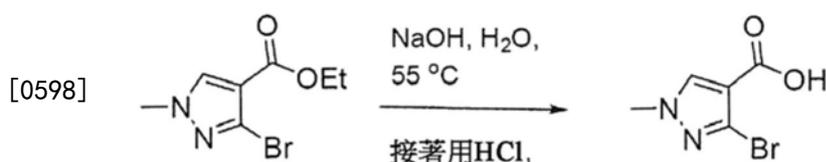
中的溶液逐滴加入乙醇钠(4.02g, 59mmol)与甲基胍(1.36g, 30mmol)于无水乙醇(10mL)中的混合物中。经搅拌的混合物陈化90分钟之后,将无水盐酸(3.22M,于CPME中,28mL, 90mmol)的溶液逐滴加入反应物中。接着将反应物真空浓缩为固体,用乙酸异丙酯(20mL)稀释且浓缩为固体。将粗糊状物悬浮于热乙酸异丙酯(75mL)中且热过滤。真空浓缩滤液至约15mL,其中冷却至环境温度时,固体结晶。通过逐滴添加庚烷(30mL)来稀释混合物。在环境温度下搅拌混合物1小时。通过过滤分离3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯,用庚烷洗涤且在真空下干燥,得到3.7g橙黄色固体,74%产率。¹H NMR (500MHz, DMSO-d⁶) δ = 7.87 (s, 1H), 5.3 (bs, 2H), 4.15 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0594] 合成3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯



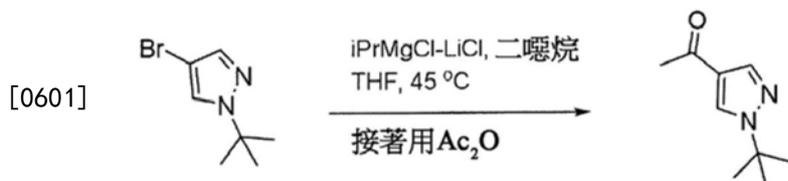
[0596] 在环境温度下,将亚硝酸异戊酯(420mg, 3.6mmol)逐滴加入3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(400mg, 2.4mmol)与溴化铜(II)(660mg, 3.0mmol)于无水乙腈(10mL)中的经搅拌混合物中。搅拌反应物一小时;此时,用乙酸异丙酯(100mL)稀释反应物。混合物用水(100mL)洗涤且浓缩为油状残余物。使用甲基叔丁基醚及己烷、通过硅胶色谱加以纯化,得到呈白色固体状的3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(350mg), 64%产率。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0597] 合成3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸



[0599] 在环境温度下,将氢氧化钠水溶液(2M, 10mL, 20mmol)加入3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(2.0g, 8.6mmol)于乙醇(20mL)中的混合物中。反应物在50°C搅拌1小时;此时,将反应物冷却至环境温度。将盐酸水溶液(3M, 6.7mL, 20mmol)逐滴加入反应物中以诱导结晶。通过过滤来收集3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸固体,用水洗涤,随后用庚烷洗涤,得到1.4g白色固体,79%产率。¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶) δ = 12.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)。

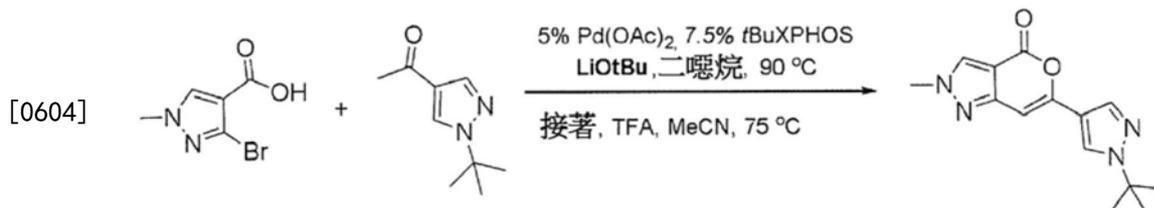
[0600] 合成1-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)乙-1-酮



[0602] 在环境温度下,在氩气下,将氯化异丙基镁氯化锂复合物(1.3M,于THF中,28.4mL, 37mmol)加入4-溴-1-(叔丁基)-1H-吡唑(5.0g, 25mmol)于无水THF(25mL)中的溶液中。将无水二噁烷(3.3g, 37mmol)加入反应物中,且反应物在45°C搅拌4小时。所得混合物冷却至环境温度且在-20°C加入乙酸酐(7.5g, 73mmol)于THF(25mL)中的无水溶液中。所得混合物温

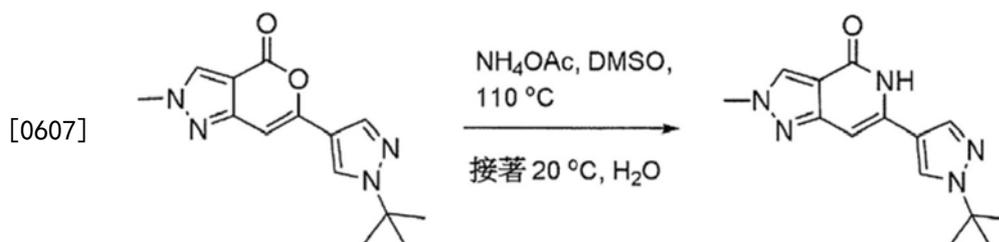
至环境温度且浓缩为残余物。将混合物溶解于甲基叔丁基醚 (50mL) 中且用水 (25mL) 洗涤。浓缩有机部分, 得到呈油状的粗 1-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基) 乙-1-酮 (7.6g, 36重量%) 及 67% 产率。在甲基叔丁基醚与庚烷混合物中结晶, 得到分析纯物质。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ=7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

[0603] 合成 6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡喃并[4,3-c]吡唑-4(2H)-酮



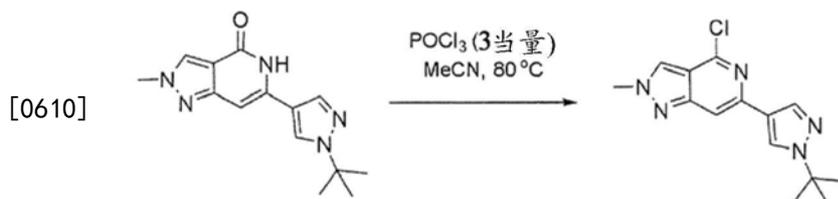
[0605] 叔丁醇锂 (0.970g, 12mmol)、乙酸钡 (II) (27mg, 0.12mmol) 及二-叔丁基 (2,4,6-三异丙基联苯-2-基) 膦 (77mg, 18mmol) 于经脱气的无水 1,4-二噁烷 (4mL) 中的混合物在氩气下、在环境温度下搅拌 15 分钟。将混合物加热至 90 °C, 且在此温度下搅拌 5 分钟。3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (500mg, 2.4mmol) 及 1-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基) 乙-1-酮 (490mg, 2.9mmol) 于经脱气的无水 1,4-二噁烷 (7mL) 中的溶液在氩气下、在 90 °C 历经 50 分钟逐滴加入催化剂基质浆液中。反应物在 90 °C 搅拌 30 分钟。将反应物冷却至环境温度且通过添加三氟乙酸 (5mL) 来淬灭。将反应物浓缩为油状固体。将混合物悬浮于乙腈 (20mL) 与三氟乙酸 (20mL) 的混合物中。混合物在 75 °C 搅拌 14 小时, 接着浓缩为油状固体。将混合物悬浮于乙酸异丙酯 (70mL) 中且用水 (40mL) 洗涤两次。将有机部分浓缩为固体。使用乙酸乙酯及己烷、通过硅胶色谱加以纯化, 得到呈橙色固体状的 6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡喃并[4,3-c]吡唑-4(2H)-酮 (650mg), 98% 产率。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ=8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

[0606] 合成 6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮



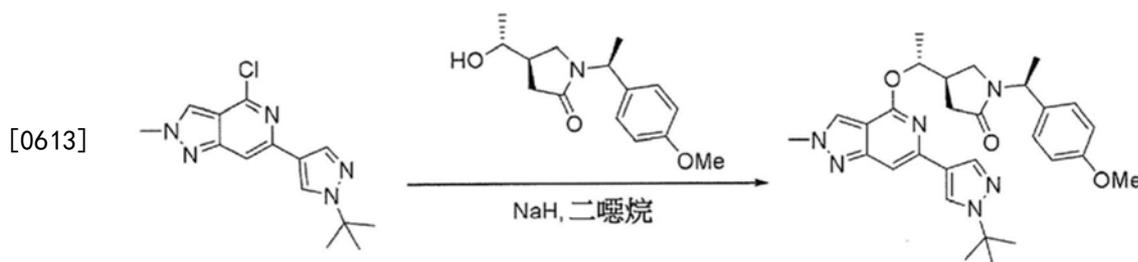
[0608] 6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡喃并[4,3-c]吡唑-4(2H)-酮 (980mg, 3.6mmol) 及乙酸铵 (1.11g, 14mmol) 于无水 DMSO (4mL) 中的混合物在 110 °C 搅拌 4 小时; 此时, 向反应物中再加入乙酸铵 (1.11g, 3.6mmol)。在 110 °C 再搅拌 4 小时之后, 将反应物冷却至环境温度且用水 (20mL) 稀释。通过过滤分离 6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮固体, 用水洗涤且干燥, 得到 880mg, 90% 产率。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ=10.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0609] 合成 6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-4-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶



[0611] 在氩气下,将氯化磷(V) (848mg, 5.53mmol) 加入6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2,5-二氢-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-酮(500mg, 1.84mmol) 于无水乙腈(5mL) 中的混合物。反应物在75-80℃ 搅拌3小时;此时,将反应物冷却至环境温度。将反应物缓慢倾入饱和碳酸氢钠水溶液(45mL) 中。混合物搅拌20分钟且真空浓缩,以移除乙腈溶剂。所得含水浆液用乙酸异丙酯(50mL) 稀释且用水(2×20mL) 洗涤。将有机部分浓缩为油状物,静置时固化,得到呈黄色固体状的6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-4-氯-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶(690mg, 73重量%), 产率92%。通过在正丙醇及庚烷中结晶而获得分析纯物质。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) $\delta=8.08$ (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

[0612] 合成(R)-4-((R)-1-((6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(8.1)



[0614] (R)-4-((R)-1-羟基乙基)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(173mg, 0.66mmol)、6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-4-氯-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶(190mg, 66mmol) 及氢化钠(60重量%, 66mg, 1.6mmol) 于无水1,4-二噁烷(3mL) 中的混合物在50-70℃、在氩气下搅拌18小时。将反应混合物冷却至环境温度且通过缓慢添加氯化氢溶液(4M, 于1,4-二噁烷中, 0.245mL, 0.98mmol) 来淬灭。反应物用乙酸异丙酯(20mL) 及水(20mL) 稀释。分离各层,且含水部分用乙酸异丙酯(20mL) 萃取两次。将合并的有机层浓缩为油状物。使用甲醇及甲基叔丁基醚、通过硅胶色谱加以纯化,得到呈白色泡沫状的(R)-4-((R)-1-((6-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(185mg), 55%产率。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) $\delta=7.94$ (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.48 (dddd, $J=4.8, 6.1, 6.1, 6.1\text{Hz}$, 1H), 5.43 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J=5.1, 9.8\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.48 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.33 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[0615] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基]-2-甲基-吡啶并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例3)

实施例	硼酸/酯或BF ₃ 硼酸盐 (对应于式4)	产量	分析
实施例7 (R)-4-((R)-1-(6-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯烷-2-酮	1-环己基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 4.50	50 mg (47%)	HPLC-MS: R _t = 0.72 min (方法U), M+H = 409
实施例53 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(5-甲氧基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	5-甲基-氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑-1-甲酸叔丁酯 4.26	51 mg (51%)	HPLC-MS: R _t = 0.64 min (方法U), M+H = 406 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.42 (3H, d), 2.20 - 2.36 (2H, m), 2.75 - 2.89 (1H, m), 3.12 (dd, 1H), 3.40(1H, t), 3.82 (3H,s), 4.12 (3H,s), 5.58-5.68 (1H,m), 6.79 (1H,d), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H,s), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H,s), 7.96 (1H, s), 8.42 (s, 1H), 11.2 (1H,s)。
实施例54 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(5-甲基-2-噻吩基)吡唑并-[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	5-甲基-2-噻吩-三氟硼酸钾 4.42	36 mg (67%)	HPLC-MS: R _t = 0.68 min (方法V), M+H = 357

[0626]

[0627]

实施例55 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4,5-四氢-3-苯并氮杂萘-7-基)吡唑并-[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1, 2, 4,5-四氢-3-苯并氮杂萘 4.3	29 mg (46%)	HPLC-MS: R _t = 0.62 min (方法V), M+H = 420
实施例56 N,N,1-三甲基-6-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]吡啶-2-甲酰胺	N,N,1-三甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-甲酰胺 4.6	34 mg (49%)	HPLC-MS: R _t = 0.59 min (方法V), M+H = 461
实施例59 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2-甲基-吡唑并-[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	6-甲氧基-3-吡啶基-三氟硼酸钾 4.44	37 mg (66%)	HPLC-MS: R _t = 0.57 min (方法V), M+H = 368
实施例60 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-氧基乙基]吡咯烷-2-酮	4-(三氟甲基)苯基三氟硼酸钾 4.44	19 mg (31%)	HPLC-MS: R _t = 0.75 min (方法V), M+H = 405
实施例64 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	1-四氢吡喃-4-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.32	48 mg (76%)	HPLC-MS: R _t = 0.57 min (方法W), M+H = 411

[0628]

<p>实施例65</p> <p>(4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-异-丙基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]-氧基乙基]吡咯烷-2-酮</p>	<p>1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑4.33</p>	<p>31 mg (55%)</p>	<p>HPLC-MS: R_t = 0.61 min (方法 W), M+H = 369 ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.35 (3H, d), 1.46 (6H,d), 2.20 - 2.32 (2H, m), 2.72 - 2.83 (1H, m), 3.12 (m, 1H), 3.38(1H, t), 4.10 (3H,s), 4.48-4.59 (1H,m), 5.50-5.60 (1H,m), 7.30 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.41 (s, 1H)。</p>
<p>实施例66</p> <p>(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(6-吗啉基-3-吡啶基)-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮</p>	<p>4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-吡啶基]-吗啉4.34</p>	<p>49 mg (76%)</p>	<p>HPLC-MS: R_t = 0.46 min (方法 W), M+H = 423</p>
<p>实施例67</p> <p>(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮</p>	<p>1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-哌嗪4.35</p>	<p>20 mg (24%)</p>	<p>HPLC-MS: R_t = 0.46 min (方法 W), M+H = 435</p>

[0629]

实施例68 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,3-二甲基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.36	36 mg (67%)	HPLC-MS: R _t = 0.52 min (方法W), M+H = 355
实施例69 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,5-二甲基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.37	39 mg (72%)	HPLC-MS: R _t = 0.52 min (方法W), M+H = 355
实施例70 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-[(3S)-四氢咪喃-3-基]吡唑-4-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-[(3S)-四氢咪喃-3-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.7	14 mg (23%)	HPLC-MS: R _t = 0.55 min (方法W), M+H = 397
实施例71 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[4-(1,1-二氧代基-1,2-噻唑烷-2-基)-3-甲基-苯基]-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	2-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物 4.8	42 mg (58%)	HPLC-MS: R _t = 0.66 min (方法W), M+H = 470
实施例72 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(1-甲基咪唑-6-基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	(1-甲基咪唑-6-基)硼酸 4.38	34 mg (57%)	HPLC-MS: R _t = 0.67 min (方法W), M+H = 391
实施例74 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-[(3R)-四氢咪喃-3-基]吡唑-4-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-[(3R)-四氢咪喃-3-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.9	13 mg (25%)	HPLC-MS: R _t = 0.47 min (方法V), M+H = 397

[0630]

实施例75 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(2-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-7-基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉 4.10	18 mg (23%)	HPLC-MS: R _t = 0.61 min (方法V), M+H = 406
实施例76 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)-吡唑-4-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑 4.11	17 mg (25%)	HPLC-MS: R _t = 0.44 min (方法X), M+H = 423
实施例77 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-氯-1H-吲哚-2-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吲哚 4.39	27 mg (32%)	HPLC-MS: R _t = 0.59 min (方法X), M+H = 410
实施例78 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-环丙基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.40	40 mg (51%)	HPLC-MS: R _t = 0.40 min (方法X), M+H = 367
实施例79 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(3-甲基-1-四氢吡喃-4-基-吡唑-4-基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	5-甲基-1-四氢吡喃-4-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.20	26 mg (28%)	HPLC-MS: R _t = 0.39 min (方法Y), M+H = 425
实施例80 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[4-(1-甲基-4-哌啶基)-苯基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-哌啶 4.12	24 mg (32%)	HPLC-MS: R _t = 0.50 min (方法Y), M+H = 434

[0631]	实施例81 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-2-甲基-吡唑并-[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	2-(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 4.13	35 mg (35%)	HPLC-MS: R _t = 0.51 min (方法Y), M+H = 425
--------	---	---	----------------	---

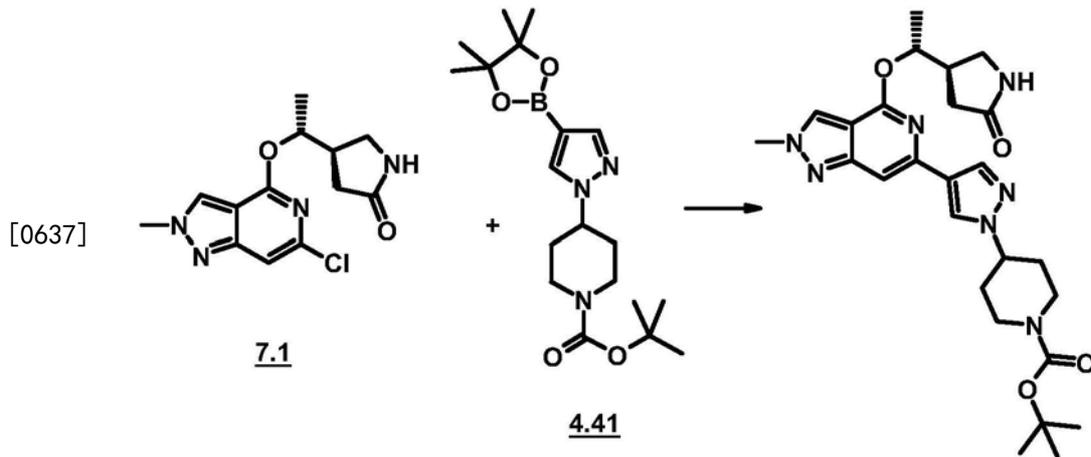
[0632] 类似于实施例8、但使用不同反应溶剂来合成以下实施例:

实施例	硼酸/酯 (对应于式4)	产量	分析
		溶剂	
[0633]	实施例11 (4S)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	11 mg (9%)	HPLC-MS: R _t = 0.463 min (方法C) M+H = 519
		二噁烷	
[0633]	实施例12 1-甲基-4-[4-[4-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]吡唑-1-基]-环己基]-环己基]-哌嗪-2-酮	13 mg (10%)	HPLC-MS: R _t = 0.423 min (方法C) M+H = 521
		二噁烷	
[0633]	实施例62 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(1-甲基吡唑-5-基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	33 mg (50%)	HPLC-MS: R _t = 0.55 min (方法V), M+H = 391
		DMA	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.42 (3H, d), 2.20 - 2.38 (2H, m),

[0634]			2.75 - 2.88 (1H, m), 3.18 (dd, 1H), 3.40(1H, t) , 4.08 (3H,s) , 4.13 (3H,s), 5.59-5.68 (1H,m) , 7.53 (1H, s) , 7.65 (1H,s) , 7.70 (1H, d) , 7.80 (1H,s) , 8.12 (1H, s) , 8.16 (1H, d)。
--------	--	--	--

[0635] 合成 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例9)

[0636] 步骤1:合成4-[4-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

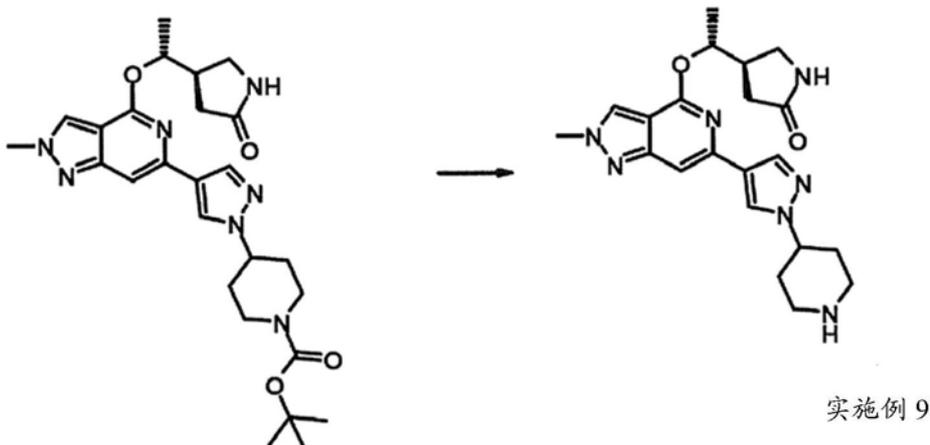


[0638] 向100mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.1、170mg 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4.41及37mg 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钡(II)(与DCM的复合物(1:1))于1mL二噁烷及0.5mL甲醇中的混合物中添加400 μ L 2M碳酸钠水溶液。反应混合物在微波照射下、在140 $^{\circ}$ C搅拌15分钟。反应混合物经由反相SiO₂过滤,用甲醇洗涤且通过反相HPLC(XbridgeC18,乙腈/水、氨)纯化,冻干之后,产生90mg(80%,根据NMR)呈固体状的4-[4-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并-[4,3-c]吡啶-6-基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0639] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.45\text{min}$ (方法J), $M+H=510$

[0640] 步骤2:合成(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例9)

[0641]

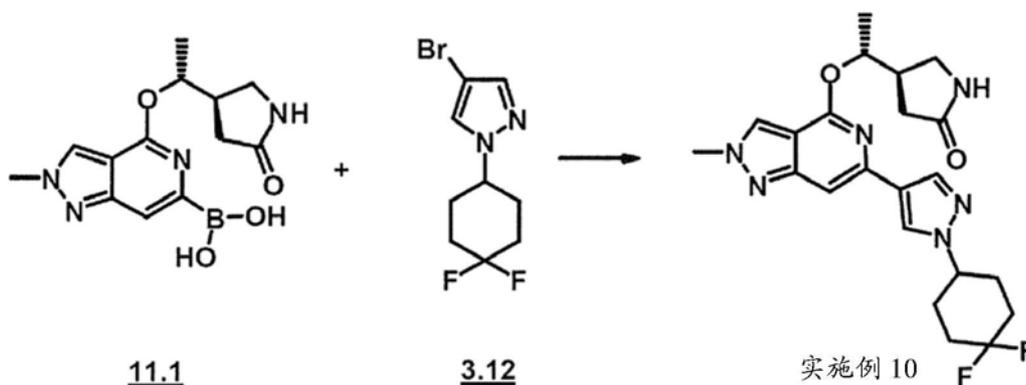


[0642] 90mg (80%, 根据NMR)的4-[4-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯于2mLTFA中的溶液在室温下搅拌15分钟。反应混合物通过反相HPLC (SunfireC18, 乙腈/水、TFA) 纯化, 冻干之后, 产生83mg呈固体状的实施例9。

[0643] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.32\text{min}$ (方法J), $M+H=410$

[0644] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-基]-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例10)

[0645]



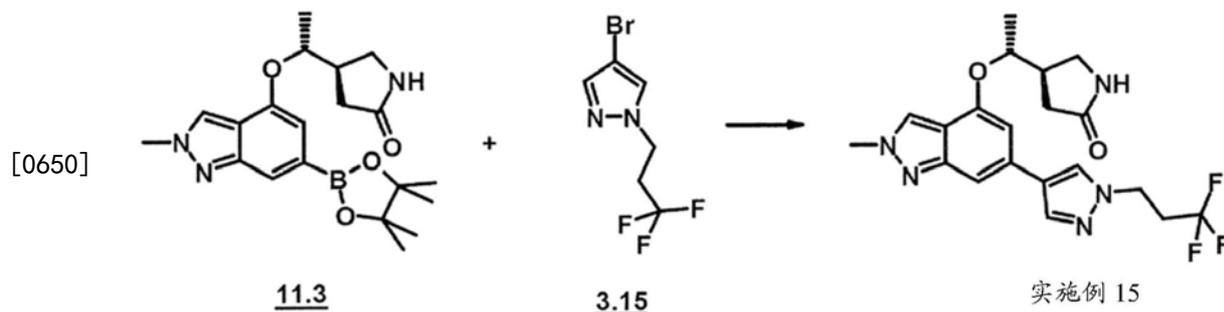
[0646] 100mg [2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]硼酸11.1、87mg 4-溴-1-(4,4-二氟-环己基)吡唑3.12、27mg 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钡(II) (与DCM的复合物(1:1))与493 μL 2M碳酸钠水溶液于2mL二噁烷中的混合物在微波照射下、在120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌15分钟。过滤反应混合物且通过反相HPLC纯化, 冻干之后, 产生23mg呈固体状的实施例10。

[0647] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.535\text{min}$ (方法C), $M+H=445$

[0648] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) $\delta=1.38$ (3H, d), 1.58 (9H, s), 2.00-2.20 (10H, m), 2.73-2.86 (1H, m), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.38 (1H, t), 4.09 (3H, s), 4.39-4.49 (1H, m), 5.50-5.61 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.40 (s, 1H)。

[0649] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-(3,3,3-三氟丙基)吡唑-4-基]吡唑-4-基]

氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例15)



[0651] 向100mg (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮11.3、95mg 4-溴-1-(3,3,3-三氟-丙基)吡唑3.15及9.1mg 1,1'-氯化双(三苯膦)钯(II)于1.5mL乙醇(80%,具有甲苯)中的混合物中添加389μL 2M碳酸钠水溶液。所得混合物在微波照射下、在100℃搅拌1小时。反应混合物用水稀释且用DCM萃取。真空浓缩合并的有机相。通过快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)及通过反相HPLC纯化粗残余物,产生27mg(产率:25%)呈固体状的实施例15。

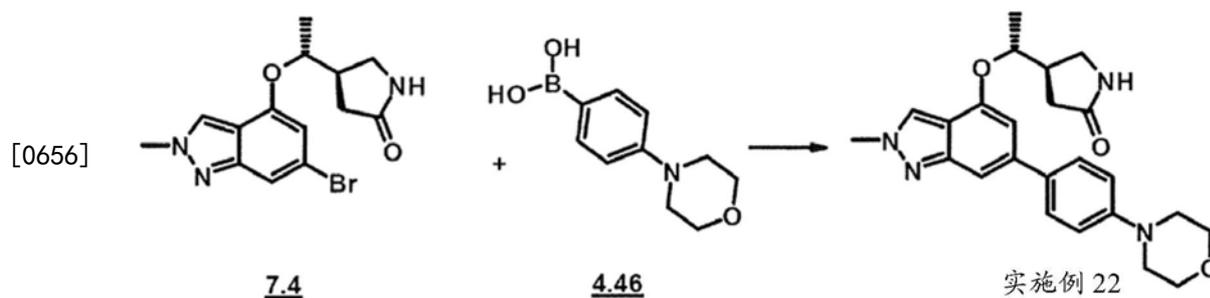
[0652] 分析:HPLC-MS: $R_t=2.33\text{min}$ (方法R), $M+H=422$

[0653] 以下实施例为以类似于实施例15的方式合成。

实施例	溴化物 (对应于式3)	产量	分析
实施例16 3-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]-乙氧基]吡啶-6-基]-1H-吡唑-5-甲腈	3-溴-1H-吡唑-5-甲腈 3.16	12 mg (12%)	HPLC-MS: $R_t = 2.20\text{ min}$ (方法R), $M+H = 401$
实施例41 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(5-氟-2-吡啶基)-2-甲基-吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	2-溴-5-氟-吡啶 3.17	19 mg (27%)	HPLC-MS: $R_t = 2.23\text{ min}$ (方法R), $M+H = 355$
实施例42 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[4-(1-甲基-4-哌啶基)-苯基]吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	4-(4-溴-苯基)-1-甲基-哌啶 3.18	34 mg (40%)	HPLC-MS: $R_t = 1.53\text{ min}$ (方法R), $M+H = 433$
实施例43 3-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]-乙氧基]吡啶-6-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈	3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈 3.14	21 mg (26%)	HPLC-MS: $R_t = 1.65\text{ min}$ (方法R), $M+H = 401$

[0655] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(4-吗啉基苯基)吡啶-4-基]氧基乙基]-吡咯

烷-2-酮(实施例22)



[0657] 向105mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-咪唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.4、96mg (4-吗啉基苯基)硼酸4.46及10.9mg 1,1'-双(三苯膦)氯化钾(II)于1.58mL乙醇(80%,具有甲苯)中的混合物中添加466 μ L 2M碳酸钠水溶液。所得混合物在95 $^{\circ}$ C搅拌1小时。反应混合物用水稀释且用DCM萃取。真空浓缩合并的有机相。通过快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)及通过反相HPLC纯化粗残余物,产生74mg(产率:56%)呈固体状的实施例22。

[0658] 分析:HPLC-MS: $R_t=2.35\text{min}$ (方法R), $M+H=421$

[0659] 以下实施例为以类似于实施例22的方式合成,但其中反应时间经修改。

实施例	硼酸/酯 (对应于式4)	产量	分析
		反应 时间	
实施例14 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(1-甲基吡唑-3-基)吡唑-4-基]氧基乙基]-吡咯烷-2-酮	1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.49	49 mg (66 %)	HPLC-MS: R _t = 1.86 min (方法R), M+H = 340
		2 h	
实施例18 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-叔丁基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.19	95 mg (80 %)	HPLC-MS: R _t = 2.35 min (方法R), M+H = 382 ¹ H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 1.28 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.56 (9H, s), 2.19 - 2.35 (2H, m), 2.74 (1H, h, J=8.2 Hz), 3.12 (1H, dd, J=9.6, 6.8 Hz), 3.37 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.08 (3H, s), 4.76 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.71 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, s)。
		1 h	
实施例26 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[4-	1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-	97 mg (72 %)	HPLC-MS: R _t = 1.43 min (方法R),

[0660]

[0661]

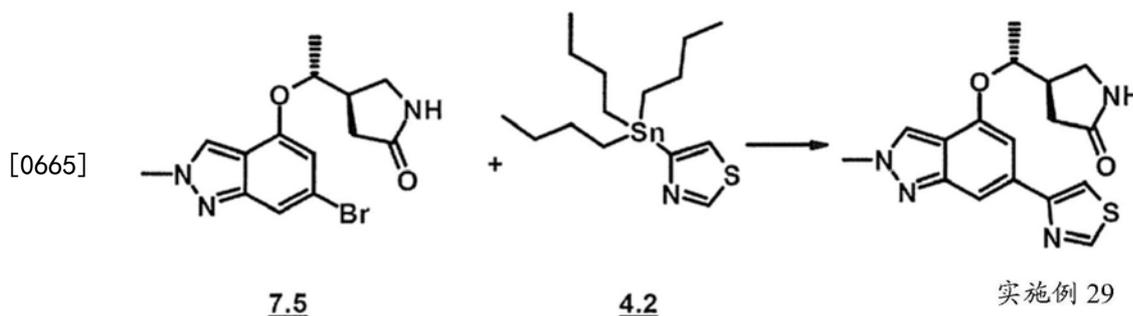
(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]吡咯烷-2-酮	1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-哌嗪 4.35	1.5 h	M+H = 434
实施例27 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-异丙氧基-3-吡啶基)-2-甲基-吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	2-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶 4.48	78 mg (90 %) 1.5 h	HPLC-MS: R _t = 2.75 min (方法R), M+H = 395
实施例28 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(1-甲基吡啶-5-基)吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	(1-甲基吡啶-5-基)硼酸 4.47	67 mg (78 %) 1.5 h	HPLC-MS: R _t = 2.30 min (方法R), M+H = 390
实施例32 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌嗪 4.16	75 mg (67 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 1.75 min (方法R), M+H = 502
实施例33 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物	2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基]-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物 4.14	45 mg (45 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 2.25 min (方法R), M+H = 455
实施例36 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-氨基-1-甲基-吡啶-5-基)-2-甲基-吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-胺 4.15	66 mg (73 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 1.97 min (方法R), M+H = 405
实施例38 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[4-吗啉基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)-苯基]吗啉 4.18	43 mg (40 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 3.11 min (方法R), M+H = 489

实施例40 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-2-甲基-咪唑-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.17	53 mg (63 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 2.16 min (方法R), M+H = 376
实施例47 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(1,4,5,6-四氢吡喃-4-基)吡唑-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-四氢吡喃-4-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.32	68 mg (75 %) 1.5 h	HPLC-MS: R _t = 1.95 min (方法R), M+H = 410 ¹ H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 1.29 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.92 - 2.08 (4H, m), 2.18 - 2.35 (2H, m), 2.75 (1H, dt, J=14.9, 7.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J=9.5, 6.8 Hz), 3.38 (1H, t, J=9.1 Hz), 3.48 (2H, td, J=11.4, 3.1 Hz), 3.98 (2H, d, J=11.2 Hz), 4.08 (3H, s), 4.40 (1H, tt, J=10.1, 5.1 Hz), 4.74 (1H, p, J=6.0 Hz), 6.69 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, s)。
实施例48 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-氯-1H-咪唑-2-基)-2-甲基-咪唑-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-咪唑 4.39	65 mg (71 %) 1 小时, 在	HPLC-MS: R _t = 3.05 min (方法R), M+H = 409 / 411

[0662]

		微波照射下	
[0663]	实施例49 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-(1-甲基-4-哌啶基)-吡唑-4-基]咪唑-4-基]-氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑-1-基]哌啶 4.21	64 mg (68%) 1 h HPLC-MS: $R_t = 1.25$ min (方法R), $M+H = 423$

[0664] 合成(4R)-4-[(1R)-1-(2-甲基-6-噻唑-4-基-咪唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例29)



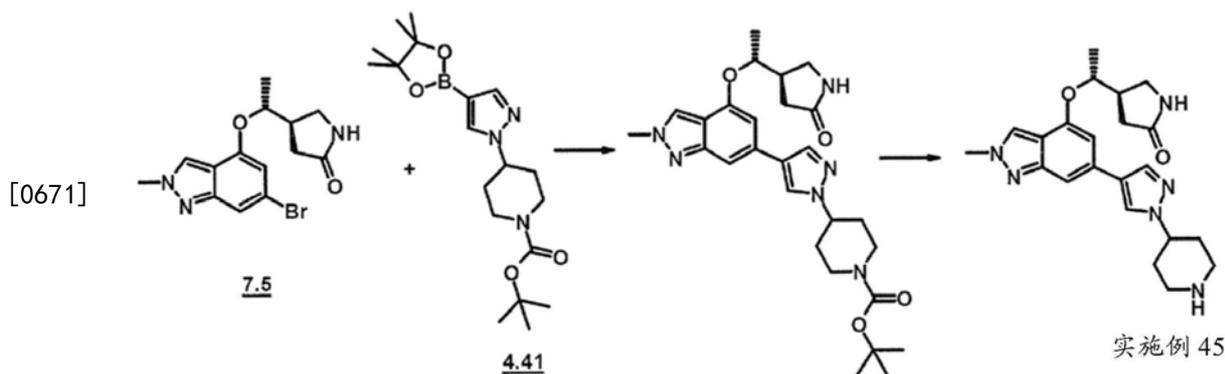
[0666] 75mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-咪唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮(9.2)、102 μ L三丁基(噻唑-4-基)锡烷及7.8mg 1,1'-氯化双(三苯膦)钯(II)于1.5mL二噁烷中的混合物在95 $^{\circ}$ C搅拌18小时。真空浓缩反应混合物。通过快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)及通过反相HPLC纯化粗残余物,产生13mg(产率:19%)呈固体状的实施例29。

[0667] 分析:HPLC-MS: $R_t = 1.98$ min(方法R), $M+H = 343$

[0668] 以下实施例为以类似于实施例29的方式合成,但其中反应时间经修改。

实施例	锡烷 (对应于式4)	产量	分析
		反应时间	
[0669]	2-二氟甲基-4-三丁基锡烷基-噻唑 4.1	49 mg (42%) 1 h	HPLC-MS: $R_t = 2.50$ min (方法R), $M+H = 393$

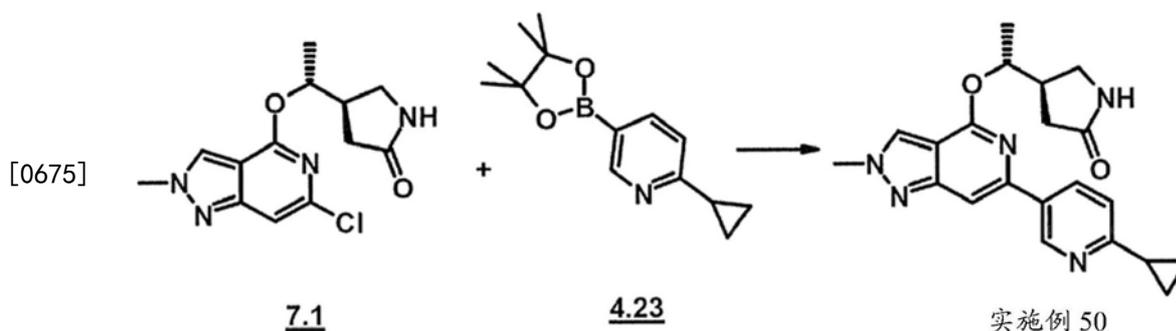
[0670] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]咪唑-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例45)



[0672] 向125mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-溴-2-甲基-咪唑-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.5、167mg 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4.41及13mg 1,1'-氯化双(三苯膦)钯(II)于1.88mL乙醇(80%,甲苯)中的混合物中添加554 μ L 2M碳酸钠水溶液。所得混合物在95 $^{\circ}$ C搅拌1小时。反应混合物用水稀释且用DCM萃取。真空浓缩合并的有机相。通过快速色谱法(庚烷/乙酸乙酯/甲醇)纯化粗残余物。将残余物溶解于2mL DCM中,添加500 μ L TFA且所得混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物通过快速色谱(DCM/甲醇/氨)及经由SCX(Biotage SCX-3)管柱洗脱及随后经由反相HPLC加以纯化,产生92mg(产率:61%)呈固体状的实施例45。

[0673] 分析:HPLC-MS: $R_t=1.25$ min(方法R), $M+H=409$

[0674] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-环丙基-3-吡啶基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例50)



[0676] 向50mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-氯-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氧基乙基]吡咯烷-2-酮7.1、94mg 2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶4.23及20mg 1,1'-氯化双(三苯膦)钯(II)于1mL DMA中的混合物中添加400 μ L 2M碳酸钠水溶液。反应混合物在微波照射下、在130 $^{\circ}$ C搅拌25分钟。反应混合物经由反相SiO₂过滤,用甲醇洗涤且通过反相HPLC纯化,冻干之后,产生22mg(产率:37%)呈固体状的实施例50。

[0677] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.69$ min(方法U), $M+H=378$

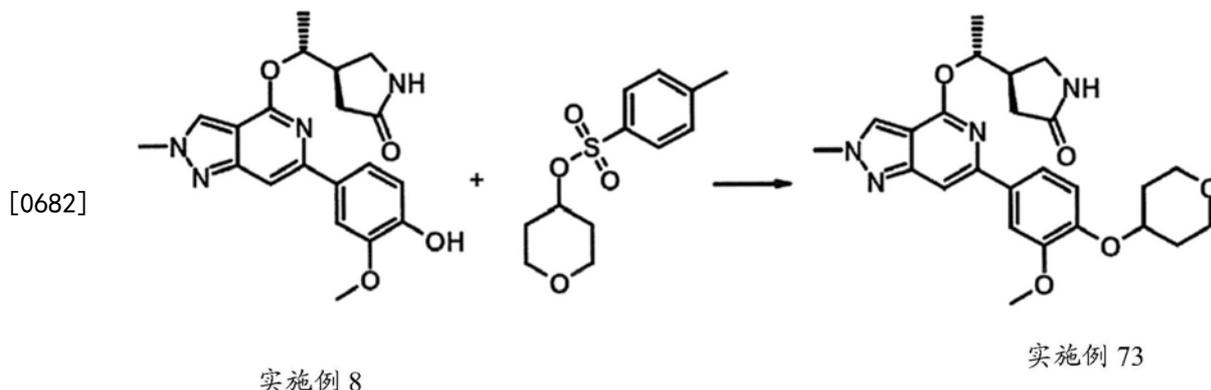
[0678] 以下实施例为以类似于实施例50的方式合成。

[0679]

实施例	硼酸/酯 (对应于式4)	产量	分析
实施例2 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-叔丁基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.19	1.11 g (54%)	HPLC-MS: R _t = 0.50 min (方法C), M+H = 383 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.38 (3H, d), 1.58 (9H, s), 2.20-2.34 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.38(1H, t), 4.10 (3H,s), 5.50-5.60 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.41 (s, 1H)。
实施例51 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	2-二氟甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-吡啶 4.5	24 mg (40%)	HPLC-MS: R _t = 0.65 min (方法U), M+H = 388

实施例52 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	(3,4,5-三甲氧基-苯基)硼酸 4.25	35 mg (54%)	HPLC-MS: $R_t = 0.67$ min (方法W), $M+H = 427$
实施例57 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基]-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-(2-甲氧基-乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.27	36 mg (62%)	HPLC-MS: $R_t = 0.53$ min (方法W), $M+H = 385$
实施例58 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-乙基吡唑-4-基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.28	31 mg (45%)	HPLC-MS: $R_t = 0.48$ min (方法V), $M+H = 355$
实施例61 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	[6-(三氟-甲基)-3-吡啶基]硼酸 4.29	15 mg (23%)	HPLC-MS: $R_t = 0.65$ min (方法V), $M+H = 406$
实施例63 (4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑 4.31	26 mg (50%)	HPLC-MS: $R_t = 0.44$ min (方法V), $M+H = 341$

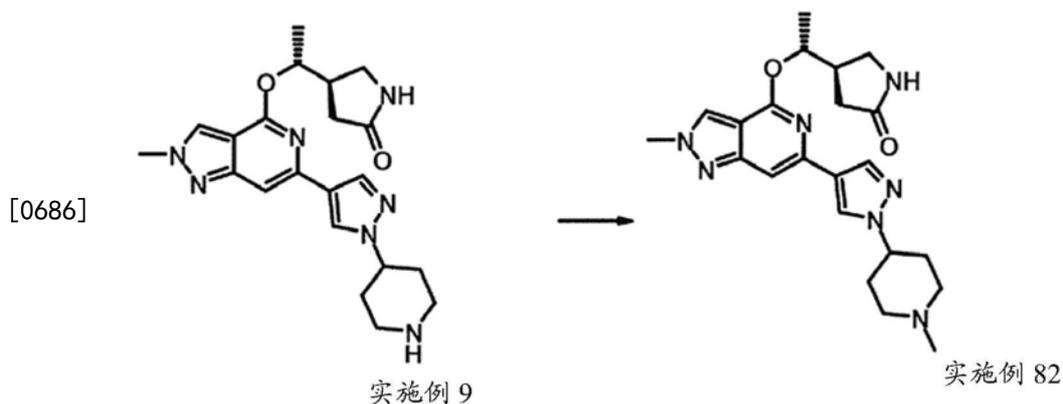
[0680] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-甲氧基-4-四氢吡喃-4-基氧基-苯基)-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例73)



[0683] 68mg实施例8、59mg四氢吡喃-4-基4-甲基苯磺酸酯及39mg碳酸钾于2mL DMF中的混合物在80℃搅拌3小时且在100℃搅拌10小时。反应混合物用水稀释且用DCM萃取。真空浓缩合并的有机相。所得残余物通过反相HPLC纯化,冻干之后,产生37mg呈固体状的实施例73。

[0684] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.70\text{min}$ (方法W), $M+H=467$

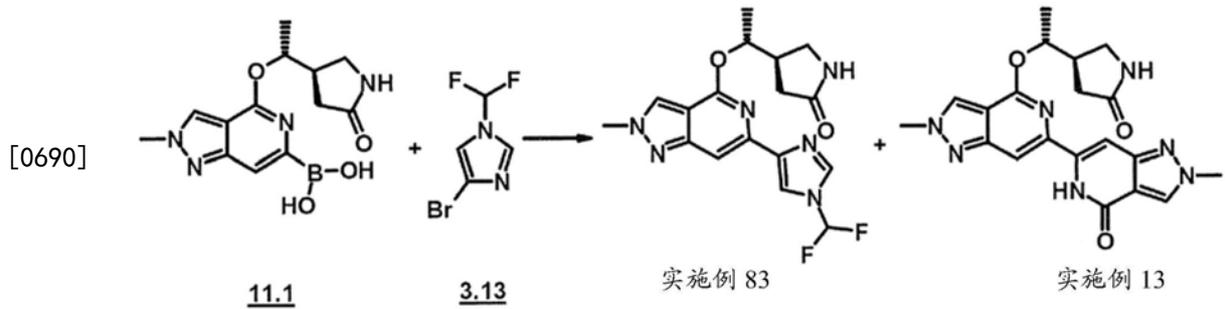
[0685] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[2-甲基-6-[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例82)



[0687] 向68mg实施例9与31mg乙酸钠于3mL DCM及0.5mL甲醇中的混合物中添加17 μL 甲醛(37%水溶液)。所得混合物在室温下搅拌10分钟,随后添加46mg三乙酰氧基硼氢化钠。搅拌反应混合物1.75小时,随后用水淬灭。通过蒸馏移除有机溶剂。所得残余物通过反相HPLC纯化,冻干之后,产生64mg呈固体状的实施例82。

[0688] 分析:HPLC-MS: $R_t=0.28\text{min}$ (方法X), $M+H=424$

[0689] 合成(4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(二氟甲基)咪唑-4-基]-2-甲基-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(实施例83)及2-甲基-6-[2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-酮(实施例13)



[0691] 向300mg (粗) [2-甲基-4-[(1R)-1-[(3R)-5-氧代基吡咯烷-3-基]乙氧基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基]硼酸11.1、60mg 4-溴-1-(二氟甲基)咪唑及41mg 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钡(II) (与DCM的复合物(1:1))于2mL二噁烷及0.5mL甲醇中的混合物中添加670 μ L 2M碳酸钠水溶液。反应混合物在微波照射下、在140 $^{\circ}$ C搅拌15分钟。反应混合物经由Agilent PL-Thiol MP-SPE过滤,用甲醇洗涤且通过反相HPLC纯化,冻干之后,产生呈固体状的9mg实施例83及4mg实施例13。

[0692] 分析(实施例83):HPLC-MS: $R_t=0.43\text{min}$ (方法C), $M+H=377$

[0693] 分析(实施例13):HPLC-MS: $R_t=0.38\text{min}$ (方法C), $M+H=408$

[0694] 4.5分析方法

[0695] 根据前述合成流程制备的实施例化合物为通过以下色谱方法及/或NMR光谱学加以表征。

[0696] 4.5.1色谱方法(HPLC-MS方法)

[0697] 方法A

[0698]

管柱:		Xbridge BEH C18, 2.1 \times 30 mm, 1.7 μ m		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂	% Sol	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[$^{\circ}$ C]
时间[min]	[$\text{H}_2\text{O}, 0.1\% \text{NH}_3$]			
0,00	99	1	1,3	60
0,02	99	1	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

[0699] 方法B:

[0700]

管柱:		Sunfire C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [甲醇]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

[0701] 方法C:

[0702]

管柱:		Xbridge BEH C18, 2.1 × 30 mm, 1.7 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

[0703] 方法D:

[0704]

管柱:		XBridge C18, 2.1 × 20 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.10%TFA]	% Sol [甲醇]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	95	5	1.4	60
0.05	95	5	1.4	60
1.00	0	100	1.4	60
1.1	0	100	1.4	60

[0705] 方法E:

[0706]

管柱:		Sunfire C18, 2.1 × 20 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.10%TFA]	% Sol [甲醇]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.00	99	1	1.3	60
0.15	99	1	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60
1.25	0	100	1.3	60

[0707] 方法F:

[0708]

管柱:		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0709] 方法G:

[0710] 洗脱剂A:水/0.2%KH₂PO₄pH=3

[0711] 洗脱剂B:乙腈

	时间[min]	%A	%B	流量[mL/min]
[0712]	0.00	80	20	1.50
	5.00	20	80	1.50
	8.00	20	80	1.50

[0713] 所用固定相为Inertsil C8-3 (GL Sciences), 5μm; 尺寸:100×4.0mm, (管柱温度:在30℃恒定)。检测UV 220nm。

[0714] 方法H:

[0715] 洗脱剂A:己烷

[0716] 洗脱剂B:2-丙醇

时间[min]	%A	%B	流量[mL/min]
[0717] 00.00	90	10	1.0
20.00	90	10	1.0

[0718] 所用固定相为Chiralpak AD-H(DaiceI), 5 μ m; 尺寸:150 \times 4.6mm, (管柱温度:在10 $^{\circ}$ C恒定)。检测DAD 225nm。

[0719] 方法I:

[0720] 洗脱剂A:己烷

[0721] 洗脱剂B:2-丙醇

时间[min]	%A	%B	流量mL/min]
[0722] 00.00	90	10	1.0
25.00	90	10	1.0

[0723] 所用固定相为Chiralpak AD-H(DaiceI), 5 μ m; 尺寸:150 \times 4.6mm, (管柱温度:在10 $^{\circ}$ C恒定)。

[0724] 检测DAD 225nm。

[0725] 方法J:

[0726]

管柱:		Sunfire C18, 2.1 \times 30 mm, 2.5 μ m		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂	% Sol	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[$^{\circ}$ C]
时间[min]	[H ₂ O,0.1%TFA]			
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

[0727] 方法K:

[0728] 管柱:Waters Atlantis dC18 (2.1 \times 50mm,3 μ m管柱)

[0729] 流量:1mL/min

[0730] 溶剂A:0.1%甲酸/水

[0731] 溶剂B:0.1%甲酸/乙腈

[0732] 注射体积:3 μ L

[0733] 管柱温度:40 $^{\circ}$ C

[0734] UV检测波长:215nm

[0735] 洗脱剂:0至2.5分钟,95%溶剂A+5%溶剂B至100%溶剂B的恒定梯度;2.5至2.7分

钟,100%溶剂B;2.71至3.0分钟,95%溶剂A+5%溶剂B。

[0736] MS检测为使用Waters LCT Premier、QTof micro、ZQ或Shimadzu LCMS2010EV

[0737] UV检测为使用Waters 2996光电二极管阵列、Waters 2998光电二极管阵列、Waters 2487UV或Shimadzu SPD-M20A PDA

[0738] 方法L:

[0739]

管柱:		XBridge C18, 4.6×30 mm, 3.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O , 0.1% NH ₃]	% Sol [ACN]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

[0740] 方法M:

[0741] 管柱:Waters SymmetryShield RP8 (2.1×50mm,3.5μm管柱)

[0742] 流量:1mL/min

[0743] 溶剂A:0.1%甲酸/水

[0744] 溶剂B:0.1%甲酸/乙腈

[0745] 注射体积:3μL

[0746] 管柱温度:40°C

[0747] UV检测波长:215nm

[0748] 洗脱剂:0至2.2分钟,95%溶剂A+5%溶剂B至100%溶剂B的恒定梯度;2.2至2.7分钟,100%溶剂B;2.71至3.0分钟,95%溶剂A+5%溶剂B。

[0749] MS检测为使用Waters LCT Premier、QTof micro、ZQ或Shimadzu LCMS2010EV

[0750] UV检测为使用Waters 2996光电二极管阵列、Waters 2998光电二极管阵列、Waters 2487UV或Shimadzu SPD-M20A PDA

[0751] 方法N:

[0752]

管柱:		Xbridge BEH C18, 2.1×30 mm, 1.7 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

[0753] 方法0:

[0754]

管柱:		Xbridge BEH Phenyl, 2.1×30 mm, 1.7 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%NH ₃]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

[0755] 方法P:

[0756] 管柱:Supelco Ascentis Express (2.1×30mm,2.7μm管柱)

[0757] 流量:1ml/min

[0758] 溶剂A:0.1%甲酸/水

[0759] 溶剂B:0.1%甲酸/乙腈

[0760] 注射体积:3μL

[0761] 管柱温度:40°C

[0762] UV检测波长:215nm

[0763] 洗脱剂:0至1.5分钟,95%溶剂A+5%溶剂B至100%溶剂B的恒定梯度;1.5至1.6分钟,100%溶剂B;1.60至1.61分钟,100%溶剂B至95%溶剂A+5%溶剂B的恒定梯度;1.61至2.00分钟,95%溶剂A+5%溶剂B。

[0764] MS检测为使用Waters LCT Premier、QToF micro、ZQ或Shimadzu LCMS2010EV

[0765] UV检测为使用Waters 2996光电二极管阵列、Waters 2998光电二极管阵列、Waters 2487UV或Shimadzu SPD-M20A PDA

- [0766] 方法Q
- [0767] 管柱:Atlantis d C18;50×3mm;3μ
- [0768] 流量:0.6ml/min
- [0769] 溶剂A:0.1%甲酸/水
- [0770] 溶剂B:0.1%甲酸/乙腈
- [0771] 注射体积:5μL
- [0772] 管柱温度:35℃
- [0773] UV检测波长:Spectral λ max (在200–400nm区间扫描)
- [0774] 洗脱剂:0至3.5分钟,95%溶剂A+5%溶剂B至100%溶剂B的恒定梯度;3.5至3.8分钟,100%溶剂B;3.8至3.9分钟,100%溶剂B至95%溶剂A+5%溶剂B的恒定梯度;3.9至4.5分钟,95%溶剂A+5%溶剂B。
- [0775] MS检测为使用Waters 3100,SQ检测器,ES+ve及-ve模式(锥电压:30V,毛细管电压3.0KV)
- [0776] UV检测为使用Waters 2996光电二极管阵列
- [0777] 方法R:
- [0778] 管柱:Phenomenex Kinetex-XB C18 (2.1×100mm,1.7μm管柱)
- [0779] 流量:0.6mL/min
- [0780] 溶剂A:0.1%甲酸/水
- [0781] 溶剂B:0.1%甲酸/乙腈
- [0782] 注射体积:3μL
- [0783] 管柱温度:40℃
- [0784] UV检测波长:215nm
- [0785] 洗脱剂:0至5.3分钟,95%溶剂A+5%溶剂B至100%溶剂B的恒定梯度;5.3至5.8分钟,100%溶剂B;5.80至5.82分钟,100%溶剂B至95%溶剂A+5%溶剂B的恒定梯度;5.82至7mins,95%溶剂A+5%溶剂B
- [0786] MS检测为使用Waters SQD
- [0787] UV检测为使用Waters Acquity光电二极管阵列
- [0788] 方法S:

[0789]

管柱:		Sunfire C18, 2.1×30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

[0790] 方法T:

[0791] 管柱:Phenomenex Gemini C18 (2.0mm×100mm,3μm管柱)

[0792] 流量:0.5mL/min

[0793] 溶剂A:2mM碳酸氢铵,经氢氧化铵/水调节至pH 10

[0794] 溶剂B:乙腈

[0795] 注射体积:3μL

[0796] 管柱温度:40°C

[0797] UV检测波长:215nm

[0798] 洗脱剂:0至5.5分钟,95%溶剂A+5%溶剂B至100%溶剂B的恒定梯度;5.5至5.9分钟,100%溶剂B;5.90至5.92分钟,100%溶剂B至95%溶剂A+5%溶剂B的恒定梯度;5.92至9.00分钟,95%溶剂A+5%溶剂B。

[0799] 方法U:

[0800]

管柱:		XBridge C18_3.0×30mm, 2.5μm		
管柱制造商:		Waters		
描述:				
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]

[0801]

0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

[0802] 方法V:

[0803]

管柱:		XBridge C18_3.0×30mm, 2.5μm		
管柱制造商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

[0804] 方法W:

[0805]

管柱:		Sunfire C18_3.0×30mm, 2.5μm		
管柱制造商:		Waters		
描述:				
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% TFA]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

[0806] 方法X:

[0807]

管柱:		Sunfire C18_2.1×50mm, 2.5μm		
管柱制造商:		Waters		
描述:				
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% TFA]	% Sol [乙腈 0.08% TFA]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
0.75	0.0	100.0	1.5	60.0
0.85	0.0	100.0	1.5	60.0

[0808] 方法Y:

[0809]

装置描述:		Waters Acquity联合3100 MS		
管柱:		XBridge BEH C18_3.0×30 mm, 1.7 μm		
管柱制造商:		Waters		
描述:				
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
0.7	0.1	99.9	1.5	60.0
0.8	0.1	99.9	1.5	60.0
0.81	95.0	5.0	1.5	60.0
1.1	95.0	5.0	1.5	60.0

[0810] 方法Z:

[0811] 管柱:Waters Atlantis dC18 (2.1×100mm,3μm管柱)

[0812] 流量:0.6mL/min

[0813] 溶剂A:0.1%甲酸/水

[0814] 溶剂B:0.1%甲酸/乙腈

[0815] 注射体积:3μL

[0816] 管柱温度:40°C

[0817] UV检测波长:215nm

[0818] 洗脱剂:0至5分钟,95%溶剂A+5%溶剂B至100%溶剂B的恒定梯度;5至5.4分钟,100%溶剂B;5.4至5.42分钟,100%溶剂B至95%溶剂A+5%溶剂B的恒定梯度;5.42至7.00分钟,95%溶剂A+5%溶剂B。

[0819] MS检测为使用Waters LCT Premier、QToF micro、ZQ或Shimadzu LCMS2010EV

[0820] UV检测为使用Waters 2996光电二极管阵列、Waters 2998光电二极管阵列、Waters 2487UV或Shimadzu SPD-M20A PDA

[0821] 方法Z1:

[0822]

方法名称:				
管柱:		Sunfire, 3×30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	% Sol [H ₂ O,0.1%TFA]	% Sol [乙腈]	流量[ml/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0823] 4.5.2 NMR波谱学

[0824] Bruker DRX 500MHz NMR的组态

[0825] 高效数字NMR波谱仪,2通道微舱控制面板及运作Topspin 1.3版的Windows XP主机工作站。

[0826] 其装备有:

[0827] Oxford仪器,磁体11.74特斯拉(Tesla) (500MHz质子共振频率)

[0828] B-VT 3000温度控制器

[0829] GRASP II梯度波谱学附件,用于快速撷取2D脉冲序列

[0830] 氦锁开关,用于梯度匀场

[0831] 5mm宽带逆几何双共振探针,具有自动化调谐及匹配(BBI ATMA)。使用²H锁及经屏蔽的z型梯度线圈,对频率范围¹⁵N及³¹P内的核脉冲/去耦进行¹H观测。

[0832] Bruker DPX 400MHz NMR的组态

[0833] 高效单舱Bruker 400MHz数字双信道NMR波谱仪控制面板及运作XwinNMR 3.5版的Windows XP主机工作站。

[0834] 其装备有:

[0835] Oxford仪器,磁体9.39特斯拉(400MHz质子共振频率)

[0836] B-VT 3300变温控制单元

[0837] 四核(QNP)可切换探针,以便利用²H锁观测¹H、¹³C、¹⁹F及³¹P

[0838] Bruker 500MHz NMR的组态

[0839] 高效数位NMR波谱仪,2通道单舱控制面板及运作Topspin 2.1PL6版的Linux主机工作站。

[0840] 其装备有:

[0841] Bruker-Biospin AVANCE III 500A磁体11.75特斯拉(500MHz质子共振频率)

[0842] B-VT 3000温度控制器

[0843] 5mm多核宽带氟观测 (BBFO) 探针,其数位调谐覆盖范围为 ^{15}N 及 ^{31}P 以及 ^{19}F (利用 ^1H 去耦)。

[0844] Bruker DPX 400MHz NMR的组态

[0845] 高效数字NMR波谱仪,2通道微舱控制面板及运作Topspin 2.1PL6版的Linux主机工作站。

[0846] 其装备有:

[0847] Bruker-Biospin AVANCE III DPX400C磁体9.40特斯拉 (400MHz质子共振频率)

[0848] B-VT 3200变温控制单元

[0849] 5mm多核宽带氟观测 (BBFO) 探针,其数位调谐覆盖范围为 ^{15}N 及 ^{31}P 以及 ^{19}F (利用 ^1H 去耦)。

5. 实施例

[0850] 以下实施例类似于上述合成方法制备。这些化合物适用作SYK抑制剂且具有小于或等于 $1\mu\text{mol}$ 的关于SYK抑制的 IC_{50} 值。另外,这些化合物展现极好的SYK选择性,此意谓虽然SYK受到有效抑制,但其他激酶 (例如极光B (AURB)、FLT-3及GSK 3 β) 根本不受抑制或几乎不受抑制。因此将本发明的这些有效SYK抑制剂的不良副作用减至最少。

[0851] AURB使组蛋白H3上的Ser10及Ser28发生磷酸化 (有丝分裂及细胞增殖中的关键事件)。因此抑制AURB具有阻断细胞增殖的可能性,且可能会损害展现高细胞转化的组织,例如肠或骨髓。因此有效抑制SYK抑制剂的同时需要避免并行的AURB抑制作用,以改良化合物的总体临床安全概况。因此,所有实施例化合物均显示超过 $1\mu\text{M}$ 、优选超过 $6\mu\text{M}$ 、更优选超过 $10\mu\text{M}$ 、更优选超过 $30\mu\text{M}$ 、更优选超过 $45\mu\text{M}$ 、尤其优选的超过 $50\mu\text{M}$ 的关于极光B抑制的 IC_{50} 值。所有实施例化合物的AURB- IC_{50} /SYK- IC_{50} 比率优选超过30,更优选超过100。

[0852] FLT-3为酪氨酸激酶受体。当FLT-3配位体结合至受体时,受体的内在酪氨酸激酶活性经活化,从而又使信号转导分子 (例如SHC) 发生磷酸化及活化,从而又使信号在细胞中传播。经由FLT-3发生的信号传导在细胞存活、增殖及分化方面起作用且对于淋巴细胞 (B细胞及T细胞) 发育具有重要作用。因此有效抑制SYK抑制剂的同时需要避免并行的FLT-3抑制作用,以改良化合物的总体临床安全概况。因此,本发明的所有实施例化合物均显示超过 $0.30\mu\text{M}$ 、优选超过 $1\mu\text{M}$ 、更优选超过 $10\mu\text{M}$ 、尤其优选的超过 $30\mu\text{M}$ 的关于FLT-3抑制的 IC_{50} 值。所有实施例化合物的FLT-3- IC_{50} /SYK- IC_{50} 比率优选超过10,更优选超过30。

[0853] 肝糖合成酶激酶3 β (GSK 3 β) 为针对脯氨酸的丝氨酸-苏氨酸激酶,其在TGF- β 及Wnt细胞内信号传导路径中具有显著作用。GSK 3 β 促进多个细胞内信号传导路径,包括活化 β -连环蛋白复合物。GSK 3 β 在成人中牵涉于细胞增殖及能量代谢中,而在新生儿中牵涉于神经元细胞发育及身体型样形成中。因此有效抑制SYK抑制剂的同时需要避免并行的GSK3 β 抑制作用,以改良化合物的总体临床安全概况。因此,本发明的所有实施例化合物均显示超过 $1\mu\text{M}$ 、优选超过 $10\mu\text{M}$ 的关于GSK 3 β 抑制的 IC_{50} 值。

[0854] 另外,SYK抑制剂需要具有一定的人类肝脏微粒体稳定性 (对应于 $\text{Cl} < 60\% \text{Q}_h$; $\% \text{Q}_h$ = 肝脏血流百分比)。另外,在所治疗的患者中,将难以达到足够的SYK抑制剂血浆含量。

[0855] 各个别实施例物质关于SYK抑制、关于极光B抑制、关于FLT3抑制及关于GSK β 抑制的 IC_{50} 值以及人类肝脏微粒体稳定性 ($\text{Cl} [\% \text{Q}_h]$) 显示于下表1中且如下进行实验测定:

[0856] 5.1 Syk激酶测试

[0857] 重组人类Syk(氨基酸342至635)表达为与N末端GST标记形成的融合蛋白,经亲和力和纯化且在储存缓冲液(25mM HEPES pH7.5;25mM MgCl₂;5mM MnCl₂;50mM KCl;0.2%BSA;0.01%CHAPS;100μM Na₃VO₄;0.5mM DTT,10%甘油)中以约50μM至100μM的浓度、在-80℃深度冷冻直至使用。

[0858] 使用激酶Glo[®]发光激酶测试(Promega;V6712)测定GST-Syk激酶融合蛋白的催化活性。在此均质测试中,通过萤光素-萤光素酶反应使用发光来定量激酶反应后剩余的ATP量。所得发光信号与仍存在的ATP量相关且因此与激酶活性逆相关。

[0859] 方法

[0860] 测试化合物以10mM的浓度溶解于100%DMSO中且在DMSO中稀释至1mM的浓度。在100%DMSO中进行连续稀释。所述物质的所有进一步稀释均使用测试缓冲液(25mM HEPES pH7.5;25mM MgCl₂;5mM MnCl₂;50mM KCl;0.2%BSA;0.01%CHAPS;100μM Na₃VO₄;0.5mM DTT)进行。根据需要调整稀释步骤及浓度范围。将这些稀释液的7μl等分试样转移至384孔Optiplate(Perkin Elmer,#6007290)中。GST-Syk在测试缓冲液中稀释至12nM且激酶测试中使用5μl此稀释液(Syk最终浓度=4nM,总体积为15μl)。在室温下培育15分钟之后,将750nM ATP与100μg/ml聚(L-谷氨酸L-酪氨酸4:1)(Fluka#81357)于测试缓冲液中的3μl混合物添加至各孔中且在室温下继续培育另外60分钟。

[0861] 阳性对照物为不含测试物质的反应混合物;阴性对照物(空白)为不含激酶的反应混合物。

[0862] 60分钟之后,向各孔中添加10μl激酶-Glo[®]溶液(Promega,目录号V6712)(加热至室温)且继续培育另外15分钟。用Envision发光读取器(Perkin-Elmer)读盘。

[0863] 数据评估及计算:

[0864] 读取器的输出档案为含有孔编号及所测相对光单位(RLU)的csv档案。对于数据评估及计算,阴性对照物的量测结果设定为100%ctrl且阳性对照物的量测结果设定为0%ctrl。使用Assay Explorer软件(Accelrys),根据这些值来计算用于量测各物质浓度的%值。通常,%ctrl计算值在0%与100%值之间,但在个别情况下,根据变化性或化合物特征,亦可超出这些范围。使用Assay Explorer软件,利用%ctrl值计算IC₅₀值。计算: $[y = (a-d) / (1 + (x/c)^b) + d]$ a=低值,d=高值;x=conc M;c=IC50M;b=希尔斜率(hill);y=%ctrl。

[0865] 5.2极光B激酶测试

[0866] 重组人类极光B(氨基酸1至344,纯系编号DU1773,分子量40.2kDa,University of Dundee)为以与N末端His标记形成的融合蛋白形式表达,进行亲和力和纯化且在储存缓冲液(50mM Tris-HCl pH 8;25mM Na-β-甘油磷酸酯;0.1mM EGTA;150mM NaCl;0.03%Brij-35;1mM DTT及10%甘油)中、以约0.25-0.5mg/mL的浓度、在-80℃深度冷冻直至使用。

[0867] 使用ADP Glo[®]发光激酶测试(Promega;V9103X)测定极光B激酶蛋白活性。在此均质测试中,通过利用发光的萤光素-萤光素酶反应量化激酶反应后剩余的ADP量。所得发光信号与仍存在的ADP量相关且从而与蛋白激酶活性相关。

[0868] 方法

[0869] 测试化合物以10mM的浓度溶解于100%DMSO中且在DMSO中稀释至5mM的浓度。在

100% DMSO中,依1:10步骤进行连续稀释。所述物质的所有进一步稀释均使用测试缓冲液(50mM Hepes pH 7.5、10mM MgCl₂、1mM EGTA、60μM Ultra Pure ATP、0.01%Brij35、0.1% BSA、5mMβ-甘油磷酸酯)进行,直至浓度达到最终测试浓度(化合物最终浓度:50μM至0.005nM)的2.5倍。将这些稀释液的4μl等分试样转移至384孔Optiplate(Perkin Elmer,#6007290)中。His-极光B在测试缓冲液中稀释至125nM且激酶测试中使用4μl此稀释液(极光B最终浓度=50nM,总体积为10μl)。在室温下培育15分钟之后,向各孔中添加2μl含有250μM底物([LRRLSLGLRRLSLGLRRLSLGLRRLSLG];University of Dundee)的测试缓冲液且在室温下继续培育另外60分钟。

[0870] 阳性对照物为不含测试物质的反应混合物;阴性对照物(空白)为不含激酶的反应混合物。

[0871] 60分钟之后,向各孔中添加10μl ADP-Glo[®]溶液(ADP-Glo试剂#V912B Promega)(加热至室温)且继续培育另外40分钟。接着添加20μl激酶检测混合液(检测缓冲液#V913B Promega;激酶检测底物#V914B Promega)且在室温下培育40分钟。用Envision发光读取器(Perkin-Elmer)读盘。

[0872] 数据评估及计算:

[0873] 读取器的输出档案为含有孔编号及所测RLU的csv档案。对于数据评估及计算而言,阴性对照物的量测结果设定为0%ctrl且阳性对照物的量测结果设定为100%ctrl。使用Assay Explorer软件(Accelrys),根据这些值来计算用于量测各物质浓度的%值。通常,%ctrl计算值在0%与100%值之间,但在个别情况下,根据变化性或化合物特征,亦可超出这些范围。使用Assay Explorer软件,利用%ctrl值计算IC₅₀值。计算: $[y = (a-d) / (1 + (x/c)^b) + d]$,a=低值,d=高值;x=conc M;c=IC₅₀M;b=希尔为数;y=%ctrl。

[0874] 5.3 FLT3激酶测试

[0875] 自Invitrogen获得存于50mM Tris(pH7.5)、100mM NaCl、0.05mM EDTA、0.05%NP-40、2mM DTT、50%甘油中的FLT3(#PV3182;批号28667I;序列参见下文)。酶于酶稀释缓冲液中稀释至720nM(35μg/mL)且10μl等分试样在-80℃储存。

[0876] 使用得自Invitrogen的Z'-LYTETM分析技术(#PV3191)量测FLT3活性。方法

[0877] 在得自Corning的384黑色盘(#3676)中,通过添加5μl激酶肽混合液及2.5μl化合物稀释液,以10μl最终体积来进行分析。通过添加2.5μl 4x ATP溶液来起始反应。

[0878] 分析中的最终浓度:2nMFLT3、4μM Tyr2肽、470μM ATP(对于FLT3而言使用ATP Km)。

[0879] 阳性对照物为不含测试化合物的反应混合物;阴性对照物(空白)为不含激酶的反应混合物。作为另一对照,向孔中添加不含激酶的磷酸化肽溶液(=100%磷酸化对照物)。未受抑制的激酶反应将产生相当于磷酸化对照物的20%-30%的磷酸化程度。

[0880] 反应在室温下进行1小时,随后添加5μl显色溶液。在室温下进一步培育1小时之后,添加5μl终止试剂。用Flex Station II 384(Molecular Devices)读盘。

[0881] 为了控制对存在于显色溶液中的蛋白酶的任何潜在抑制,将磷酸化肽与显色溶液一起在最高浓度(通常为100μM或10μM)的测试化合物存在下培育。

[0882] 数据评估及计算:

[0883] 使用“MS-Excel-VB-Makro”评估输出正文档案且使用“GraphPadPrism”(第5版)

(GraphPad Software Inc.) 计算结果。报导FLT3抑制资料(M)。报导蛋白酶抑制资料(% CTL)。

[0884] 5.4 GSK 3 β 激酶测试

[0885] 自University Dundee/Scotland(生物化学系James Hastie博士)获得存于50mM Tris(pH7.5)、150mM NaCl、0.1mM EGTA、270mM蔗糖、0.1% β -巯基乙醇、1mM苯甲脒、0.2mM PMSF中的人类GSK3 β (由SF21细胞表达及纯化)(序列参见下文)。酶于酶稀释缓冲液中稀释至3.56 μ M(168 μ g/mL)且6 μ l等分试样在-80 $^{\circ}$ C储存。

[0886] 使用得自Invitrogen的Z'-LYTETM分析技术(#PV3324)量测GSK3 β 激酶蛋白活性。

[0887] 方法:

[0888] 在得自Corning的384黑色盘(#3676)中,通过添加5 μ l激酶肽混合液及2.5 μ l化合物稀释液,以10 μ l最终体积来进行分析。通过添加2.5 μ l 4x ATP溶液来起始反应。

[0889] 分析中的最终浓度:5nM GSK3 β 、2 μ M Ser/Thr9肽、7 μ M ATP(对于GSK3 β 而言使用ATP Km)。

[0890] 阳性对照物为不含测试化合物的反应混合物;阴性对照物(空白)为不含ATP的反应混合物。作为另一对照,向孔中添加不含激酶且不含ATP的磷酸化肽溶液(=100%磷酸化对照)。未受抑制的激酶反应将产生相当于磷酸化对照物的20%-30%的磷酸化程度。

[0891] 反应在室温下进行1小时。1小时之后,添加5 μ l显色溶液。在室温下进一步培育1小时之后,添加5 μ l终止试剂。最后用Flex Station II 384(Molecular Devices)读盘。

[0892] 为了控制对存在于显色溶液中的蛋白酶的潜在抑制,将磷酸化肽与显色溶液一起在最高浓度(通常为100 μ M)的测试化合物存在下培育。

[0893] 数据评估及计算:

[0894] 使用“MS-Excel-VB-Makro”评估输出正文档案且使用“GraphPadPrism”(第5版)(GraphPad Software Inc.)计算结果。报导GSK3 β 抑制资料(M)。报导蛋白酶抑制资料(% CTL)。

[0895] 5.5人类肝脏微粒体稳定性测试

[0896] 另外,如上文所述具有足够SYK特异性的SYK抑制剂需要具有一定的人类肝脏微粒体稳定性(对应于 $C1 < 60\% Q_h$; $\% Q_h$ = 肝脏血流百分比)。否则,在所治疗的患者中,SYK抑制剂难以达到足够的血浆含量。

[0897] 方法:

[0898] 特定SYK抑制剂的代谢性降解为在37 $^{\circ}$ C下,采用合并的人类肝脏微粒体(人类肝脏微粒体可自Corning Life Sciences(Fogostraat 12,1060LJAmsterdam,荷兰)购得“BD UltraPoolTM”)进行。每个时间点的100 μ L最终培育体积中含有TRIS缓冲液pH 7.6(室温,0.1M)、氯化镁(5mM)、微粒体蛋白(1mg/ml)及最终浓度为1 μ M的测试化合物。

[0899] 在37 $^{\circ}$ C短时间预培育之后,通过添加还原形式的 β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH,1mM)来起始反应,且通过在不同时间点之后将等分试样转移至溶剂中来终止反应。另外,在不含NADPH的培育物中监测不依赖于NADPH的降解,在最后时间点终止。

[0900] 接着通过离心(10000g,5min)使经淬灭(终止)的培育物集结成球粒。

[0901] 通过LC-MS/MS分析上清液等分试样中的母化合物剩余量。通过浓度-时间曲线的半对数图的斜率来测定半衰期($t_{1/2}$ IN VITRO)。

[0902] 数据评估及计算：

[0903] 通过考虑蛋白质在培育液中的量来计算内源性清除率 (CL_INTRINSIC)：

[0904] $CL_INTRINSIC[\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}\text{蛋白质}] = (\text{Ln } 2 / (t_{1/2}\text{INVITRO}[\text{min}] * \text{蛋白质含量}[\text{mg}/\text{ml}])) * 1000$

[0905] 使用Sigma Aldrich的“双金鸡纳酸试剂盒 (Bicinchoninic Acid Kit)” (市购商品) 测定蛋白质含量 [mg/ml]。

[0906] 通过考虑肝脏重量 [克肝脏/千克体重] 及微粒体回收率 [毫克蛋白质/克肝脏] 来计算按比例扩大的内源性清除率 (CL_UP_INT)：

[0907] $CL_UP_INT[\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] = 0.001 * CL_INTRINSIC * \text{肝脏重量} * \text{微粒体回收率}$

[0908] 其中微粒体回收率 = 45毫克蛋白质/克肝脏

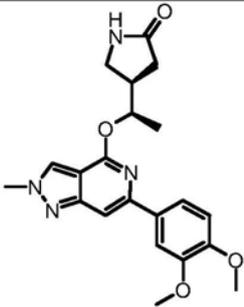
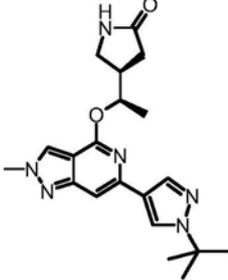
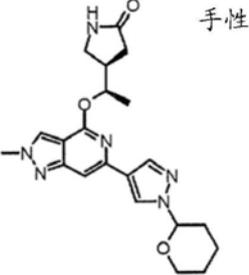
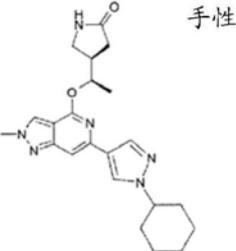
[0909] 其中肝脏重量 = 25.7克肝脏/千克体重

[0910] 最后通过考虑人类肝脏血流Q [ml/min/kg] 来计算肝血流百分比 (%Q_h)：

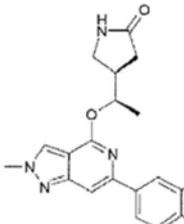
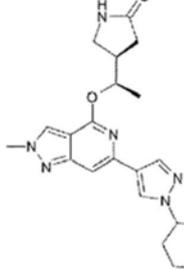
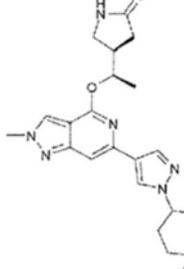
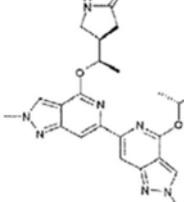
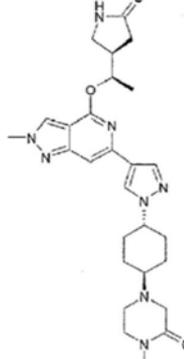
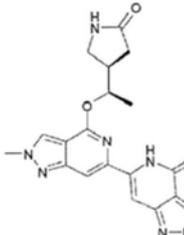
[0911] $\%Q_h[\%] = ((Q * CL_UP_INT) / (Q + CL_UP_INT)) / Q * 100$

[0912] 其中肝脏血流 (Q) = 20.7ml/min/kg。

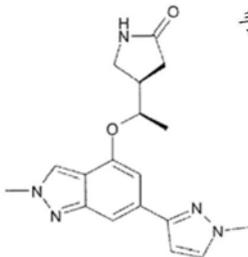
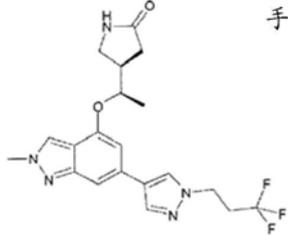
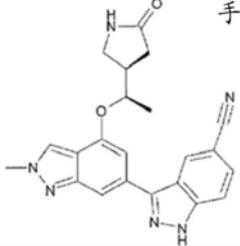
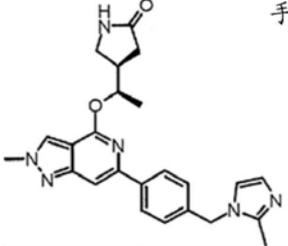
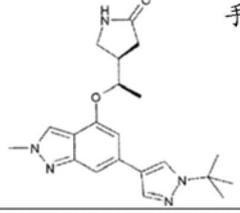
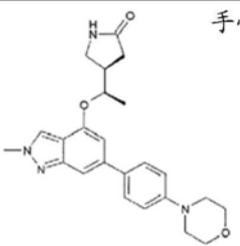
[0913] 表1：

实施例编号	结构	SYK抑制 IC ₅₀ 值[μM]	AURB抑制 IC ₅₀ 值[μM]	FLT3抑制 IC ₅₀ 值[μM]
1		0.0160	>50	3.99
2		0.0144	>50	14.84
3		0.0466	>50	17.45
4	未测定	未测定	未测定	未测定
5	未测定	未测定	未测定	未测定
6	未测定	未测定	未测定	未测定
7		0.0147	37.30	5.77

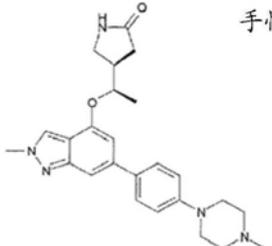
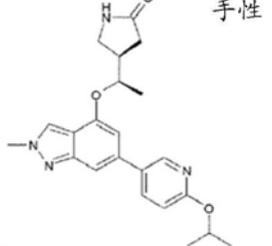
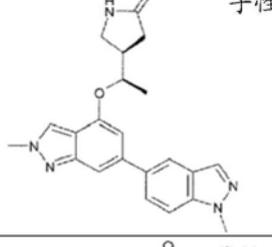
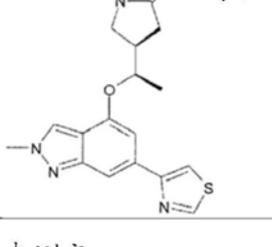
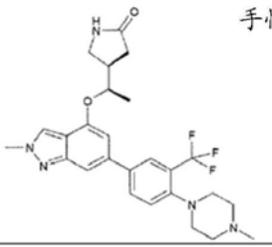
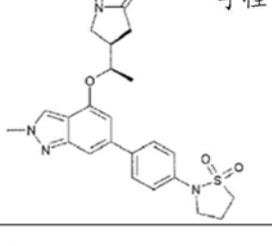
[0914]

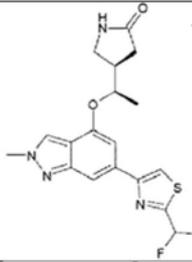
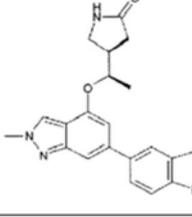
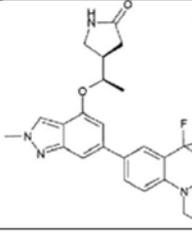
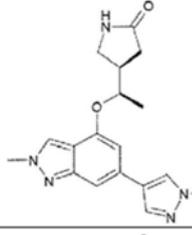
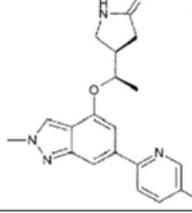
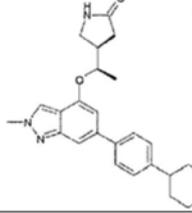
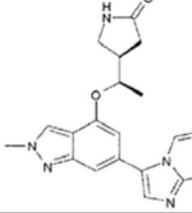
8	 <p>手性</p>	0.0274	>50	13.50	
9	 <p>手性</p>	0.0424	>50	3.67	
10	 <p>手性</p>	0.0218	36.00	8.03	
[0915]	11	 <p>手性</p>	0.9352	>50	37.38
12	 <p>手性</p>	0.0123	34.09	8.33	
13	 <p>手性</p>	0.8310	>50	>50	

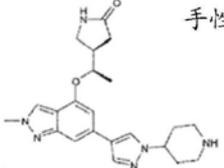
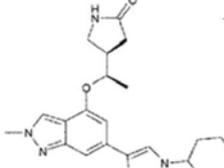
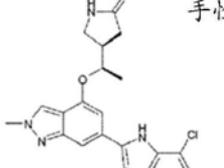
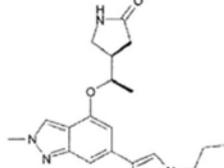
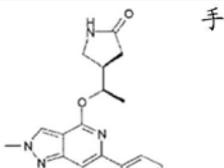
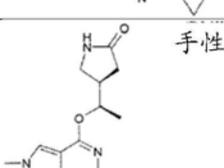
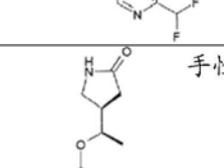
[0916]

14	 手性	0.0421	>50	40.80
15	 手性	0.0187	33.40	10.08
16	 手性	0.0065	>50	10.60
17	 手性	0.0316	>50	1.61
18	 手性	0.0046	>50	13.40
19	未测定	未测定	未测定	未测定
20	未测定	未测定	未测定	未测定
21	未测定	未测定	未测定	未测定
22	 手性	0.0128	46.90	1.17
23	未测定	未测定	未测定	未测定
24	未测定	未测定	未测定	未测定

[0917]

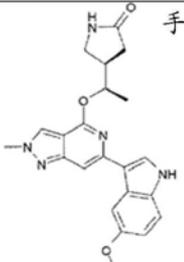
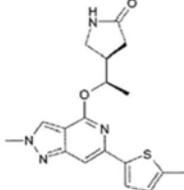
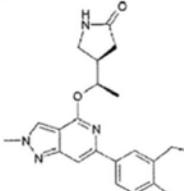
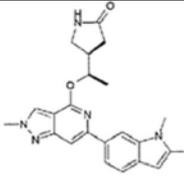
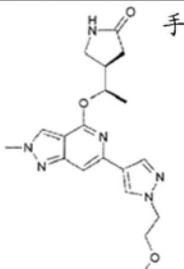
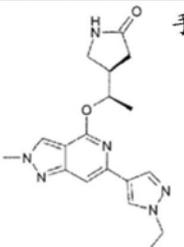
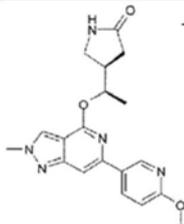
25	未测定	未测定	未测定	未测定
26	 手性	0.0258	>50	0.95
27	 手性	0.1382	>50	26.64
28	 手性	0.0335	>50	3.69
29	 手性	0.0492	>50	20.56
30	未测定	未测定	未测定	未测定
31	未测定	未测定	未测定	未测定
32	 手性	0.0272	>50	2.35
33	 手性	0.0245	>50	3.88
34	未测定	未测定	未测定	未测定

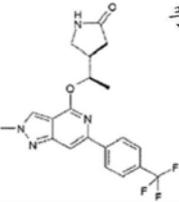
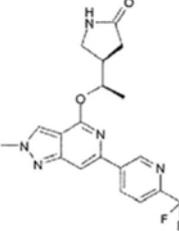
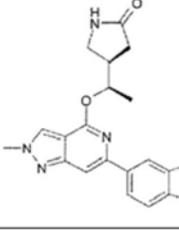
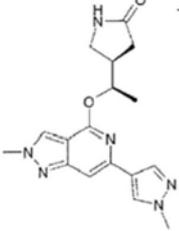
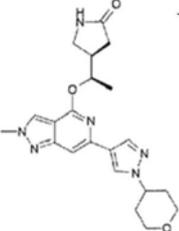
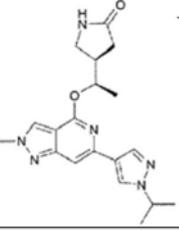
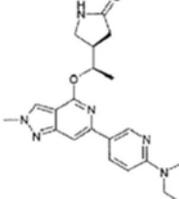
35	 手性	0.0345	>50	19.66
36	 手性	0.0172	35.22	2.39
37	未测定	未测定	未测定	未测定
38	 手性	0.0609	47.10	11.35
39	未测定	未测定	未测定	未测定
[0918] 40	 手性	0.0343	31.43	8.95
41	 手性	0.1638	>50	42.82
42	 手性	0.0167	>50	0.55
43	 手性	0.0649	>50	15.05

44	未测定	未测定	未测定	未测定
45	 手性	0.0147	45.21	2.04
46	未测定	未测定	未测定	未测定
47	 手性	0.0067	25.97	4.77
48	 手性	0.0556	>50	16.86
49	 手性	0.0148	>50	2.78
50	 手性	0.0554	47.95	9.52
51	 手性	0.3660	49.83	20.87
52	 手性	0.0413	>50	>50

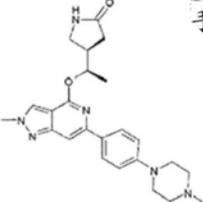
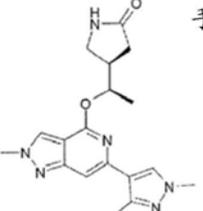
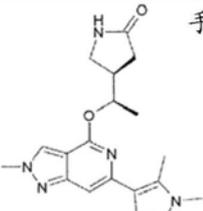
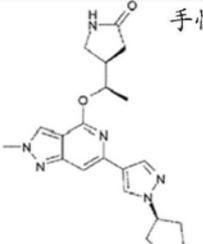
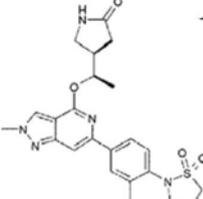
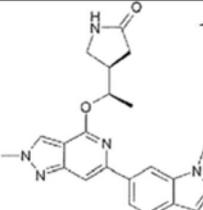
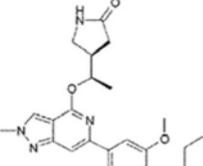
[0919]

[0920]

53	 手性	0.0139	>50	34.12
54	 手性	0.0892	>50	16.00
55	 手性	0.0436	>50	3.07
56	 手性	0.0939	>50	8.94
57	 手性	0.0901	>50	31.97
58	 手性	0.0366	>50	17.10
59	 手性	0.1437	>50	46.20

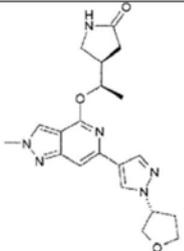
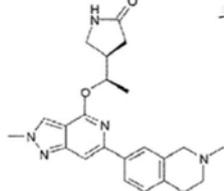
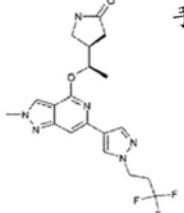
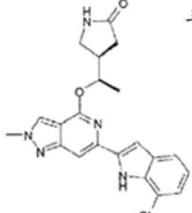
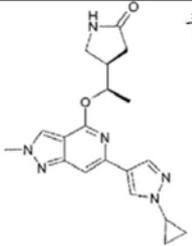
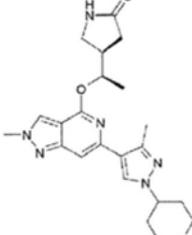
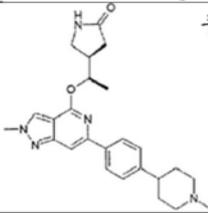
60	 手性	0.1448	34.70	9.75
61	 手性	0.4749	>50	48.10
62	 手性	0.0193	>50	4.78
63	 手性	0.0473	>50	13.24
64	 手性	0.0258	>50	21.62
65	 手性	0.0211	>50	14.85
66	 手性	0.0385	>50	4.44

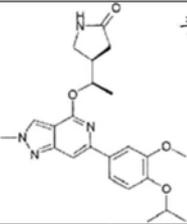
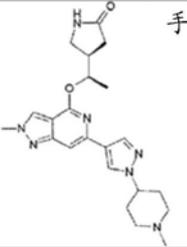
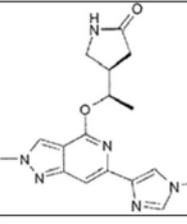
[0921]

67	 手性	0.0152	>50	1.68
68	 手性	0.0652	>50	22.43
69	 手性	0.1973	>50	45.15
70	 手性	0.0345	>50	16.99
71	 手性	0.0150	>50	7.65
72	 手性	0.0526	>50	19.59
73	 手性	0.0224	49.10	4.17

[0922]

[0923]

74	 手性	0.0322	>50	11.15
75	 手性	0.0998	8.54	1.59
76	 手性	0.0583	46.20	14.80
77	 手性	0.0498	43.38	3.75
78	 手性	0.0359	>50	22.04
79	 手性	0.0364	>50	26.74
80	 手性	0.0224	39.74	1.11

81	 手性	0.0240	48.40	5.24
82	 手性	0.0483	>50	7.78
83	 手性	0.7324	>50	25.60
84	未测定	未测定	未测定	未测定

[0925] 6. 本发明化合物的SYK抑制能力及SYK选择性相较于WO 2013/014060及WO 2011/092128的所选化合物的比较情况

[0926] 具有有效的SYK抑制能力并非用作治疗SYK相关疾病的药剂的SYK抑制剂必须显示的唯一重要方面。如同关于SYK抑制的低 IC_{50} 值 ($IC_{50} (SYK) \leq 1\mu M$), 同样重要的是, 候选化合物对其他激酶不显示非所需的抑制效应(可能引起非所需或甚至危险副作用的效应)。不应受到候选SYK抑制剂抑制的这些其他激酶的实施例为AURB、FLT3及GSK β 。

[0927] 因此, WO 2013/014060及WO 2011/092128中所公开的结构上接近的化合物关于SYK、AURB、FLT3及GSK β 的 IC_{50} 值已根据如第5章中所述的相同分析、以实验方式测定。相较于代表性选择的本发明化合物的相应先前 IC_{50} 测定值, 这些结构上最接近的先前技术化合物关于SYK、AURB、FLT3及GSK β 的 IC_{50} 量测值列于下表2a至6c中(分析条件相同)。

[0928] 另外, 如上文所述具有足够SYK特异性的SYK抑制剂需要具有一定的人类肝脏微粒体稳定性(对应于 $C1 < 60\% Q_h$; $Q_h =$ 肝脏血流)。否则, 在所治疗的患者中, SYK抑制剂难以达到足够的血浆含量。因此, WO 2013/014060及WO 2011/092128中所公开的结构上接近的化合物的C1值亦已根据如第5章中所述的相同人类肝脏微粒体测试、以实验方式测定。实验测定的超过 $60\% Q_h$ 的C1值视为不可接受的, 以便使相应SYK抑制剂在所治疗的患者中达到足够的血浆含量。

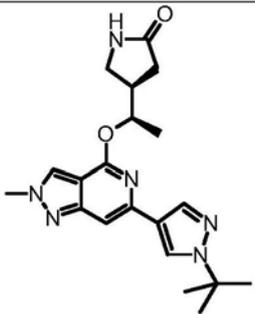
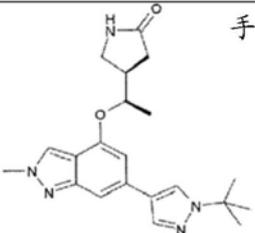
[0929] 6.1 化合物与经烷基取代的吡唑结构的比较情况

[0930] 尽管本发明(参见表2a)及WO 2013/014060(参见表2b)的具有经烷基取代的吡唑结构的所有化合物具有小于 $1\mu M$ 的适合 IC_{50} (SYK)值, 然而, 惟本发明化合物(参见表2a)具有超过 $50\mu M$ 的对于AURB的 IC_{50} 值(相比之下, 表2b中的WO 2013/014060化合物的 IC_{50} 值(AURB)显著低于 $5\mu M$)。此外, 本发明化合物关于FLT3的 IC_{50} 值(表2a)大于WO 2013/014060的化合物(参见表2b)。因此, 具有经烷基取代的吡唑结构的本发明化合物不仅为有效的SYK抑制剂(如同WO 2013/014060的化合物(参见表2b)), 而且对其他激酶(例如AURB、FLT3及GSK β)不

具有非所需的抑制效应(不同于W0 2013/014060的化合物(参见表2b))。相较于W02013/014060中所公开的结构上最接近的化合物,具有经烷基取代的吡啶结构的本发明化合物因此显示显著改良的SYK选择性。

[0931] 表2a:具有经烷基取代的吡啶结构的本发明化合物

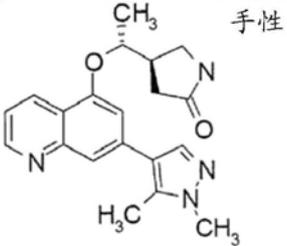
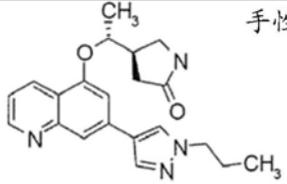
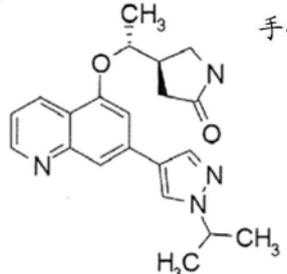
[0932]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑制)	微粒体 稳定性 Cl[%Q _h]
2		0.0144	>50	14.8	>10	<23
18		0.0046	>50	13.4	>10	<23

[0933] n. d. = 未测定

[0934] 表2b:具有经烷基取代的吡啶结构的W0 2013/014060化合物

[0935]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3 β 抑制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _h]
112		0.006	2.96	1.25	>10	<23
114		0.0002	2.54	0.049	>10	26
115		0.0002	0.021	0.041	>10	<23

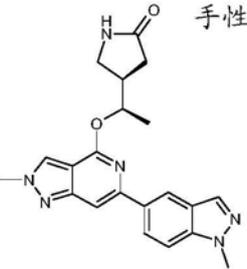
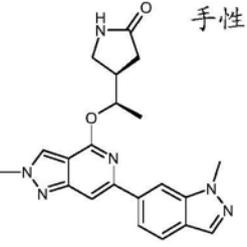
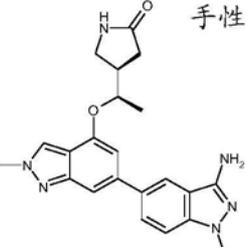
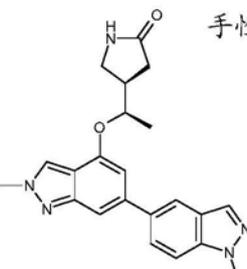
[0936] 6.2具有任选经取代的双环杂芳基结构的化合物的比较

[0937] 尽管本发明(参见表3a)及WO 2013/014060(参见表3b)的具有任选经取代的双环杂芳基结构的所有化合物具有小于1 μM 的适合IC₅₀(SYK)值,然而,惟本发明化合物(参见表3a)具有超过30 μM 的对于AURB的IC₅₀值,其中大多数甚至超过50 μM (相比之下,表3b中的WO 2013/014060化合物的IC₅₀值(AURB)大部分低于1 μM)。因此,具有任选经取代的双环杂芳基结构的本发明化合物不仅为有效的SYK抑制剂(如同WO 2013/014060的化合物(参见表3b)),而且对其他激酶(例如AURB)不具有非所需的抑制效应(不同于WO 2013/014060的化合物(参见表3b))。

[0938] 相较于WO2013/014060中所公开的结构上最接近的化合物,具有任选经取代的双环杂芳基结构的本发明化合物因此显示显著改良的SYK选择性。

[0939] 表3a:具有任选经取代的双环杂芳基结构的本发明化合物

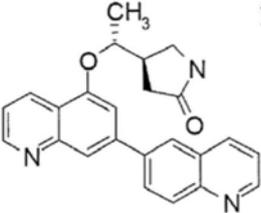
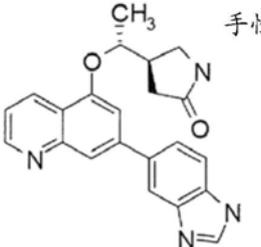
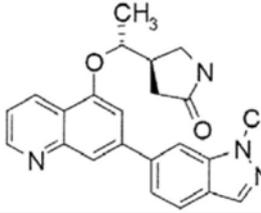
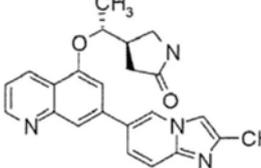
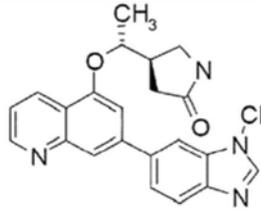
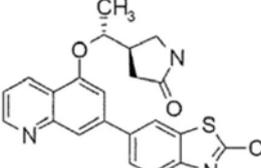
[0940]

实施例编号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑制)	微粒体稳定性 Cl [%Q _h]
62	 手性	0.0193	>50	4.78	>10	<23
72	 手性	0.0526	>50	19.6	1.45	<23
36	 手性	0.0172	35.22	2.39	>10	<23
28	 手性	0.0335	>50	3.69	>10	<23

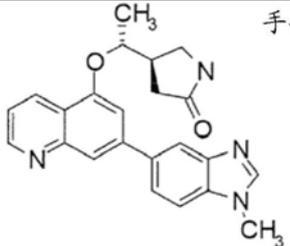
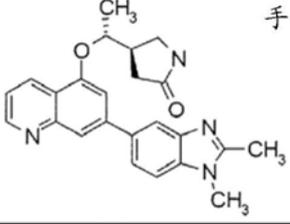
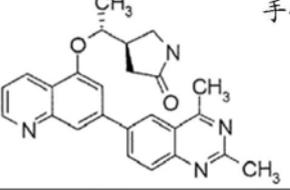
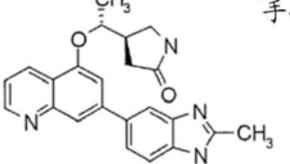
[0941] n. d. = 未测定

[0942] 表3b: 具有任选经取代的双环杂芳基结构的WO 2013/014060化合物

[0943]

实施例 编号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑制)	微粒体 稳定性 Cl[%Q _h]
29	 手性	0.002	0.293	0.315	>10	44
41	 手性	0.001	0.308	0.505	>10	37
42	 手性	0.002	0.630	0.618	>10	<23
61	 手性	0.002	0.250	0.411	>10	<23
81	 手性	0.003	0.949	0.514	>10	<23
85	 手性	0.002	0.460	0.321	6.82	49

[0944]

94	 手性	0.001	0.298	0.267	未测定	未测定
105	 手性	0.001	0.479	0.309	>10	64
107	 手性	0.009	1.82	1.76	>10	38
109	 手性	0.001	0.260	0.330	>10	41

[0945] 6.3具有经烷氧基取代的苯基结构的化合物的比较

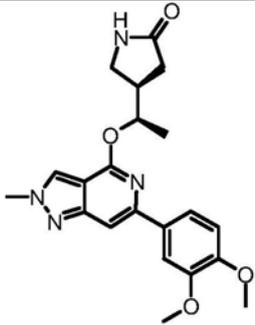
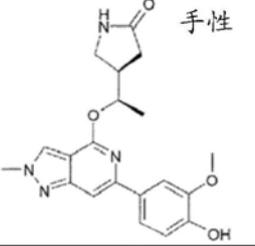
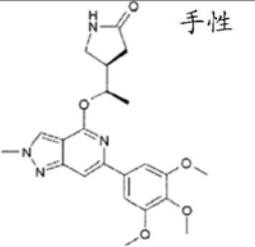
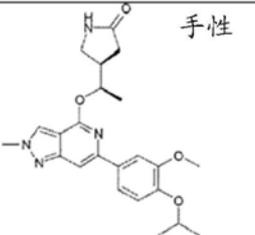
[0946] 本发明(参见表4a)、W0 2011/092128(参见表4b)及W0 2013/014060(参见表4c)的具有经烷氧基取代的苯基结构的所有化合物具有小于 $1\mu\text{M}$ 的适合 IC_{50} (SYK)值。然而,本发明化合物(参见表4a)具有超过 $45\mu\text{M}$ 、甚至经常超过 $50\mu\text{M}$ 的对于AURB的 IC_{50} 值,而W0 2011/092128(参见表4b)及W0 2013/014060(参见表4c)的 IC_{50} 值(AURB)大部分 $\leq 5\mu\text{M}$,甚至经常低于 $1\mu\text{M}$,且因此具有经烷氧基取代的苯基结构的本发明化合物对其他激酶(例如AURB)的非所需抑制效应比W0 2011/092128(表4b)及W0 2013/014060(参见表4c)的大部分化合物弱。

[0947] 惟W0 2011/092128的实施例8(参见表4b)亦显示超过 $50\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值(关于AURB),此似乎类似于本发明化合物,然而W0 2011/092128的实施例8(参见表4b)显示 $\text{Cl}=77\%Q_h$,达不到人类肝脏微粒体稳定性(Q_h 显著低于 60%),这会不适当地降低SYK抑制剂在所治疗的患者中的血浆含量。此外,W02013/014060的实施例2(参见表4c)显示 IC_{50} (AURB) $=16.9\mu\text{M}$,该 IC_{50} 值稍微大于先前技术其他化合物对于AURB的 IC_{50} 值,然而其中人类肝脏微粒体稳定性为 $\text{Cl}=81\%Q_h$,亦为不适当的。相比之下,具有经烷氧基取代的苯基结构的本发明化合物(参见表4a)显示低于 $60\%Q_h$ 的可接受的Cl值(所有 $\text{Cl}<23\%Q_h$)。

[0948] 相较于W02013/014060及W02011/092128中所公开的结构上最接近的所有化合物,具有经烷氧基取代的苯基结构的本发明化合物因此显示显著改良的SYK选择性且另外显示可接受的人类肝脏微粒体稳定性。

[0949] 表4a:具有经烷氧基取代的苯基结构的本发明化合物

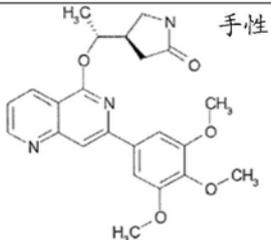
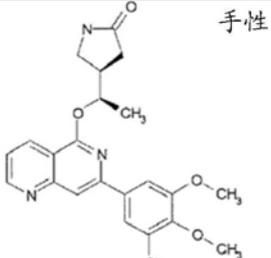
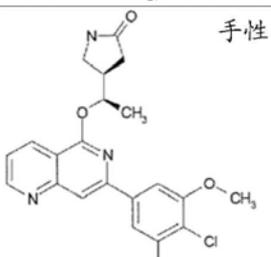
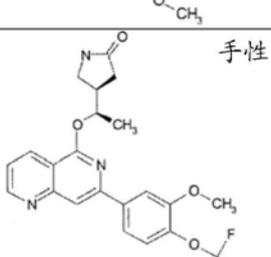
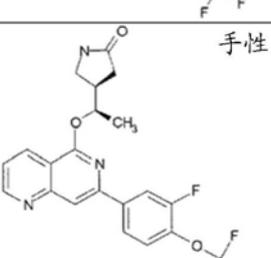
[0950]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑 制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _b]
1		0.0160	>50	3.99	>10	<23
8		0.0274	>50	13.50	>10	<23
52		0.0413	>50	>50	>10	<23
81		0.0240	48.40	5.24	>10	<23

[0951] n.d. = 未测定

[0952] 表4b: 具有经烷氧基取代的苯基结构的W0 2011/092128化合物

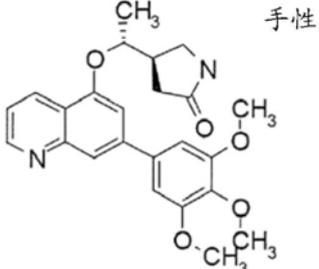
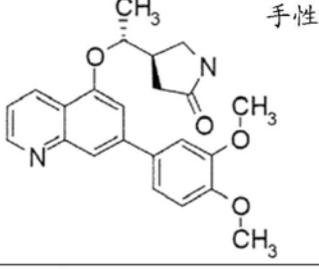
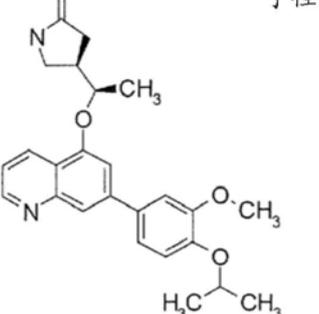
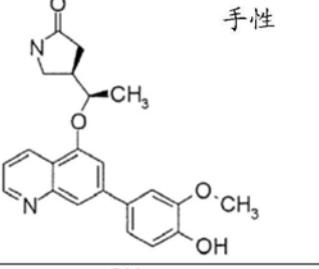
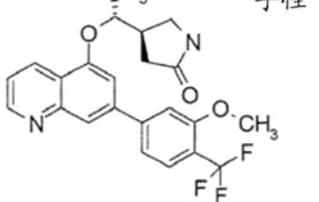
[0953]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK抑制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β抑 制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _h]
35		0.001	5.21	1.18	>10	62
7		0.002	2.33	0.452	>10	79
8		0.012	>50	>50	>10	77
4		0.003	1.85	0.633	>10	33
1		0.009	5.09	1.53	>10	n.d.

[0954] n.d. = 未测定

[0955] 表4c: 具有经烷氧基取代的苯基结构的2013/014060化合物

[0956]

实施例编号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑制)	微粒体稳定性 Cl[%Q _n]
2	 手性	0.007	16.9	7.39	>10	81
8	 手性	0.001	0.643	0.369	>10	58
10	 手性	0.001	0.271	0.312	>10	57
11	 手性	0.002	0.752	0.738	>10	24
102	 手性	0.013	2.63	2.27	>10	54

[0957] 6.4具有经杂环取代的结构或与杂环环接的苯基结构的化合物的比较

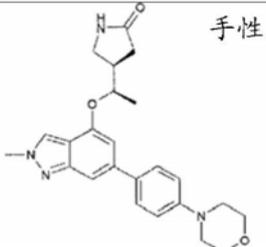
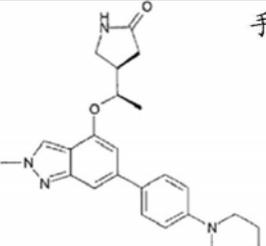
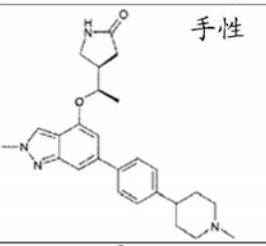
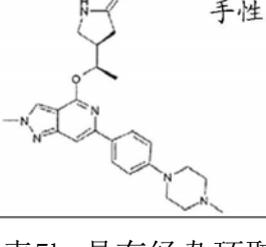
[0958] 尽管本发明(参见表5a)、WO 2013/014060(参见表5b)的具有经杂环取代的苯基结

构或与杂环环接的苯基结构的所有化合物具有小于 $1\mu\text{M}$ 的适合 IC_{50} (SYK) 值,然而,惟本发明化合物(参见表5a)具有大部分超过 $45\mu\text{M}$ 、大部分超过 $50\mu\text{M}$ 的对于AURB的 IC_{50} 值(相比之下,表5b中的WO 2013/014060化合物的 IC_{50} 值(AURB)低于 $1\mu\text{M}$)。因此,具有经杂环取代的苯基结构或与杂环环接的苯基结构的本发明化合物不仅为有效的SYK抑制剂(如同WO 2013/014060的化合物(参见表5b)),而且对其他激酶(例如AURB)不具有非所需的抑制效应(不同于WO 2013/014060的化合物(参见表5b))。

[0959] 相较于WO2013/014060中所公开的结构上最接近的化合物,具有经杂环取代的苯基结构或与杂环环接的苯基结构的本发明化合物因此显示显著改良的SYK选择性。

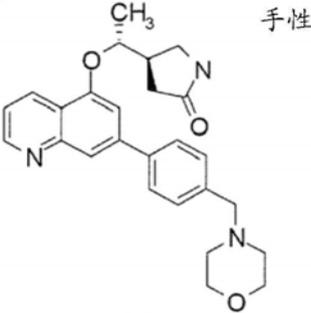
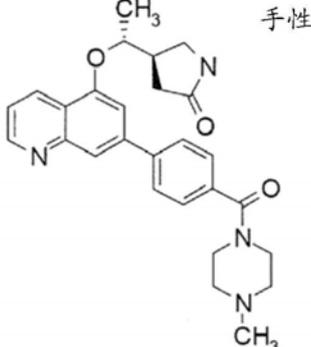
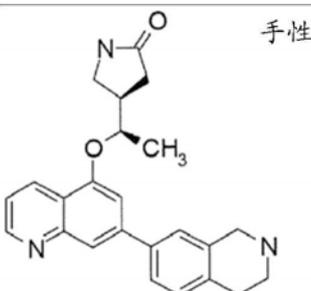
[0960] 表5a:具有经杂环取代的苯基结构或与杂环环接的苯基结构的本发明化合物

[0961]

实施 例编 号	结构	IC_{50} (μM) (SYK抑 制)	IC_{50} (μM) (AURB 抑制)	IC_{50} (μM) (FLT3抑 制)	IC_{50} (μM) (GSK3 β 抑制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _h]
22	 手性	0.0128	46.90	1.17	>10	25
26	 手性	0.0258	>50	0.95	>10	<23
42	 手性	0.0167	>50	0.55	>10	<23
67	 手性	0.0152	>50	1.68	>10	34

[0962] 表5b:具有经杂环取代的苯基结构或与杂环环接的苯基结构的WO 2013/014060化合物

[0963]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μ M) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μ M) (AURB 抑制)	IC ₅₀ (μ M) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μ M) (GSK3 β 抑 制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _h]
43	 手性	0.001	0.144	0.157	n.d.	<23
76	 手性	0.002	0.075	0.169	>10	<23
101	 手性	0.002	1.05	0.140	>10	<23

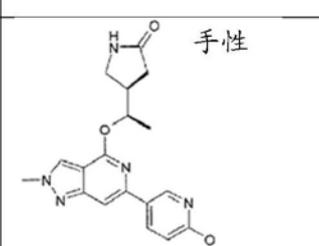
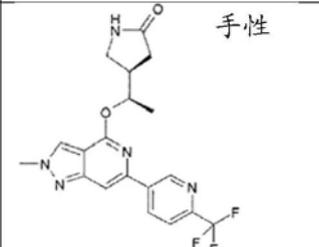
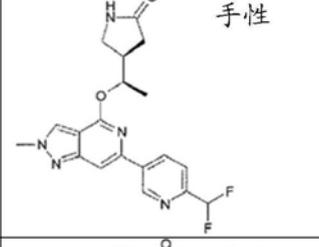
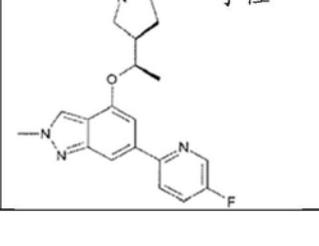
[0964] 6.5具有任选经取代的吡啶结构的化合物的比较

[0965] 尽管本发明(参见表6a)、WO 2011/092128(参见表6b)及WO 2013/014060(参见表6c)的具有任选经取代的吡啶结构的所有化合物具有小于1 μ M的适合IC₅₀(SYK)值,然而,惟本发明化合物(参见表6a)具有超过49 μ M、大部分甚至超过50 μ M的对于AURB的IC₅₀值(相比之下,表6b中的WO 2011/092128化合物及表6c中的WO 2013/014060化合物的IC₅₀值(AURB)为约1 μ M)。因此,具有任选经取代的吡啶结构的本发明化合物不仅为有效的SYK抑制剂(如同WO 2011/092128化合物(表6b)及WO 2013/014060化合物(参见表6c)),而且对其他激酶(例如AURB)不具有非所需的抑制效应(不同于WO 2011/092128化合物(表6b)及WO 2013/014060化合物(参见表6c))。

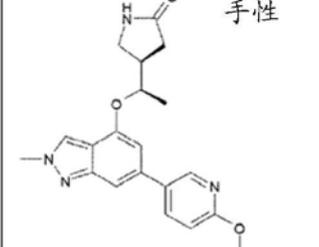
[0966] 相较于WO 2011/092128或WO2013/014060中所公开的结构上最接近的化合物,具有任选经取代的吡啶结构的本发明化合物因此显示显著改良的SYK选择性。

[0967] 表6a:具有任选经取代的吡啶结构的本发明化合物

[0968]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _h]
59	 手性	0.1437	>50	46.20	>10	<23
61	 手性	0.4749	>50	48.10	>10	<23
51	 手性	0.3660	49.83	20.87	>10	<23
41	 手性	0.1638	>50	42.82	>10	<23

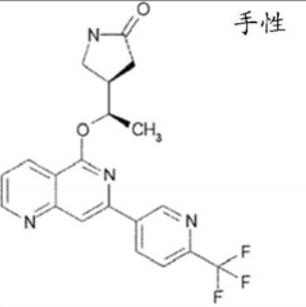
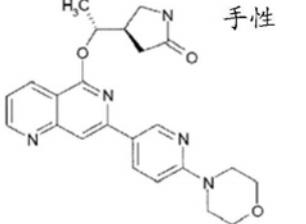
[0969]

27	 手性	0.1382	>50	26.64	>10	<23
----	--	--------	-----	-------	-----	-----

[0970] n.d. = 未测定

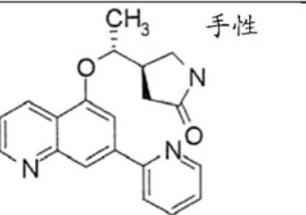
[0971] 表6b: 具有任选经取代的吡啶结构的W0 2011/092128化合物

[0972]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (AURB抑 制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _h]
3	 手性	0.0122	1.04	1.82	>10	24
45	 手性	0.0002	0.086	0.100	>10	53

[0973] 表6c:具有任选经取代的吡啶结构的WO 2013/014060化合物

[0974]

实施 例编 号	结构	IC ₅₀ (μM) (SYK 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (AURB 抑制)	IC ₅₀ (μM) (FLT3 抑 制)	IC ₅₀ (μM) (GSK3β 抑制)	微粒体 稳定性 Cl [%Q _h]
6	 手性	0.004	1.03	0.640	>1	24

[0975] 适应症

[0976] 正如已发现,式1化合物的特征为其在治疗领域中的多种应用。特别应提及本发明的式1化合物优选基于其医药活性用作Syk抑制剂的那些应用。实例包括呼吸性疾病、过敏性疾病、骨质疏松症、胃肠疾病或不适、免疫或自体免疫疾病、过敏性疾病、炎性疾病(例如关节、皮肤及眼的炎性疾病)及周边或中枢神经系统的疾病。

[0977] 特别应提及呼吸道及肺病的预防及治疗,所述疾病伴有呼吸道的黏液产生增加、发炎及/或阻塞性疾病。这些疾病的实例包括哮喘、儿科哮喘、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性、过敏性或慢性支气管炎、自体免疫溶血性贫血、慢性阻塞性支气管炎(COPD)(包括鼻病毒诱发恶化的治疗)、咳嗽、过敏性鼻炎或鼻窦炎、过敏性鼻炎结膜炎、慢性鼻炎或鼻窦炎、肺炎泡炎、农夫肺、超反应性呼吸道、感染性支气管炎或肺炎、支气管扩张症、肺动脉高血压、肺纤

维化、支气管水肿、肺水肿；各种原因（例如吸气、吸入毒性气体）所触发的肺炎或间质性肺炎；或心机能不全、辐射、化学疗法所触发的支气管炎、肺炎或间质性肺炎；囊肿性纤维化或黏液黏稠病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症。

[0978] 本发明化合物优选亦适用于治疗过敏性疾病，例如过敏性鼻炎、过敏性鼻炎、过敏性鼻炎、过敏性鼻炎及接触性皮炎、风疹/血管性水肿及过敏性皮炎。

[0979] 亦应提及胃肠道炎性疾病的治疗。其实例为克罗恩氏病及溃疡性结肠炎。

[0980] 本发明化合物优选亦适用于治疗关节、血管及肾脏的炎性疾病或皮肤及眼的炎性疾病。这些疾病的实施例为类风湿性关节炎、基于抗体的肾小球肾炎、银屑病、川崎综合征、乳糜泻（口炎性腹泻）、动脉硬化及韦格纳氏肉芽肿病、骨关节炎、全身性硬皮病、僵直性脊椎炎。

[0981] 本发明化合物优选亦适用于治疗自体免疫疾病。这些疾病的实施例为肝炎（基于自体免疫）、红斑狼疮、狼疮肾炎、全身性狼疮、全身性红斑狼疮、盘状狼疮、皮肤红斑狼疮（急性、亚急性、慢性）、抗磷脂综合征、伯格氏疾病、伊旺氏综合征、免疫溶血性贫血、ITP（特发性血小板减少性紫癜；成人新生儿及儿科）、重症肌无力、休格连氏综合征、硬皮病、大疱性类天疱疮及寻常天疱疮。

[0982] 本发明化合物优选亦适用于治疗B细胞淋巴瘤，如慢性淋巴细胞白血病及非霍奇金氏淋巴瘤或T细胞淋巴瘤。

[0983] 本发明化合物优选亦适用于治疗移植物抗宿主病。

[0984] 优选亦可提及周边或中枢神经系统疾病的预防及治疗。这些疾病的实施例为急性及慢性多发性硬化或非家族性侧索硬化。

[0985] 优选亦可提及骨质疏松疾病（例如疾病相关性骨质减少、骨质疏松症及溶骨性疾病）的预防及治疗。

[0986] 本发明尤其优选的涉及式1化合物的用途，为用于制备供治疗选自以下的疾病的医药组合物：哮喘、COPD、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征、支气管炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、ITP、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、狼疮肾炎及过敏性鼻炎。

[0987] 式1化合物最佳可用于治疗选自以下的疾病：哮喘、过敏性鼻炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、狼疮肾炎、过敏性皮炎及COPD。

[0988] 组合

[0989] 式1化合物可独立地使用或联合本发明的其他式1活性物质使用。式1化合物任选亦可联合其他药理学活性物质使用。优选地，此处所用的活性物质可选自例如 β 模拟剂、抗胆碱能药、皮质类固醇、PDE4抑制剂、LTD4拮抗剂、EGFR抑制剂、MRP4抑制剂、多巴胺激动剂、H1抗组织胺、PAF拮抗剂、iNos抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类）、PI3激酶抑制剂、CCR3拮抗剂、CCR2拮抗剂、CCR1拮抗剂、IKK2抑制剂、A2a激动剂、 α -4-整合素抑制剂、CRTH2拮抗剂、组织胺1、组合的H1/H3拮抗剂、p38激酶抑制剂、甲基黄嘌呤、ENaC抑制剂、CXCR1拮抗剂、CXCR2拮抗剂、ICE抑制剂、LTB4拮抗剂、5-LO拮抗剂、FLAP拮抗剂、LTB4拮抗剂、克莫欣（cromoglycine）、解离的糖皮质激素模拟物、免疫抑制剂、细胞抑制素、非甾体抗炎药（NSAID）、氯喹、羟氯喹、抗TNF抗体、抗GM-CSF抗体、抗CD46抗体、抗IL-1抗体、抗IL-2抗体、抗IL-4抗体、抗IL-5抗体、抗IL6抗体、抗IL6受体抗体、抗IL-13抗体、抗IL-18抗体、抗CD30L抗体、抗Ox40L抗体、抗IL-4/IL-13抗体、抗IL-23（p19）抗体、抗IL-12/IL-23（p40）抗体、抗

CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD154抗体、CD89抗体、抗IL-2受体/CD25抗体、抗CD22抗体、抗干扰素抗体、抗ICOS抗体、抗ICOS抗体、抗CD20抗体、抗CD40抗体、抗BAFF/BlyS抗体、抗CD18抗体、抗CD62L抗体、抗CD147抗体、抗整合素抗体、LFA-1干扰剂、IL-36路径调节剂、M-CSF/c-fms拮抗剂、CTLA-4融合物、mTor调节剂、Toll样受体7抑制剂 (TLR7抑制剂)、Toll样受体9抑制剂 (TLR9抑制剂)、T细胞共刺激调节剂 (例如CTLA-4融合物)、JAK抑制剂、IRF调节剂、CX3趋化激素受体拮抗剂 (CX3CR1拮抗剂)、IRAK抑制剂 (尤其IRAK1抑制剂及IRAK4抑制剂)、神经鞘胺醇-1-磷酸酯调节剂 (S1P路径调节剂)，

[0990] 或其两者或三者组合，例如选自以下的一种、两种或三种化合物的组合：

- [0991] • 式1的Syk抑制剂、β模拟剂、皮质类固醇、EGFR抑制剂及PDE4拮抗剂，
- [0992] • 式1的Syk抑制剂、抗胆碱能药、β模拟剂、皮质类固醇、EGFR抑制剂及PDE4拮抗剂，
- [0993] • 式1的Syk抑制剂、PDE4抑制剂、皮质类固醇及EGFR抑制剂，
- [0994] • 式1的Syk抑制剂、EGFR抑制剂及PDE4抑制剂，
- [0995] • 式1的Syk抑制剂及EGFR抑制剂，
- [0996] • 式1的Syk抑制剂、β模拟剂及抗胆碱能药，
- [0997] • 式1的Syk抑制剂、抗胆碱能药、β模拟剂、皮质类固醇及PDE4抑制剂，
- [0998] • 式1的Syk抑制剂、抗胆碱能药、β模拟剂、皮质类固醇、iNOS抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0999] 各选自上述化合物类别之一的三种活性物质的组合亦为本发明之一目标。

[1000] 适用的β模拟剂优选为选自以下的化合物：阿福莫特罗 (arformoterol)、卡莫特罗 (carmoterol)、福莫特罗 (formoterol)、茛达特罗 (indacaterol)、沙美特罗 (salmeterol)、阿布特罗 (albuterole)、班布特罗 (bambuterol)、比托特罗 (bitolterol)、溴沙特罗 (broxaterol)、卡布特罗 (carbuterol)、克仑特罗 (clenbuterol)、非诺特罗 (fenoterol)、己烷双异丙肾上腺素 (hexoprenalin)、异丁特罗 (ibuterol)、异他林 (isoetharin)、异丙基肾上腺素 (isoprenalin)、左沙丁胺醇 (levosalbutamol)、马布特罗 (mabuterol)、美卢君 (meluadrin)、间羟异丙肾上腺素 (metaproterenol)、米沃特罗 (milveterol)、奥希奈林 (orciiprenalin)、吡布特罗 (pirbuterol)、丙卡特罗 (procateterol)、茶丙特罗 (reproterol)、利米特罗 (rimiterol)、利托君 (ritodrin)、沙甲胺醇 (salmefamol)、索特瑞醇 (soterenol)、沙芬特罗 (sulphonterol)、特布他林 (terbutalin)、噻拉米特 (tiaramide)、妥布特洛 (tolubuterol)、净特罗 (zinterol)、6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[2-(2,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、8-{2-[2-(4-乙氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；8-{2-[2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-2-氧代基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)-1,1-二甲基-丙氨基]-1-羟基-乙基}-2-羟基-苯基)-甲磺酰胺；N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-6-氟-2-氧代基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)-1,1-二甲基-丙氨基]-1-羟基-乙

基)-2-羟基-苯基)-甲磺酰胺;N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-6-甲氧基-2-氧代基-4H-苯并[d][1,3]咪唑-1-基)-1,1-二甲基-丙氨基]-1-羟基-乙基}-2-羟基-苯基)-甲磺酰胺;N-(5-{2-[1,1-二甲基-3-(2-氧代基-4,4-二丙基-4H-苯并[d][1,3]咪唑-1-基)-丙氨基]-1-羟基-乙基}-2-羟基-苯基)-甲磺酰胺;8-{2-[1,1-二甲基-3-(2-氧代基-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基)-丙氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]咪唑-3-酮;8-{2-[1,1-二甲基-3-(6-甲基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基)-丙氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]咪唑-3-酮;8-{2-[1,1-二甲基-3-(2-氧代基-5-三氟甲基-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基)-丙氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]咪唑-3-酮;8-{2-[1,1-二甲基-3-(3-甲基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基)-丙氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]咪唑-3-酮;N-[2-羟基-5-((1R)-1-羟基-2-{2-[4-(2-羟基-2-苯基-乙基氨基)-苯基]-乙基氨基}-乙基)-苯基]-甲酰胺;8-羟基-5-((1R)-1-羟基-2-{2-[4-(6-甲氧基-联苯-3-基氨基)-苯基]-乙基氨基}-乙基)-1H-喹啉-2-酮;8-羟基-5-[(1R)-1-羟基-2-(6-苯乙基氨基-己基氨基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮;5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-苯基氨基]-苯基}-乙基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮;[3-(4-{6-[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-己氧基}-丁基)-5-甲基-苯基]-脲;4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-二氯-苯甲氧基)-乙氧基]-己基氨基}-1-羟基-乙基)-2-羟基甲基-苯酚;3-(4-{6-[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺;3-(3-{7-[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-庚氧基}-丙基)-苯磺酰胺;4-((1R)-2-{6-[4-(3-环戊烷磺酰基-苯基)-丁氧基]-己基氨基}-1-羟基-乙基)-2-羟基甲基-苯酚;4-(2-{6-[2-(2,6-二氯-苯甲氧基)-乙氧基]-己基氨基}-1-羟基-乙基)-2-羟基甲基-苯酚;维兰特罗(Vilanterol);N-1-金刚烷基-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基)氨基)丙基]苯基}乙酰胺;2-(3-{2-[2-羟基-3-甲磺酰基氨基-苯基]-乙基氨基}-丙基)-苯基)-N-[4-(4-羟基-苯基)-2-乙烯基-戊-2,4-二烯基]-乙酰胺;(1R)-5-{2-[6-(2,2-二氟-2-苯基-乙氧基)-己基氨基]-1-羟基-乙基}-8-羟基-1H-喹啉-2-酮;(R,S)-4-(2-[[6-(2,2-二氟-4-苯基丁氧基)己基]氨基]-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-4-(2-[[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基]-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-4-(2-[[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]氨基]-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-4-(2-[[6-(4,4-二氟-4-苯基丁氧基)己基]氨基]-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-5-(2-[[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基]-1-羟基-乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮;(R,S)-[2-((6-[2,2-二氟-2-(3-甲基苯基)乙氧基]己基)氨基)-1-羟乙基]-2-(羟基甲基)-苯酚;4-(1R)-2-[[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基]-1-羟乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-2-(羟基甲基)-4-(1-羟基-2-[[4,4,5,5-四氟-6-(3-苯基丙氧基)己基]氨基]乙基)-苯酚;(R,S)-[5-(2-[[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基]-1-羟基-乙基)-2-羟基苯基]甲酰胺;(R,S)-4-[2-((6-[2-(3-溴苯基)-2,2-二氟乙氧基]己基)氨基)-1-羟乙基]-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-N-[3-(1,1-二氟-2-[[6-((2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基)氨基)己基]氧基]乙基)苯基]-脲;3-[3-(1,1-二氟-2-[[6-((2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基甲基)苯基]乙基)氨基)己基]氧基]乙基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;(R,S)-4-[2-((6-[2,2-二氟-

2-(3-甲氧基苯基)乙氧基]己基]氨基)-1-羟乙基]-2-(羟基甲基)-苯酚;5-((1R)-2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]氨基}-1-羟乙基)-8-羟基喹啉-2(1H)-酮;4-((1R)-2-{{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-4-(2-{{[6-(3,3-二氟-3-苯基丙氧基)己基]氨基}-1-羟基-乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-(2-{{[6-(2,2-二氟-2-苯基乙氧基)-4,4-二氟己基]氨基}-1-羟乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;(R,S)-4-(2-{{[6-(2,2-二氟-3-苯基丙氧基)己基]氨基}-1-羟乙基)-2-(羟基甲基)-苯酚;3-[2-(3-氯-苯基)-乙氧基]-N-(2-二乙基氨基-乙基)-N-{2-[2-(4-羟基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-乙基氨基]-乙基}-丙酰胺;N-(2-二乙基氨基-乙基)-N-{2-[2-(4-羟基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-乙基氨基]-乙基}-3-(2-萘-1-基-乙氧基)-丙酰胺;7-[2-(2-{{3-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基]-丙基硫基}-乙基氨基)-1-羟基-乙基]-4-羟基-3H-苯并噻唑-2-酮,其任选呈外消旋物、对映异构体、非对映异构体形式且任选呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物或水合物形式。

[1001] 根据本发明,β模拟剂的酸加成盐优选选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐及对甲苯磺酸氢盐,优选为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、富马酸氢盐及甲磺酸氢盐。在上述酸加成盐中,根据本发明尤其优选的为盐酸、甲磺酸、苯甲酸及乙酸的盐。

[1002] 所用抗胆碱能药优选为选自以下的化合物:

[1003] 噻托铵盐(tiotropium salts)(尤其溴化物盐)、氧托铵盐(oxitropium salts)(尤其溴化物盐)、氟托铵盐(flutropium salts)(尤其溴化物盐)、异丙托铵盐(ipratropium salts)(尤其溴化物盐)、阿地铵盐(Aclidinium salts)(尤其溴化物盐)、格隆铵盐(glycopyrronium salts)(尤其溴化物盐)、曲司铵盐(trospium salts)(尤其氯化物盐)、托特罗定(tolterodin)、(3R)-1-苯乙基-3-(9H-氧杂蒽-9-羰氧基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛烷盐;2,2-二苯基丙酸托品醇酯-甲溴化物;2,2-二苯基丙酸莨菪品碱酯-甲溴化物;2-氟-2,2-二苯基乙酸莨菪品碱酯-甲溴化物;2-氟-2,2-二苯基乙酸托品醇酯-甲溴化物;3,3',4,4'-四氟二苯基乙醇酸托品醇酯-甲溴化物;3,3',4,4'-四氟二苯基乙醇酸莨菪品碱酯-甲溴化物;4,4'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯-甲溴化物;4,4'-二氟二苯基乙醇酸莨菪品碱酯-甲溴化物;3,3'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯-甲溴化物;3,3'-二氟二苯基乙醇酸莨菪品碱酯-甲溴化物;9-羟基-苈-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物;9-氟-苈-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物;9-羟基-苈-9-甲酸莨菪品碱酯-甲溴化物;9-氟-苈-9-甲酸莨菪品碱酯-甲溴化物;9-甲基-苈-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物;9-甲基-苈-9-甲酸莨菪品碱酯-甲溴化物;二苯基乙醇酸环丙基托品碱酯-甲溴化物;2,2-二苯基丙酸环丙基托品酯-甲溴化物;9-羟基-氧杂蒽-9-甲酸环丙基托品酯-甲溴化物;9-甲基-苈-9-甲酸环丙基托品酯-甲溴化物;9-甲基-氧杂蒽-9-甲酸环丙基托品酯-甲溴化物;9-羟基-苈-9-甲酸环丙基托品酯-甲溴化物;4,4'-二氟二苯基乙醇酸甲酯环丙基托品酯-甲溴化物;9-羟基-氧杂蒽-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物;9-羟基-氧杂蒽-9-甲酸莨菪品碱酯-甲溴化物;9-甲基-氧杂蒽-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物;9-甲基-氧杂蒽-9-甲酸莨菪品碱酯-甲溴化物;9-乙基-氧杂蒽-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物;9-二氟甲基-氧杂蒽-9-甲酸托品醇酯-甲溴化物;9-羟基甲基-氧杂蒽-9-甲酸莨菪品碱酯-甲溴化物;

[1004] 3-[2-(3-氯-苯基)-乙氧基]-N-(2-二乙氨基-乙基)-N-{2-[2-(4-羟基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-乙氨基]-乙基}-丙酰胺;

[1005] N-(2-二乙氨基-乙基)-N-{2-[2-(4-羟基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噻唑-7-基)-乙氨基]-乙基}-3-(2-萘-1-基-乙氧基)-丙酰胺;

[1006] 7-[2-(2-{3-[2-(2-氯-苯基)-乙氨基]-丙基硫基}-乙氨基)-1-羟基-乙基]-4-羟基-3H-苯并噻唑-2-酮及达托品 (Darotropium);

[1007] 其任选呈其溶剂合物或水合物形式。

[1008] 在上述盐中,阳离子噻托铵、氧托铵、氟托铵、异丙托铵、格隆铵 (glycopyrronium)、阿地铵 (aclidinium) 及曲司铵 (trospium) 为药理学活性成分。作为阴离子,上述盐优选可含有氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、柠檬酸根、富马酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根或对甲苯磺酸根,而优选为氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、甲磺酸根或对甲苯磺酸根作为相对离子。在所有盐中,氯离子、溴离子、碘离子及甲磺酸根是尤其优选的。

[1009] 特别重要的为噻托溴铵。在噻托溴铵的情况下,本发明的医药组合优选含有自W002/30928所知的呈单水合结晶噻托溴铵形式的噻托溴铵。若本发明的医药组合中使用呈无水形式的噻托溴铵,则优选使用自W003/000265所知的无水结晶噻托溴铵。

[1010] 此处所用的皮质类固醇优选为选自以下的化合物:

[1011] 倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、布地奈德 (budesonide)、布替可特 (butixocort)、环索奈德 (ciclesonide)、地夫可特 (deflazacort)、地塞米松 (dexamethasone)、艾泼诺 (etiprednole)、氟尼缩松 (flunisolide)、氟替卡松 (fluticasone)、氯替泼诺 (loteprednole)、糠酸莫米松 (mometasone)、泼尼龙 (prednisolone)、泼尼松 (prednisone)、罗氟奈德 (rofleponide)、曲安西龙 (triamcinolone)、替泼尼旦 (tipredane); (6- α ,11- β ,16- α)-(9CI) 6-氟-11-羟基-16,17-[(1-甲基亚乙基)双(氧基)]-21-[[4-[(硝氧基)甲基]苯甲酰基]氧基]-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮;16,17-亚丁基二氧基-6,9-二氟-11-羟基-17-(甲硫基)雄固-4-烯-3-酮;6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羟基-16-甲基-3-氧代基-雄固-1,4-二烯-17-甲硫酮酸(S)-氟甲酯;6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羟基-16-甲基-3-氧代基-雄固-1,4-二烯-17-甲硫磺酸(S)-氟甲酯;6- α ,9- α -二氟-11- β -羟基-16 α -甲基-3-氧代基-17 α -(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄固-1,4-二烯-17 β -甲酸氰基甲酯,其各任选呈其外消旋物、对映异构体或非对映异构体形式且任选呈其盐及衍生物、溶剂合物及/或水合物形式。

[1012] 类固醇尤其优选的选自布地奈德、氟替卡松、糠酸莫米松、环索奈德及6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羟基-16-甲基-3-氧代基-雄固-1,4-二烯-17-甲硫磺酸(S)-氟甲酯,其任选呈其外消旋物、对映异构体或非对映异构体形式且任选呈其盐及衍生物、溶剂合物及/或水合物形式。

[1013] 对类固醇的任何提及均包括提及可存在的其任何盐或衍生物、水合物或溶剂合物。类固醇的可能盐或衍生物的实施例可为其碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、磺基苯甲酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、磷酸二氢盐、棕榈酸盐、新戊酸盐或糠酸盐。

[1014] 可使用的PDE4抑制剂优选为选自以下的化合物:英洛菲林(enprofyllin)、茶碱

(theophyllin)、罗氟司特(roflumilast)、艾利福(ariflo)(西洛司特(cilomilast))、托菲司特(tofimilast)、布马芬林(pumafentrin)、里拉司特(lirimilast)、阿普司特(apremilast)、阿罗茶碱(arofyllin)、阿替唑仑(atizoram)、奥利司特(oglemilast)、替托司特(tetomilast);5-[N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-甲酰胺]-8-甲氧基-喹啉(D-4418);5-[N-(3,5-二氯-1-氧离子基-4-吡啶基)-甲酰胺]-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-喹啉(D-4396(Sch-351591));N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-[1-(4-氟苯甲基)-5-羟基-吡啶-3-基]乙醛酸酰胺(AWD-12-281(GW-842470));9-[2-氟苯基]甲基-N-甲基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-胺(NCS-613);4-[(2R)-2-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯基乙基]-吡啶(CDP-840);N-[(3R)-3,4,6,7-四氢-9-甲基-4-氧代基-1-苯基吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮杂~~草~~-3-基]-4-吡啶甲酰胺(PD-168787);4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟基甲基)-1-萘基]-1-(2-甲氧基乙基)-2(1H)-吡啶酮(T-440);2-[4-[6,7-二乙氧基-2,3-双(羟基甲基)-1-萘基]-2-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1(2H)-酞嗪酮(T-2585);3-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯甲基)-6-乙基氨基-8-异丙基-3H-嘌呤(V-11294A); β -[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1,3-二氢-1,3-二氧化代基-2H-异吡啶-2-丙酰胺(CDC-801);咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]吡嗪-6(5H)-酮;9-乙基-2-甲氧基-7-甲基-5-丙基-(D-22888);5-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-3-[3-甲基苯基]甲基-, (3S,5S)-2-哌啶酮(HT-0712);4-[1-[3,4-双(二氟甲氧基)苯基]-2-(3-甲基-1-氧离子基-4-吡啶基)乙基]- α,α -双(三氟甲基)-苯甲醇(L-826141);N-(3,5-二氯-1-氧代基-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-环丙基甲氧基苯甲酰胺;(-) p-[4aR*,10bS*]-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-8-甲氧基-2-甲基苯并[s][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二异丙基苯甲酰胺;(R)-(+)-1-(4-溴苯甲基)-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮;3-(环戊氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-N'-[N-2-氰基-S-甲基-异硫脲基]苯甲基)-2-吡咯烷酮;顺[4-氰基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)环己-1-甲酸];2-羧甲氧基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己-1-酮;顺[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己-1-醇];(R)-(+)-乙基[4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-亚基]乙酸酯;(S)-(-)-乙基[4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-亚基]乙酸酯;9-环戊基-5,6-二氢-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9H-吡啶并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶;9-环戊基-5,6-二氢-7-乙基-3-(叔丁基)-9H-吡啶并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶,

[1015] 其任选呈外消旋物、对映异构体或非对映异构体形式且任选呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物及/或水合物形式。

[1016] 上述PDE4抑制剂可在某一位置与药理学上可接受的酸形成的酸加成盐意谓例如选自以下的盐:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、苯甲酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐及对甲苯磺酸氢盐,优选为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、富马酸氢盐及甲磺酸氢盐。

[1017] 可使用的LTD₄拮抗剂优选为选自以下的化合物:孟鲁司特(montelukast)、普鲁司特(pranlukast)、扎鲁司特(zafirlukast);(E)-8-[2-[4-[4-(4-氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯基]-2-(1H-四唑-5-基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(MEN-91507);4-[6-乙酰基-3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯硫基)丙氧基]-2-丙基苯氧基]-丁酸(MN-001);1-((R)-(3-(2-(6,7-

二氟-2-喹啉基) 乙烯基) 苯基)-3-(2-(2-羟基-2-丙基) 苯基) 硫基) 甲基环丙烷-乙酸; 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基) 苯基)-3-(2-(1-羟基-1-甲基乙基) 苯基) 丙基) 硫基) 甲基) 环丙烷) 乙酸; [2-[[2-(4-叔丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基] 氧基甲基] 苯基] 乙酸, 其任选呈外消旋物、对映异构体或非对映异构体形式, 任选呈药理学上可接受的酸加成盐形式且任选呈其盐及衍生物、溶剂合物及/或水合物形式。

[1018] LTD4拮抗剂能够与药理学上可接受的酸形成的酸加成盐意谓例如选自以下的盐: 盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、苯甲酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐及对甲苯磺酸氢盐, 优选为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、富马酸氢盐及甲磺酸氢盐。LTD4拮抗剂能够形成的盐或衍生物意谓例如碱金属盐, 例如钠或钾盐; 碱土金属盐、磺基苯甲酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、磷酸二氢盐、棕榈酸盐、特戊酸盐或糠酸盐。

[1019] 所用EGFR抑制剂优选为选自以下的化合物: 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-[[4-(N,N-二乙基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-[[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[[4-((R)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[[4-((R)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基) 氧基]-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-氧代基-吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基} 氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-[[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环戊氧基-喹唑啉; 4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-[[4-(N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基} 氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基} 氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-({4-[N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基} 氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基} 氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-({4-[N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基} 氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-[[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-[[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基]-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉; 4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基} 氨基)-

7-环戊氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6- {[4- (N-环丙基-N-甲基-氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-7-环戊氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6- {[4- (N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基) 甲氧基]-喹啉;4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6- {[4- (N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基) 甲氧基]-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6.7-双-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-7-[3-(吗啉-4-基)-丙基氧基]-6-[(乙烯基羰基) 氨基]-喹啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6-(4-羟基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶;3-氰基-4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6- {[4- (N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-7-乙氧基-喹啉;4- {[3-氯-4-(3-氟-苯甲氧基)-苯基] 氨基}-6-(5- {[(2-甲磺酰基-乙基) 氨基] 甲基}-呋喃-2-基) 喹啉;4-[(R)-(1-苯基-乙基) 氨基]-6- {[4- ((R)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6- {[4- (吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-7-[(四氢呋喃-2-基) 甲氧基]-喹啉;4-[(3-氯-4-氟苯基) 氨基]-6- {[4- [N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-7-[(四氢呋喃-2-基) 甲氧基]-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6- {[4- (5.5-二甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基] 氨基}-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[2-(2.2-二甲基-6-氧代基-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[2-(2.2-二甲基-6-氧代基-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基) 甲氧基]-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-7-[2-(2.2-二甲基-6-氧代基-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基) 甲氧基]-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- {2-[4-(2-氧代基-吗啉-4-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[1-(叔丁氧基羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(反-4-氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(反-4-甲磺酰基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(四氢吡喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- {1-[(吗啉-4-基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- {1-[(甲氧基甲基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(哌啶-3-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[1-(2-乙酰基氨基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-乙氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- ((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-7-羟基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- {反-4-[(二甲基氨基) 磺酰基氨基]-环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- {反-4-[(吗啉-4-基) 羰基氨基]-环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- {反-4-[(吗啉-4-基) 磺酰基氨基]-环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-乙酰基氨基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-甲磺酰基氨基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6- {1-[(哌啶-1-基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(1-氨基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉

啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(顺-4-{N-[(四氢吡喃-4-基) 羰基]-N-甲基-氨基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(顺-4-{N-[(吗啉-4-基) 羰基]-N-甲基-氨基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-{2-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基氧基]-乙基}-6-甲基-吗啉-2-酮;4-[4-[4-(3-氯-2-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基氧基]-环己基]-1-甲基-哌嗪-2-酮;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(顺-4-{N-[(吗啉-4-基) 磺酰基]-N-甲基-氨基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(反-4-乙磺酰基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-乙氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[1-(2-甲氧基-乙酰基)-哌啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(顺-4-乙酰基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-[1-(叔丁基氧基羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(顺-4-{N-[(哌啶-1-基) 羰基]-N-甲基-氨基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(顺-4-{N-[(4-甲基-哌嗪-1-基) 羰基]-N-甲基-氨基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{顺-4-[(吗啉-4-基) 羰基氨基]-环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[2-(2-氧代基吡咯烷-1-基) 乙基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-(1-乙酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(1-异丙基氧基羰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(顺-4-甲基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{顺-4-[N-(2-甲氧基-乙酰基)-N-甲基-氨基]-环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-(哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-[1-(2-甲氧基-乙酰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-乙炔基-苯基) 氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[(顺-2,6-二甲基-吗啉-4-基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[(2-甲基-吗啉-4-基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧杂-5-氮杂-双环[2,2,1]庚-5-基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-氨基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基) 羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基-氨基)-羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[顺-4-(N-甲磺酰基-N-甲基-氨基)-环己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基) 氨基]-6-[顺-4-(N-乙酰基-N-甲基-氨基)-

环己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-甲基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[反-4-(N-甲磺酰基-N-甲基-氨基)-环己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-二甲基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-{N-[(吗啉-4-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(2.2-二甲基-6-氧代基-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-氰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉;3-氰基-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{{4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基}氨基}-7-乙氧基-喹啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{{4-(高吗啉-4-基)-1-氧代基-2-丁烯-1-基}氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代基-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代基-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代基-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉;西妥昔单抗(cetuximab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕尼单抗(panitumumab)(=ABX-EGF)、Mab ICR-62、吉非替尼(gefitinib)、培利替尼(pelitinib)、卡奈替尼(canertinib)及埃罗替尼(erlotinib),其任选呈其外消旋物、对映异构体或非对映异构体形式,任选呈其药理学上可接受的酸加成盐、其溶剂合物及/或水合物形式。

[1020] EGFR抑制剂能够与药理学上可接受的酸形成的酸加成盐意谓例如选自以下的盐:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲磺酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、苯甲酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐及对甲苯磺酸氢盐,优选为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、富马酸氢盐及甲磺酸氢盐。

[1021] 可使用的多巴胺激动剂的实施例优选包括选自以下的化合物:溴麦角环肽(bromocriptine)、卡麦角林(cabergoline)、 α -二氢麦角隐亭(alpha-dihydroergocryptine)、麦角乙脲(lisuride)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexol)、洛克星多(roxindol)、罗匹尼罗(ropinirol)、他利克索(talipexol)、特麦角脲(terguride)及维尔松(viozan)。在本发明范畴内,对上述多巴胺激动剂的任何提及均包括提及其可存在的任何药理学上可接受的酸加成盐及任选存在的水合物。可由上述多巴胺激动剂形成的生理学上可接受的酸加成盐意谓例如药学上可接受的盐,其为选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸及马来酸的盐。

[1022] H1抗组织胺的实施例优选包括选自以下的化合物：依匹斯汀(epinastine)、西替利嗪(cetirizine)、氮拉斯汀(azelastine)、菲索芬那定(fexofenadine)、左卡巴司汀(levocabastine)、洛拉他定(loratadine)、咪唑司汀(mizolastine)、酮替芬(ketotifen)、依美斯汀(emedastine)、扑尔敏(dimetinden)、氯马斯汀(clemastine)、巴米品(bamipin)、右氯苯拉敏(cexchlorpheniramine)、苯吡胺(pheniramine)、苯吡拉明(doxylamine)、氯苯沙明(chlorophenoxamine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、普鲁米近(promethazine)、依巴司汀(ebastine)、奥洛他定(olopatadine)、地氯雷他定(desloratidine)及美克洛嗪(meclozine)。在本发明范畴内,对上述H1抗组织胺的任何提及均包括提及可存在的任何药理学上可接受的酸加成盐。

[1023] PAF拮抗剂的实施例优选包括选自以下的化合物：来昔帕泛(lexipafant)、4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3(4-吗啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩并-[3,2-f]-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂_萘、6-(2-氯苯基)-8,9-二氢-1-甲基-8-[4-吗啉基]羰基]-4H,7H-环戊并[4,5]噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂_萘。在本发明范畴内,对上述PAF拮抗剂的任何提及均包括提及及其可存在的任何药理学上可接受的酸加成盐。

[1024] 非甾体抗炎药(NSAID)的实施例优选包括选自以下的化合物：醋氯芬酸(Aceclofenac)、阿西美辛(Acemetacin)、乙酰水杨酸(**Acetylsalicylsäure**)、阿氯芬酸(Alclofenac)、阿明洛芬(Alminoprofen)、胺芬酸(Amfenac)、安吡昔康(Ampiroxicam)、安妥汀哌(Antolmetinguacil)、阿尼罗酸(Anirolac)、安曲芬宁(Antrafenin)、氮丙脞(Azapropazon)、苯力拉特(Benorilat)、柏莫洛芬(Bermoprofen)、宾达利(Bindarit)、溴芬酸(Bromfenac)、布克星(**Bucloxinsäure**)、布考龙(Bucolom)、丁苯羟酸(Bufexamac)、布玛迪脞(Bumadizon)、布替布芬(Butibufen)、布替西拉(Butixirat)、卡巴拉钙(Carbasalatecalcium)、卡洛芬(Carprofen)、胆碱三水杨酸镁(Cholin Magnesium Trisalicylat)、塞莱昔布(Celecoxib)、桂美辛(Cinmetacin)、辛西康(Cinnoxamic)、环氯茛酸(Clidanac)、氯丁扎利(Clobuzarit)、地波沙美(Deboxamet)、右布洛芬(Dexibuprofen)、右酮洛芬(Dexketoprofen)、双氯芬酸(Diclofenac)、二氟尼柳(Diflunisal)、屈_咪昔康(Droxamicam)、依尔替酸(Eltenac)、恩芬胺(**Enfenaminsäure**)、艾特萨拉(Etersalat)、依托度酸(Etodolac)、艾妥芬吗(Etofenamat)、依他昔布(Etoricoxib)、非罗布脞(Feclobuzon)、联苯乙酸(Felbinac)、芬布芬(Fenbufen)、芬氯酸(Fenclofenac)、非诺洛芬(Fenoprofen)、芬替酸(Fentiazac)、非普地醇(Fepradinol)、非普拉脞(Feprazon)、氟罗布芬(Flobufen)、氟罗芬宁(Floctafenin)、氟芬胺(**Flufenaminsäure**)、氟苯柳(Flufenisal)、氟诺洛芬(Flunoxaprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、氟比普芬(Flurbiprofenaxetil)、呋罗芬酸(Furofenac)、氟普芬(Furprofen)、葡美辛(Glucametacin)、异丁芬酸(Ibufenac)、布洛芬(Ibuprofen)、吲哚布芬(Indobufen)、吲哚美辛(Indometacin)、吲哚美辛法尼酯(Indometacinfarnesil)、吲哚洛芬(Indoprofen)、伊索克酸(Isoxepac)、伊索昔康(Isoxicam)、酮基布洛芬(Ketoprofen)、酮咯酸(Ketorolac)、氯苯扎利(Lobenzarit)、氯那唑酸(Lonazolac)、氯诺昔康(Lornoxicam)、洛索洛芬(Loxoprofen)、卢米罗可(Lumiracoxib)、米罗芬胺

(Meclofenaminsäure)、米罗芬 (Meclofen)、美芬胺 (Mefenaminsäure)、美洛昔康 (Meloxicam)、美沙嗪 (Mesalazin)、咪洛芬 (Miroprofen)、莫苯唑酸 (Mofezolac)、萘丁美酮 (Nabumeton)、萘普生 (Naproxen)、尼氟敏 (Nifluminsäure)、奥萨拉嗪 (Olsalazin)、奥沙普嗪 (Oxaprozin)、奥西平 (Oxipinac)、氧芬布腓 (Oxyphenbutazon)、帕瑞昔布 (Parecoxib)、苯丁腓 (Phenylbutazon)、哌鲁双芬 (Pelubipirofen)、皮美普芬 (Pimeprofen)、吡拉唑酸 (Pirazolac)、皮罗西康 (Prioxicam)、吡洛芬 (Pirprofen)、普拉洛芬 (Pranoprofen)、皮非龙 (Prifelon)、皮诺莫 (Prinomod)、丙谷美辛 (Proglumetacin)、普罗夸腓 (Proquazon)、普罗嗪宁 (Protizininsäure)、罗非考昔 (Rofecoxib)、氯马扎利 (Romazarit)、水杨酰胺 (Salicylamid)、水杨酸 (Salicylsäure)、沙米斯坦 (Salmistein)、萨那西定 (Salnacedin)、沙萨那 (Salsalat)、舒林酸 (Sulindac)、舒多昔康 (Sudoxicam)、舒洛芬 (Suprofen)、他尼氟吗 (Talniflummat)、替尼达普 (Tenidap)、替诺柳 (Tenosal)、替诺昔康 (Tenoxicam)、替泊沙林 (Tepoxalin)、噻洛芬酸 (Tiaprofensäure)、他拉米 (Taramid)、替罗普芬 (Tilnoprofenarbabel)、替米加啉 (Timegadin)、替诺啉 (Tinoridin)、硫平酸 (Tiopinac)、托芬胺 (Tolfenaminsäure)、托美丁 (Tolmetin)、乌芬吗 (Ufenamat)、伐地考昔 (Valdecoxib)、西莫普芬 (Ximoprofen)、扎托洛芬 (Zaltoprofen) 及唑利洛芬 (Zoliprofen)。

[1025] 所用MRP4抑制剂优选为选自以下的化合物：N-乙酰基-二硝基苯基-半胱氨酸、cGMP、胆酸盐、双氯芬酸 (diclofenac)、脱氢表雄酮3-葡萄糖苷酸、脱氢表雄酮3-硫酸酯、地拉齐普 (dilazep)、二硝基苯基-s-谷胱甘肽、雌二醇17-β-葡萄糖苷酸、雌二醇3,17-二硫酸酯、雌二醇3-葡萄糖苷酸、雌二醇3-硫酸酯、雌酮3-硫酸酯、氟比洛芬 (flurbiprofen)、叶酸盐、N5-乙酰基-四氢叶酸酯、甘胆酸盐、葡糖石胆酸硫酸酯、布洛芬、吡罗昔康、吡洛芬、酮基布洛芬、石胆酸硫酸酯、甲胺喋呤 (methotrexate)、((E)-3-[[[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-[3-二甲氨基]-3-氧代基丙基]硫基]甲基]硫基]-丙酸)、α-萘基-β-D-葡萄糖苷酸、硝基苯甲基巯基嘌呤核苷、丙磺舒 (probenecid)、西地那非 (sildenafil)、苯磺唑酮 (sulfonpyrazone)、牛磺鹅脱氧胆酸酯 (taurochenodeoxycholate)、牛磺胆酸酯 (taurocholate)、牛磺脱氧胆酸酯、牛磺石胆酸酯、牛磺石胆酸硫酸酯、拓朴替康 (topotecan)、曲喹辛 (trequinsin) 及扎普司特 (zaprinast)、双嘧达莫 (dipyridamol), 其任选呈其外消旋物、对映异构体、非对映异构体及药理学上可接受的酸加成盐及水合物形式。

[1026] JAK抑制剂的实施例优选包括选自托法替尼 (Tofacitinib) 及芦可替尼 (Ruxolitinib) 的化合物。

[1027] 免疫抑制剂的实施例优选包括选自霉酚酸吗啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、霉酚酸 (mycophenolic acid)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、环孢素 (cyclosporine)、他克莫司 (tacrolimus)、吡美莫司 (pimecrolimus)、阿贝莫司 (abetimus)、胍立莫司 (gusperimus) 及来氟米特 (leflunomide) 的化合物。

[1028] 细胞抑制剂实施例为环磷酰胺。

[1029] 本发明更优选涉及MRP4抑制剂的用途, 为用于制备供治疗呼吸性不适的医药组合

物,该医药组合物含有本发明的式1的Syk抑制剂及MRP4抑制剂,MRP4抑制剂优选选自脱氢表雄酮3-硫酸酯、雌二醇3,17-二硫酸酯、氟比洛芬、吡喹酮、吡喹酮、吡喹酮、牛磺胆酸盐,其任选呈其外消旋物、对映异构体、非对映异构体及药理学上可接受的酸加成盐及水合物形式。自外消旋物分离对映异构体可使用此项技术中已知的方法(例如手性相色谱等)进行。

[1030] 与药理学上可接受的酸形成的酸加成盐意谓例如选自以下的盐:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、甲烷硫酸氢盐、硝酸氢盐、马来酸氢盐、乙酸氢盐、苯甲酸氢盐、柠檬酸氢盐、富马酸氢盐、酒石酸氢盐、草酸氢盐、琥珀酸氢盐、苯甲酸氢盐及对甲苯磺酸氢盐,优选为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸氢盐、磷酸氢盐、富马酸氢盐及甲烷硫酸氢盐。

[1031] 本发明进一步涉及含有本发明的以下三重组合的医药制剂:式1的Syk抑制剂、MRP4抑制剂及另一种活性物质,例如抗胆碱能药、PDE4抑制剂、类固醇、LTD4拮抗剂或 β 模拟剂;及其制备;及其用于治疗呼吸性不适的用途。

[1032] 可作为iNOS抑制剂使用的化合物为选自以下的化合物:S-(2-氨基乙基)异硫脲、氨基胍、2-氨基甲基吡啶、5,6-二氢-6-甲基-4H-1,3-噻嗪-2-胺(=AMT)、L-刀豆氨酸、2-亚氨基哌啶、S-异丙基异硫脲、S-甲基异硫脲、S-乙基异硫脲、S-甲基硫瓜氨酸、S-乙基硫瓜氨酸、L-NA(N^{ω} -硝基-L-精氨酸)、L-NAME(N^{ω} -硝基-L-精氨酸甲酯)、L-NMMA(N^{ω} -单甲基-L-精氨酸)、L-NIO(N^{ω} -亚氨基乙基-L-鸟氨酸)、L-NIL(N^{ω} -亚氨基乙基-赖氨酸)、(S)-6-乙酰氨基氨基-2-氨基-己酸(1H-四唑-5-基)-酰胺(SC-51)(J. Med. Chem. 2002, 45, 1686-1689)、N-[[3-(胺甲基)苯基]甲基]-乙脒(=1400W)、(S)-4-(2-乙酰氨基氨基-乙基硫基)-2-氨基-丁酸(GW274150)(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 597-600)、2-[2-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-乙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(BYK191023)(Mol. Pharmacol. 2006, 69, 328-337)、2-((R)-3-氨基-1-苯基-丙氧基)-4-氯-5-氟苯甲脒(WO 01/62704)、2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-6-三氟甲基-烟碱脒(WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-4-氯-苯甲脒(WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-5-氯-苯甲脒(WO 2004/041794)、(2S,4R)-2-氨基-4-(2-氯-5-三氟甲基-苯基硫基)-4-噻唑-5-基-丁-1-醇(WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-噻唑-5-基-丁基硫基)-5-氯-烟碱脒(WO 2004/041794)、4-((S)-3-氨基-4-羟基-1-苯基-丁基硫基)-6-甲氧基-烟碱脒(WO 02/090332);经取代的3-苯基-3,4-二氢-1-异喹啉胺,例如(1S,5S,6R)-7-氯-5-甲基-2-氮杂-双环[4.1.0]庚-2-烯-3-基胺(ON0-1714)(Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, 663-667)、(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-噻唑烷-2-亚基胺(Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4101)、(4R,5R)-5-乙基-4-甲基-硒氮-2-亚基胺(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1361)、4-氨基四氢生物蝶呤(Curr. Drug Metabol. 2002, 3, 119-121)、(E)-3-(4-氯-苯基)-N-(1-{2-氧代基-2-[4-(6-三氟甲基-噻唑-4-基氧基)-哌啶-1-基]-乙基胺甲酰基}-2-吡啶-2-基-乙基)-丙烯酰胺(FR260330)(Eur. J. Pharmacol. 2005, 509, 71-76)、3-(2,4-二氟-苯基)-6-[2-(4-咪唑-1-基甲基-苯氧基)-乙氧基]-2-苯基-吡啶(PPA250)(J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 52-57)、3-[(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-胺甲酰基]-甲基-4-(2-咪唑-1-基-噻唑-4-基)-哌嗪-1-甲酸酯(BBS-1)(Drugs Future 2004, 29, 45-52)、(R)-1-(2-咪唑-1-基-6-甲基-噻唑-4-基)-吡咯烷-2-甲酸(2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-酰胺(BBS-2)(Drugs Future 2004, 29, 45-52)及其医药盐、前药或溶剂合物。

[1033] 在本发明范畴内, iNOS抑制剂的实施例亦可包括反义寡核苷酸, 尤其结合编码iNOS的核酸的那些反义寡核苷酸。举例而言, WO 01/52902描述反义寡核苷酸, 尤其结合编码iNOS的核酸的反义寡核苷酸, 用于调节iNOS的表达。如WO 01/52902中特定描述的iNOS反义寡核苷酸由于其与iNOS抑制剂的类似作用, 因此亦可与本发明的PDE4抑制剂组合。

[1034] 优选可与式1化合物双重或三重组合使用的适合HMG-CoA还原酶抑制剂(亦称为他汀类)为选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗素伐他汀、辛伐他汀, 其任选呈其药学上可获得的酸加成盐、前药、溶剂合物或水合物形式。

[1035] 制剂

[1036] 适用于给药的形式例如片剂、胶囊、溶液、糖浆、乳液或可吸入粉末或气溶胶。在各情况下, 药学上有效化合物的含量应在总组合物的0.1至90重量%范围内, 优选在0.5至50重量%范围内, 亦即足以达成下文中指定的剂量范围的量。

[1037] 制剂可以片剂、粉末、胶囊(例如硬明胶胶囊)中的粉末、溶液或悬浮液形式经口给予。通过吸入给予时, 活性物质组合可以粉末、水溶液或乙醇水溶液形式或使用推进剂气体制剂来给予。

[1038] 因此, 医药制剂优选通过根据上述优选实施方式的一或多种式1化合物的含量来表征。

[1039] 若式1化合物经口给予, 则尤其优选, 且若其一天给予一次或两次, 则亦尤其优选。适合片剂可如下获得: 例如将活性物质与已知赋形剂(例如惰性稀释剂, 例如碳酸钙、磷酸钙或乳糖; 崩解剂, 例如玉米淀粉或海藻酸; 黏合剂, 例如淀粉或明胶; 润滑剂, 例如硬脂酸镁或滑石; 及/或用于延迟释放的药剂, 例如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯)混合。片剂亦可包含若干个层。

[1040] 因此, 包衣片剂可通过用通常用于片剂包衣的物质(例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖)包覆类似于片剂所产生的核心来制备。至达成延迟释放或防止不兼容性, 核心亦可由多个层组成。类似地, 可使用上文针对片剂所提及的赋形剂, 片剂包衣可由多个层组成以达成延迟释放。

[1041] 根据本发明, 含有活性物质或其组合的糖浆可另外含有甜味剂, 例如糖精、赛克拉美(cyclamate)、甘油或糖; 及风味增强剂, 例如调味剂, 例如香草精或橙子萃取物。其亦可含有悬浮佐剂或增稠剂, 例如羧甲基纤维素钠; 湿润剂, 例如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物; 或防腐剂, 例如对羟基苯甲酸酯。

[1042] 含有一或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可例如通过混合活性物质与例如乳糖或山梨醇的惰性载剂且将其填充入明胶胶囊制备。适合栓剂可例如通过与出于此目的而提供的载剂(例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合来制造。

[1043] 可使用的赋形剂包括例如水; 药学上可接受的有机溶剂, 例如石蜡(例如石油馏分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、单官能性或多官能性醇(例如乙醇或甘油); 载剂, 例如天然矿物粉末(例如高岭土、黏土、滑石、白垩)、合成矿物粉末(例如高度分散性硅酸及硅酸盐)、糖(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化剂(例如木质素、废亚硫酸液体、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

[1044] 当然, 经口给予时, 除上述载剂之外, 片剂亦可含有例如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙的添加剂, 以及例如淀粉(优选马铃薯淀粉)、明胶及其类似物的各种添加剂。另外, 在

制片工艺中,可同时使用例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石的润滑剂。在含水悬浮液的情况下,活性物质可与除上述赋形剂外的各种风味增强剂或着色剂组合。

[1045] 若式1化合物通过吸入给予,则亦优选;若其一天给予一次或两次,则尤其优选的。出于此目的,式1化合物须以适于吸入的形式利用。可吸入制剂包括可吸入粉末、含推进剂定量气溶胶或无推进剂的可吸入溶液,其任选与生理学上可接受的常规赋形剂混合存在。

[1046] 在本发明范畴内,术语无推进剂的可吸入溶液亦包括浓缩物或即用型无菌可吸入溶液。本发明可使用的制剂更详细地描述于本说明书之后续部分中。

[1047] 可吸入粉末

[1048] 若式1的活性物质与生理学上可接受的赋形剂混合存在,则可使用以下生理学上可接受的赋形剂制备本发明的可吸入粉末:单糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、双糖(例如乳糖、蔗糖、麦芽糖)、寡糖及多糖(例如聚葡萄糖)、多元醇(例如山梨糖醇、甘露醇、木糖醇)、盐(例如氯化钠、碳酸钙)或这些赋形剂彼此间的混合物。优选使用单糖或双糖,而优选使用特别是(但非排他地)呈水合物形式的乳糖或葡萄糖。出于本发明的目的,乳糖为尤其优选的赋形剂,而单水合乳糖尤其最佳。通过研磨及微尺寸化以及最后将各组分混合在一起制备本发明的可吸入粉末的方法自先前技术已知。

[1049] 含推进剂的可吸入气溶胶

[1050] 可根据本发明使用的含推进剂的可吸入气溶胶可含有溶解于推进剂气体中或呈分散形式的式1化合物。可用于制备本发明的吸入性气溶胶的推进剂气体自先前技术已知。适合推进剂气体为选自炔类,例如正丙烷、正丁烷或异丁烷;及卤炔类,例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的优选氟化衍生物。上述推进剂气体可独立地或以其混合物使用。尤其优选的的推进剂气体为氟化烷衍生物,其选自TG134a(1,1,1,2-四氟乙烷)、TG227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)及其混合物。在本发明的用途范畴内使用的推进剂驱动性吸入气溶胶亦可含有其他成分,例如共溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂及pH调节剂。所有这些成分在此项技术中已知。

[1051] 无推进剂的可吸入溶液

[1052] 本发明的式1化合物优选用于制备无推进剂的可吸入溶液及可吸入悬浮液。用于此目的的溶剂包括水溶液或醇溶液,优选为乙醇溶液。溶剂可为水本身或水与乙醇的混合物。使用适合酸将溶液或悬浮液调节至pH 2至7,优选pH 2至5。可使用选自无机酸或有机的酸调节pH。特别适合的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。特别适合的有机酸的实例包括抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、甲酸及/或丙酸等。优选无机酸为盐酸及硫酸。亦可使用已与活性物质之一形成酸加成盐的酸。在有机酸中,抗坏血酸、富马酸及柠檬酸优选。必要时,亦可使用上述酸的混合物,尤其在酸具有除其酸化质量外的其他特性的情况下,例如作为调味剂、抗氧化剂或络合剂,例如柠檬酸或抗坏血酸。根据本发明,使用盐酸调节pH尤其优选的。

[1053] 可将共溶剂及/或其他赋形剂添加至用于本发明目的的无推进剂的可吸入溶液中。优选共溶剂为含有羟基或其他极性基团的那些物,例如醇,尤其异丙醇;二醇,尤其丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、二醇醚、甘油、聚氧乙烯醇及聚氧乙烯脂肪酸酯。在此上下文中,术语赋形剂及添加剂表示药理学上可接受的任何物质,其不为活性物质,但其可与活性物质一起于药理学上适合溶剂中调配以便改良活性物质制剂的定性特性。优选地,这些物质不

具有药理学作用,或对于所需疗法而言,无明显的或至少无非所要的药理学作用。赋形剂及添加剂包括例如表面活性剂,例如大豆卵磷脂、油酸、脱水山梨糖醇酯(例如聚山梨醇酯)、聚乙烯吡咯烷酮、其他稳定剂、络合剂、抗氧化剂及/或防腐剂,从而保证或延长成品医药制剂、调味剂、维生素及/或此项技术中已知的其他添加剂的存放期。添加剂亦包括药理学上可接受的盐(例如氯化钠)作为等张剂。优选赋形剂包括抗氧化剂,例如抗坏血酸(限制条件为其已不用于调节pH)、维生素A、维生素E、生育酚及存在于人体中的类似维生素或维生素原。防腐剂可用于保护制剂以防病原体污染。适合防腐剂为此项技术中已知的那些物质,尤其氯化鲸蜡基吡啶、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)或苯甲酸或苯甲酸盐,例如苯甲酸钠,其浓度自先前技术已知。

[1054] 对于上述治疗形式而言,提供用于治疗呼吸性不适的即用型药包,该药包含有包括例如术语呼吸性疾病、COPD或哮喘的封闭说明书,以及式1的咪唑基-嘧啶及选自上述那些物质的一或多种组合搭配物。