

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580028706.8

[51] Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月1日

[11] 公开号 CN 101010314A

[22] 申请日 2005.7.25

[21] 申请号 200580028706.8

[30] 优先权

[32] 2004.7.27 [33] EP [31] 04291903.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/008722 2005.7.25

[87] 国际公布 WO2006/010643 英 2006.2.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.26

[71] 申请人 艾文蒂斯药品公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 H·斯特罗贝尔 S·鲁夫

D·勒索塞 C·尼默塞克

Y·埃尔-阿马德 J·莫杰

S·古斯雷根 K·里特

J·-L·马勒朗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 谭明胜 李连涛

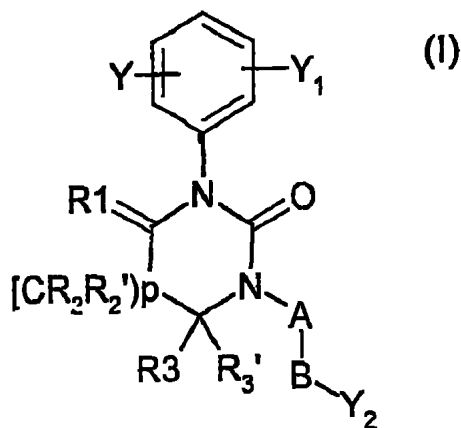
权利要求书 19 页 说明书 66 页

[54] 发明名称

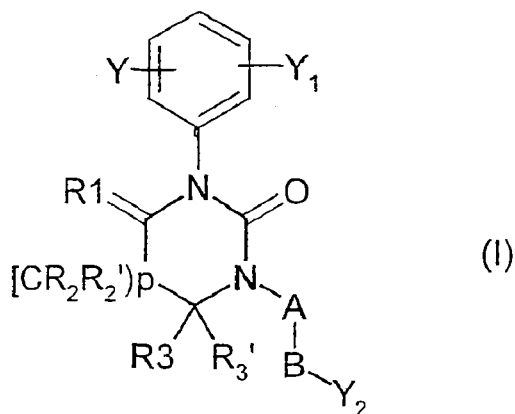
取代的环状脲衍生物、制备和其作为激酶抑制剂的制药用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)产物。



## 1. 式(I)产品:



其中 R1 表示 O 或 NH;

p 表示 0~2 的整数;

Y 和 Y1 可以相同或不同, 其为 Y 和 Y1 中的一个, 选自: 烷基, 其含有 1~7 个碳原子任选地被一个或多个基取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子、环烷基、烷氧基、杂环烷基烷氧基、游离或酯化的羧基和羟基;

3-~7-元环烷基任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和含有 1~3 个碳原子的烷基;

烷基氨基, 任选被一个或多个卤素原子取代;

二烷基氨基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷氧基, 并且其中两个烷基残基可以与它们相连的氮原子一起任选的形成含有一个或多个杂原子的 4-~10-元杂环基, 其可以相同或不同, 选自 O、N、NR4 和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基; 任选在烷基或苯基上被取代的苯基烷基氨基; 芳基巯基或杂芳基巯基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基; 任选取代的苯基; S(O)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(烷基); 以烷基任意取代的 SO<sub>2</sub>-烷基和 NH-CO-烷基;

以及 Y 和 Y1 中的另一个, 选自这些相同的含义和另选自以下含义: 氢; 卤素; 羟基; 硝基; CN; SF<sub>5</sub>; NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; 任意取代的烷基、

链烯基和烷氧基；任意取代的芳基和杂芳基；O-链烯基；O-炔基；O-环烷基；S(O)n-烷基；S(O)n-链烯基；S(O)n-炔基；S(O)n-环烷基；S(O)nNR5R6；游离、盐化或酯化的羧基和 CONR5R6；

p 表示整数 0、1 和 2，

R2、R2'、R3 和 R3'，其可以相同或不同，表示氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基和杂芳基全部任意取代的，或者另选的，R2、R2'、R3 和 R3'残基中的两者与它们连接的碳原子共同形成碳环或杂环基团，这些基团为 3-~10-元并且该杂环基团含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和 NR4，所有这些基团任意的被取代；

A 表示单键、亚烷基、链烯基、炔基、CO、SO2、O、NH、NH-烷基；

B 表示含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和的单环或二环的杂环基团，其可以相同或不同，选自 O、S、N 和 NR4，任意的被一个或多个取代基取代，其可以相同或不同，选自 Y2 的含义；

Y2 表示氢、卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-O-链烯基、-O-炔基、-O-环烷基、-S(O)n-烷基、-S(O)n-链烯基、-S(O)n-炔基、S(O)n-环烷基、COOR13、-OCOR13、NR5R6、CONR5R6、S(O)n-NR5R6、-NR10-CO-R13、-NR10-SO2-R13、NH-SO2-NR5R6、-NR10-CO-NR5R6、-NR10-CS-NR5R6 和 -NR10-COO R13；所有这些基团任意的被取代；

R4 表示氢原子或烷基、链烯基、环烷基、烷基 CO、烷基 SO2 或芳基，全部任意被取代的；

R5 和 R6，其可以相同或不同，选自氢；烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基，全部任意被取代的；或者另选的，R5 和 R6 与它们连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和任意取代的 NR4；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的，并且含有多达 6 个碳原子；

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子；

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基，环烷基、杂环烷基、芳

基和杂芳基，碳环和杂环基，以及由 R5 和 R6 与它们所连接的原子形成的环，任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子；氰基；羟基；烷氧基；CF<sub>3</sub>；硝基；本身任选的被一个或多个选自卤素、OH、烷基或烷氧基取代的芳基、杂芳基和杂环烷基；-C(=O)-OR<sub>9</sub>；-C(=O)-R<sub>8</sub>；-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-OR<sub>9</sub>；N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 和 -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 基团；

上述所有杂环烷基、芳基和杂芳基还可任选的被一个或多个选自烷基、苯基烷基和亚烷基二氧基的基团取代；

上述所有环基以及由 R5 和 R6 与它们所连接的原子形成的环还任选的被一个或多个选自氧代或硫氧代的基团取代；

n 表示 0~2 的整数；

R<sub>8</sub> 表示烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基烷基；所有这些基团任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

R<sub>9</sub> 表示 R<sub>8</sub> 和氢的含义；

R<sub>10</sub> 表示氢或烷基；

R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub>，其可以相同或不同，表示氢；烷基、环烷基和苯基任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

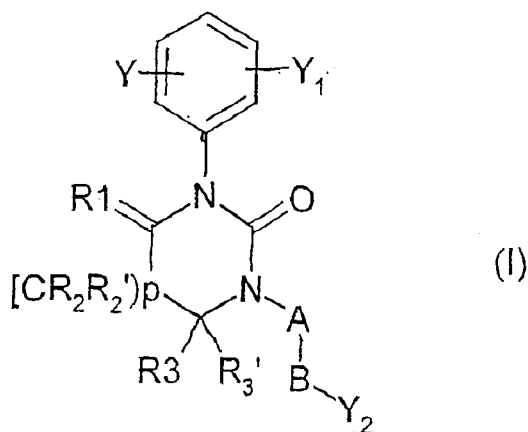
或者另选的，R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 与它们所连接的氮原子形成 5-~7-元环的基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和 NR<sub>14</sub> 并且优选环胺，任选的被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基，苯基烷基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

R<sub>13</sub>，其可以相同于或不同于 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub>，选自 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 的含义；

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有

机碱的加成盐。

2. 根据权利要求1的式(I)产品:



其中 R1 表示 O 或 NH;

p 表示 0~2 的整数;

Y 和 Y1 可以相同或不同, 其为 Y 和 Y1 中的一个, 选自:

烷基, 其含有 1~7 个碳原子任选地被一个或多个基取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子、环烷基和羟基;

3-~7-元环烷基任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和含有 1~3 个碳原子的烷基;

烷基氨基, 任选被一个或多个卤素原子取代;

二烷基氨基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷氧基, 并且其中两个烷基残基可以与它们相连的氮原子一起任选的形成含有一个或多个杂原子的 4-~10-元杂环基, 其可以相同或不同, 选自 O、N、NR4 和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基; 任选在烷基或苯基上被取代的苯基烷基氨基; 芳基巯基或杂芳基巯基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基;

以及 Y 和 Y1 中的另一个, 选自这些相同的含义和另选自以下含义: 氢; 卤素; 羟基; 硝基; CN; SF5; NR5R6; 任意取代的烷基、链烯基和烷氧基; 任意取代的芳基和杂芳基; O-链烯基; O-炔基; O-环烷基; S(O)n-烷基; S(O)n-链烯基; S(O)n-炔基; S(O)n-环烷基;

**S(O)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**; 游离、盐化或酯化的羧基和 **CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**;

**p** 表示整数 0、1 和 2,

**R<sub>2</sub>**、**R<sub>2</sub>'**、**R<sub>3</sub>** 和 **R<sub>3</sub>'**, 其可以相同或不同, 表示氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基和杂芳基, 其为任意取代的, 或者另选的, **R<sub>2</sub>**、**R<sub>2</sub>'**、**R<sub>3</sub>** 和 **R<sub>3</sub>'** 残基中的两者与它们连接的碳原子共同形成碳环或杂环基团, 这些基团为 3-~10-元并且该杂环基团含有一个或多个杂原子, 选自 **O**、**S**、**N** 和 **NR<sub>4</sub>**, 所有这些基团任意的被取代;

**A** 表示单键、亚烷基、链烯基、炔基、**CO**、**SO<sub>2</sub>**、**O**、**NH**、**NH-烷基**;

**B** 表示含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和的单环或二环的杂环基团, 其可以相同或不同, 选自 **O**、**S**、**N** 和 **NR<sub>4</sub>**, 任意的被一个或多个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自 **Y<sub>2</sub>** 的含义;

**Y<sub>2</sub>** 表示氢、卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、**-O-链烯基**、**-O-炔基**、**-O-环烷基**、**-S(O)<sub>n</sub>-烷基**、**-S(O)<sub>n</sub>-链烯基**、**-S(O)<sub>n</sub>-炔基**、**S(O)<sub>n</sub>-环烷基**、**COOR<sub>13</sub>**、**-OCOR<sub>13</sub>**、**NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**、**CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**、**S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**、**-NR<sub>10</sub>-CO-R<sub>13</sub>**、**-NR<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>**、**NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**、**-NR<sub>10</sub>-CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>**、**-NR<sub>10</sub>-CS-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>** 和 **-NR<sub>10</sub>-COO R<sub>13</sub>**; 所有这些基团任意的被取代;

**R<sub>4</sub>** 表示氢原子或烷基、链烯基、环烷基、烷基 **CO**、烷基 **SO<sub>2</sub>** 或芳基, 全部任意被取代的;

**R<sub>5</sub>** 和 **R<sub>6</sub>**, 其可以相同或不同, 选自氢; 烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、任意被取代的芳基和杂芳基; 或者另选的, **R<sub>5</sub>** 和 **R<sub>6</sub>** 与它们连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团, 其含有一个或多个杂原子, 选自 **O**、**S**、**N** 和任意取代的 **NR<sub>4</sub>**;

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的, 并且含有多达 6 个碳原子;

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子;

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子;

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基, 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 碳环和杂环基, 以及由 **R<sub>5</sub>** 和 **R<sub>6</sub>** 与它们所连接的原子形成的环, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤

素原子；氰基；羟基；烷氧基；CF<sub>3</sub>；硝基；芳基；杂芳基；-C(=O)-OR<sub>9</sub>；-C(=O)-R<sub>8</sub>；-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-OR<sub>9</sub>；N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 和 -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 基团；

上述所有芳基和杂芳基还任选被一个或多个选自烷基、苯基烷基、烷氧基和亚烷基二氧基的基团取代；

上述所有环基以及由 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 与它们所连接的原子形成的环还任选的被一个或多个选自氧化或硫氧代的基团取代；

n 表示 0~2 的整数；

R<sub>8</sub> 表示烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；所有这些基团任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

R<sub>9</sub> 表示 R<sub>8</sub> 和氢的含义；

R<sub>10</sub> 表示氢或烷基；

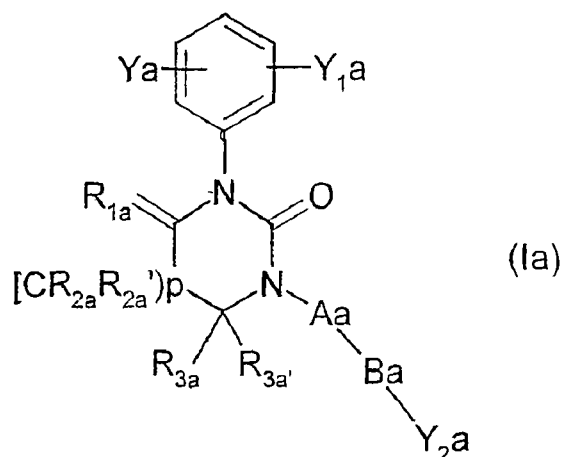
R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub>，其可以相同或不同，表示氢；烷基、环烷基和苯基任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

或者另选的，R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 与它们所连接的氮原子形成 5-~7-元环的基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和 NR<sub>14</sub> 并且优选环胺，任选的被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基，苯基烷基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

R<sub>13</sub>，其可以相同于或不同于 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub>，选自 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 的含义；

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

3. 根据上述权利要求的式(I)产品，其符合式(Ia):



其中:

R1a 代表 O 或 NH,

p 表示 0~2 的整数,

Ya 和 Y1a 可以相同或不同, 其为 Ya 和 Y1a 中的一个, 选自:

含有 1~7 个碳原子的烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和羟基; 3-~7-元环烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子、含有 1~3 个碳原子的烷基、环丙基;

烷基氨基, 任选被一个或多个氟原子取代; 二烷基氨基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷氧基, 并且其中该两个烷基残基可以任选的与它们所连接的氮原子共同形成 4~10-元杂环, 任选的含有一个或多个其它杂原子, 其可以相同或不同, 选自 O、N、N 烷基(Nalkyl)和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷基以及烷氧基; 任选在烷基或苯基上被取代的苯基烷基氨基; 5-~6-元苯基巯基或杂芳基巯基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基;

以及 Ya 和 Y1a 中的另一个, 选自这些相同的含义和另选自以下含义: 氢; 卤素; 羟基; 硝基; CN; SF5; NR5aR6a; 任意取代的烷基、链烯基和烷氧基; O-烷基; O-丙炔基; O-环烷基; CF3; 任意取代的苯基和杂芳基; -S(O)n-烷基, S(O)n-烯丙基; S(O)n-丙炔基; SO2NR5aR6a; S(O)n-环烷基; 游离的、成盐的或酯化的羧基;

**CONR5aR6a;**

**R2a、R2a'、R3a、R3a'**表示氢、卤素和烷基，可以理解为 **R2a、R2a'、R3a** 和 **R3a'**取代基中的两者可以与它们所连接的碳原子共同形成 3-~6-元环烷基或含有氮原子的杂环烷基，所有这些基团任意的被取代，

**Aa** 表示单键；亚烷基；CO；SO<sub>2</sub>；O；NH；NH-烷基；

**Ba** 表示吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吡啶基、喹唑啉基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、异噻唑基、吗啉基、吡咯烷基、呋喃基、哌啶基、噻吩基、色烯基、氧代色烯基、吡啶基、吡咯基、嘌呤基、苯并噻嗪基、苯并咪唑基、吡唑基和苯并呋喃基，这些基团任意的被一个或多个选自 **Y2a** 含义的基团取代；

**Y2a** 表示氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、O-烯丙基、O-丙炔基、O-环烷基、S(O)<sub>n</sub>-烷基、S(O)<sub>n</sub>-烯丙基、S(O)<sub>n</sub>-丙炔基、S(O)<sub>n</sub>-环烷基、COOR<sub>9a</sub>、OCOR<sub>8a</sub>、-NR<sub>10a</sub>-CO- NR<sub>5aR6a</sub>、NR<sub>5aR6a</sub>、CONR<sub>5aR6a</sub>、S(O)<sub>n</sub>-R<sub>5aR6a</sub>、NHCOR<sub>8a</sub>、NH-S(O)<sub>n</sub>R<sub>8a</sub>、NH-S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>、NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>5aR6a</sub>，所有这些基团任意的被取代；

**R4** 表示氢原子或烷基，环烷基或苯基，全部任意被一个或多个取代基取代，其可以相同或不同，选自卤素原子；羟基；烷氧基；二烷基氨基；芳基和杂芳基，最后两个基团任意的被一个或多个取代基取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和烷基及烷氧基，

**R5a** 和 **R6a**，其可以相同或不同，选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环链烯基、杂环烷基，任意取代的芳基和杂芳基；或者另选的，**R5a** 和 **R6a** 与它们所连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和任意取代的 NR<sub>4a</sub>；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的，并且含有多达 6 个碳原子；

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子；

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子；

上述所有烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环基为任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子、氰基、羟基、烷氧基、CF<sub>3</sub>、硝基、芳基、

杂芳基、 $-C(=O)-OR_{9a}$ 、 $-C(=O)-R_{8a}$ 、 $-NR_{11a}R_{12a}$ 、 $-C(=O)-NR_{11a}R_{12a}$ 、 $-N(R_{10a})-C(=O)-R_{8a}$ 、 $-N(R_{10a})-C(=O)-OR_{9a}$ 、 $N(R_{10a})-C(=O)-NR_{11a}R_{12a}$ 、 $-N(R_{10a})-S(O)_n-R_{8a}$ 、 $-S(O)_n-R_{8a}$ 、 $-N(R_{10a})-S(O)_n-NR_{11a}R_{12a}$  和  $-S(O)_n-NR_{11a}R_{12a}$  基团；

上述所有芳基和杂芳基还任选被一个或多个选自烷基、苯基烷基、和亚烷基二氧基的基团取代；

$n$  表示 0~2 的整数，

$R_{8a}$  表示烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、苯基、苯基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；所有这些基团任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和羟基，烷氧基，烷基， $CF_3$ ，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

$R_{9a}$  表示  $R_8$  和氢的含义；

$R_{10a}$  表示氢或烷基；

$R_{11a}$  和  $R_{12a}$ ，其可以相同或不同，表示氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基和苯基烷基，任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基， $CF_3$ ，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

或者另选的， $R_{11a}$  和  $R_{12a}$  与它们所连接的氮原子形成选自如下的环基团：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氢吲哚基、pyrindoliny、四氢喹啉基、噻唑烷基和 naphthyridyl；任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和烷基、苯基和苯基烷基；

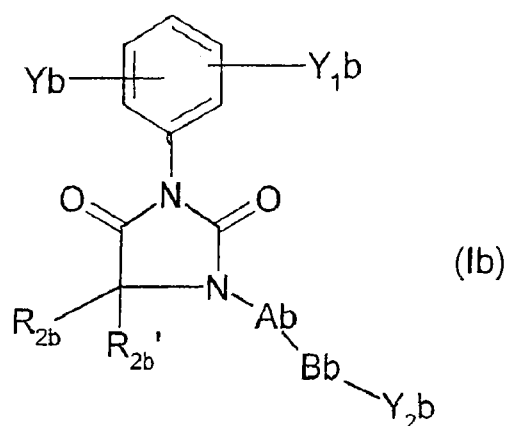
所述式(Ia)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(Ia)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

4. 上述任意一项权利要求所述的式(I)产品，其中  $p$  表示整数 0，所述式(I)产品的其它取代基具有上述任意一项权利要求所述的含义。

5. 上述任意一项权利要求所述的式(I)产品，其中  $p$  表示整数 1，所述式(I)产品的其它取代基具有上述任意一项权利要求所述的含义。

6. 上述任意一项权利要求所述的式(I)产品，其中  $p$  表示整数 2，所述式(I)产品的其它取代基具有上述任意一项权利要求所述的含义。

7. 根据上述权利要求的式(I)或(Ia)产品, 其符合式(Ib):



其中 Yb 和 Y1b 可以相同或不同, 其为:

Y 选自:

含有 1~6 个碳原子的烷基, 任选的被一个或多个氟原子和 OH 取代;

3~6-元环烷基, 任选的被一个或多个甲基取代;

烷基氨基;

二烷基氨基, 其中该两个烷基残基可以任选的与它们所连接的氮原子共同形成 5-或 6-元杂环, 任选的含有一个或多个其它杂原子, 其可以相同或不同, 选自 O、N、N 烷基和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷基;

苯基烷基氨基;

5~6-元苯基硫基或杂芳基硫基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷基;

以及 Yb 和 Y1b 中的另一个, 选自这些相同的含义和还选自氢; 卤素; 羧基; 氧代; 硝基; NR5bR6b; 任意取代的烷基、烷氧基-S-烷基和苯基; 任意取代的吡唑基、吡啶基、吗啉代基、吡咯烷基和哌嗪基; 游离或酯化的羧基;

R2b 和 R2b'表示氢和烷基, 或者两个取代基 R2b 和 R2b'与它们所连接的碳原子共同形成含有 3~6 个碳原子的环烷基, 或者形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

Ab 表示单键; 亚烷基; O; NH; NH-烷基;

Bb 表示杂环基, 选自 3-或 4-吡啶基; 嘧啶基; 3-或 4-喹啉基;

吡啶基；喹啉基；吡啶基；噻唑基；咪唑基；吡唑基，呋喃基和异噻唑基；这些基团任选被一个或多个选自 Yb 含义的基团取代；

Y2b 表示氢；卤素；羟基；烷基；烷氧基；环烷基；杂环烷基；苯基；杂芳基；O-环烷基；S(O)<sub>n</sub>-烷基；S(O)<sub>n</sub>-环烷基；COOR<sub>9</sub>；OCOR<sub>8</sub>；-NR<sub>10b</sub>-CO-NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub>；NR<sub>5R6</sub>；CONR<sub>5R6</sub>；S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>5R6</sub>；NHCOR<sub>8</sub> 和 NH-S(O)<sub>n</sub>R<sub>8</sub>；所有这些基团任意的被取代；

R4 表示氢原子或烷基、环烷基或苯基；

R5b 和 R6b，其可以相同或不同，选自氢，烷基，链烯基，环烷基，杂环烷基，任意取代的苯基和杂芳基，或者另选的，R5b 和 R6b 与它们所连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和任意取代的 NR<sub>4b</sub>；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的，并且含有多达 6 个碳原子；

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子；

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子；

上述所有任选的取代基为任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素，氰基，羟基，含有 1~4 个碳原子的烷基和烷氧基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基，羧基，具有一个烷基的游离、成盐、酯化的或者具有一个基团酰胺化的 NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub>、-C(=O)-R<sub>9b</sub>、-NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub> 或 -C(=O)-NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub>；

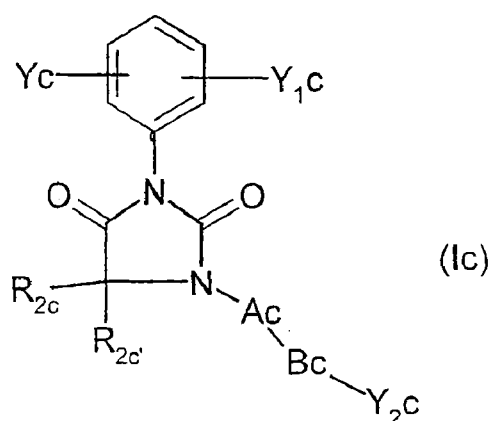
R8a 表示烷基、环烷基、环烷基烷基和苯基；

R9b 其可以与 R8b 相同或不同，表示氢和 R8b 的含义；

R11b 和 R12b，其可以相同或不同，表示氢、烷基、环烷基和苯基，或者另选的 R11b 和 R12b 与它们所连接的氮原子形成吡咯烷、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，任选的被烷基、苯基或苯基烷基取代；

所述式(Ib)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(Ib)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

8. 根据上述权利要求的式(I)、(Ia)或(Ib)产品，其符合式(Ic)：



其中

Yc 和 Y1c 可以相同或不同，其为 Yc 和 Y1c 中的一个，选自烷基尤其例如甲基，乙基，异丙基，叔丁基，仲丁基，1,2-二甲基丙基，1,1-二甲基丙基，其任选的被一个或多个氟原子和 OH 取代；环丙基或环丁基尤其例如 1-甲基环丙基，2-甲基环丙基，2,2-二甲基环丙基，环丁基，2,2,3,3-四氟环丁基；二(C2-C4-烷基)氨基；苯基烷基氨基；哌啶-1-基，硫吗啉-4-基，吗啉-4-基，吡咯烷-1-基，任选的被一个或多个选自氟原子和烷基的基团取代；苯基巯基，任选的被一个或多个卤素原子取代；以及 Yc 和 Y1c 中的另一个选自氢；卤素；羟基(氧代)；硝基；NR5cR6c；任选取代的烷基、烷氧基、-S-烷基和苯基；任选取代的吡啶基和吡啶基；

R2 和 R2c' 表示氢原子、与它们具有的碳原子共同形成 3~6 元环烷基环的烷基

Ac 表示单键、-O-或-CH2；

Bc 表示杂环基，选自 3-或 4-吡啶基、嘧啶基、3-或 4-喹啉基、吲哚基和喹唑啉基，这些基团任选的被一个或多个选自 Y2c 含义的基团取代，

Y2c 表示氢；卤素；烷基；环烷基；羟基；烷氧基；NH2；NH 烷基；N(烷基)2；NH-苯基-；NH-杂芳基；NH-CO-R5c；NH-CO-杂芳基；NH-CO-NR5cR6c；和苯基；所有烷基、烷氧基、苯基和杂芳基任选的被取代；

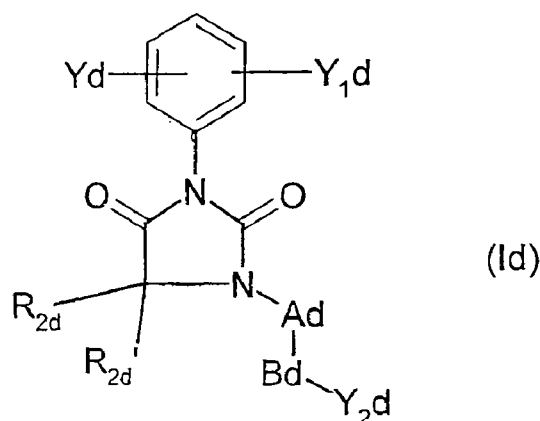
R5c 和 R6c，其可以相同或不同，表示氢，烷基，环烷基和苯基，其为任意被取代的，或者另选的，R5c 和 R6c 与它们所连接的氮原子

形成选自以下的环基团：吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，哌嗪基，二氢吲哚基，pyrindolinyI，四氢喹啉和氮杂环丁烷基团；所有这些基团任意的被选自烷基、烷氧基和苯基的基团取代；

在上述所有基团中，烷基、烷氧基和苯基任意的被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、OH、烷基、O 烷基、OCF<sub>3</sub>、S(O)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH 烷基和 N(烷基)<sub>2</sub>；可理解为，所有二烷基氨基可任意的形成任选被一个或多个烷基取代的吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪环；

所述式(Ic)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(Ic)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

9. 如上述权利要求任意一项所述的式(I)产品，其符合式(Id)：



其中

Y<sub>d</sub> 选自以下含意：烷基尤其例如甲基、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基，任选的被一个或多个氟原子和 OH 取代；环丙基或环丁基尤其例如 1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、2,2-二甲基环丙基、环丁基、2,2,3,3-叔-氟代环丁基；二(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)氨基；苯基烷基氨基；哌啶-1-基、硫吗啉-4-基、吗啉-4-基或吡咯烷-1-基，任选被一个或多个选自氟原子和烷基的基团取代；苯基巯基，任选被一个或多个卤素原子取代；并且 Y<sub>1d</sub> 选自以下含意：氢；卤素；OH；氧代；硝基；NH<sub>2</sub>；游离或酯化的羧基；吗啉代；任意取代的烷基、烷氧基、S-烷基和苯基；

在所有这些基团中，该烷基和苯基本身任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和烷基、烷氧基、OCF<sub>3</sub>、氟

基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基，以及苯基，本身任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子，和烷基及烷氧基；

R2d 和 R2d'，其可以相同或不同，选自氢或烷基，或者与它们具有原子共同形成环丙基或环丁基环；

Ad 表示单键或 CH<sub>2</sub>；

Bd 表示喹啉基或吡啶基，任选被一个或多个选自以下的 Y2d 基团取代：卤素、-OH、烷基、-O 烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub> 烷基、-NH<sub>2</sub>、NH 烷基、N(烷基)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub> 和苯基；NH-苯基；NH-杂芳基；-NH-CO-苯基；NH-CO-杂芳基；NH-CO-NH-烷基；NH-CO-N-二烷基；NH-CO-NH-苯基；该烷基和苯基本身任选被一个或多个选自卤素原子和烷基和烷氧基和二烷基氨基的基团取代；可理解为，所有二烷基氨基可任意的形成 5-~7-元环，任选含有一个或多个来自 N、N-烷基、O 和 S 的组的杂原子或基团；

所述式(Id)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(Id)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

10. 如上述权利要求任意一项所述的式(I)产品，其中：

Y 和 Y1 可以相同或不同，其为 Y 和 Y1 中的一个，选自：烷基任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子，烷氧基，哌啶基烷氧基；游离或酯化的羧基和羟基；哌啶基，硫吗啉基，咪唑基，吗啉基，吡咯烷基，SO<sub>2</sub>-吡咯烷基，苯基，SO<sub>2</sub>-烷基，SO<sub>2</sub>-NH(烷基)和 NH-CO-烷基，所有的杂环基、苯基和烷基任选的被一个或多个选自氟原子、氰基和烷基的基团取代；

以及 Y1 选自以下含意：氢、卤素、硝基、NH<sub>2</sub> 和烷基；

R2 和 R2'，其可以相同或不同，选自氢或烷基，任选被本身任选被一个或多个选自卤素、烷基或羟基的基团取代的苯基取代；

A 表示 CH<sub>2</sub>；

B 表示喹啉基或吡啶基，吡啶基任选被一个或多个选自卤素、-OH、烷基、-O 烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub> 烷基、-NH<sub>2</sub>、NH 烷基、N(烷基)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub> 和苯基；NH-苯基；NH-杂芳基，NH-杂环烷基；NH-CO-苯基，NH-CO-杂芳基；-NH-CO-N(烷基)<sub>2</sub>；NH-CO-NH-烷基；NH-CO-N-二烷基；NH-CO-NH-苯基；-NH-SO<sub>2</sub>-烷基；CO-NH-

杂芳基；-CO-NH-杂环烷基；CO-NH-烷基；CO-NH-烷基-杂芳基；CO-NH-烷基-杂环烷基；-NH-SO<sub>2</sub>-烷基；

所有的烷基、杂芳基、杂环烷基和苯基，其本身任选被一个或多个选自如下的基团取代：卤素原子，和烷基，和烷氧基，CON(烷基)<sub>2</sub>，CO<sub>2</sub>H；CO<sub>2</sub>烷基；CO烷基和吗啉代基；

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

11. 如上述权利要求任意一项所述的式(I)产品，其符合式(Id)，其中：

Y 选自以下含意：烷基尤其例如甲基、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、1,2-二甲基丙基和 1,1-二甲基丙基，任选的被一个或多个氟原子和 OH 取代；二(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)氨基；苯基烷基氨基；哌啶-1-基，硫吗啉-4-基，吗啉-4-基，吡咯烷-1-基；并且 Y<sub>1</sub> 选自以下含意：氢、卤素、硝基、NH<sub>2</sub> 和烷基；

R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub>'，其可以相同或不同，选自氢或烷基；

A 表示 CH<sub>2</sub>；

B 表示喹啉基或吡啶基；

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

12. 如权利要求 1~11 任意一项所述的式(I)产品，其名称给定如下：

- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-二乙基氨基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-仲丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲

基-乙基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-[4-(乙基-异丙基-氨基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(苯硫-2-基硫烷基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-[4-(4-氟-苯基硫烷基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-异丙基-3-硝基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(3-氨基-4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

13. 如权利要求 1~11 任意一项所述的式(I)产品，其名称给定如下：

- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-二乙基氨基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-仲丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-[4-(乙基-异丙基-氨基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(苯硫-2-基硫烷基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-[4-(4-氟-苯基硫烷基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

14. 作为医药产品的如权利要求 1~13 任意一项所述的式(I)产品，及其前体药物，所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的可药用的加成盐。

15. 作为医药产品的如上述权利要求所述的式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)产品，及其前体药物，所述式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的可药用的加成盐。

16. 作为医药产品的如权利要求 12 或 13 所述的产品，及其前体药物，以及这些产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的可药用的加成盐。

17. 药物组合物，包含作为活性成分的至少一种如权利要求 14~16 所述的医药产品。

18. 根据权利要求 17 的药物组合物，其特征在于它们作为医药产品使用，特别用于癌症化学治疗。

19. 根据权利要求 18 的药物组合物，还包含用于其它抗癌化学治疗医药产品的活性成分。

20. 如任意一项权利要求所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐，其在制备用于抑制蛋白激酶类并且特别是蛋白激酶活性的医药产品中的用途。

21. 如上述权利要求所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 其中该蛋白激酶是蛋白质酪氨酸激酶。

22. 如上述权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 其中该蛋白激酶是选自以下的组: IGF1、Raf、EGF、PDGF、VEGF、Tie2、KDR、Fltl-3、FAK、Src、Abl、cKit、cdkl-9、Auroral-2、cdc7、Akt、Pdk、S6K、Jnk、IR、FLK-I、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、PLK、Pyk2、CDK7、CDK2 和 EGFR。

23. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 其中该蛋白激酶是选自以下的组: IGF1、cdc7、Auroral-2、Src、Jnk、FAK、KDR、IR、Tie2、CDK7、CDK2 和 EGFR。

24. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 其中该蛋白激酶是 IGF1R。

25. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 其中该蛋白激酶是 FAK 或 AKT。

26. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 其中该蛋白激酶是在细胞培养物中。

27. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 其中该蛋白激酶是在哺乳动物中。

28. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 用于制备供预防或治疗具有蛋白激酶活性脱调节为特征的疾病的医药产品。

29. 根据上述权利要求的式(I)产品的用途, 其中该预防或治疗的疾病是在哺乳动物中。

30. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者该式(I)产品可药用的盐的用途, 用于制备供预防或治疗属于以下疾病组的医药产品: 血管增殖性障碍、纤维变性障碍、肾小球膜细胞增殖障碍、肢端巨大症、代谢紊乱、变态反应、哮喘、克罗恩病、血栓症、神经系统疾病、视网膜病、银屑病、类风湿性关节炎、糖尿病、肌肉退化、老化、年龄相关性黄斑变性、肿瘤疾病和癌症。

31. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者所述式(I)产品可药用的盐用于制备治疗肿瘤疾病的医药产品的用途。

32. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者所述式(I)产品可药

用的盐用于制备治疗癌症的医药产品的用途。

33. 如上述权利要求所要求的式(I)产品的用途, 其中该治疗的疾病是实体瘤。

34. 如上述权利要求所要求的式(I)产品的用途, 其中该治疗的疾病是对细胞毒素剂耐药的癌症。

35. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者所述式(I)产品可药用的盐的用途, 用于制备医药产品以治疗癌症, 其为乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、子宫癌、脑癌、肾癌、喉癌、淋巴系统癌、甲状腺癌、生殖泌尿道癌、包括精囊和前列腺的管道癌、骨癌、胰腺癌和黑色素瘤。

36. 如上述权利要求所要求的式(I)产品的用途, 其中该治疗的疾病是乳腺癌、结肠癌或肺癌。

37. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者所述式(I)产品可药用的盐用于制备供癌症化学治疗的医药产品的用途。

38. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者所述式(I)产品可药用的盐的用途, 用于制备供单独或联合使用的癌症化学治疗的医药产品。

39. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品或者所述式(I)产品可药用的盐的用途, 用于制备单独、或与化学治疗或放射治疗联合、或另选的与其它治疗剂联合使用的医药产品。

40. 如上述权利要求所要求的式(I)产品的用途, 其中该治疗剂可以是常用的抗肿瘤剂。

41. 作为蛋白激酶抑制剂的如权利要求任意一项所述的式(I)产品, 所述式(I)产品为任意可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(I)产品与可药用的无机酸和有机酸或者与可药用的无机碱和有机碱的加成盐, 以及其前体药物。

42. 如权利要求任意一项所述的式(I)产品, 作为 IGF1R 抑制剂。

43. 如权利要求所述的式(I<sub>d</sub>)产品, 作为 IGF1R 抑制剂。

## 取代的环状脲衍生物、制备 和其作为激酶抑制剂的制药用途

本发明涉及新型的取代的环状脲衍生物、其制备方法、其作为医药产品的用途、包含它们的药物组合物，以及该衍生物用于预防和治疗可以通过抑制蛋白激酶活性而调节的疾病的制药用途。

本发明涉及新型的取代的环状脲衍生物，其被杂环取代，并对蛋白激酶具有抑制作用。

因此，本发明的产品可特别地用于预防和治疗能够通过抑制蛋白激酶活性而调节的疾病。

蛋白激酶的抑制和调节特别地构成一种有效的新的作用机制，以治疗大量的实体瘤。

因此，本专利申请产品可治疗的该疾病最特别地是实体瘤。

该蛋白激酶特别的属于以下组：

IGF1、Raf、EGF、PDGF、VEGF、Tie2、KDR、Fltl-3、FAK、Src、Abl、cKit、cdkl-9、Auroral-2、cdc7、Akt、Pdk、S6K、Jnk、IR、FLK-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、PLK、Pyk2、CDK7、CDK2 和 EGFR。

该蛋白激酶更特别的属于以下组：IGF1、cdc7、Auroral-2、Src、Jnk、FAK、KDR、IR、Tie2、CDK7、CDK2 和 EGFR。

特别地指明是蛋白激酶 IGF1-R(胰岛素生长因子-1 受体)。

还指明蛋白激酶 FAK。

还指明蛋白激酶 AKT。

为此，本发明特别涉及新型 IGF-IR 受体抑制剂，其可用于肿瘤治疗。

本发明还涉及新型 FAK 受体抑制剂，其可用于肿瘤治疗。

本发明还涉及新型 AKT 受体抑制剂，其可用于肿瘤治疗。

癌症仍然是一种目前的治疗明显不足的疾病。某些蛋白激酶，特别包括 IGF-1R(胰岛素生长因子 1 受体)，在许多癌症中发挥重要作用。该蛋白激酶抑制作用在癌症的化学治疗中具有潜在的重要性，特别是抑制肿瘤的生长或成活。因此，本发明涉及抑制该蛋白激酶的新型产

品的确证。

蛋白激酶参与到信号发送事件中，其响应于细胞外介质或环境变化而控制细胞的激活、生长和变异。通常，这些激酶属于两类：优先磷酸化丝氨酸和/或苏氨酸残基类和优先磷酸化酪氨酸残基类[S.K. Hanks 和 T. Hunter, *FASEB. J.*, 1995, 9, 第 576-596 页]。丝氨酸/苏氨酸激酶例如是蛋白激酶 C 的亚型[A.C. Newton, *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 第 28495-28498 页]，以及一组环素-依赖性激酶例如 cdc2 [J. Pines, *Trends in Biochemical Sciences*, 1995, 18, 第 195-197 页]。酪氨酸激酶包括生长因子受体例如表皮生长因子(EGF)受体[S. Iwashita 和 M. Kobayashi, *Cellular Signalling*, 1992, 4, 第 123-132 页]、胞质溶胶激酶例如 p56lck, p59fyn 和 ZAP-70，以及激酶 csk [C. Chan 等, *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, 第 555-592 页]。

在许多起因于异常细胞功能的疾病中已涉及异常高的激酶蛋白活性的水平。机能障碍可能直接或间接地出现于激酶活性的控制，与例如变异、过表达、或不恰当的酶激活的结合，或者细胞因子或生长因子生成过剩或不足，还包括激酶信号逆流或顺流的转导。在所有这些情况下，激酶活性的选择性抑制作用显示出具有有益效果的期望。

胰岛素样生长因子(IGF-I-R) 1 型受体是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体，其首先与 IGF1 结合，但还以较低的亲和力与 IGFII 和胰岛素结合。IGF1 与其受体结合造成受体寡聚化、酪氨酸激酶激活、分子间自磷酸化、细胞底物磷酸化(主要底物 IRS1 和 Shc)。通过在正常细胞中配体诱导有丝分裂促进活性而使受体活化。然而，IGF-I-R 在“异常”生长中发挥重要作用。

若干临床报告强调了 IGF-I 途径在人癌症发展中的重要作用：

IGF-I-R 在许多种类的肿瘤(乳腺、结肠、肺、肉瘤等)中被发现过表达，并且其存在常常与更多的攻击性表型有关。

高浓度的循环 IGF1 与前列腺癌、肺癌和乳腺癌的风险高度相关。

此外，已经广泛证明，对于在体外如同在体内建立和保持转化的表型，IGF-I-R 是必要的[Baserga R, *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, 第 1-6 页]。IGF-I-R 的激酶活性对于以下多种致癌基因的转化活性是必要的：EGFR、PDGFR、SV40 病毒的大 T 抗原、活化的 Ras、Raf、和 v-Src。IGF-I-R 在正常成纤维细胞中的表达诱发肿瘤表型，其可以

导致体内肿瘤的形成。IGF-I-R 的表达在底物非依赖性生长中具有重要作用。在化学治疗诱发的和辐射诱发的细胞凋亡, 以及细胞因子诱发的细胞凋亡中, IGF-I-R 还显示是一种保护剂。此外, 具有负显性的内源性 IGF-I-R 抑制作用、三链螺旋的形成或反义序列的表达造成体外转化活性的抑制和动物模型中肿瘤生长减小。

活性调节的激酶是需要的, FAK(成簇黏附激酶)也是优选的激酶。

FAK 是一种细胞质酪氨酸激酶, 其通过一种细胞粘着杂二聚物受体族的整联蛋白, 在转导信号传输中发挥重要作用。FAK 和整联蛋白是在称为粘着斑的外周膜结构中共区域化。在许多细胞类型中已经显示, FAK 的激活和其在酪氨酸残基上磷酸化以及特别是其在酪氨酸 397 上自动磷酸化, 依赖于整联蛋白与细胞外以及在细胞粘着期间诱导的配体的结合 [Kornberg L, 等. *J. Biol. Chem.* 267(33) : 23439-442 (1992)]。在 FAK 的酪氨酸 397 上自动磷酸化表示另一酪氨酸激酶 Src 通过其 SH2 区域结合的位点 [Schaller 等. *Mol. Cell. Biol.* 14:1680-1688 1994; Xing 等. *Mol. Cell. Biol.* 5:413-421 1994]。然后 Src 可在酪氨酸 925 磷酸化 FAK, 从而补充衔接蛋白 Grb2 并诱导某些 ras 和包括控制细胞增殖的 MAP 激酶通路的细胞激活 [Schlaepfer 等. *Nature*; 372:786-791 1994; Schlaepfer 等. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 71:435-478 1999; Schlaepfer 和 Hunter, *J. Biol. Chem.* 272:13189-13195 1997]。

FAK 的激活可以因此诱导 jun NH2-末端激酶(JNK)信号通路, 并导致细胞进入细胞循环的 G1 相 [Oktay 等, *J. Cell. Biol.* 145:1461-1469 1999]。磷脂酰肌醇-3-OH 激酶(PI3-激酶)还在酪氨酸 397 上与 FAK 结合, 且该相互作用对于 PI3-激酶的激活可能是必要的 [Chen 和 Guan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 91: 10148-10152 1994; Ling 等. *J. Cell. Biochem.* 73: 533-544 1999]。FAK/Src 复合物磷酸化不同的底物, 例如成纤维细胞中的桩蛋白和 p130CAS [Vuori 等. *Mol. Cell. Biol.* 16: 2606-2613 1996]。

许多研究结果支持了 FAK 抑制剂可用于治疗癌症的假设。研究表明 FAK 在体内细胞的增殖和/或存活中具有重要作用。例如在 CHO 细胞中, 某些作者证实 p125FAK 的过表达诱发 G1 至 S 转变的加速, 表明 p125FAK 促进了细胞增殖 [Zhao J. -H 等. *J. Cell Biol.* 143: 1997-2008 1998]。其它作者指出, 用 FAK 反义寡核苷酸治疗的肿瘤细胞减

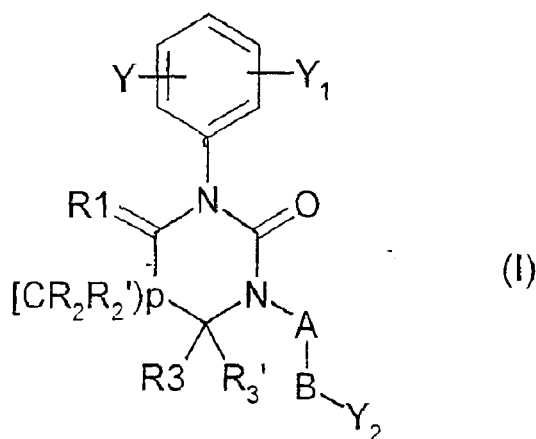
少了它们的粘着并进入细胞凋亡(Xu 和 al, *Cell Growth Differ.* 4: 413-418 1996)。还证明了 FAK 促进细胞的体外迁移。这样, 缺乏 FAK 表达(FAK"摘除"小鼠)的成纤维细胞显示圆形的形状并缺少对趋化信号响应的细胞迁移, 而且这些障碍会通过 FAK 的重复表达而被抑制[DJ. Sieg 等, *J. Cell Science.* 112: 2677-91 1999]。FAK 的 C 末端区域(FRNK)的过表达阻断了粘着细胞的伸展并减少了细胞的体外迁移[Richardson A.和 Parsons J.T. *Nature.* 380: 538-540 1996]。在 CHO 或 COS 细胞中或在人星形细胞瘤细胞中, FAK 的过表达促进了细胞的迁移。FAK 所涉及的促进增殖和体外众多细胞迁移, 提示 FAK 在肿瘤形成过程中的潜在作用。一项最近的研究有力地证明, 在人星形细胞瘤细胞中, 诱导 FAK 表达后体内肿瘤细胞增殖增加[Cary L.A.等. *J. Cell Sci.* 109:1787-94 1996; Wang D 等. *J. Cell. Sci.* 113: 4221-4230 2000]。此外, 在人活组织检查的免疫组织化学研究中已经证明, 在前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、结肠癌、黑素瘤、脑癌和肺癌中 FAK 是过表达的, FAK 的表达水平与具有最大攻击性表型的肿瘤直接相关[Weiner TM, 等. *Lancet.* 342 (8878): 1024-1025 1993; Owens 等. *Cancer Research.* 55: 2752-2755 1995; Maung K.等. *Oncogene* 18: 6824-6828 1999; Wang D 等. *J. Cell Sci.* 113: 4221-4230 2000]。

蛋白激酶 AKT(又称 PKB)和磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)与从生长激活膜受体传输信号的细胞信号通路有关。

该转导通路涉及许多细胞功能: 细胞凋亡的调节、转录和翻译的控制、葡萄糖代谢、血管生成和线粒体的完整性。首先确定为胰岛素-依赖性信号通路调节代谢反应的重要成分, 丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT 然后被确定为在生长因子诱导的生存中具有关键作用的调节剂。已经证明, AKT 可通过由在某些细胞类型和肿瘤细胞中多种刺激物诱导的细胞凋亡而抑制死亡。与这些发现相符, 已经证明, 通过给定的丝氨酸残基的磷酸化, AKT 能够灭活 BAD、GSK3 $\beta$ 、半胱天冬酶-9 和 Forkhead 转录因子, 并且能够活化 IKK $\alpha$  和 e-NOS。值得指出的是, 蛋白质 BAD 在 41 项研究的 11 种人细胞系中被发现过-磷酸化。此外, 已经证明, 通过激活 PI3K/AKT 通路, 并通过含括被称为 HRE (“缺氧敏感元素”)的 HIF-1(缺氧诱导因子-1)转录因子的序列结合, 缺氧与 Ha-ras 调节了细胞中转变的 VEGF 的诱导。

在癌症病理中 AKT 具有非常重要的作用。AKT 的扩增和/或过表达已报道于许多人肿瘤中，例如胃癌(AKT1 的扩增)、卵巢癌、乳腺癌或胰腺癌(AKT2 的扩增和过表达)和缺乏雌二醇受体的乳腺癌，以及雄激素依赖性前列腺癌(AKT3 的过表达)。此外，AKT 在所有 PTEN(-/-) 肿瘤中组成性激活，该 PTEN 磷酸酶通过多种肿瘤类型中的变异而被清除或灭活，例如卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、成胶质细胞瘤和黑素瘤。AKT 还包括 bcr-abl 的致癌活化(参考文献: Khawaja A., Nature.1999, 401, 33-34; Cardone 等, Nature 1998, 282, 1318-1321; Kitada S.等, Am. J. Pathol. 1998 Jan, 152(1): 51-61; Mazure NM 等. Blood 1997, 90, 3322-3331; Zhong H.等, Cancer Res. 2000, 60, 1541-1545)。

本发明的一个目的是通式(I)的产品:



其中 R1 表示 O 或 NH;

p 表示 0~2 的整数;

Y 和 Y1 可以相同或不同，其为 Y 和 Y1 中的一个，选自：含有 1~7 个碳原子任选被一个或多个基取代的烷基，取代基可以相同或不同，选自卤素原子、环烷基、烷氧基、杂环烷基烷氧基、游离或酯化的羧基和羟基;

3-~7-元环烷基任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自氟原子和含有 1~3 个碳原子的烷基;

烷基氨基，任选被一个或多个卤素原子取代;

二烷基氨基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷氧基, 并且其中两个烷基可以任选与它们相连的氮原子一起形成含有一个或多个杂原子的 4-~10-元杂环基, 杂原子可以相同或不同, 选自 O、N、NR<sub>4</sub> 和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基; 任选在烷基或苯基上被取代的苯基烷基氨基; 芳基巯基或杂芳基巯基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基; 任选取代的苯基; S(O)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(烷基); 被烷基任意取代的 SO<sub>2</sub>-烷基和 NH-CO-烷基;

以及 Y 和 Y<sub>1</sub> 中的另一个, 选自这些相同的含义和另选自以下含义: 氢; 卤素; 羟基; 硝基; CN; SF<sub>5</sub>; NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; 任意取代的烷基、链烯基和烷氧基; 任意取代的芳基和杂芳基; O-链烯基; O-炔基; O-环烷基; S(O)<sub>n</sub>-烷基; S(O)<sub>n</sub>-链烯基; S(O)<sub>n</sub>-炔基; S(O)<sub>n</sub>-环烷基; S(O)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; 游离、盐化或酯化的羧基和 CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

p 表示整数 0、1 和 2,

R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub> 和 R<sub>3</sub>', 其可以相同或不同, 表示氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基和杂芳基, 全部基团任选被取代, 或者另选地, R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub> 和 R<sub>3</sub>' 残基中的两者与它们连接的碳原子共同形成碳环或杂环基团, 这些基团为 3-~10-元并且该杂环基团含有一个或多个选自 O、S、N 和 NR<sub>4</sub> 的杂原子, 所有这些基团任意的被取代;

A 表示单键; 亚烷基; 链烯基; 炔基; CO; SO<sub>2</sub>; O; NH; NH-烷基;

B 表示含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和的单环或二环的杂环基团, 其可以相同或不同, 选自 O、S、N 和 NR<sub>4</sub>, 任意的被一个或多个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自 Y<sub>2</sub> 的含义;

Y<sub>2</sub> 表示氢; 卤素; 羟基; 氰基; 烷基; 烷氧基; 环烷基; 杂环烷基; 芳基; 杂芳基; -O-链烯基; -O-炔基; -O-环烷基; -S(O)<sub>n</sub>-烷基; -S(O)<sub>n</sub>-链烯基; -S(O)<sub>n</sub>-炔基; S(O)<sub>n</sub>-环烷基; COOR<sub>13</sub>; -OCOR<sub>13</sub>; NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>10</sub>-CO-R<sub>13</sub>; -NR<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>; -NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>10</sub>-CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; -NR<sub>10</sub>-CS-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 和 -NR<sub>10</sub>-COO R<sub>13</sub>; 所有这些基团任意的被取代;

**R4** 表示氢原子或烷基、链烯基、环烷基、烷基 CO、烷基 SO<sub>2</sub> 或芳基，全部基团任选被取代；

**R5** 和 **R6**，其可以相同或不同，选自氢；烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基，全部基团任选被取代；或者另选的，**R5** 和 **R6** 与它们连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和任意取代的 NR<sub>4</sub>；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的，并且含有多达 6 个碳原子；

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子；

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基，环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，碳环和杂环基，以及由 **R5** 和 **R6** 与它们所连接的原子形成的环，任选被一个或多个基团取代，取代基可以相同或不同，选自卤素原子；氰基；羟基；烷氧基；CF<sub>3</sub>；硝基；本身任选的被一个或多个选自卤素、OH、烷基或烷氧基取代的芳基、杂芳基和杂环烷基；-C(=O)-OR<sub>9</sub>；-C(=O)-R<sub>8</sub>；-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-OR<sub>9</sub>；N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 和 -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 基团；

上述所有杂环烷基、芳基和杂芳基还可任选的被一个或多个选自烷基、苯基烷基和亚烷基二氧基的基团取代；

上述所有环基以及由 **R5** 和 **R6** 与它们所连接的原子形成的环还任选的被一个或多个选自氧代或硫氧代的基团取代；

**n** 表示 0~2 的整数；

**R8** 表示烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；所有这些基团任选被一个或多个基团取代，取代基可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，-CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

**R9** 表示 **R8** 和氢的含义；

**R10** 表示氢和烷基；

**R11** 和 **R12**，其可以相同或不同，表示氢；烷基、环烷基和苯基，

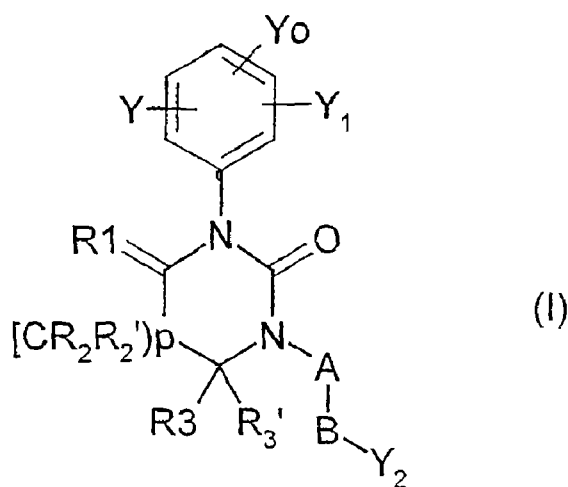
其任选被一个或多个基团取代，取代基可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，-CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

或者另选的，R<sub>11</sub>和R<sub>12</sub>与它们所连接的氮原子形成5-~7-元环的基团，其含有一个或多个杂原子，选自O、S、N和NR<sub>14</sub>并且优选环胺，任选的被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基，苯基烷基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

R<sub>13</sub>，其可以相同于或不同于R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>，选自R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>的含义；

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

如以上或以下所确定的本发明式(I)产品也可以属于以下式(I)：



其中Y<sub>0</sub>表示氢或卤素；

本发明式(I<sub>0</sub>)的该产品的其它取代基Y、Y<sub>1</sub>、R<sub>1</sub>、p、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、A、B和Y<sub>2</sub>选自如以上或以下所确定的含义，

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

在如上所述的式(I)中，Y<sub>0</sub>可以表示氢。

因此，本发明的一个目的是如上所述的通式(I)的产品，其中R<sub>1</sub>表示O或NH，

$p$  表示 0~2 的整数,

$Y$  和  $Y1$  可以相同或不同, 其为  $Y$  和  $Y1$  中的一个, 选自:

含有 1~7 个碳原子的烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子、环烷基和羟基;

3-~7-元环烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和含有 1~3 个碳原子的烷基;

烷基氨基, 任选被一个或多个卤素原子取代;

二烷基氨基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷氧基, 并且其中所述的两个烷基残基可以任选的和与它们相连的氮原子共同形成含有一个或多个杂原子的 4-~10-元杂环基, 其可以相同或不同, 选自 O、N、NR<sub>4</sub> 和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基; 任选在烷基或苯基上取代的苯基烷基氨基; 芳基巯基或杂芳基巯基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基;

以及  $Y$  和  $Y1$  中的另一个, 选自这些相同的含义和另选自以下含义: 氢; 卤素; 羟基; 硝基; CN; SF<sub>5</sub>; NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; 任意取代的烷基、链烯基和烷氧基; 任意取代的芳基和杂芳基; O-链烯基; O-炔基; O-环烷基; S(O)<sub>n</sub>-烷基; S(O)<sub>n</sub>-链烯基; S(O)<sub>n</sub>-炔基; S(O)<sub>n</sub>-环烷基; S(O)<sub>n</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; 游离、盐化或酯化的羧基和 CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

$p$  表示整数 0、1 和 2,

R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub> 和 R<sub>3</sub>', 其可以相同或不同, 表示氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基和杂芳基, 其任选为被取代的, 或者另选的, R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub> 和 R<sub>3</sub>' 残基中的两者与它们连接的碳原子共同形成碳环或杂环基团, 这些基团为 3-~10-元并且该杂环基团含有一个或多个杂原子, 选自 O、S、N 和 NR<sub>4</sub>, 所有这些基团任选被取代,

A 表示单键; 亚烷基; 链烯基; 炔基; CO; SO<sub>2</sub>; O; NH; NH-烷基;

B 表示含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和的单环或二环的杂环基团, 其可以相同或不同, 选自 O、S、N 和 NR<sub>4</sub>, 任意的被一个或多个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自 Y<sub>2</sub> 的含义;

**Y2** 表示氢；卤素；羟基；氰基；烷基；烷氧基；环烷基；杂环烷基；芳基；杂芳基；-O-链烯基；-O-炔基；-O-环烷基；-S(O)<sub>n</sub>-烷基；-S(O)<sub>n</sub>-链烯基；-S(O)<sub>n</sub>-炔基；S(O)<sub>n</sub>-环烷基；COOR<sub>13</sub>；-OCOR<sub>13</sub>；NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；-NR<sub>10</sub>-CO-R<sub>13</sub>；-NR<sub>10</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>；NH-SO<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；-NR<sub>10</sub>-CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；-NR<sub>10</sub>-CS-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 和 -NR<sub>10</sub>-CO R<sub>13</sub>；所有这些基团任选被取代；

**R4** 表示氢原子或烷基、链烯基、环烷基、烷基 CO、烷基 SO<sub>2</sub> 或芳基，全部任意被取代；

**R5** 和 **R6**，其可以相同或不同，选自氢；烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基，任意取代的芳基和杂芳基；或者另选的，**R5** 和 **R6** 与它们连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和任意取代的 NR<sub>4</sub>；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的，并且含有多达 6 个碳原子；

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子；

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子；

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基，环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，碳环和杂环基，以及由 **R5** 和 **R6** 与它们所连接的原子形成的环，任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子；氰基；羟基；烷氧基；CF<sub>3</sub>；硝基；芳基；杂芳基；-C(=O)-OR<sub>9</sub>；-C(=O)-R<sub>8</sub>；-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-OR<sub>9</sub>；N(R<sub>10</sub>)-C(=O)-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；-S(O)<sub>n</sub>-R<sub>8</sub>；-N(R<sub>10</sub>)-S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 和 -S(O)<sub>n</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 基团；

上述所有芳基和杂芳基还任选被一个或多个选自烷基、苯基烷基、烷氧基和亚烷基二氧基的基团取代；

上述所有环基以及由 **R5** 和 **R6** 与它们所连接的原子形成的环还任选的被一个或多个选自氧代或硫氧代的基团取代；

**n** 表示 0~2 的整数，

**R8** 表示烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；所有这些基团任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，-CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的

或酰胺化的羧基；

R9 表示 R8 和氢的含义；

R10 表示氢或烷基；

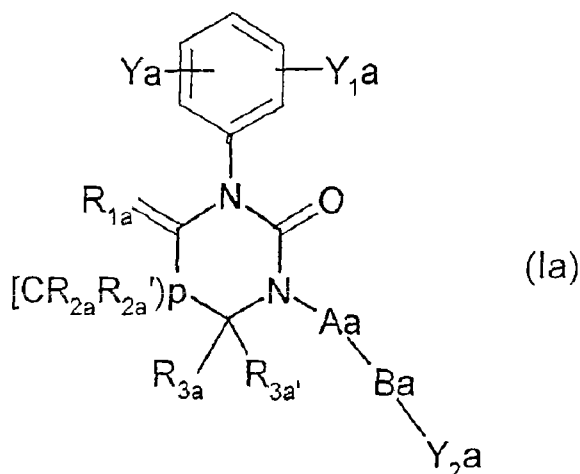
R11 和 R12，其可以相同或不同，表示氢；烷基、环烷基和苯基，其任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，-CF<sub>3</sub>，硝基，苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

或者另选的，R11 和 R12 与它们所连接的氮原子形成 5-~7-元环的基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和 NR14 并且优选环胺，任选的被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和氰基，羟基，烷氧基，烷基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基，苯基烷基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基；

R13，其可以相同于或不同于 R5 或 R6，选自 R5 或 R6 的含义；

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

本发明的目的更特别的是如以上所确定的式(I)产品，其符合式(Ia)：



其中：

R1a 代表 O 或 NH，

p 表示 0~2 的整数，

Ya 和 Y1a 可以相同或不同，其为 Y 和 Y1 中的一个，选自：

含有 1~7 个碳原子的烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和羟基; 3-~7-元环烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子、含有 1~3 个碳原子的烷基、环丙基;

烷基氨基, 任选被一个或多个氟原子取代; 二烷基氨基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷氧基, 并且其中该两个烷基残基可以任选的与它们所连接的氮原子共同形成 4-~10-元杂环, 任选的含有一个或多个其它杂原子, 其可以相同或不同, 选自 O、N、N 烷基(Nalkyl)和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷基以及烷氧基; 任选在烷基或苯基上被取代的苯基烷基氨基; 5-~6-元苯基巯基或杂芳基巯基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基;

以及 Ya 和 Y1a 中的另一个, 选自这些相同的含义和另选自以下含义: 氢; 卤素; 羟基; 硝基; CN; SF<sub>5</sub>; NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub>; 任意取代的烷基、链烯基和烷氧基; O-烷基; O-丙炔基; O-环烷基; CF<sub>3</sub>; 任意取代的苯基和杂芳基; -S(O)<sub>n</sub>-烷基, S(O)<sub>n</sub>-烯丙基; S(O)<sub>n</sub>-丙炔基; SO<sub>2</sub>NR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub>; S(O)<sub>n</sub>-环烷基; 游离的、成盐的或酯化的羧基; CONR<sub>5a</sub>R<sub>6a</sub>;

R<sub>2a</sub>、R<sub>2a'</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>3a'</sub>表示氢、卤素和烷基, 其可以理解为 R<sub>2a</sub>、R<sub>2a'</sub>、R<sub>3a</sub> 和 R<sub>3a'</sub>取代基中的两者可以与它们所连接的碳原子共同形成 3-~6-元环烷基或含有氮原子的杂环烷基, 所有这些基团任意的被取代,

Aa 表示单键; 亚烷基; CO; SO<sub>2</sub>; O; NH; NH-烷基;

Ba 表示吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吡啶基、喹唑啉基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、异噻唑基、吗啉基、吡咯烷基、呋喃基、哌啶基、噻吩基、色烯基、氧代色烯基、吡啶基、吡咯基、嘌呤基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡唑基和苯并呋喃基, 这些基团任选的被一个或多个选自 Y<sub>2a</sub> 含义的基团取代;

Y<sub>2a</sub> 表示氢; 卤素; 羟基; 烷基; 烷氧基; 环烷基; 杂环烷基; 芳基; 杂芳基; O-烯丙基; O-丙炔基; O-环烷基; S(O)<sub>n</sub>-烷基; S(O)<sub>n</sub>-烯丙基; S(O)<sub>n</sub>-丙炔基; S(O)<sub>n</sub>-环烷基; COOR<sub>9a</sub>; OCOR<sub>8a</sub>; -

**NR10a-CO- NR5aR6a; NR5aR6a; CONR5aR6a; S(O)<sub>n</sub>-R5aR6a; NHCOR8a; NH-S(O)<sub>n</sub>R8a; NH-S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>; NH-SO<sub>2</sub>-NR5aR6a**, 所有这些基团任选的被取代;

**R4a** 表示氢原子或烷基, 环烷基或苯基, 全部任意被一个或多个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子; 羟基; 烷氧基; 二烷基氨基; 芳基和杂芳基, 后两个基团任意的被一个或多个取代基取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基及烷氧基,

**R5a** 和 **R6a**, 其可以相同或不同, 选自氢、烷基、链烯基、环烷基、环链烯基、杂环烷基, 任意取代的芳基和杂芳基; 或者另选的, **R5a** 和 **R6a** 与它们所连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团, 其含有一个或多个杂原子, 选自 O、S、N 和任意取代的 **NR4a**;

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的, 并且含有多达 6 个碳原子;

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子;

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子;

上述所有烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、碳环和杂环基为任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子; 氰基; 羟基; 烷氧基; **CF<sub>3</sub>**; 硝基; 芳基; 杂芳基; **-C(=O)-OR9a**; **-C(=O)-R8a**; **-NR11aR12a**; **-C(=O)-NR11aR12a**; **-N(R10a)-C(=O)-R8a**; **-N(R10a)-C(=O)-OR9a**; **N(R10a)-C(=O)-NR11aR12a**; **-N(R10a)-S(O)<sub>n</sub>-R8a**; **-S(O)<sub>n</sub>-R8a**; **-N(R10a)-S(O)<sub>n</sub>-NR11aR12a** 和 **-S(O)<sub>n</sub>-NR11aR12a** 基团;

上述所有芳基和杂芳基还任选被一个或多个选自烷基、苯基烷基、烷氧基和亚烷基二氧基的基团取代;

**n** 表示 0~2 的整数,

**R8a** 表示烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、苯基、苯基烷基、杂芳基和杂芳基烷基; 所有这些基团任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和羟基, 烷氧基, 烷基, **CF<sub>3</sub>**, 硝基, 苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基;

**R9a** 表示 **R8** 和氢的含义;

**R10a** 表示氢或烷基;

R11a 和 R12a, 其可以相同或不同, 表示氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基和苯基烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和氰基, 羧基, 烷氧基, 烷基, CF<sub>3</sub>, 硝基, 苯基和游离的、成盐的、酯化的或酰胺化的羧基;

或者另选的, R11a 和 R12a 与它们所连接的氮原子形成选自如下的环基团: 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氢吲哚基、pyrindolinyl、四氢喹啉基、噻唑烷基和 naphthyridyl; 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子和烷基、苯基和苯基烷基;

所述式(Ia)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(Ia)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

在式(I)及继后的产品中, 所述的术语具有以下含义:

-术语"卤(Hal)"、"卤代(Halo)"或卤素(halogen)表示氟、氯、溴或碘原子,

-术语"烷基"、"烷基(alk)"、"烷基(Alk)"或"烷基(ALK)"表示含有多达 12 个碳原子的直线的或分支的基团, 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、己基、异己基、仲己基、叔己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基, 以及其直线或分支位置的异构体。

更特别的提及含有多达 6 个碳原子的烷基, 并且特别是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、直线或分支的戊基和直线或分支的己基。

-术语"链烯基"表示含有多达 12 个碳原子并且优选 4 个碳原子的直线或分支的基团, 例如选自以下含义: 次乙基或乙烯基、丙烯基或烯丙基、1-丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、正戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、环己基丁烯基和癸烯基, 以及其直线或分支位置的异构体。

所述链烯基的含义中, 更具体而言是烯丙基或丁烯基的含义。

-术语"炔基"表示含有多达 12 个碳原子并且优选 4 个碳原子的直线或分支的基团, 例如选自以下含义: 乙炔基、丙炔基或炔丙基、丁炔基、正丁炔基、异丁炔基、3-甲基-2-丁炔基、戊炔基或己炔基, 以

及其直线或分支位置的异构体。

所述炔基的含义中，更具体而言是炔丙基的含义。

-术语"烷氧基"表示含有多达 12 个碳原子并且优选 6 个碳原子的直线或分支的基团，例如选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、直线、仲或叔丁氧基、戊氧基、己氧基和庚氧基，以及其直线或分支位置的异构体，

-术语"烷氧基羰基"或烷基-O-CO-表示含有多达 12 个碳原子的直线或分支的基团，其中烷基具有上述含义：可述及的实例包括甲氧羰基和乙氧羰基，

-术语"亚烷基二氧基"或-O-亚烷基-O-表示含有多达 12 个碳原子的直线或分支的基团，其中亚烷基具有上述含义：可述及的实例包括亚甲二氧基和乙二氧基，

-术语"烷基亚磺酰基"或烷基-SO-表示含有多达 12 个碳原子的直线或分支的基团，其中烷基具有上述含义并且优选含有 4 个碳原子，

-术语"烷基磺酰基"或烷基-SO<sub>2</sub>-表示含有多达 12 个碳原子的直线或分支的基团，其中烷基具有上述含义并且优选含有 4 个碳原子，

-术语"烷基磺酰基氨基甲酰基"或烷基-SO<sub>2</sub>-NH-C(=O)-表示含有多达 12 个碳原子的直线或分支的基团，其中烷基具有上述含义并且优选含有 4 个碳原子，

-术语"烷基硫基"或烷基-S-表示含有多达 12 个碳原子的直线或分支的基团，并且尤其表示甲基硫基、乙基硫基、异丙基硫基和庚基硫基，

-术语"环烷基"表示 3-~10-元单环或二环的碳环基团，并且尤其表示环丙基、环丁基、环戊基和环己基，

-术语"-O-环烷基"表示其中的环烷基具有上述含义的基团，

-术语"环链烯基"表示含有至少一个双键的 3-~10-元单环或二环非芳香族碳环基团，并且尤其表示环丁烯基、环戊烯基和环己烯基，

-术语"环烷基烷基"表示其中的环烷基和烷基选自上述含义的基团：该基团因此表示，例如环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基，

-术语"酰基"或 r-CO-表示含有多达 12 个碳原子的直线或分支的基团，其中该 r 基团表示氢原子或烷基、环烷基、环链烯基、环烷基、

杂环烷基或芳基, 这些基团具有上述含义并且任选如所述的被取代: 所述的实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基或苯甲酰基, 或者另选的戊酰、己酰基、丙烯酰基、丁烯酰基或氨基甲酰基,

-术语"酰氧基"指酰基-O-基团, 其中酰基具有上述含义: 所述的实例包括乙酰氧基或丙酰氧基,

-术语"酰氨基"指酰基-NH-基团, 其中酰基具有上述含义,

-术语"芳基"表示不饱和的单环基团或由稠合碳环组成的不饱和基团。可述及的该芳基的实例包括苯基或萘基。

更具体而言, 述及的是苯基。

-术语"芳基烷基"指由上述任意取代的烷基和上述任意取代的芳基组合形成的基团: 述及的实例包括苯甲基、苯乙基、2-苯乙基、三苯基甲基或萘甲基,

-术语"杂环基"表示饱和的碳环基团(杂环烷基)或不饱和的最多 6-元的碳环基团(杂芳基), 被一个或多个杂原子中断, 其可以相同或不同, 选自氧、氮或硫原子。

尤其是所述的杂环烷基包括二氧戊烷基、二噻烷基、二噻茂烷(dithiolane)、硫代氧烷(thiooxolane)、硫代噻烷基、环氧乙烷基、氧杂环戊基(oxolanyl)、二氧杂环戊基(dioxolanyl)、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吗啉基或四氢呋喃基、四氢噻吩基, 苯并二氢吡喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、哌啶基、全氢化吡喃基、pyrindoliny、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和 thioazolidinyl, 所有这些基团任意的被取代。

特别述及的杂环烷基为任意取代的哌嗪基, 任意取代的哌啶基, 任意取代的吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吗啉基和 thioazolidinyl: 更具体而言, 还应述及任意取代的吗啉基、吡咯烷基和哌嗪基;

-术语"杂环烷基烷基"指其中的杂环烷基和烷基残基具有上述含义的基团;

-可以述及的 5-元杂芳基为呋喃基例如 2-呋喃基, 噻吩基例如 2-噻吩基和 3-噻吩基, 以及吡咯基、二唑基、噻唑基、硫代二唑基、硫代三唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、3-或 4-异噁唑基、咪唑基、吡唑基和异噁唑基。

可能特别述及的 6-元杂芳基为吡啶基例如 2-吡啶基、3-吡啶基和

4-吡啶基, 以及嘧啶基、咪啶基、哒嗪基、吡嗪基和四唑基;

-含有至少一个选自硫、氮和氧的杂原子的稠合杂芳基, 可以述及的实例包括苯并噻吩基例如 3-苯并噻吩基, 苯并呋喃基, 苯并咪唑基, 苯并吡咯基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 硫代萘基, 吲哚基, 嘌呤基, 喹啉基, 异喹啉基和 1,5-二氮杂萘基。

可能特别述及的稠合杂芳基为苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡嗪基、异噁唑基、异喹啉基、异噻唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、1,3,4-硫代二唑基、噻唑基和噻吩基以及三唑基, 这些基团如所述杂芳基任意的被取代;

-术语"环胺"表示 3-~8-元环烷基, 其中一个碳被氮原子代替, 该环烷基具有上述含义, 并且还可能含有一个或多个其它杂原子, 选自 O、S、SO<sub>2</sub>、N 和具有如上述确定的 R<sub>1</sub> 的 NR<sub>4</sub>; 可以述及的该环胺的实例包括吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、二氢吲哚基、pyrindoliny 和四氢喹啉基。

术语"患者"表示人类, 以及其它哺乳动物。

术语"前体药物"表示在体内通过代谢机制转变成式(I)产品的产品。例如, 含有羟基的式(I)产品的酯在体内通过水解可以转变成其母体分子。另外, 含有羧基的式(I)产品的酯在体内通过水解可以转变成其母体分子。

可以述及的含有羟基的式(I)产品的酯的实例包括乙酸酯、枸橼酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基二-β-羟基萘酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二-p-甲苯基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、p-甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯和奎尼酸酯。

特别有益的含有羟基的式(I)产品的酯, 其可由如 Bundgaard 等, J. Med. Chem., 1989, 32, 第 2503-2507 页所述的酸残基制备: 这些酯特别包括取代的(氨基甲基)苯甲酸酯, 二烷基氨基苯甲酸酯, 其中该两个烷基可以共同连接或者可以被氧原子或任意取代的氮原子中断, 即烷基化氮原子, 或者另选的, (吗啉代甲基)苯甲酸酯例如 3-或 4-(吗啉代甲基)苯甲酸酯, 以及(4-烷基-哌嗪-1-基)苯甲酸酯例如 3-或 4-(4-烷基哌啶-1-基)苯甲酸酯。

式(I)产品的羧基可以与本领域已知的多种基团成盐或酯化,其中可以述及的非限制性实例包括以下化合物:

-在成盐化合物中,无机碱如,例如,一当量的钠、钾、锂、钙、镁或铵,或有机碱如,例如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二甲基乙醇胺、三(羟甲基)氨基甲烷、乙醇胺、吡啶、甲基吡啶、二环己胺、吗啉、苯甲胺、普鲁卡因、赖氨酸、精氨酸、组氨酸或N-甲基葡萄糖胺,

-在酯化化合物中,烷基形成烷氧基羰基例如,如甲氧基羰基、乙氧基羰基、四丁氧基羰基或苯甲氧基羰基,这些烷基可能被选自卤素原子和羟基、烷氧基、酰基、酰氧基、烷硫基、氨基或芳基的基团取代,例如,如氯甲基、羟丙基、甲氧基甲基、丙酰氧甲基、甲硫基甲基、二甲基氨基乙基、苯甲基或苯乙基。

术语"酯化羧基"指,例如烷氧基羰基的基团,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁或叔丁氧基羰基、环丁氧基羰基、环戊氧基羰基或环己氧基羰基。

还可述及的是容易裂开的酯残基形成的基团,例如甲氧基甲基或乙氧基甲基;酰氧基烷基例如特戊酰氧基甲基、特戊酰氧基乙基、乙酰氧基甲基或乙酰氧基乙基;烷氧基羰基氧基烷基例如甲氧基羰氧基甲基或乙基,以及异丙氧基羰氧基甲基或乙基。

列举的酯基可见于例如欧洲专利 EP0034536 中。

术语"酰胺化羧基"指上述所确定的-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

术语"烷基氨基"指直线或分支的甲氨基、乙氨基、丙氨基或丁氨基。优选含有多达4个碳原子的烷基,该烷基可选自上述的烷基。

术语"二烷基氨基"指例如,二甲基氨基,二乙基氨基和甲基乙基氨基。如前述的,优选含有多达4个选自前述的碳原子的烷基。

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> 或 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 基团还可以表示杂环基,其可以或未包含另外的杂原子。可述及吡咯基、咪唑基、吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基。优选哌啶基、吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基。

术语"成盐羧基"指与1当量钠、钾、锂、钙、镁或铵形成的盐。还可述及与有机碱例如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺和三乙胺形成的盐。优选为钠盐。

当式(I)产品包含可与酸成盐的氨基时,可以清楚的理解,这些酸

式盐也形成本发明的一部分。可以述及的盐例如与盐酸或甲磺酸获得的盐。

式(I)产品的与无机或有机酸加成的盐例如可以是与以下的酸形成的盐：盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硝酸，硫酸，磷酸，丙酸，乙酸，三氟乙酸，甲酸，苯甲酸，马来酸，富马酸，琥珀酸，酒石酸，枸橼酸，草酸，乙醛酸，门冬氨酸，抗坏血酸，烷基单磺酸例如，如甲磺酸、乙磺酸或丙磺酸，烷基二磺酸例如，如甲二磺酸或  $\alpha,\beta$ -乙二磺酸，芳基单磺酸例如苯磺酸，以及芳基二磺酸。

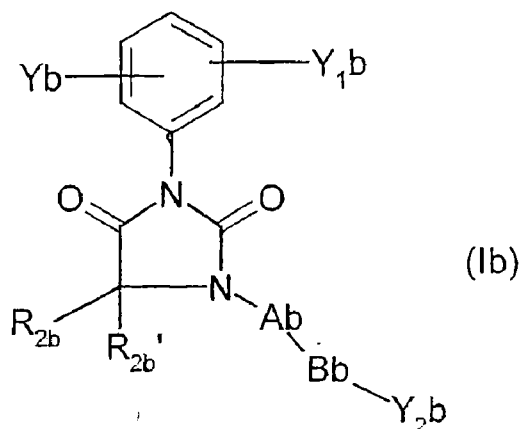
可以理解，立体异构可以广义地定义，如同异构性的化合物，其具有相同结构式但其不同的基团在空间上排列不同，尤其例如取代基可以在中轴或赤道轴位置的单取代环己烷，以及乙烷衍生物的各种可能的旋转构象。然后，有另一种类型的立体异构，由于固定取代基的不同空间排列，在双键或在环上，其通常指的是几何异构或顺反异构。术语“立体异构体”以其最广泛的含义应用于本发明申请中，并且因此涉及上述所有化合物。

本发明的目的特别是如上述式(I)确定的产品，其  $p$  表示整数 0，所述式(I)产品的其它取代基具有上述确定的任一含义。

本发明的目的特别是如上述式(I)确定的产品，其  $p$  表示整数 1，所述式(I)产品的其它取代基具有上述确定的任一含义。

本发明的目的特别是如上述式(I)确定的产品，其  $p$  表示整数 2，所述式(I)产品的其它取代基具有上述确定的任一含义。

本发明的目的特别是如以上所确定的式(I)或(Ia)的产品，其符合式(Ib)：



其中

Yb 和 Y1b 可以相同或不同, 其为:

Y 选自:

含有 1~6 个碳原子的烷基, 任选的被一个或多个氟原子和 OH 取代;

3~6-元环烷基, 任选的被一个或多个甲基取代;

烷基氨基;

二烷基氨基, 其中该两个烷基残基可以任选的与它们所连接的氮原子共同形成 5-或 6-元杂环, 任选的含有一个或多个其它杂原子, 其可以相同或不同, 选自 O、N、N 烷基和 S, 并且任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷基;

苯基烷基氨基;

5~6-元苯基巯基或杂芳基巯基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自氟原子和烷基;

以及 Yb 和 Y1b 中的另一个, 选自这些相同的含义且还选自氢; 卤素; 羟基; 氧代; 硝基; NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub>; 任意取代的烷基、烷氧基-S-烷基和苯基; 任意取代的吡唑基、吡啶基、吗啉代基、吡咯烷基和哌嗪基; 游离或酯化的羧基;

R<sub>2b</sub> 和 R<sub>2b'</sub>表示氢和烷基, 或者两个取代基 R<sub>2b</sub> 和 R<sub>2b'</sub>与它们所连接的碳原子共同形成含有 3~6 个碳原子的环烷基, 或者形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

Ab 表示单键; 亚烷基; O; NH; NH-烷基;

Bb 表示杂环基, 选自 3-或 4-吡啶基; 嘧啶基; 3-或 4-喹啉基; 吡啶基; 喹啉基; 吡唑基; 咪唑基; 吡唑基, 呋喃基和异噻唑基; 这些基团任选被一个或多个选自 Yb 含义的基团取代,

Y<sub>2b</sub> 表示氢; 卤素; 羟基; 烷基; 烷氧基; 环烷基; 杂环烷基; 苯基; 杂芳基; O-环烷基; S(O)<sub>n</sub>-烷基; S(O)<sub>n</sub>-环烷基; COOR<sub>9</sub>; OCOR<sub>8</sub>; -NR<sub>10b</sub>-CO-NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub>; NR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub>; CONR<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub>; S(O)<sub>n</sub>-R<sub>5b</sub>R<sub>6b</sub>; NHCOR<sub>8</sub> 和 NH-S(O)<sub>n</sub>R<sub>8</sub>; 所有这些基团任意的被取代,

R<sub>4b</sub> 表示氢原子或烷基、环烷基或苯基,

R<sub>5b</sub> 和 R<sub>6b</sub>, 其可以相同或不同, 选自氢, 烷基, 链烯基, 环烷基, 杂环烷基, 任意取代的苯基和杂芳基, 或者另选的, R<sub>5b</sub> 和 R<sub>6b</sub>

与它们所连接的氮原子形成 3-~10-元的杂环基团，其含有一个或多个杂原子，选自 O、S、N 和任意取代的 NR<sub>4b</sub>;

上述所有烷基、链烯基、炔基和烷氧基为直线的或分枝的，并且含有多达 6 个碳原子;

上述所有环烷基和杂环烷基含有多达 7 个碳原子;

上述所有芳基和杂芳基含有多达 10 个碳原子;

上述所有任选的取代基为任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素，氰基，羟基，含有 1~4 个碳原子的烷基和烷氧基，CF<sub>3</sub>，硝基，苯基，羧基，具有一个烷基的游离、成盐、酯化的或者具有一个基团酰胺化的 NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub>、-C(=O)-R<sub>9b</sub>、-NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub> 或 -C(=O)-NR<sub>11b</sub>R<sub>12b</sub>;

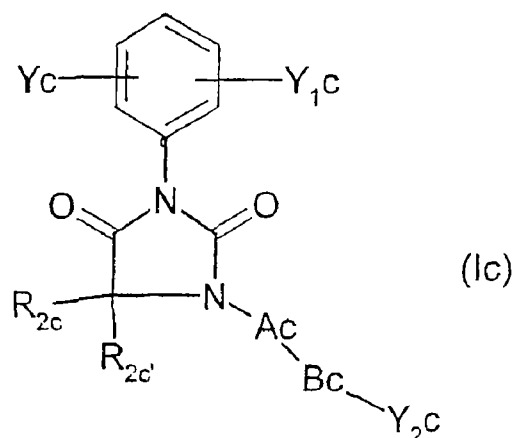
R<sub>8b</sub> 表示烷基、环烷基、环烷基烷基和苯基;

R<sub>9b</sub> 其可以与 R<sub>8b</sub> 相同或不同，表示氢和 R<sub>8b</sub> 的含义;

R<sub>11b</sub> 和 R<sub>12b</sub>，其可以相同或不同，表示氢、烷基、环烷基和苯基，或者另选的 R<sub>11b</sub> 和 R<sub>12b</sub> 与它们所连接的氮原子形成吡咯烷、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，任选的被烷基、苯基或苯基烷基取代;

所述式(Ib)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(Ib)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

本发明的目的特别是如以上所确定的式(I)、(Ia)或(Ib)产品，其符合式(Ic):



其中 Y<sub>c</sub> 和 Y<sub>1c</sub> 可以相同或不同，其为 Y<sub>c</sub> 和 Y<sub>1c</sub> 中的一个，选

自烷基尤其例如甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基, 仲丁基, 1,2-二甲基丙基, 1,1-二甲基丙基, 其任选的被一个或多个氟原子和 OH 取代; 环丙基或环丁基尤其例如 1-甲基环丙基, 2-甲基环丙基, 2,2-二甲基环丙基, 环丁基, 2,2,3,3-四氟环丁基; 二(C2-C4-烷基)氨基; 苯基烷基氨基; 哌啶-1-基, 硫吗啉-4-基, 吗啉-4-基, 吡咯烷-1-基, 任选的被一个或多个选自氟原子和烷基的基团取代; 苯基巯基, 任选的被一个或多个选自卤素原子取代; 以及 Yc 和 Y1c 中的另一个选自氢; 卤素; 羟基(氧基); 硝基; NR5cR6c; 任选取代的烷基、烷氧基、-S-烷基和苯基; 任选取代的吡唑基和吡啶基;

R2 和 R2c'表示氢原子、与它们具有的碳原子共同形成 3~6 元环烷基环的烷基

Ac 表示单键、-O-或-CH<sub>2</sub>;

Bc 表示杂环基, 选自 3-或 4-吡啶基、嘧啶基、3-或 4-喹啉基、吡啶基和喹唑啉基, 这些基团任选的被一个或多个选自 Y2c 含义的基团取代,

Y2c 表示氢、卤素、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、NH<sub>2</sub>、NH 烷基、N(烷基)<sub>2</sub>、NH-苯基-、NH-杂芳基、NH-CO-R5c、NH-CO-杂芳基、NH-CO-NR5cR6c 苯基; 所有烷基、烷氧基、苯基和杂芳基任选的被取代;

R5c 和 R6c, 其可以相同或不同, 表示氢, 烷基, 环烷基和苯基, 其为任意被取代的, 或者另选的, R5c 和 R6c 与它们所连接的氮原子形成选自以下的环基团: 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、哌嗪基、二氢吡啶基、pyrindoliny、四氢喹啉和氮杂环丁烷基团; 所有这些基团任意的被选自烷基、烷氧基和苯基的基团取代;

在上述所有基团中, 烷基、烷氧基和苯基任选的被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、OH、烷基、O 烷基、OCF<sub>3</sub>、S(O)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH 烷基和 N(烷基)<sub>2</sub>; 可理解为, 所有二烷基氨基可任意的形成任选被一个或多个烷基取代的吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪环;

所述式(Ic)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(Ic)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

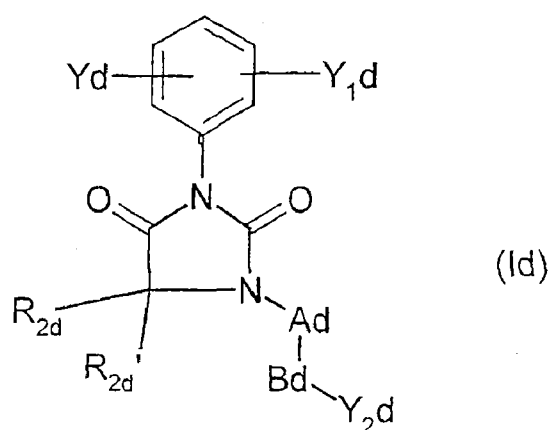
特别的, R5c 和 R6c, 其可以相同或不同, 表示氢、烷基、环烷

基和苯基，该烷基和苯基任选的被取代，或者另选的，R5c 和 R6c 与它们所连接的氮原子形成选自以下的环基团：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、哌嗪基和氮杂环丁烷。

特别的，Bc 表示杂环基，其选自 3-或 4-吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基嘧啶基和 3-或 4-喹啉基。

最特别的，Bc 表示 4-吡啶基和 4-喹啉基，任选被一个或多个选自选自 Y2c 的含义的基团取代。

本发明的目的特别的是如以上所确定的式(I)产品，其符合式(Id)：



其中

Yd 选自以下含意：烷基尤其例如甲基、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基，其任选的被一个或多个氟原子和 OH 取代；环丙基或环丁基尤其例如 1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、2,2-二甲基环丙基、环丁基、2,2,3,3-叔-氟代环丁基；二(C2-C4-烷基)氨基；苯基烷基氨基；哌啶-1-基、硫吗啉-4-基、吗啉-4-基或吡咯烷-1-基，任选被一个或多个选自氟原子和烷基的基团取代；苯基巯基，任选被一个或多个卤素原子取代；并且 Y1d 选自以下含意：氢；卤素；OH；氧代；硝基；NH2；游离或酯化的羧基；吗啉代；任意取代的烷基、烷氧基、S-烷基和苯基；

在所有这些基团中，该烷基和苯基本身任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子和烷基、烷氧基、OCF3、氟基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基，以及苯基，本身任选被一个或多个基团取代，其可以相同或不同，选自卤素原子，和烷基及烷氧基；

**R2d 和 R2d'**, 其可以相同或不同, 选自氢或烷基, 或者与它们具有的原子共同形成环丙基或环丁基环;

**Ad** 表示单键或  $\text{CH}_2$ ;

**Bd** 表示喹啉基或吡啶基, 任选被一个或多个选自以下的 **Y2d** 基团取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 、烷基、 $-\text{O}$  烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$  烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$  烷基、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$  和苯基;  $\text{NH}$ -苯基;  $\text{NH}$ -杂芳基;  $-\text{NH}-\text{CO}$ -苯基;  $\text{NH}-\text{CO}$ -杂芳基;  $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ -烷基;  $\text{NH}-\text{CO}-\text{N}$ -二烷基;  $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ -苯基; 该烷基和苯基本身任选被一个或多个选自卤素原子和烷基和烷氧基和二烷基氨基的基团取代; 可理解为, 所有二烷基氨基可任意的形成 5-~7-元环, 任选含有一个或多个来自  $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -烷基、 $\text{O}$  和  $\text{S}$  的组的杂原子或基团;

所述式(**Id**)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(**Id**)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

本发明的目的特别的是上述式(**I**)的产品, 其中 **Y** 和 **Y1** 可以相同或不同, 其为 **Y** 和 **Y1** 中的一个, 选自: 烷基, 任选被一个或多个基团取代, 其可以相同或不同, 选自卤素原子、烷氧基、哌啶基烷氧基、游离或酯化的羧基和羟基; 哌啶基、硫吗啉基、吗啉基、吡咯烷基、 $\text{SO}_2$ -吡咯烷基、苯基、 $\text{SO}_2$ -烷基、 $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{烷基})$ 和  $\text{NH}-\text{CO}$ -烷基, 所有杂环基、苯基和烷基任选的被一个或多个选自氟原子、氰基和烷基的基团取代;

并且 **Y1** 选自以下含义: 氢、卤素原子、硝基、 $\text{NH}_2$  和烷基;

**R2** 和 **R2'**, 其可以相同或不同, 选自氢或烷基, 任选被苯基本身任选被一个或多个选自卤素、烷基和羟基取代的苯基取代;

**A** 表示  $\text{CH}_2$ ;

**B** 表示喹啉基或吡啶基, 吡啶基任选被一个或多个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、烷基、 $-\text{O}$  烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$  烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}$  烷基、 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$  和苯基的基团取代;  $\text{NH}$ -苯基;  $\text{NH}$ -杂芳基,  $\text{NH}$ -杂环烷基;  $\text{NH}-\text{CO}$ -苯基,  $\text{NH}-\text{CO}$ -杂芳基;  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{烷基})_2$ ;  $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ -烷基;  $\text{NH}-\text{CO}-\text{N}$ -二烷基;  $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ -苯基;  $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -烷基;  $\text{CO}-\text{NH}$ -杂芳基;  $-\text{CO}-\text{NH}$ -杂环烷基;  $\text{CO}-\text{NH}$ -烷基;  $\text{CO}-\text{NH}$ -烷基-杂芳基;  $\text{CO}-\text{NH}$ -烷基-杂环烷基;  $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -烷基;

所有的烷基、杂芳基、杂环烷基和苯基，其本身任选被一个或多个选自如下的基团取代：卤素原子，烷基，烷氧基，CON(烷基)<sub>2</sub>，CO<sub>2</sub>H；CO<sub>2</sub>烷基；CO烷基和吗啉代基；

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

更具体而言，在本发明式(I)的产品中，B表示喹啉基或吡啶基，该吡啶基任选的被卤素取代；苯基，其本身任选的被OCH<sub>3</sub>、CON(烷基)<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>烷基取代；-NH-苯基，其本身任选的被一个或多个烷基、烷氧基、COOH或CO<sub>2</sub>烷基取代；-NH-CO-苯基，其本身任选的被一个或多个烷氧基或吗啉代基取代；NH-吡啶基，其本身任选的被一个或多个烷氧基取代；-NH-嘧啶基、-NH-哌啶基和-NH-吡唑基，它们本身任选的被一个或多个烷基取代；-NH-吡嗪基；-CO-NH-哌啶基；-CO-NH-烷基-，该烷基任选的被哌嗪基、吡啶基或吡唑基取代，它们本身任选的被一个或多个烷基取代；-NH-CO-N(烷基)<sub>2</sub>；-NH-SO<sub>2</sub>-烷基。

在上述式(I)的产品中，当Y<sub>1d</sub>表示任意取代的烷基，烷氧基或-S-烷基时，Y<sub>1d</sub>尤其可以表示CF<sub>3</sub>；-O-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>；-O-CHF<sub>2</sub>；-O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>；-S-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>；-S-烷基-O-烷基；-S-烷基-OH；-S-烷基-CN；-S-烷基-杂环烷基。

更特别的，B表示4-喹啉基或4-吡啶基，任选被一个或多个选自以下的基团取代：F，Cl，OH，CH<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，OCH<sub>3</sub>，NH<sub>2</sub>，NH烷基和N(烷基)<sub>2</sub>，以及苯基，NH-苯基；NH-杂芳基NH-CO-苯基，NH-CO-杂芳基；NH-CO-NH-烷基；NH-CO-NH-二烷基，该烷基和苯基任选的自身被一个或多个选自卤素原子和烷基及烷氧基的基团取代。

最特别的，B表示4-吡啶基和4-喹啉基，其被一个或多个选自F，Cl，OH；NH<sub>2</sub>和OCH<sub>3</sub>的基团取代。

本发明的目的最特别的是上述式(I)的产品，其中Y选自以下含意：

烷基尤其例如甲基、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、1,2-二甲基丙基和1,1-二甲基丙基，任选的被一个或多个氟原子和OH取代；

二(C2-C4-烷基)氨基; 苯基烷基氨基; 哌啶-1-基, 硫吗啉-4-基, 吗啉-4-基, 吡咯烷-1-基;

并且 Y1 选自以下含意: 氢、卤素、硝基、NH<sub>2</sub> 和烷基;

R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub>' , 其可以相同或不同, 选自氢或烷基;

A 表示 CH<sub>2</sub>;

B 表示喹啉基或吡啶基;

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

更具体而言的, R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub>' , 其可以相同或不同, 选自氢或甲基和乙基。

在本发明优选的产品中, 可更特别提及上述式(I)产品, 其名称给定如下:

- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-二乙基氨基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-仲丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-[4-(乙基-异丙基-氨基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(苯硫-2-基硫烷基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-[4-(4-氟-苯基硫烷基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑

### 烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-异丙基-3-硝基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(3-氨基-4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

在本发明优选的产品中, 可更特别提及上述式(I)产品, 其名称给定如下:

- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-二乙基氨基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-仲丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-[4-(乙基-异丙基-氨基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(苯硫-2-基硫烷基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 3-[4-(4-氟-苯基硫烷基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有

机碱的加成盐。

在本发明优选的产品中，可更特别的提及上述式(I)产品，其名称给定如下：

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-{4-[2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基甲氧基)-1-三氟甲基-乙基]-苯基}-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-(2-苯基-吡啶-4-基甲基)-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-N,N-二甲基-苯酰胺
- 4-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-N,N-二甲基-苯酰胺
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-1,1-二甲基-脲
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(嘧啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-4-甲氧基-苯酰胺
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡嗪-2-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基氨基)-吡啶-4-基

甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

- N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-3-吗啉-4-基-苯酰胺

- N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-甲磺酰胺

- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸乙酯; 与三氟乙酸复合

- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯甲酸乙酯; 与三氟乙酸复合

- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸叔丁酯; 与三氟乙酸复合

- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸; 与三氟乙酸复合

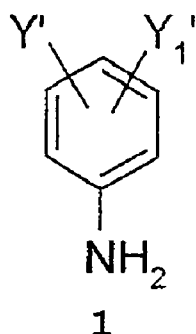
- 2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

- 2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸

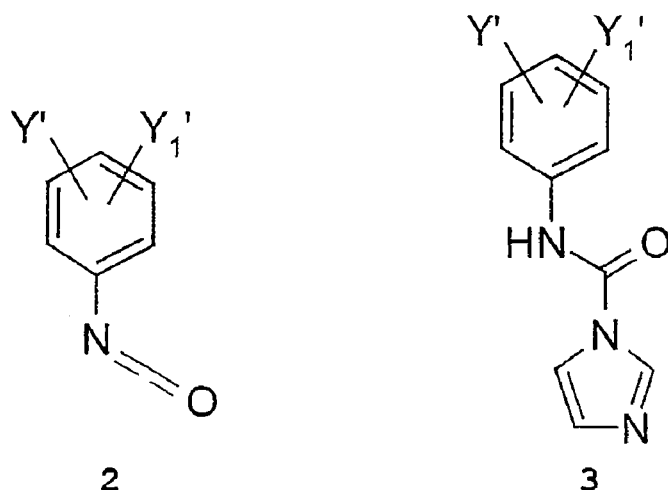
- 3-[4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯基]-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱和有机碱的加成盐。

通式 I 的化合物可以通过先将具有 Y 和 Y1 所述含义的 Y'和 Y1' 的通式 1 苯胺



通过与光气、二光气或三光气反应，或者通过与羰基咪唑或类似类型的试剂活化，从而转化成活性中间体例如，如异氰酸盐 2 或羰基咪唑衍生物 3 而制备。

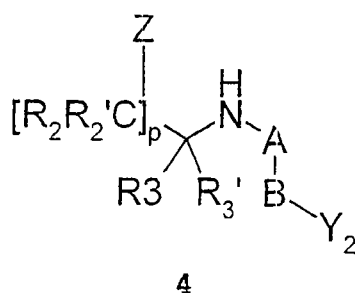


这些活性衍生物在惰性有机溶剂例如，如甲苯、1,2-二氯乙烷或 THF 中，在  $-20^{\circ}\text{C}$  至特定溶剂的回流温度下而制得。优选的溶剂为甲苯和 1,2-二氯乙烷，并且优选反应温度是加入期间为  $-20 \sim +5^{\circ}\text{C}$ ，随后加热至回流温度以完成反应。可以通过加入碱而促进该反应，但优选在未加碱时进行。

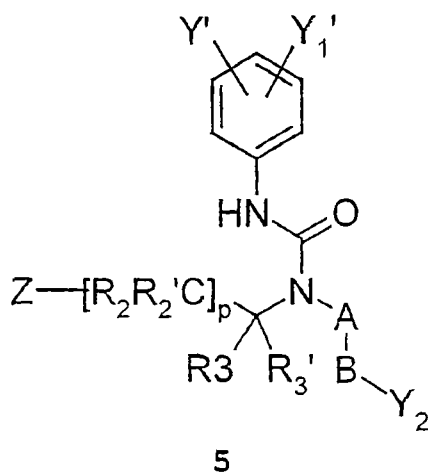
通式 2 的活性衍生物可以被分离，但是该中间体优选不经进一步纯化而使用，其适当回收溶剂后直接供进一步反应。

中间体与 Z 为 COOR 或 CN 的通式 4 的结构单元反应是在惰性有机溶剂中例如，如甲苯、氯苯、THF、二噁烷或乙酸乙酯，在室温至溶剂的回流温度下而进行的。可以通过加入碱例如，如三乙胺或叔丁氧化钾而促进该反应，但优选在未加碱时进行。优选在一步中进行

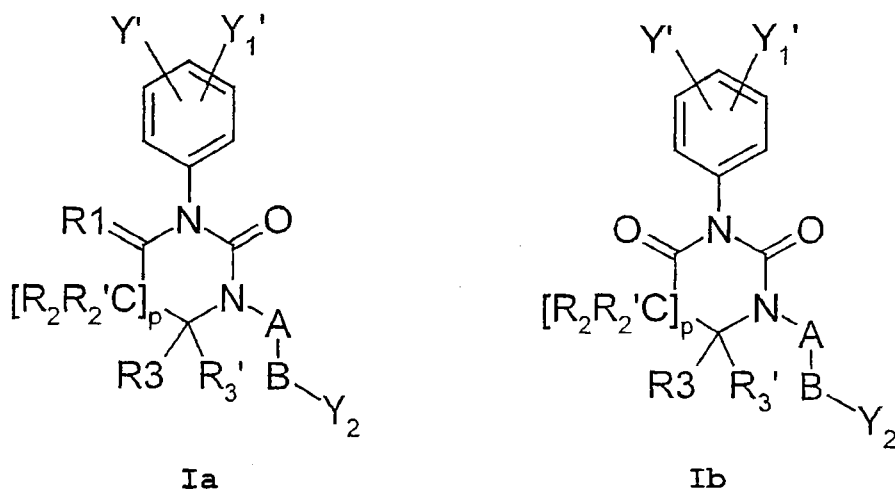
活性中间体 2 或 3 与通式 4 的氨基衍生物的起始结合及随后的环合从而形成中心杂环。



然而，还可以另选的，通过在第二步中将高沸点溶剂或无机酸水溶液加热而使通式 5 的开链中间体形成中心杂原子。

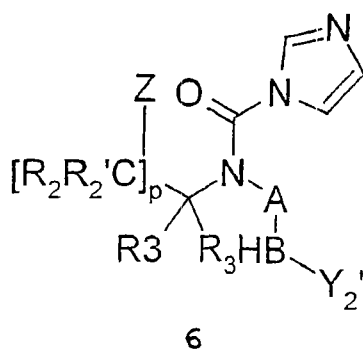


在当 Z 为 CN 时，获得该通式 Ia(R1=N)的产品，并可通过无机水溶液的作用使其转化成通式 Ib 的化合物。

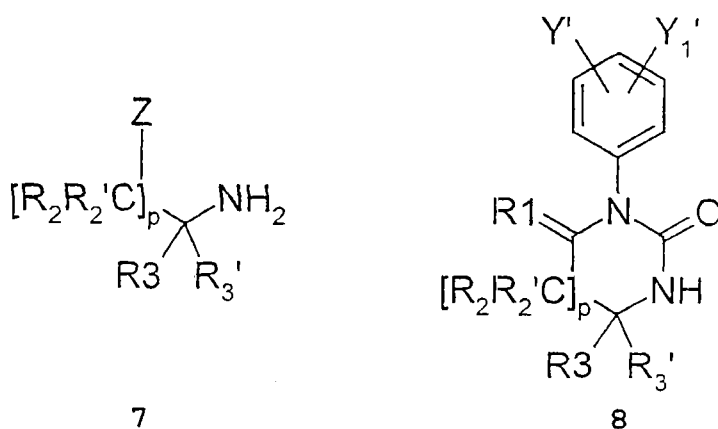


通过这种方法制备的通式 Ia 和 Ib 化合物，其变量具有前述通式 I 化合物的含义，可以通过普通技术人员已知的衍生化反应而转化成通式 I 的化合物。

所提供的获得通式 I 化合物的另一方法是，通过结构单位 4 与羰基二咪唑、光气、二光气或三光气反应，以获得活性中间体。该反应优选在惰性有机溶剂例如甲苯、1,2-二氯乙烷或 THF 中，于 -20°C 至室温下进行。THF 是特别优选的溶剂。然后中间体例如，如通式 6(与羰基二咪唑反应)的衍生物，其在溶剂例如，如 DMF、甲苯、1,2-二氯乙烷或 THF 中，与通式 1 的苯胺反应。该反应优选在室温至溶剂沸点的温度下进行。开链中间体优选的直接环化成通式 Ia 和 b 的化合物，其可进一步通过本领域已知的衍生反应转化成的通式 I 化合物。



通式 Ia 的化合物可另行通过通式 2 和 3 化合物与通式 7 的结构单位反应而获得。



所得的通式 8 的衍生物可以再通过卤化物卤素-A'-B'-Y<sub>2</sub>'相似反应性的相关试剂的作用而被转化成通式 Ia 的化合物，其中 A'、B'和 Y<sub>2</sub>'

具有 A、B 和 Y<sub>2</sub> 所述的含义，并且其可通过本领域技术人员已知的方法获得。

该反应优选在有机溶剂例如，如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙酸乙酯或丙酮中，在碱例如，如碳酸钾、碳酸铯、氯化钠或叔丁基氧化钾的存在下进行。优选使用二甲基甲酰胺和碳酸铯。

合成式(I)化合物的所有反应本身对于熟练技术人员而言是已知的，并且可在标准条件下根据或类似于文献所述方法而进行，例如描述于 Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Thieme-Verlag, Stuttgart, 或者 *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York.

可以指出，在该方法期间或之后，一些中间体化合物或一些式(I)化合物可以被转化，以获得一些(或其它)式(I)化合物，并且为此，以获得式(I)的产品或其它产品，如果需要和必要，这些产品可以按以下转化反应的一种或多种以任意顺序而试验：

- a) 酸官能团的酯化反应，
- b) 酯官能团的皂化反应至酸官能团，
- c) 烷基硫代基团的氧化反应至相应的亚砷或磺基，
- d) 酮官能团的转化反应至脞官能团，
- e) 游离或酯化的羧基官能团还原反应至醇官能团，
- f) 烷氧基官能团的转化反应至羟基官能团，或另选的羟基官能团至烷氧基官能团，
- g) 醇官能团的氧化反应至醛、酸或酮官能团，
- h) 腈基的转化反应至四唑基，
- i) 硝基化合物的还原反应至氨基化合物，
- j) 除去可通过保护活性官能团而负荷的保护基团的反应
- k) 与无机或有机酸或者与碱的成盐反应以获得相应的盐，
- l) 消旋型的拆分反应至解析的产品，

由此获得的所述式(I)的产品为任意可能的消旋体、对映体或非对映异构体形式。

可以指出，依照上述方法所示反应连续合成之前，这些将取代基转化成其它取代基的反应还可以由起始材料进行，并且还可以由如前述的中间体进行。

如果需要，通过上述反应的某些化合物而负荷的多种活性官能团可以被保护：其为，例如，羟基、酰基、游离羧基或氨基以及单烷基氨基，其可以适当的保护基团而被保护。

以下活性官能团的保护作用非穷尽的实例可描述如下：

-羟基可以被保护，例如以烷基如叔丁基、三甲基硅烷、叔丁基二甲基硅烷、甲氧基甲基、四氢吡喃基、苯甲基或乙酰基，

-氨基可以被保护，例如以乙酰基、三苯甲基、苯甲基、叔丁氧基羰基、苯甲基氧基羰基、苯二甲酰亚氨基或其它肽化学中已知的基团，

-酰基例如甲酰基可以被保护，例如，以环或非环缩酮或硫酮例如二甲基或二乙基酮或乙烯二氧缩酮，或者二乙基硫酮或乙烯二硫酮的形式，

-如果需要，上述产品的酸官能团可以被酰胺化，例如在二氯甲烷的存在下，室温下以 1-乙基-3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐的伯或仲胺，

-酸官能团可以被保护，例如，以酯的形式，该酯由与容易裂开的酯例如苯甲基酯或叔丁基酯或者肽化学中已知的酯所形成。

上述 a) 至 k) 反应可以例如按下述进行。

a) 如果需要，上述产品在可能的羧基官能团上通过酯化反应，其可以根据本领域技术人员已知的常用方法完成。

b) 如果需要，该可能的酯官能团转化成上述产品的酸官能团，其可以在本领域技术人员已知的通常条件下完成，特别的通过酸或碱水解，例如在醇介质如甲醇中与氢氧化钠或氢氧化钾，或者另选的与盐酸或硫酸。

c) 如果需要，在上述产品中的该可能的烷基硫代基团，其中该烷基任选的被一个或多个卤素原子尤其是氟取代，其可以在本领域技术人员已知的通常条件下转化成相应的亚砷或砷官能团，例如与过酸如过氧乙酸或间氯过苯甲酸，或者另选的在溶剂例如二氯甲烷或二噁烷中于室温下，与臭氧、过硫酸氢钾制剂(oxone)或高碘酸钠。

以含有烷基硫代基团和试剂尤其如过酸的等摩尔混合物可以加速亚砷官能团的制备。

以含有烷基硫代基团与过量试剂尤其如过酸的混合物可以加速砷官能团的制备。

d) 酮官能团转化成肟的反应可以在本领域技术人员已知的通常条件下制备, 尤其如在醇例如乙醇中, 于室温下或加热, 任选 O-取代羟基胺存在下的反应。

e) 如果需要, 上述产品的可能的游离或酯化羧基官能团, 其可通过本领域技术人员已知的方法还原成醇官能团: 如果需要, 该可能的酯化羧基官能团可通过本领域技术人员已知的方法还原成醇官能团, 并且特别是在如四氢呋喃或二噁烷或乙酸乙酯的溶剂中与氢化铝锂。

如果需要, 上述产品中该可能的游离羧基官能团可以特别是以硼氢化物还原成醇官能团。

f) 如果需要, 在上述产品中, 该可能的烷氧基官能团尤其如甲氧基, 其可以在本领域技术人员已知的通常条件下转化成羟基官能团, 例如在如四氢呋喃或二噁烷或乙酸乙酯的溶剂中与三溴化硼, 与吡啶氢溴化物或氯化物, 或者在水或三氟乙酸中与氢溴酸或盐酸回流。

g) 如果需要, 上述产品的该可能的醇官能团, 其可以通过在本领域技术人员已知的通常条件下氧化而转化成醛或酸官能团, 例如, 通过氧化锰的作用而得到醛, 或者 Jones 氏试剂得到酸。

h) 如果需要, 上述产品的该可能的胺官能团, 其可以在本领域技术人员已知的通常条件下转化成四唑基, 例如, 在该胺官能团上, 通过金属叠氮化物如叠氮化钠或叠氮化三烷基锡的环加成作用, 如在如下参考文献中所述的方法:

**J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S.等**

可以指出, 该氨基甲酸酯转化成脲并且特别是磺酰基氨基甲酸酯转化成磺酰脲的反应, 其可以在如甲苯的溶剂回流点, 在适当的胺存在下而完成。

应理解, 上述反应可以如所述的或者另选适当的, 根据本领域技术人员已知的其它普通方法而完成。

i) 除去例如上述的保护基团可以在本领域技术人员已知的通常条件下完成, 尤其通过与酸如盐酸、苯磺酸或对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸的酸水解, 或者另选的通过催化氢化。

该苯二甲酰亚氨基团化可以以肼除去。

可使用的各种保护基团的列举可见于例如专利 BF 2499995 中。

j) 如果需要, 上述产品可以例如与无机或有机酸, 或者与无机或

有机碱，根据本领域技术人员已知的通常方法而进行成盐反应。

k) 上述产品的可能的旋光活性型，其可根据本领域技术人员已知的通常方法，通过溶解外消旋混合物而制备。

可能的活性官能团为羟基或氨基官能团。通常保护基团用于保护这些官能团。可提及的实例包括以下氨基的保护基团：叔丁基、叔戊基、三氯乙酰基、氯乙酰基、二苯甲基、三苯甲基、甲酸基、苯甲氧羰基。

可提及的羟基的保护基团包括例如以下的基团：甲酸基、氯乙酰基、四氢吡喃基、三甲基硅烷基和叔丁基二甲基硅烷基。

可以清楚地理解，以上列举不是限制性的，并且可以使用已知如在肽化学中的其它保护基团。该保护基团的列举可见于例如法国专利 2499995，其内容在此引入作为参考。

除去该保护基团的可能的反应可以如描述于所述专利 2499995 中而完成。优选的去除方法是与选自以下酸的酸水解：盐酸、苯磺酸或对甲苯磺酸、甲酸或三氟乙酸。优选盐酸。

$>C=NH$  基团水解成酮基的可能反应还优选使用酸例如盐酸水溶液，例如在回流下进行。

使用盐酸除去叔丁基二甲基硅烷基的实施例是如以下实施例中所给出的。

— 游离 OH 基的可能的酯化是在标准条件下进行。例如，可以在碱例如吡啶存在下，使用酸或官能团衍生物如酸酐例如乙酸酐。

COOH 基的可能的酯化或成盐是在本领域技术人员已知的标准条件下进行。

— COOH 基的可能的酰胺化是在标准条件下进行。在酸的官能团衍生物中可使用伯胺或仲胺，例如均匀的或混合的酸酐。

根据本发明的式(I)产品可以通过应用或改变已知方法并且尤其是描述于例如以下的文献制备：如由 R.C. Larock in: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989 所述。

在下述反应中，保护活性官能团例如羟基、氨基、亚胺基、硫代或羧基是必要的，其中这些基团在终产物中是需要的，但在合成式(I)产品的反应中是不需要参与的。可以根据通常的标准方法而使用常规的保护基团，例如由 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts 在 "Protective Groups

in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991 中所述的。

通式 1 的苯胺在某些情况下是商业可得的，或者已描述于文献中，或者可从描述于文献中的、通过本领域技术人员已知的转化的衍生物中获得。前体 4 可以例如通过商业可得的通式 OHC-A''-B'-Y<sub>2</sub>' 的醛的还原性氨基化而获得，或者通过常规方法，以通式 7 的氨基酸衍生物或氨基脒而制备。

本发明产品具有有益的药理学性质：已发现它们尤其具有对蛋白激酶的抑制特性。

在这些蛋白激酶中，特别提及的是 IGF1R。

还要提及的是 FAK。还要提及的是 AKT。

这些性质因此使本发明的通式(I)产品可用于作为治疗恶性肿瘤的医药产品。

式(I)产品还可用于兽医领域。

本发明的主题因此是上述通式(I)的可药用的产品作为医药产品的用途。

本发明的主题特别是该产品作为医药产品的用途，其名称如下：

- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-二乙基氨基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-(4-仲丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 5,5-二甲基-3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-[4-(乙基-异丙基-氨基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(苯硫-2-基硫烷基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-[4-(4-氟-苯基硫烷基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-(4-异丙基-3-硝基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(3-氨基-4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱或有机碱的可药用的加成盐。

本发明的目的特别是该产品作为医药产品的用途，其名称如下：

- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-二乙基氨基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-(4-仲丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 5,5-二甲基-3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-[4-(乙基-异丙基-氨基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(苯硫-2-基硫烷基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐
- 3-[4-(4-氟-苯基硫烷基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式,以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱或有机碱的可药用的加成盐。

本发明的目的特别是该产品作为医药产品的用途,其名称如下:

- 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-{4-[2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基甲氧基)-1-三氟甲基-乙基]-苯基}-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-(2-苯基-吡啶-4-基甲基)-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-N,N-二甲基-苯酰胺
- 4-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-N,N-二甲基-苯酰胺
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-1,1-二甲基-脲
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(嘧啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-4-甲氧基-苯酰胺
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡嗪-2-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮
- N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-3-吗啉-4-基-苯酰胺
- N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-甲磺酰胺
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸乙酯; 与三氟乙酸复合
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯; 与三氟乙酸复合
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸叔丁酯; 与三氟乙酸复合
- 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸; 与三氟乙酸复合
- 2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯
- 2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸
- 3-[4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯基]-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

所述式(I)产品为所有可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式, 以及所述式(I)产品与无机酸和有机酸或者与无机碱或有机碱的可药用的加成盐。

该产品可通过胃肠外、口腔、经舌、直肠或局部的途径给药。

本发明的目的还在于药物组合物, 其特征在于它们含有作为活性成分的至少一种通式(I)的医药产品。

这些组合物可以是可注射溶液或混悬液、片剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、栓剂、乳膏剂、软膏剂和洗剂的形式。这些药物剂型根

据常规方法制备。有效成分可以掺合到通常用于这些组合物的辅料中，例如水性或非水性载体、滑石粉、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可豆脂、动物或植物来源的脂质、石蜡衍生物、乙二醇类、各种润湿剂、分散或乳化剂、以及防腐剂。

根据所考虑的治疗个体和疾病而变化的常用剂量可以是，例如人每天口服 10 mg ~ 500 mg。

本发明因此涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐在制备抑制蛋白激酶类特别是蛋白激酶活性的医药产品中的用途。

本发明因此涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，其中该蛋白激酶是蛋白酪氨酸激酶。

本发明因此涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，其中该蛋白激酶为选自：IGF1、Raf、EGF、PDGF、VEGF、Tie2、KDR、Fltl-3、FAK、Src、Abl、cKit、cdkl-9、Aurora1-2、cdc7、Akt、Pdk、S6K、Jnk、IR、FLK-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、PLK、Pyk2、CDK7、CDK2 和 EGFR。

该蛋白激酶更特别的选自：IGF1、cdc7、Aurora1-2、Src、Jnk、FAK、KDR、IR、Tie2、CDK7、CDK2 和 EGFR。

本发明因此涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，其中该蛋白激酶是 IGF1R。

本发明因此涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，其中该蛋白激酶是 FAK。

本发明因此涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，其中该蛋白激酶是 AKT。

本发明还涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，其中该蛋白激酶是在细胞培养物中，并且还涉及其用于哺乳动物。

本发明因此涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，以制备用于预防或治疗具有蛋白激酶活性失调和特别是哺乳动物罹患为特征的疾病的医药产品。

本发明涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐的用途，以制备用于预防或治疗属于以下疾病组的医药产品：血管增殖性障碍、纤维变性障碍、肾小球膜细胞增殖障碍、肢端巨大症、代谢紊乱、变态反应、哮喘、克罗恩病、血栓症、神经系统疾病、视网膜病、银

屑病、类风湿性关节炎、糖尿病、肌肉退化、老化、年龄相关性黄斑变性、肿瘤疾病和癌症。

本发明涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐用于制备治疗肿瘤疾病的医药产品的用途。

本发明特别涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐用于制备治疗癌症的医药产品的用途。

在这些癌症中，本发明最特别的涉及治疗实体瘤和治疗对细胞毒素剂耐药的癌症。

在这些癌症中，本发明最特别的涉及治疗乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、子宫癌、脑癌、肾癌、喉癌、淋巴系统癌、甲状腺癌、生殖泌尿道癌、包括精囊和前列腺的管道癌、骨癌、胰腺癌和黑色素瘤。

本发明甚至更特别的涉及乳腺癌、结肠癌和肺癌。

本发明还涉及如上述式(I)产品或所述式(I)产品可药用的盐用于制备供癌症化学治疗的医药产品的用途。

如根据本发明供癌症化学治疗的医药产品，根据本发明式(I)的产品可单独使用或与化学治疗或放射治疗联用，或者另选的与其它治疗剂联用。

本发明因此特别涉及上述药物组合物，其还包含其它抗癌化学治疗医药产品的活性成分。

该治疗剂可以是常用的抗肿瘤剂。

如已知蛋白激酶抑制剂的实例，特别提及丁内酯、flavopiridol、2-(2-羟基乙氨基)-6-苯甲基氨基-9-甲基嘌呤、olomucine、格列卫(Glivec)和易瑞沙(Iressa)。

根据本发明式(I)的产品因此还可以有益地与抗增殖剂联用：该抗增殖剂例如但不限于所列举的，可提及的有芳香酶抑制剂、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微小管活性剂、烷化剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、法尼基(farnesyl)转移酶抑制剂、COX-2 抑制剂、MMP 抑制剂、mTOR 抑制剂、抗肿瘤抗代谢物、铂化合物，减小蛋白激酶活性的化合物和抗血管形成化合物、戈那瑞林激动剂、抗雄激素物质、bengamides、双膦酸盐和曲妥单抗(trastuzumab)。

因此可以提及的实例包括抗微血管剂例如紫杉烷类、长春花碱类、烷化剂类如环磷酰胺、DNA-嵌合剂如顺铂、作用于拓扑异构酶的药物如喜树碱和衍生物、萘环类抗生素如阿霉素、抗代谢物如 5-氟尿嘧啶和衍生物等等。

本发明因此涉及作为蛋白激酶抑制剂的式(I)产品。所述式(I)产品为任意可能的消旋体的、对映体的和非对映异构的异构体形式，以及所述式(I)产品与可药用的无机酸和有机酸或者与可药用的无机碱和有机碱的加成盐，以及其前体药物。

本发明特别涉及上述作为 IGF1R 抑制剂的式(I)产品。

本发明还涉及上述作为 FAK 抑制剂的式(I)产品。

本发明还涉及上述作为 AKT 抑制剂的式(I)产品。

本发明更特别的涉及上述作为 IGF1R 抑制剂的式(IA)产品。

以下制备的实施例为上述式(I)产品，但本发明并不限于此。

**实施例 1: 3-(4-二甲基氨基-苯基)-5-甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐**

在一个填充熔渣(sinter)的 50 ml 过滤器(syringe)中，将 2 g (1.02 mmol)的聚苯乙烯 AM RAM(Rink 树脂)(0.51 mmol/g)混悬于 20 ml 的 DMF 中。搅拌 10 分钟后，将 DMF 滤过，并以 10 ml 50%吡啶在 DMF 中的溶液替代。室温搅拌 1 小时后，将溶液过滤，接着将树脂以 3' 10 ml 的 DMF、2' 10 ml 的甲醇和 3' 10 ml 的 DMF 洗涤。将 0.94 g 的 Fmoc-Ala(OH)(3 mmol)、0.41 g 的 HOBt (3 mmol)和 0.48 ml 的 DIC (3 mmol)在 10 ml 的 DMF 中的溶液加至该树脂。将过滤器室温下搅拌过夜，然后继之以 5' 10 ml 的 DMF、3' 10 ml 的 MeOH 和 5' 10 ml 的 DCM 洗涤。接着将 10 ml 的 50%吡啶在 DMF 中的溶液导入该过滤器。搅拌 1 小时后，将溶液过滤，树脂以 5' 10 ml 的 DMF、2' 10 ml 的 MeOH、3' 10 ml 的 DCM 和 3' 10 ml 的 THF 洗涤。接着将 0.48 ml 的吡啶-4-甲醛(5 mmol)在 10 ml 50/50 THF/TEOF 混合物中的溶液加至 2.1 g(1 mmol)的树脂中。室温搅拌过夜后，将溶液过滤，树脂以 10' 10 ml 的 THF 洗涤。然后将在 3 ml MeOH、7 ml 二氯乙烷和 0.2 ml 乙酸混合物中的 1.26 g 氰基硼氢化钠(10 mmol)加入树脂中。将树脂搅拌过夜，然后在过滤后，用 10' 10 ml 的 DCM、3' 10 ml 的 MeOH 和 5' 10 ml

的 DCM 洗涤。平行的, 在 0°C 和氮气下, 将 0.563g 的 4-二甲基-苯胺(0.25 mmol)用 0.025 g 三光气(0.083 mmol)处理, 接着用 0.023 ml 吡啶(0.25 mmol)处理。在温度逐渐加热至室温后, 将反应搅拌 1 小时, 再向混合物中加入在 1 ml DMF 中的 0.23 ml 吡啶。所得溶液转移至含有 100 mg 前述树脂(0.1 mmol)的过滤器中。将过滤器振摇 2 小时。然后过滤混合物, 再将树脂以 5' 2 ml 的 DCM、3' 2 ml 的 MeOH 和 2' 10 ml 的 DCM 洗涤。最后用 1 ml 的 90%三氟乙酸水溶液处理。将混合物搅拌 2 小时, 然后过滤。树脂以 1 ml 的 MeOH, 接着以 1 ml 的 DCM 洗涤。在真空下将合并的滤液蒸发。粗品直接用制备型 LC-MS 纯化, 得 12.8 mg(总收率=60%)预期产物, 其以白色固体形式被分离。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 325。

HPLC 保留时间[min] = 2.77。

(YMC basic S5 柱; 2—85% ACN/H<sub>2</sub>O 的梯度历经 7min)。

实施例 2: 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在 100°C 下, 向 497 mg 三光气在 3 ml 甲苯中的混悬液中, 缓缓加入 250 mg 4-叔丁基-苯基胺和 0.55 ml 乙基-二异丙基-胺在 2 ml 甲苯中的溶液, 所得混合物在 100°C 下搅拌 4 小时。冷却至室温后, 分离的黄色油直接接着反应而不进一步纯化。将该油溶于 2 ml 四氢呋喃, 并加入 221 mg 2-甲基-2-[(喹啉-4-基甲基)-氨基]-丙酸甲酯。然后将反应混合物在 90°C 加热 12 小时。减压除溶剂后, 用硅胶柱和二氯甲烷/甲醇梯度, 通过快速色谱法纯化该残余物。再通过制备型 HPLC(C18 反相柱, 以含 0.1%三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)将粗产物纯化。溶液冷冻干燥, 获得白色固体。产量 12.6 mg。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 402。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): δ=8.95(d, 1H); 8.33(d, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.89(t, 1H); 7.76(t, 1H); 7.72(d, 1H); 7.53(d, 2H); 7.40(d, 2H); 5.20(s, 2H); 1.45(s, 6H); 1.32 (s, 9H)。

实施例 3: 3-(4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在 100°C 下, 向 548 mg 三光气在 3 ml 甲苯中的混悬液中, 缓缓加入 250 mg 4-异丁基-苯基胺和 0.61 ml 乙基-二异丙基-胺在 2 ml 甲苯中的溶液, 所得混合物在 100°C 下搅拌 4 小时。冷却至室温后, 将该混合物直接用于后面的反应。加入 240 mg 2-甲基-2-[(喹啉-4-基甲基)-氨基]-丙酸甲酯, 所得混合物在 90°C 下再搅拌 12 小时。冷却至室温后, 收集沉淀的固体并将其溶于 2 ml 乙腈和 0.25 ml 水的混合物中。过滤后, 澄清溶液通过制备型 HPLC(C18 反相柱, 以含 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)纯化。含有产物的部分冷冻干燥, 获得白色固体。产量 49.8 mg。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 388。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d=8.96(d, 1H); 8.35(d, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.92(t, 1H); 7.78(t, 1H); 7.75(d, 1H); 7.39(s, 4H); 5.20(s, 2H); 2.96(m, 1H); 1.45(s, 6H); 1.24(d, 6H)。

#### 实施例 4a: 4-异丙基-3-硝基苯胺

将 25 g (185 mmol)4-异丙基-苯胺溶于 260 ml 浓硫酸, 并在 -5°C 下用 17.9 g 硝酸(65%)处理。在 0°C 下搅拌该混合物 0.5 h 后, 将反应混合物倾入冰水中, 通过过滤和干燥收集沉淀的产物。所得的 23.8 g 产物基本纯净, 并且不经进一步纯化而用于随后的步骤。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 181。

LC/MS 保留时间[min] = 1.96。

#### 实施例 4: 3-(4-异丙基-3-硝基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在 -20°C 下, 用 2 g (11.1 mmol) 3-硝基-4-异丙基-苯胺在 20 ml 1,2-二氯乙烷中的溶液处理在 50 ml 1,2-二氯乙烷中的 6.04 g (30 mmol) 二光气。使混合物回复至室温, 然后加热至 50°C 达 5 小时。静置过夜后, 蒸发溶剂, 将残余的油置于 40 ml THF 中。加入在 30 ml THF 中的 3.93 g (18.7 mmol) 2-甲基-2-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-丙酸甲酯, 混合物回流 6 h。蒸发溶剂, 残余物置于乙酸乙酯中, 并用水洗涤。干燥有机相, 蒸发溶剂, 通过制备型 HPLC(C18 反相柱, 以水(0.1% 三氟乙酸)/乙腈梯度洗脱)纯化该残余物, 产量: 2.7 g。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 383。

HPLC 保留时间[min] = 1.67。

实施例 5: 3-(3-氨基-4-异丙基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

将 2.64 g (6.90 mmol) 5,5-二甲基-3-(3-硝基-4-异丙基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮溶于 50 ml 乙酸中。在保持温度低于 45°C 时分步(in portions)加入 7.22 g 锌粉。室温下将该混合物搅拌 1 h, 然后用 100 ml 水稀释, 用 6N 氢氧化钠溶液调节至碱性, 再用二氯甲烷萃取。通过经硅粒制剂过滤除去离析出的锌盐。蒸发合并的有机相, 获得 1.53 g 产物, 其未经进一步纯化即使用。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 353。

HPLC 保留时间[min] = 0.91。

实施例 6: 5,5-二甲基-3-(4-苯基氨基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

将 5.1 g (25 mmol) 2-甲基-2-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-丙酸甲酯溶于 102 ml 四氢呋喃中, 并在 0°C 下用 4.46 g (27.5 mmol) 羰基二咪唑处理。将混合物在 0°C 下搅拌 15 min, 并在室温下搅拌 1 h。将该溶液的 2 ml 份加至溶于 1 ml DMF 的(0.5 mmol)适当苯胺, 并在 50°C 搅拌 15 h。然后将反应混合过滤, 蒸发溶剂。将残余物置于 20 ml 乙酸乙酯中, 并用 20 ml 5% NaHCO<sub>3</sub> 溶液和 20 ml 5% NaCl 溶液洗涤。分离相, 有机相用 Chromabond XTR 萃取, 并蒸发溶剂。粗产物通过制备型 HPLC(C18 反相柱, 以含 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)纯化。产量: 7.7 mg。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 387。

HPLC 保留时间[min] = 1.51。

以下化合物如实施例 6 所述制备。

实施例 7: 3-(4-二乙基氨基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

产量: 20 mg。

**MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 367.**

**HPLC 保留时间[min] = 0.71.**

**实施例 8: 3-(4-仲丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐**

**产量: 46.4 mg.**

**MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 352.**

**HPLC 保留时间[min] = 1.61.**

**实施例 9: 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐**

**产量: 16 mg.**

**MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 462.**

**HPLC 保留时间[min] = 1.38.**

**实施例 10: 5,5-二甲基-3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐**

**产量: 50 mg.**

**MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 379.**

**HPLC 保留时间[min] = 0.81.**

**实施例 11: 3-(4-异丙基-3-甲基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐**

**产量: 46.1 mg.**

**MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 352.**

**HPLC 保留时间[min] = 1.44.**

**实施例 12: 3-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐**

**产量: 15.3 mg.**

**MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 399.**

**HPLC 保留时间[min] = 1.06.**

实施例 13: 3-[4-(乙基-异丙基-氨基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

产量: 20.2 mg.

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 381.

HPLC 保留时间[min] = 0.71.

实施例 14: 5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(苯硫-2-基硫烷基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

产量: 28.9 mg.

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 410.

HPLC 保留时间[min] = 1.52.

实施例 15: 3-(4-苯磺酰基-3-氯-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

产量: 4.3 mg.

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 471.

HPLC 保留时间[min] = 1.53.

实施例 16: 3-[4-(4-氟-苯基硫烷基)-苯基]-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

产量: 35.8 mg.

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 422.

HPLC 保留时间[min] = 1.74.

实施例 17: 3-(4-苯磺酰基-苯基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐

产量: 39.8 mg.

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 436.

HPLC 保留时间[min] = 1.28.

如无另外说明, LC/UV/MS 试验以 Waters1525 灯、Waters2488UV

检测器和多通道(multiplexed)ESI-TOF 质谱仪(Micromass MUX-LCT)进行, 使用 YMC J' sphere H80(30\*2.1 mm, 4u, 80A)柱。在 220 nm 和 254 nm 处检测 UV 数值。为梯度分离, 将 H<sub>2</sub>O+0.05% TFA 和 ACN+0.05% TFA 以 95:5 (0 min)至 5:95 (3.4 min)至 5:95 (4.4 min)的比例混合, 流速为 1 ml/min。

#### 实施例 18

3-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯磺酰基]-丙腈; 与三氟乙酸复合

如实施例 6 所述制备

M+H<sup>+</sup> 测量值= 413。

LC/MS 保留时间[min] = 0.99。

#### 实施例 19

N-[2-氯-4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-6-氟-苯基]-乙酰胺; 与三氟乙酸复合

如实施例 6 所述制备。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 405。

LC/MS 保留时间[min] = 1。

#### 实施例 20

5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-[4-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-咪唑烷-2,4-二酮; 与三氟乙酸复合

如实施例 6 所述制备。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 429。

LC/MS 保留时间[min] = 1.19。

#### 实施例 21

4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺; 与三氟乙酸复合

如实施例 6 所述制备。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 389。

LC/MS 保留时间[ $\text{min}$ ] = 0.83。

#### 实施例 22

4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-N-乙基-苯磺酰胺; 与三氟乙酸复合

如实施例 6 所述制备。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 403。

LC/MS 保留时间[ $\text{min}$ ] = 0.93。

#### 实施例 23

3-(4'-氟-二苯基-3-基)-5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮; 与三氟乙酸复合

如实施例 6 所述制备。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 390。

LC/MS 保留时间[ $\text{min}$ ] = 1.46。

#### 实施例 24

5,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-3-{4-[2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基甲氧基)-1-三氟甲基-乙基]-苯基}-咪唑烷-2,4-二酮

如实施例 6 所述制备。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 559。

LC/MS 保留时间[ $\text{min}$ ] = 1.22。

合成实施例 18 ~ 57 的通用方法:

#### 步骤 A 和 B

将 5.17 mmol 的 1,1'-羰基二咪唑和 0.86 mmol 的咪唑溶于 10 ml 的 THF 中, 并冷却至 0°C。将在适量 THF(5 ~ 10 ml) 中的芳族胺(4.31 mmol) 溶液历经 15 min 加入。让反应混合物至室温并再搅拌 2 h。然后加入 4.3 mmol 的 Net3 和 4.3 mmol 的 2-氨基-2-甲基-丙酸甲酯盐酸盐, 将所得混合物搅拌至反应完成。蒸发溶剂后粗品足够纯以供下一步骤。

#### 步骤 C:

将 3 mmol 的步骤 2 产品溶于 5 ml 二噁烷和 5 ml 2N HCl 的混合物中，加热至回流 3 h。蒸发溶剂后将所得物质足够纯以供下一步骤。

#### 步骤 D:

将步骤 C 的 0.317 mmol 的乙内酰脲和 0.634 mmol 的 2-氯-4-氯甲基-吡啶溶于 5 ml 的 DMF 中，加入 1.427 mmol 的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 后将所得混合物加热回流 3 h。蒸发溶剂后将残余物使用庚烷-乙酸乙酯梯度进行硅胶层析。

#### 步骤 E

将 0.1 mmol 步骤 4 的产品和 0.15 mmol 任意的胺、酰胺或脲溶于 5 ml 二噁烷。加入 0.38 mmol 的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 0.012 mmol 的 Xanthphos 和 0.01 mmol 的 Pd(Oac)<sub>2</sub> 后，将所得混合物加热至 120°C 达 4~12 h。通过 TLC 监测反应。反应完成后，将混合过滤，蒸发溶剂，残余物在 HPLC 系统上经色谱层析。产率为 9%~65%。

#### 步骤 F

将 0.39 mmol 步骤 4 的产品和 0.43 mmol 相应的酸溶于 5 ml 的 DMF，加入 0.09 mmol 的 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 和 0.9 ml 的 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，将所得混合物回热至 100°C 直至反应完全(TLC 监测)。蒸发溶剂，残余物在 HPLC 系统上经色谱层析。产率为 20%~70%。

### 实施例 25

1-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-5,5-二甲基-3-(4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-溴苯胺开始，步骤 D 后可分离 3-(4-溴代-苯基)-1-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮，将 0.367 mmol 的该化合物与 0.404 mmol 的 吗啉、0.918 mmol 的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 36.7 μmol 的 BINAP 和 28 μmol 的 Pd(Oao)<sub>2</sub> 在 5 ml 二噁烷中加热至 90°C 达 6 小时。真空下蒸发溶剂，残余物在 HPLC 系统上经色谱层析。产率为 18%。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 415.16。

LC/MS 保留时间 [min] = 1.66。

### 实施例 26

### 3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-(2-苯基-吡啶-4-基甲基)-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用苯基硼酸的 F。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 428.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.62。

### 实施例 27

### 3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-甲氧基苯基硼酸的 F。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 458.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.6。

### 实施例 28

### 3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-N,N-二甲基-苯酰胺

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 N,N-二甲基苯酰胺-3-硼酸的 F。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 499.27。

LC/MS retention- time [min] = 1.52。

### 实施例 29

### 4-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-N,N-二甲基-苯酰胺

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 N,N-二甲基苯酰胺-4-硼酸的 F。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 499.27。

LC/MS 保留时间[min] = 1.51。

### 实施例 30

3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用 3-氨基吡啶的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 444.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.69。

### 实施例 31

4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺

在步骤 A 中从叔丁基苯胺开始, 步骤 D 后可分离 3-(4-叔丁基-苯基)-1-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮, 将 0.389 mmol 的该化合物与 0.089 mmol 的 Pd(OAc)<sub>2</sub>、0.104 mmol 的 Xantphos、1.025 mmol 的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、0.778 mmol 的 Mo(CO)<sub>6</sub>、2.334 mmol 的 DBU 和 0.389 mmol 的 4-氨基-1-甲基哌啶在 5 ml 甲苯中加热至 80°C 达 8 小时。真空下除去溶剂, 残余物在 HPLC 系统上经色谱层析。

产率: 18%。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 492.31。

LC/MS 保留时间[min] = 1.6。

### 实施例 32

4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-羧酸[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺

如实施例 31 所述。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 521.33。

LC/MS 保留时间[min] = 1.46。

### 实施例 33

4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-羧酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺

如实施例 31 所述。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 486.25。

LC/MS 保留时间[min] = 1.71。

#### 实施例 34

4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-羧酸(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-酰胺

如实施例 31 所述。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 503.28。

LC/MS 保留时间[min] = 2.01。

#### 实施例 35

3-(4-叔丁基-苯基)-1-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C 和 D。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 386.17。

LC/MS 保留时间[min] = 2.44。

#### 实施例 36

3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-1,1-二甲基-脲

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 N,N-二甲基脲的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 438.25。

LC/MS 保留时间[min] = 1.44。

#### 实施例 37

3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(嘧啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-氨基嘧啶的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值 = 445.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.63。

**实施例 38**

3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用 3-氨基-2,6-二甲氧基吡啶的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 504.26。

LC/MS 保留时间[min] = 1.89。

**实施例 39**

N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-4-甲氧基-苯酰胺

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用 4-甲氧基苯酰胺的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 501.25。

LC/MS 保留时间[min] = 2.09。

**实施例 40**

3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用 4-氨基吡啶的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 444.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.69。

**实施例 41**

3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用 1,3-二甲基-5-氨基吡唑的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 461.27。

LC/MS 保留时间[min] = 1.71。

**实施例 42**

3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-氨基-1-甲基哌啶的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 463.31。

LC/MS 保留时间[min] = 1.39。

**实施例 43**

3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡嗪-2-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 2-氨基吡嗪的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 445.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.63。

**实施例 44**

3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-甲氧基-2-甲基苯胺的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 487.27。

LC/MS 保留时间[min] = 1.86。

**实施例 45**

3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡嗪-2-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

在步骤 A 中从 5-氨基-3-叔丁基异噁唑开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 2-氨基吡嗪的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 436.21。

LC/MS 保留时间[min] = 1.28。

**实施例 46**

**3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

在步骤 A 中从 5-氨基-3-叔丁基异噁唑开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-氨基吡啶的 E。

**M+H<sup>+</sup> 测量值= 435.22。**

**LC/MS 保留时间[min] = 1.34。**

**实施例 47**

**3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-氨基-2,5-二甲基-嘧啶的 E。

**M+H<sup>+</sup> 测量值= 473.27。**

**LC/MS 保留时间[min] = 1.65。**

**实施例 48**

**3-(4-叔丁基-苯基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基氨基)-吡啶-4-基甲基]-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-甲氧基苯胺的 E。

**M+H<sup>+</sup> 测量值= 473.26。**

**LC/MS 保留时间[min] = 1.83。**

**实施例 49**

**3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

在步骤 A 中从 5-氨基-3-叔丁基异噁唑开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 4-氨基吡啶的 E。

**M+H<sup>+</sup> 测量值= 435.22。**

**LC/MS 保留时间[min] = 1.33。**

**实施例 50**

**N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-3-吗啉-4-基-苯酰胺**

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 3-吗啉-4-基-苯酰胺的 E。

**M+H<sup>+</sup> 测量值 = 556.3。**

**LC/MS 保留时间 [min] = 1.71。**

**实施例 51**

**3-(5-叔丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-5,5-二甲基-1-[2-(吡啶-3-基氨基)-吡啶-4-基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

在步骤 A 中从 2-氨基-5-叔丁基-1,3,4-噻二唑开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用 3-氨基吡啶的 E。

**M+H<sup>+</sup> 测量值 = 452.19。**

**LC/MS 保留时间 [min] = 1.22。**

**实施例 52**

**3-(5-叔丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-1-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-5,5-二甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

在步骤 A 中从 2-氨基-5-叔丁基-1,3,4-噻二唑开始，并使用步骤 B、C 和 D。

**M+H<sup>+</sup> 测量值 = 394.11。**

**LC/MS 保留时间 [min] = 1.59。**

**实施例 53**

**N-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-甲磺酰胺**

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始，并使用步骤 B、C、D，以及使用甲磺酰胺的 E。

**M+H<sup>+</sup> 测量值 = 445.19。**

**LC/MS 保留时间 [min] = 1.94。**

**实施例 54**

3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸乙酯; 与三氟乙酸复合

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用 3-氨基乙基苯甲酸酯的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 515.27。

LC/MS 保留时间[min] = 1.65。

**实施例 55**

3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯甲酸甲酯; 与三氟乙酸复合

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用 3-(甲氧基羰基苯基)硼酸的 F。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 486.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.38。

**实施例 56**

3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸叔丁酯; 与三氟乙酸复合

在步骤 A 中从 4-叔丁基苯胺开始, 并使用步骤 B、C、D, 以及使用叔丁基-3-氨基苯甲酸酯的 E。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 542.3。

LC/MS 保留时间[min] = 1.79。

**实施例 57**

3-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-5,5-二甲基-2,4-二氧代-咪唑烷-1-基甲基]-吡啶-2-基氨基}-苯甲酸; 与三氟乙酸复合

在室温下将 50 mg 的实施例 56 溶于 5 ml 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 并加入 1 ml 的 TFA。将所得混合物搅拌 2 小时, 然后真空下除去溶剂并收集产物。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 487.24。

LC/MS 保留时间[min] = 1.53。

### 实施例 58a

#### 2-甲基-2-(4-硝基-苯基)-丙酸乙酯

向 1 g 的 2-甲基-2-苯基-丙酸乙酯于 10 ml 乙腈的溶液中加入 0.69 g 的四氟硼酸硝，将混合物在室温下搅拌 2 小时。冷却至 0°C 并再加入 0.2 g 四氟硼酸硝后，将反应混合物于 0°C 下搅拌 30 分钟及在室温下搅拌 1 小时。再加入 0.2 g 四氟硼酸硝，所得溶液在室温下进一步搅拌 16 小时。减压下除去溶剂后，通过快速色谱法于硅胶上用二氯甲烷/甲醇梯度纯化该残余物。合并含有产物的馏份，蒸发得白色固体，其不经进一步纯化而直接进行后继的反应。

产量：760 mg。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 238。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO/TMS): d=8.20(d, 2H); 7.60(d, 2H); 4.08(q, 2H); 1.54(s, 6H); 1.12(t, 3H)。

### 实施例 58b

#### 2-(4-氨基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

将 760 mg 2-甲基-2-(4-硝基-苯基)-丙酸乙酯、100 mg 含 5% 钨的碳和 30 ml 甲醇的混合物在氢气氛下搅拌 1 小时。将该混合物通过化学洗脱筒(chem elut cartridge)过滤，另加甲醇将该化合物洗脱。将含有产物的滤液蒸发，得白色固体。

产量：690 mg。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 208。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): d=6.95(d, 2H); 6.50(d, 2H); 4.98(s, 2H); 4.01(q, 2H); 1.41(s, 6H); 1.10(t, 3H)。

### 实施例 58c

#### 2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

向 188 mg 二-咪唑-1-基-甲酮和 10 mg 咪唑在 5 ml 四氢呋喃中的溶液中，于 0°C 下缓缓加入 200 mg 2-(4-氨基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯在 1 ml 四氢呋喃中的溶液。经 0°C 下 30 分钟和室温下 1 小时搅拌后，加入 175 mg 2-甲基-2-[(喹啉-4-基甲基)-氨基]-丙酸甲酯，将反应混合

物加热至室温。于室温下搅拌 16 小时后，将溶液于 70°C 加热 1 小时。冷却至室温后，减压下除去混合物的溶剂，残余物经制备型 HPLC(C18 反相柱，以含 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)纯化。含有产物的馏份合并并冷冻干燥后，将残余物在 5 ml 碳酸氢钠饱和水溶液与 5 ml 乙酸乙酯之间分配。有机层经硫酸钠干燥。过滤后，减压除溶剂，得白色固体。

产量: 19 mg。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 460。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO/TMS): d=8.87(d, 1H); 8.25(d, 1H); 8.08(d, 1H); 7.82(t, 1H); 7.70(t, 1H); 7.60(d, 1H); 7.45(s, 4H); 5.15(s, 2H); 4.09(q, 2H); 1.53(s, 6H); 1.43(s, 6H); 1.13(t, 3H)。

#### 实施例 59

2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧化-3-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸

在反应瓶中将 100 mg 2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧化-3-喹啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯溶于 1 ml 四氢呋喃和 1 ml 2N 盐酸溶液的混合物中。用聚四氟乙烯树脂(teflon)隔膜将瓶密封，并将其置于微波腔(microwave cavity)内。于 140°C 通过微波-辅助加热装置(Emrys Optimizer, Personal Chemistry)将反应混合搅拌 90 分钟。减压除溶剂后，残余物经制备型 HPLC(C18 反相柱，以含 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)纯化。合并的馏份冷冻干燥，产生白色固体，将其溶于 5 ml 乙腈、5 ml 水和 0.2 ml 1N 盐酸溶液的混合物中。冷冻干燥后将该过程过程重复 2 次。得到的产物为盐酸盐。

产量: 25.5 mg。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 432。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO/TMS): d=12.70-12.40(s, 1H); 9.05(d, 1H); 8.43(d, 1H); 8.22(d, 1H); 7.99(t, 1H); 7.87(m, 2H); 7.46(m, 4H); 5.28(s, 2H); 1.51(s, 6H); 1.47(s, 6H)。

#### 实施例 60

3-[4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯基]-5,5-二甲基-1-喹啉-4-基甲基-

### 咪唑烷-2,4-二酮

于 0°C 下将 100 mg 2-[4-(4,4-二甲基-2,5-二氧代-3-噻啉-4-基甲基-咪唑烷-1-基)-苯基]-2-甲基-丙酸盐溶于 4 ml 四氢呋喃中，并加入 0.089 ml 三乙胺和 24.2 mg 氯甲酸甲酯。于 0°C 下搅拌 1 小时后，滤除沉淀并另用四氢呋喃洗涤。向滤液中加入 1 ml 甲醇和 24.3 mg 四氢硼酸钠，室温下将该反应混合物搅拌 2 小时 30 分钟。用 1N 的盐酸溶液中和并蒸发后，残余物经制备型 HPLC(C18 反相柱，以含 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)纯化。合并的馏份冷冻干燥，产生白色泡沫，将其溶于 5 ml 乙酸乙酯并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。经硫酸钠干燥后将有机层蒸发。将残余物再次溶于乙腈/水-混合物中。冷冻干燥该溶液得白色固体。

产量: 22 mg。

M+H<sup>+</sup> 测量值= 418。

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO/TMS): d=8.87(d, 1H); 8.25(d, 1H); 8.07(d, 1H); 7.82(t, 1H); 7.70(t, 1H); 7.59(d, 1H); 7.50(d, 2H); 7.39(d, 2H); 5.15(s, 2H); 4.75(t, 1H); 3.45(d, 2H); 1.43(s, 6H); 1.25(s, 6H)。

起始材料:

2-氯-4-氯甲基吡啶的合成:

将 10 g 2-氯-4-甲基吡啶溶于 50 ml CH<sub>3</sub>CN 中并加热至 85°C。然后历经 5 分钟加入 32 g N-氯代琥珀酰亚胺和 1.6 g AIBN 的混合物。所得混合回流 2 小时，然后在真空下除去溶剂，残余物用 100 ml 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 处理，并用水洗涤 2 次。收集有机相，经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，将蒸发溶剂后所获得的残余物蒸馏(80°C, 100 mTorr)。产率 79%。

实施例 61:

5-(3-氟-2-羟基-苯甲基)-3-(4-异丙基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

1 g (0.73 mmol)的 Rapp Polymere Polystyrene AM RAM 树脂用 20 ml 的 10% 哌啶 DMF 处理 30 分钟，以获得无胺结合的树脂。在以 0.434 g (1.46 mmol) Fmoc-Gly-OH、0.197 g (1.46 mmol)HOBt 和 0.228 ml (1.46 mmol)DIC 于 5 ml DMF 处理后，将树脂以 6 x 10 ml DMF 洗涤，

并在室温下振摇 15 小时。然后将树脂以 4 x 10 ml 的 DMF 洗涤并以 10% 吡啶 DMF 处理。树脂以 4 x 10 ml DMF、2 x 10 ml DCM、2 x 10 ml 甲醇洗涤，并使其风干。干树脂用 3 x 10 ml 的 1:1 四甲基原甲酸酯 (TMOF) 和 THF 洗涤，接着用 0.413 ml (4.38 mmol) 的 4-吡啶-甲醛在 5 ml 的 1:1 TMOF:THF 中处理，搅拌 15 小时。将树脂以 3 x 10 ml 的 1:1 TMOF:THF 洗涤，并用由以下组成的前面制备的 20 ml 溶液处理：100 ml 1.0M NaCNBH<sub>3</sub> 在 THF 中、10 ml 甲醇和 1 ml 乙酸。将反应混悬液搅拌 6 小时直至停止产气。然后将树脂过滤，并以 1 x 10 ml 甲醇、3 x 10 ml 的 30% 乙酸在 DMF 中、1 x 10 ml 的甲醇、3 x 10 ml 的 DCM、1 x 10 ml 甲醇、3 x 10 ml 的 DCM 洗涤，使树脂风干前最终以甲醇洗涤。向干燥树脂中加入在 5 ml NMP 中的 0.706 g (4.44 mmol) 1-异氰酰-4-异丙基-苯，并搅拌 15 小时。过滤树脂并以 3 x 10 ml 的 DCM、3 x 10 ml 的 DMF、2 x 10 ml 的 DCM、2 x 10 ml 的甲醇、2 x 10 ml 的 DCM 和 2 x 10 ml 的甲醇洗涤。用 6 ml 的 97:3 TFA:H<sub>2</sub>O 处理之前将树脂在真空下干燥，室温搅拌 24 小时。过滤除去树脂，另以 5 ml 的 TFA:H<sub>2</sub>O 混合物洗涤，在真空下将合并的滤液蒸发至干。粗残余物经制备型 HPLC 纯化，混合需要的馏份，冷冻干燥得 45 mg 的 3-(4-异丙基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑酮-2,4-二酮 (0.15 mmol, 20% 产率)。将该产物溶于 4 ml 乙酸乙酯并用 1 ml 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤 3 次。保留有机层，并在蒸发至干燥之前经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。所得产物溶于 0.205 ml NMP 中，并用 0.026 ml (0.03 mmol) 吡啶和 0.021 g (0.165 mmol) 的 3-氟-2-羟基-苯甲醛处理，加热至 70°C 达 2 小时。加入 0.5 ml 甲醇，接着加入 0.150g 的 10% Pd/C，在大气压下将反应混合物氢化 1.5 小时。另外加入 5 ml 甲醇和 1 ml H<sub>2</sub>O，通过硅粒制剂 (celite) 将溶液过滤。将溶液蒸发至干，残余物经制备型 HPLC 纯化。需要的馏份冷冻干燥，得 0.0183 g 预期化合物。

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 433.

对照例：5-苯并[b]苯硫-3-基甲基-3(1H-吡啶-5-基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

用 10% 吡啶在 DMF 中的 20 ml 溶液，将 1 g (0.73 mmol) Rapp Polymer Polystyrene AM RAM 树脂处理 30 分钟以除去 Fmoc 保护基

团，得无胺结合的树脂。在用 0.388 g (0.88 mmol) Fmoc-D-3-苯并噻吩基丙氨酸、0.458 g (0.88 mmol) pyBOP 和 0.305 ml (1.75 mmol) DIEA 的偶合混合物处理之前，将该树脂以 6x8 ml 的 DMF 洗涤，并在室温下振摇 15 小时。然后将树脂以 4 x 8 ml 的 DMF 洗涤，并在 10 ml 的 10% 哌啶在 DMF 中的溶液处理 30 分钟。将树脂以 4 x 8 ml 的 DMF、2 x 10 ml 的 DCM、2 x 10 ml 的甲醇洗涤，并在空气中使其干燥。以 1:1 四甲基原甲酸酯(TMOF)和 THF 的混合物洗涤脱水的树脂，随后以包含于 5 ml 1:1 TMOF 在 THF 中的 0.413 ml (4.38 mmol) 4-吡啶-甲醛处理，并在室温下搅拌 15 小时。树脂以 3 x 8 ml 的 1:1 TMOF 在 THF 中的溶液洗涤，并用由以下组成的前面制备的 20 ml 溶液处理：100 ml 1.0M NaCNBH<sub>3</sub> 在 THF 中、10 ml 甲醇和 1 ml 乙酸。将该树脂混悬液在室温下搅拌 6 小时。然后将树脂以 1 x 10 ml 的甲醇、3 x 10 ml 的 30% 乙酸 DMF、1 x 10 ml 的甲醇、3 x 10 ml 的 DCM、1 x 10 ml 的甲醇、3 x 10 ml 的 DCM 洗涤，在使树脂于空气中干燥之前最后用 1 x 10 ml 甲醇洗涤。平行的，将 0.591 g (4.44 mmol) 的 1H-吡啶-5-基胺溶于 10 ml DCM，并用 0.775 ml DIEA 处理，在用 4 ml 20% 光气甲苯处理后，冰水浴中冷却并搅拌 1 小时。所得溶液在减压下干燥以除去挥发性组分。然后将残余物溶于 15 ml DCM、0.636 ml DIEA，并加至功能化树脂中，接着于室温下搅拌 15 小时。所得树脂用 1 x 10 ml DCM、3 x 10 ml DMF、2 x 10 ml DCM、2 x 10 ml 甲醇、2 x 10 ml DCM 和 2 x 10 ml 甲醇洗涤。将树脂在真空下干燥，再用 6 ml 95:5 TFA:H<sub>2</sub>O 处理并搅拌 24 小时。滤除树脂并另用 5 ml TFA:H<sub>2</sub>O 混合物洗涤。在真空下将合并的滤液蒸发至干。用制备型 HPLC 纯化粗残余物，最终产物经 LC/MS 定性。冷冻干燥所需要的馏份，得 0.022 g 目的化合物。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 453。

实施例 62: 3-[4-(4,5-二氯-咪唑-1-基)-苯基]-5-(2-羟基-3-甲基-苯甲基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮; 与三氟乙酸复合

该产物通过对照例所述相似的方法制备，以 Fmoc-Gly 替代 Fmoc-D-3-苯并噻吩基丙氨酸的 Fmoc-D-，以及 3-[4-(4,5-二氯-咪唑-1-基)-苯基]-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮替代 1H-吡啶-5-基胺。终产

物 3-[4-(4,5-二氯-咪唑-1-基)-苯基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮经 HPLC 纯化, 经 LC/MS 定性, 并且未经进一步处理即用于下一步骤。

MS(ES<sup>+</sup>): m/e = 402。

HPLC 保留时间[min] = 3.03。

向 0.1 g (0.25 mmol) 3-[4-(4,5-二氯-咪唑-1-基)-苯基-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮在 0.6 ml NMP 中的溶液中加入 0.049 ml 哌啶, 接着加入 0.041 g (0.3 mmol) 2-羟基-3-甲基-苯甲醛。将反应混合物在 80°C 下加热 2 小时。减压除溶剂, 残余物溶于含有 0.05g 的 10% 钨/碳的 1 ml 甲醇。在大气压下将所得的混悬液氢化 2 小时。滤除催化剂并将滤液蒸发至干。残余物经制备型 HPLC(C18 反相柱, 以含 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)纯化。期望的馏份经冷冻干燥得 0.018 g 需要的化合物。

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 522。

HPLC 保留时间[min] = 5.13。

实施例 63: 5-(2-羟基-3-甲基-苯基)-3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

该产物根据实施例 62 所述方法制备, 使用 0.11 g (0.312 mmol) 的 3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮、0.060 ml (0.614 mmol) 的哌啶和 0.051 g (0.374 mmol) 的 2-羟基-3-甲基-苯甲醛。  
产量: 0.011 g。

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 473。

HPLC 保留时间[min] = 4.11。

实施例 64: 5-(3-氟-2-羟基-苯基)-3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮

该产物根据实施例 62 所述方法制备, 使用 0.011 g (0.031 mmol) 的 3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-咪唑烷-2,4-二酮、0.006 ml (0.061 mmol) 的哌啶和 0.052 g (0.0374 mmol) 的 3-氟-2-羟基-苯甲醛。  
产量: 0.0005 g。

MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 477。

HPLC 保留时间[min] = 3.87。

**实施例 65: 药物组合物**

根据以下处方制备片剂:

实施例 2 的产品 .....0.2 g

赋形剂使最终片重为.....1 g

(详细的赋形剂: 乳糖、滑石粉、淀粉、硬脂酸镁)。

**实施例 66: 药物组合物**

根据以下处方制备片剂:

实施例 7 的产品 .....0.2 g

赋形剂使最终片重为.....1 g

(详细的赋形剂: 乳糖、滑石粉、淀粉、硬脂酸镁)。

药物组合物: 本发明上述实施例 65 和 66, 可以理解, 可用本发明其它优选的式(I)产物制成相同的制剂, 并成为本发明的一部分。