



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116283910 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 23

(21) 申请号 202211737801.7

(22) 申请日 2017.12.14

(30) 优先权数据

62/434,839 2016.12.15 US

(62) 分案原申请数据

201780085539.3 2017.12.14

(71) 申请人 阿瑞雅德制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 尼古拉斯·E·本西文加

戴维·C·达尔加诺

约瑟夫·M·戈兹吉特 黄卫生

安娜·科尔曼 李锋 齐绩伟

威廉·C·莎士比亚

兰尼·M·托马斯 王义汉 张蕴

朱笑天

(74) 专利代理机构 深圳永慧知识产权代理事务

所(普通合伙) 44378

专利代理师 黄鑫

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

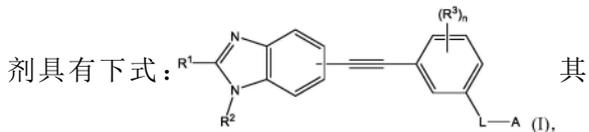
权利要求书9页 说明书51页

(54) 发明名称

作为C-KIT抑制剂的苯并咪唑化合物

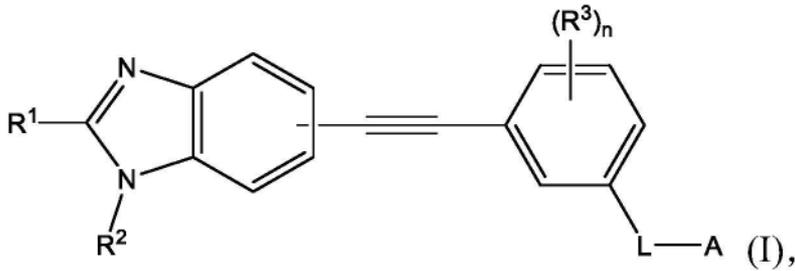
(57) 摘要

本发明涉及用于治疗癌症和其他丝氨酸-苏氨酸激酶介导的疾病的c-Kit抑制剂,所述抑制



中A、L、R₁、R₂、R₃和n如本文所述。

1. 一种式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,

其中:

L为 $-C(O)NR^5-$ 或 $-NR^5C(O)-$;

A为 (C_6-C_{10}) 芳基或5至10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基经一个或多个 R^4 任选取代;

R^1 为H、 (C_1-C_6) 烷基氨基或 (C_1-C_6) 二烷基氨基;

R^2 为H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C(R^{6a})_2)_p-$ (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C(R^{6a})_2)_p-$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子、 $-(C(R^{6a})_2)_p-$ (C_6-C_{10}) 芳基或 $-(C(R^{6a})_2)_p-$ 杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述芳基经一个或多个 R^7 任选取代,其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基经一个或多个 R^9 任选取代;

每个 R^3 在每次出现时独立地为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、卤素或OH;

每个 R^4 在每次出现时独立地为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、卤素、-OH、CN、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$ 、 $-(C(R^{6b})_2)_q-$ (C_1-C_6) 烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-$ (C_1-C_6) 二烷基氨基,

$-(C(R^{6b})_2)_q-$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,或 $-(C(R^{6b})_2)_q-$ 杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一个或多个取代基任选取代,所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基和 (C_1-C_6) 二烷基氨基;

R^5 为H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 卤代烷基;

每个 R^{6a} 和 R^{6b} 独立地为H或 (C_1-C_6) 烷基;

R^7 为 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、-OH、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基、 (C_1-C_6) 二烷基氨基或 $-C(O)N(R^8)_2$;

每个 R^8 独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 卤代烷基;

每个 R^9 在每次出现时独立地为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ (C_1-C_6) 烷基或5至7元杂环烷基环,其包含1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环烷基经一个或多个取代基任选取代,所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)H$ 或

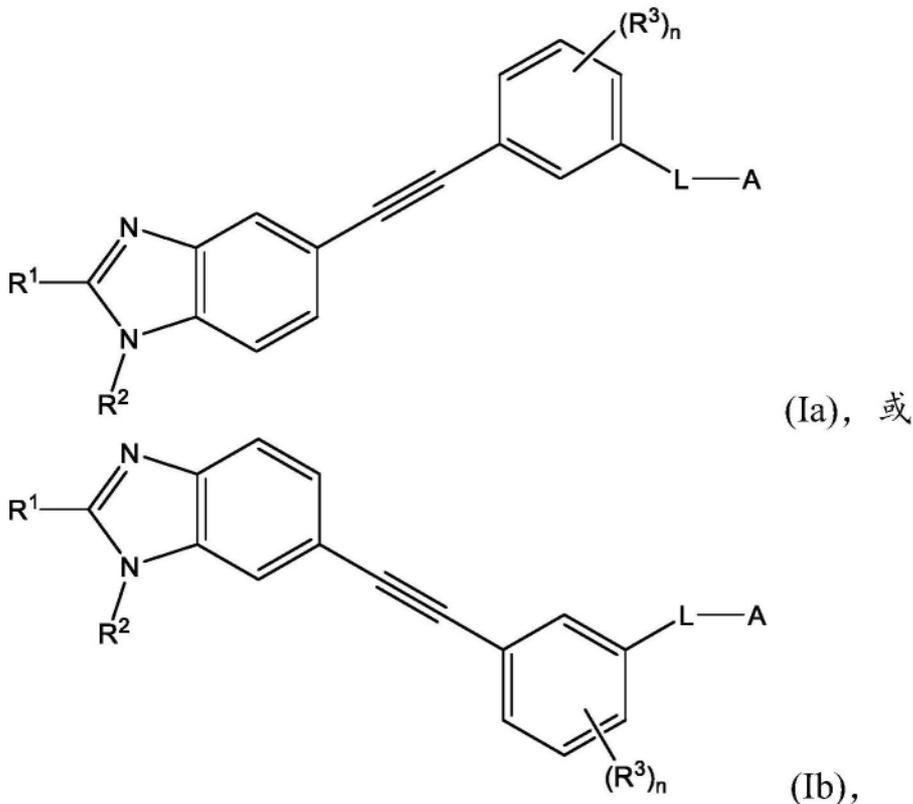
$-C(O)$ (C_1-C_6) 烷基,并且其中所述芳基经一个或多个取代基任选取代,所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷氧基、-OH、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基或 (C_1-C_6) 二烷基氨基;并且

每个n、p和q独立地为0、1或2。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中L为 $-C(O)NR^5-$ 。

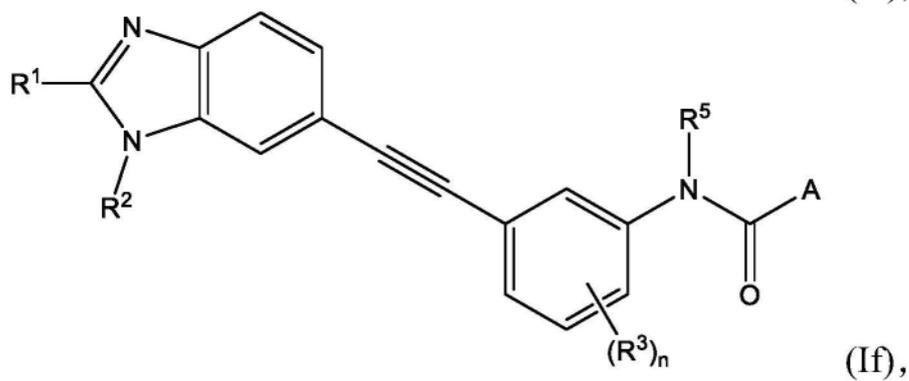
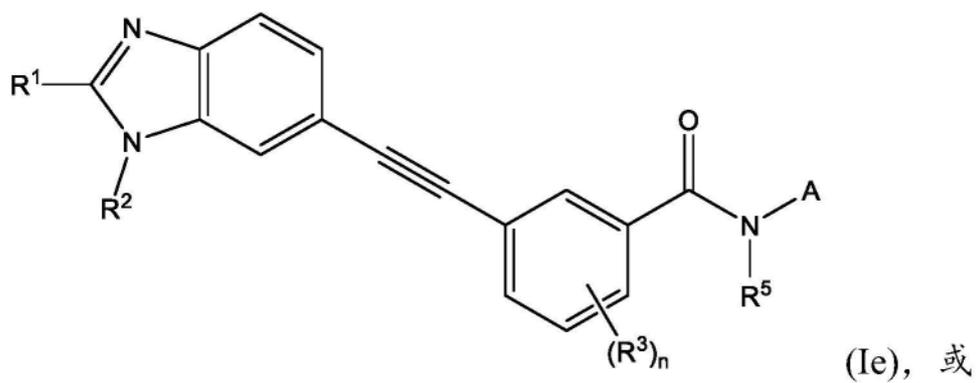
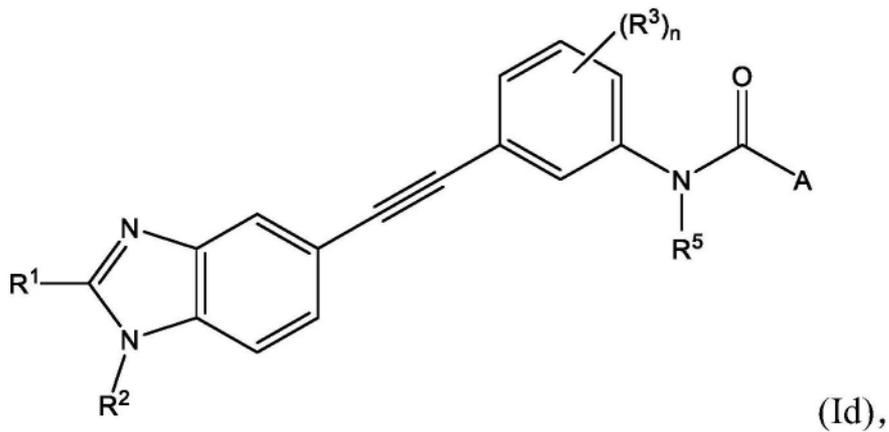
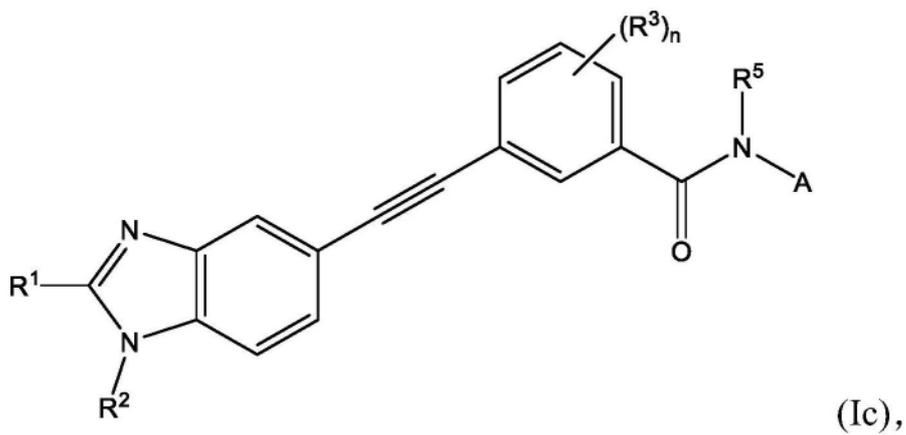
3. 如权利要求1所述的化合物,其中L为 $-NR^5C(O)-$ 。

4. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^3 为 (C_1-C_6) 烷基或卤素。
5. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^3 为甲基或F。
6. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^3 为甲基。
7. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^1 为H。
8. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A为经一个或两个 R^4 任选取代的 (C_6-C_{10}) 芳基。
9. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A为经一个或两个 R^4 任选取代的6元杂芳基。
10. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A为经一个或两个 R^4 任选取代的苯基或吡啶基。
11. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A为经一个 R^4 取代的苯基或吡啶基。
12. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A为经两个 R^4 取代的苯基或吡啶基。
13. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^5 为H。
14. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中n为0。
15. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中n为1。
16. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A为经一个 R^4 取代的苯基或吡啶基并且 R^4 为 CF_3 或环丙基。
17. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A为经两个 R^4 取代的苯基或吡啶基并且至少一个 R^4 为 CF_3 。
18. 如权利要求1所述的化合物,其具有下式(Ia)或(Ib)中的一个:



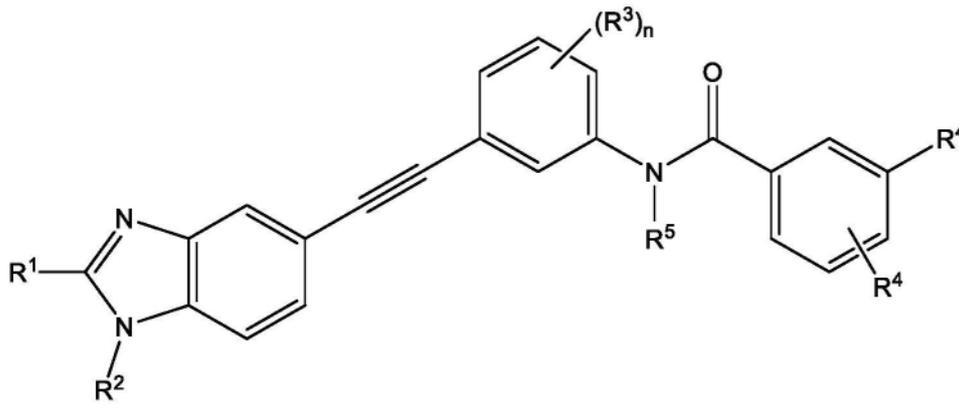
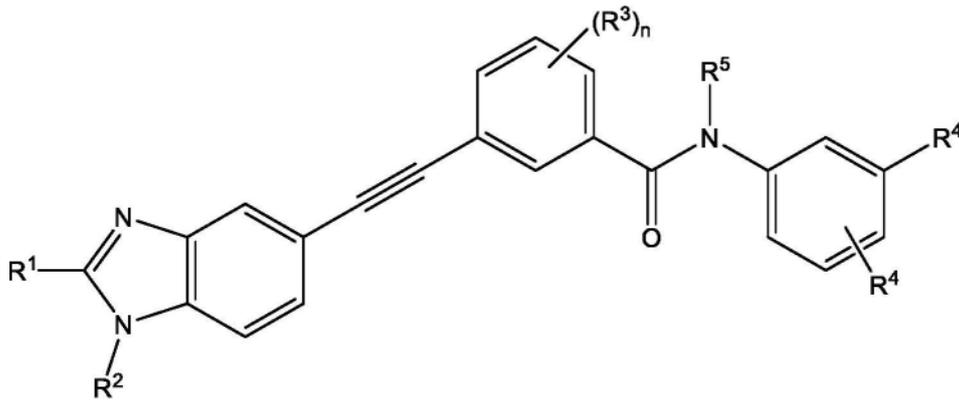
或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

19. 如权利要求1所述的化合物,其具有下式(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)中的一个:



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

20. 如权利要求1所述的化合物, 其具有下式(Ig)或(Ih)中的一个:



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

21. 如权利要求20所述的化合物,其中 R^5 为H。

22. 如权利要求20或21中任一项所述的化合物,其中 n 为1并且 R^3 为甲基。

23. 如权利要求20至22中任一项所述的化合物,其中 R^1 为H。

24. 如权利要求20至23中任一项所述的化合物,其中一个 R^4 为 (C_1-C_6) 卤代烷基并且另一个 R^4 为CN、 $-(CH_2)-(C_1-C_6)$ 二烷基氨基、-杂环烷基或 $-(CH_2)$ -杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环烷基经一个或多个 (C_1-C_3) 烷基任取代。

25. 如权利要求20至24中任一项所述的化合物,其中一个 R^4 为 CF_3 并且另一个 R^4 为CN、 $-(CH_2)-(C_1-C_6)$ 二烷基氨基、-杂环烷基或 $-(CH_2)$ -杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环烷基经一个或多个 (C_1-C_3) 烷基任取代。

26. 如权利要求20至25中任一项所述的化合物,其中一个 R^4 为 CF_3 并且另一个 R^4 为CN、 $-(CH_2)-N(CH_3)_2$ 、哌嗪基、 $-(CH_2)$ -哌嗪基、 $-(CH_2)$ -吗啉基或 $-(CH_2)$ -吡咯烷基,其中所述哌嗪基、吗啉代或吡咯烷基经一个或多个 (C_1-C_3) 烷基任取代。

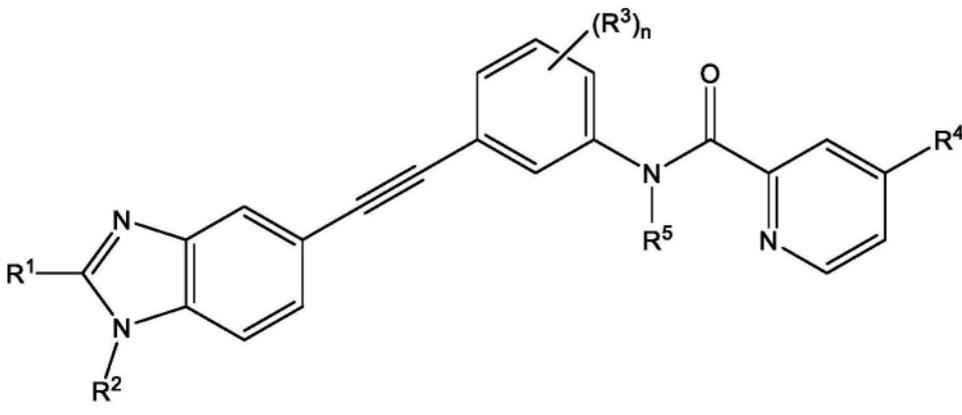
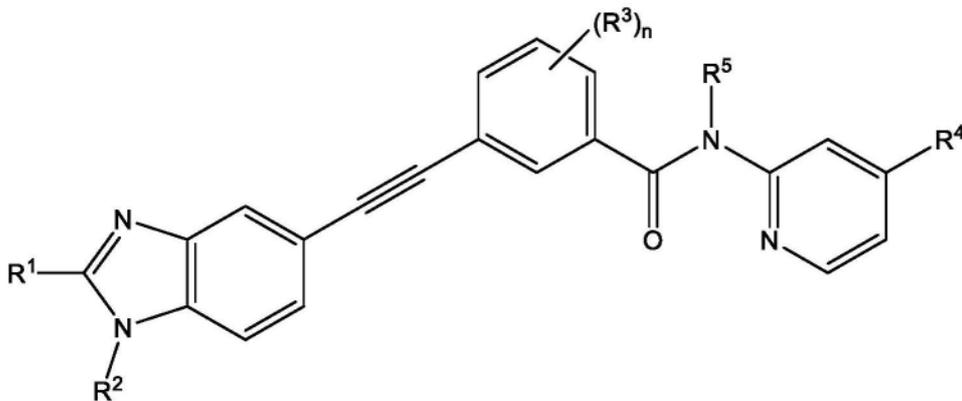
27. 如权利要求20至25中任一项所述的化合物,其中一个 R^2 为 (C_1-C_6) 烷基或 $-(C(R^{6b}))_2$ -杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,并且经一至两个 (C_1-C_6) 烷基取代。

28. 如权利要求20至26中任一项所述的化合物,其中一个 R^2 为 CH_3 或杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,并且经一至两

个(C₁-C₆)烷基取代。

29. 如权利要求20至26中任一项所述的化合物, 其中一个R²为CH₃或经一至两个(C₁-C₆)烷基取代的吡唑基。

30. 如权利要求1所述的化合物, 其具有下式(Ii)或(Ij)中的一个:



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

31. 如权利要求30所述的化合物, 其中R⁵为H。

32. 如权利要求30或31所述的化合物, 其中R⁴为(C₁-C₆)卤代烷基。

33. 如权利要求30至32中任一项所述的化合物, 其中R⁴为CF₃。

34. 如权利要求30至33中任一项所述的化合物, 其中n为1, R³为甲基、R¹为H, 并且R²为H; CH₃; CH₂CH₃; -(CH₂)₂N(CH₃)₂; -(CH₂)₃N(CH₃)₂; -CH₂C(O)NH(CH₃);

-(CH₂)₂吗啉基; -(CH₂)₂OCH₃; 经甲基取代的哌啶基; 经4-甲基哌啶任选取代的苯基; -CH₂-吡啶基; 环丙基; 经甲基取代的三唑基; 或经甲基或N-甲基哌啶基取代的咪唑基。

35. 如权利要求30至33中任一项所述的化合物, 其中n为1并且R³为甲基、R¹为经甲基任选取代的吡唑基; -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃; -(CH₂)₂N(CH₃)₂;

-(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂; 吗啉基; 或经甲基或-C(O)H任选取代的哌啶基。

36. 如权利要求30至33中任一项所述的化合物, 其中n为0或1并且R³为F, R¹为任选被甲基取代的吡唑基。

37. 如权利要求30至34中任一项所述的化合物, 其中n为1, R³为甲基、R¹为NH₂并且R²为H。

38. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物, 其选自由以下组成的组:

4-甲基-3-((1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

- 3-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 3-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 3-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 3-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 3-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 3-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 3-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- N-(4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;
- 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

3-((1-(1-(1-甲酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

4-甲基-3-((1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

4-甲基-3-((1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

N-(3-环丙基苯基)-4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯甲酰胺;

4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

3-((1-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

3-((1-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

4-甲基-3-((1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

4-甲基-3-((1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

3-((1-(1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯甲酰胺;

N-(3-((1-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(3-((1-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(3-((1-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(3-((1-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(3-((1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(3-((1-(1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲

基)吡啶酰胺;

N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺;

3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;

4-氟-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺;和

N-(4-氟-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺。

39. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。

40. 一种治疗c-Kit介导的疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1至38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

41. 如权利要求40所述的方法,其中所述cKit介导的疾病或病症选自细胞增殖性病症、纤维变性病症和代谢病症。

42. 如权利要求41所述的方法,其中所述细胞增殖性病症为癌症。

43. 如权利要求42所述的方法,其中所述癌症选自白血病、肥大细胞瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、胃肠道癌、中枢神经系统癌、女性生殖道癌、神经外胚层起源的肉瘤和与神经纤维瘤病相关的施旺细胞瘤。

44. 如权利要求42所述的方法,其中所述癌症选自小细胞肺癌、急性骨髓性白血病(AML)、神经母细胞瘤、恶性黑素瘤、结直肠癌、系统性肥大细胞增多症(SM)和胃肠道间质瘤(GIST)。

45. 如权利要求40所述的方法,其中所述cKit介导的疾病或病症为多发性硬化。

46. 如权利要求40所述的方法,其中所述cKit介导的疾病或病症为哮喘。

47. 如权利要求40所述的方法,其中所述cKit介导的疾病或病症为过敏反应。

48. 如权利要求40所述的方法,其中所述cKit介导的疾病或病症为炎症性关节炎。

49. 如权利要求40所述的方法,其中所述cKit介导的疾病或病症为肥大细胞增多症。

50. 一种调节c-Kit的方法,其包括向受试者施用如权利要求1至38中任一项所述的化合物。

51. 一种抑制c-Kit的方法,其包括向受试者施用如权利要求1至38中任一项所述的化合物。

52. 一种治疗或预防c-Kit在其中发挥作用的疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的如权利要求1至38中任一项所述的化合物。

作为c-KIT抑制剂的苯并咪唑化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年12月15日提交的美国临时专利申请序列号62/434,839的优先权,该专利申请的全部内容特此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗与c-Kit相关的疾病或病症的酪氨酸-蛋白激酶Kit(c-Kit)的抑制剂。具体地,本发明与抑制c-Kit的化合物和组合物,治疗与c-Kit相关的疾病或病症的方法,以及这些化合物的合成方法有关。

背景技术

[0004] 发现酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼(imatinib)抑制Kit并将其引入作为治疗改变了对胃肠道间质瘤(GIST)的临床管理(Corless,C.L.等人,Nat.Rev.Cancer 2011;11:865-78)。尽管如此,大多数伊马替尼治疗的患者最终由于具有二次、抗药性KIT突变的克隆物的生长而复发(Heinrich,M.C.等人,J.Clin.Oncol.2006;24:4764-74)。二次突变通常发生在由外显子13和14编码的ATP结合口袋中,以及由外显子17和18编码的活化环(A-环)中。治疗抗伊马替尼的GIST的挑战因突变异质性而复杂化,因为患者可在不同肿瘤病变中或甚至在同一病变的不同区域内隐匿多种不同的二次突变(Wardelmann E.等人,Clin.Cancer Res.2006;12:1743-9)。

[0005] 用舒尼替尼(sunitinib)治疗患有伊马替尼抗性肿瘤的GIST患者,舒尼替尼有效抑制KIT ATP-口袋突变体(Heinrich,M.C.等人,J Clin Oncol 2008;26:5352-9)。然而,舒尼替尼对A-环突变体无效,A-环突变体占伊马替尼抗性突变的50%。这可以解释为何总反应率(ORR)低(7%)且中位无进展生存期(PFS)短(6.2个月)(Demetri,G.D.等人,Lancet 2006;368:1329-38)。瑞格非尼(regorafenib)最近被批准作为三线治疗,但也仅表现出中等活性,ORR为4.5%且中位PFS为4.8个月(Demetri,G.D.等人,Lancet 2013;381:295-302)。尚未对瑞格非尼的Kit抑制特性进行广泛分析,但临床和初始临床前数据均表明敏感KIT突变体谱有限(George,S.等人,J.Clin.Oncol.2012,30:2401-7;Serrano-Garcia,C.等人,ASCO Meeting Abstracts 2013;31(15_增刊):10510)。因此,需要另外的药剂来克服KIT中的抗性突变,尤其是A-环中的抗性突变。

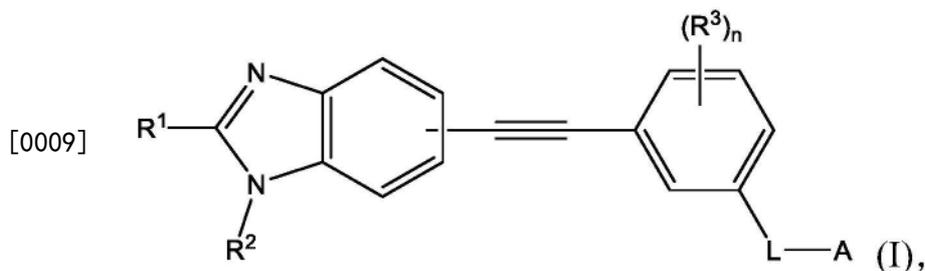
[0006] Kit抑制剂伊马替尼、舒尼替尼和瑞格非尼是有效的GIST疗法,但大多数患者由于体细胞获得多克隆二次Kit突变体而对这些药物产生抗性。任何单一药剂对整套潜在ATP结合口袋和A-环二次突变体缺乏功效都使得在晚期患者中实现长期全面的疾病控制具有挑战性。为了解决这种未满足的医学需求,本文提供了靶向广泛的一次和二次Kit突变体,包括A-环内的突变体的化合物。

发明内容

[0007] 本公开提供了作为有效c-Kit抑制剂的新型苯并咪唑化合物和药学上可接受的

盐。

[0008] 本发明的第一方面涉及式(I)的化合物:



[0010] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体,

[0011] 其中:

[0012] L是-C(O)NR⁵-或-NR⁵C(O)-;

[0013] A为(C₆-C₁₀)芳基或5至10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基经一个或多个R⁴任选取代;

[0014] R¹为H、(C₁-C₆)烷基氨基或(C₁-C₆)二烷基氨基;

[0015] R²为H、(C₁-C₆)烷基、-(C(R^{6a})₂)_p-(C₃-C₇)环烷基、-(C(R^{6a})₂)_p-杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,-(C(R^{6a})₂)_p-(C₆-C₁₀)芳基或-(C(R^{6a})₂)_p-杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述芳基经一个或多个R⁷任选取代,其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基经一个或多个R⁹任选取代;

[0016] 每个R³在每次出现时独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、卤素或OH;

[0017] 每个R⁴在每次出现时独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基,

[0018] (C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、卤素、-OH、CN、(C₃-C₇)环烷基、-(C(R^{6b})₂)_q-NH₂、-(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)烷基氨基、-(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)二烷基氨基,

[0019] -(C(R^{6b})₂)_q-杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,或-(C(R^{6b})₂)_q-杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一个或多个取代基任选取代,所述取代基各自独立地选自(C₁-C₆)烷基、-NH₂、(C₁-C₆)烷基氨基和(C₁-C₆)二烷基氨基;

[0020] R⁵为H、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)卤代烷基;

[0021] 每个R^{6a}和R^{6b}独立地为H或(C₁-C₆)烷基;

[0022] R⁷为(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、-OH、-NH₂、(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)二烷基氨基或-C(O)N(R⁸)₂;

[0023] 每个R⁸独立地为H、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)卤代烷基;

[0024] 每个R⁹在每次出现时独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、-C(O)H、-C(O)(C₁-C₆)烷基或5至7元杂环烷基环,其包含1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环烷基经一个或多个取代基任选取代,所述取代基各自独立地选自(C₁-C₆)烷基、-C(O)H或

[0025] -C(O)(C₁-C₆)烷基,并且其中所述芳基经一个或多个取代基任选取代,所述取代基各自独立地选自(C₁-C₆)烷氧基、-OH、(C₁-C₆)卤代烷氧基、-NH₂、(C₁-C₆)烷基氨基或(C₁-C₆)二烷基氨基;并且

[0026] 每个n、p和q独立地为0、1或2。

[0027] 本发明的第二方面涉及治疗c-Kit介导的疾病或病症的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0028] 本发明的另一方面涉及预防c-Kit介导的疾病或病症的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0029] 本发明的另一方面涉及抑制c-Kit的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0030] 本发明的另一方面涉及治疗与抑制c-Kit相关的疾病或病症的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0031] 本发明的另一方面涉及预防与抑制c-Kit相关的疾病或病症的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0032] 本发明的另一方面涉及治疗癌症的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0033] 本发明的另一方面涉及药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0034] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其用于生产治疗与抑制c-Kit相关的疾病的药物。

[0035] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其用于生产预防与抑制c-Kit相关的疾病的药物。

[0036] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗与抑制c-Kit相关的疾病方面的用途。

[0037] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在预防与抑制c-Kit相关的疾病方面的用途。

[0038] 本发明还提供了治疗或预防与调节c-Kit相关的疾病或病症的方法,所述疾病或病症包括癌症和细胞增殖性病症、多发性硬化、哮喘、炎性病症、过敏反应、纤维变性病症和代谢病症,所述方法包括向患有至少一种所述疾病或病症的患者施用式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0039] 本发明提供c-Kit的抑制剂,所述抑制剂是治疗诸如癌症和细胞增殖性病症、多发性硬化、哮喘、炎性病症、过敏反应,纤维变性病症和代谢病症的疾病的治疗剂。

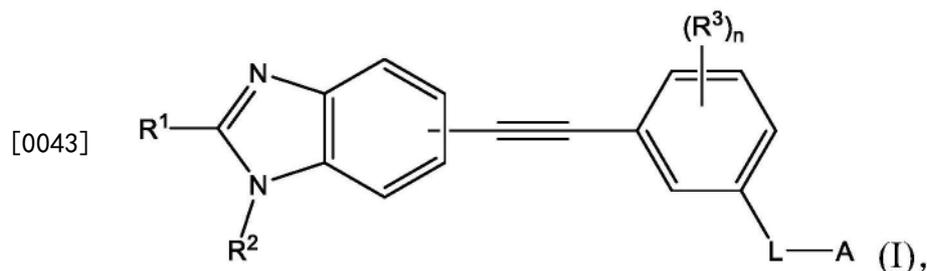
[0040] 本公开提供了在各种类型的疾病的治疗中对c-Kit酶具有新作用机制的药剂,所述疾病包括癌症和细胞增殖性病症、多发性硬化、哮喘、肥大细胞增多症、炎性病症、过敏反应、纤维变性病症、自身免疫性发病机理和代谢病症。最后,本发明为医学界提供了治疗与

c-Kit相关的疾病和病症的新型药理学策略。

具体实施方式

[0041] 本发明涉及能够抑制c-Kit活性的化合物和组合物。本发明的特征在于治疗、预防或改善c-Kit在其中起作用的疾病或病症的方法,所述方法是通过向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。本发明的方法可用于通过抑制c-Kit酶的活性来治疗各种c-Kit依赖性疾病和病症。c-Kit的抑制提供了治疗、预防或改善疾病的新方法,所述疾病包括但不限于癌症和转移性疾病。

[0042] 在本发明的第一方面中,描述了式(I)的化合物:



[0044] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体,其中A、L、R₁、R₂、R₃和n如上所述。

[0045] 在以下所附描述中阐述了本发明的详情。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实践或试验中,但现在对说明性方法和材料进行描述。从描述和权利要求看,本发明的其他特征、目的和优点将显而易见。在说明书和所附权利要求书中,除非上下文另外明确指出,否则单数形式也包括复数指示物。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常所理解相同含义。本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用整体并入本文。

[0046] 定义

[0047] 冠词“一”和“一个(一种)”在本公开中用于指代冠词的一个或一个以上的(即,至少一个)语法对象。举例来说,“一个要素”意指一个要素或一个以上的要素。

[0048] 除非另有说明,否则术语“和/或”在本公开中用于意指“和”或“或”。

[0049] 术语“任选取代的”应理解为意指给定化学部分(例如,烷基)可以(但不是必须)与其他取代基(例如,杂原子)键合。例如,经任选取代的烷基可以是完全饱和的烷基链(即,纯烃)。或者,相同的任选取代的烷基可具有不同于氢的取代基。例如,它可以在沿链的任何位置与卤素原子、羟基或本文所述的任何其他取代基键合。因此,术语“任选取代的”意指给定化学部分具有含其他官能团的潜力,但不一定具有任何其他官能团。用于任选取代所需基团的合适取代基包括但不限于卤素、氧代、-OH、-CN、-COOH、-CH₂CN、-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、-O-(C₂-C₆)烯基、-O-(C₂-C₆)炔基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-OC(O)O(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH((C₁-C₆)烷基)、-N((C₁-C₆)烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基、-S(O)₂(C₁-C₆)烷基、-S(O)NH(C₁-C₆)烷基和S(O)N((C₁-C₆)烷基)₂。取代基本身可以被任选取代。如本文所用的“任选取代的”还指经取代或未取代的,其含义如下

苯并呋喃、二氢吡啶基、吡啶基和二氢苯并噁烷基。

[0053] 卤素或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

[0054] 烷基是指含有1-12个碳原子的直链或支链饱和烃。(C₁-C₆) 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基和异己基。

[0055] “烷氧基”是指含有1-12个碳原子,在链中含有末端“O”,即-O(烷基)的直链或支链饱和烃。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基或戊氧基。

[0056] “烯基”是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。“烯基”在链中含有至少一个双键。烯基的双键可以是未共轭的或是与另一个不饱和基团共轭的。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基或己烯基。烯基可以是未取代的或经取代的。如本文所定义,烯基可以是直链或支链。

[0057] “炔基”是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。“炔基”在链中含有至少一个三键。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基或己炔基。炔基可以是未取代的或经取代的。

[0058] “环烷基”意指含有3-18个碳原子的单环饱和碳环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基(norboranyl)、降冰片烯基(norborenyl)、双环[2.2.2]辛基或双环[2.2.2]辛烯基。

[0059] “杂环基”或“杂环烷基”单环含有碳和取自氧、氮或硫的杂原子,并且其中在环碳或杂原子之间没有共用的离域电子 π (芳香性)。杂环烷基环结构可以被一个或多个取代基取代。取代基本身可以被任选取代。杂环基环的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、噻喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂环庚三烯基(azepinyl)、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)、二氮杂卓基(diazepinyl)、莨菪烷基(tropanyl)、噁唑烷酮基(oxazolidinonyl)和高托烷基(homotropanyl)。

[0060] 术语“羟烷基”意指如上定义的烷基,其中烷基被一个或多个-OH基团取代。羟烷基的实例包括HO-CH₂-、HO-CH₂-CH₂-和CH₃-CH(OH)-。

[0061] 本文所用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的如本文所定义的烷基。卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

[0062] 如本文所用的术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的如本文所定义的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基、三氯甲氧基等。

[0063] 如本文所用的术语“胺”是指伯胺(R-NH₂, R \neq H)、仲胺(R₂-NH, R₂ \neq H)和叔胺(R₃-N, R \neq H)。经取代的胺意在指其中至少一个氢原子已被取代基取代的胺。

[0064] 如本文所用的术语“氨基”意指含有至少一个氮原子的取代基。具体地说,术语“氨基”中包括NH₂、-NH(烷基)或烷基氨基、-N(烷基)₂或二烷基氨基、酰胺-、碳酰胺-、脲和磺酰胺取代基。

[0065] 如本文所用的术语“烷基氨基”是指其中一个氢已被如上所定义的烷基取代的氨基或NH₂基团,即-NH(烷基)。烷基氨基的实例包括但不限于甲基氨基(即,-NH(CH₃))、乙基氨

基、丙基氨基、异丙基氨基、正基丁氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基等。

[0066] 如本文所用的术语“二烷基氨基”是指其中两个氢均已被如上所定义的烷基取代的氨基或 NH_2 基团,即 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 。氨基上的烷基可以是相同或不同的烷基。烷基氨基的实例包括但不限于二甲基氨基(即, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、甲基(乙基)氨基、甲基(丁基氨基)等。

[0067] 如本文所用的术语“氧代”是指“=O”基团。

[0068] 术语“溶剂化物”是指由溶质和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的此类溶剂可能不会干扰溶质的生物活性。合适溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂化物通常称为水合物。水合物包括含有化学计量的水的组合物,以及含有可变量的水的组合物。

[0069] 术语“异构体”是指具有相同组成和分子量但物理和/或化学性质不同的化合物。结构差异可以是构造方面的(几何异构体)或是旋转偏振光平面的能力方面的(立体异构体)。关于立体异构体,式(I)的化合物可具有一个或多个不对称碳原子,并且可以作为外消旋物、外消旋混合物和单独的对映体或非对映体形式存在。

[0070] 本公开还包括药物组合物,其包含有效量的公开的化合物和药学上可接受的载体。代表性的“药学上可接受的盐”包括,例如水溶性和水不溶性盐,如乙酸盐,氨基磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基二苯乙烯-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、依地酸钙、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、丁烯二酸盐(fumerate)、反丁烯二酸盐(fiunarate)、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫氰酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟基萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,恩波酸盐(einbonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉明酸盐(suramate)、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。

[0071] “患者”或“受试者”是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物,如猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0072] 当连同化合物一起使用时,“有效量”是对于治疗或预防如本文所述的受试者的疾病有效的量。

[0073] 如本公开中所用,术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂,并且意指涉及将药剂从受试者身体的一个器官或部分携带或运输到受试者身体的另一器官或部分的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。

[0074] 如本文所用,“治疗”描述为了逆转、抑制或对抗疾病、病状或病症而对患者进行的管理和护理,并且包括施用本公开的化合物(即,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物,以逆转所述疾病、病状或病症,消除所述疾病、病状或病

症,或抑制所述疾病、病状或病症的过程。

[0075] 本公开的化合物(即,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物,也可用于预防疾病、病状或病症或此类疾病、病状或病症的一种或多种症状。如本文所用,“预防”描述减少或消除所述疾病、病状或病症的症状或并发症的发作。

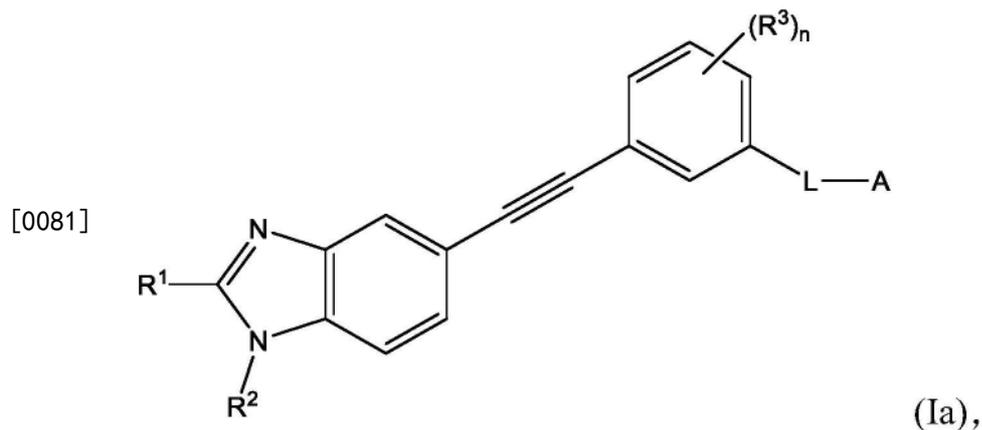
[0076] 除非另有说明,否则术语“病症”在本公开中用于意指术语疾病、病状或疾病,并且可与其互换使用。

[0077] 如本公开中所用,术语“施用”是指将公开的化合物或公开的化合物的药学上可接受的盐或组合物直接施用给受试者,或将化合物或化合物的药学上可接受的盐或组合物的前药衍生物或类似物施用给受试者,所述前药衍生物或类似物可在受试者体内形成等量的活性化合物。

[0078] 如本公开中所用,术语“前药”意指通过代谢方式(例如,通过水解)在体内可转化为公开的化合物的化合物。

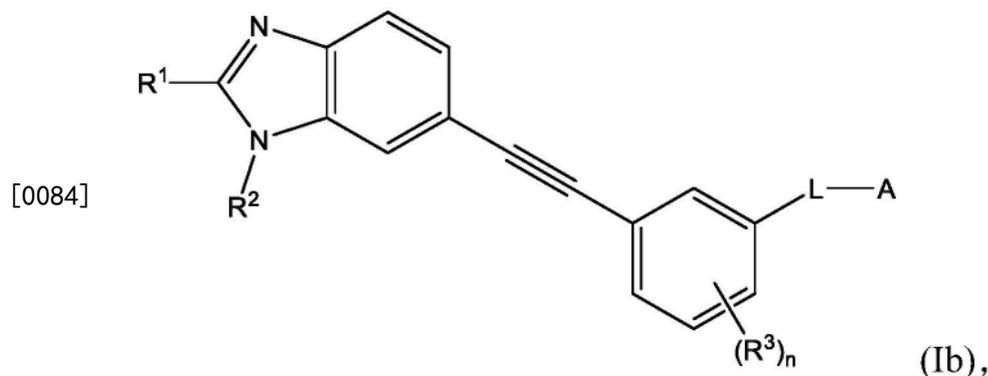
[0079] 本发明涉及能够抑制c-Kit的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其可用于治疗与调节c-Kit酶相关的疾病和病症。本发明还涉及可用于抑制c-Kit的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0080] 在一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(Ia)的结构:



[0082] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

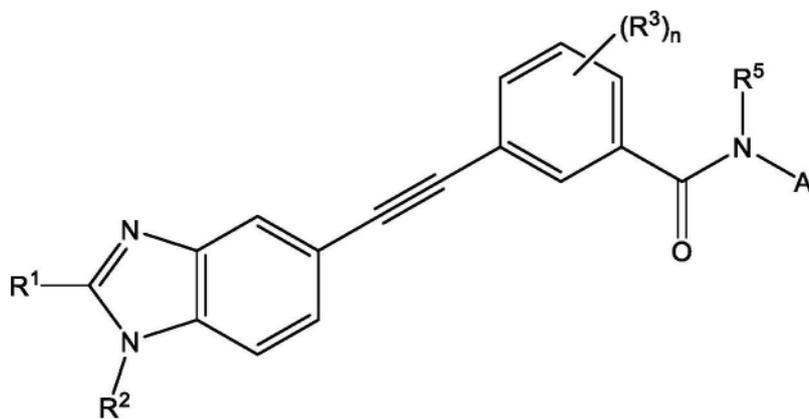
[0083] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(Ib)的结构:



[0085] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0086] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(Ic)的结构:

[0087]

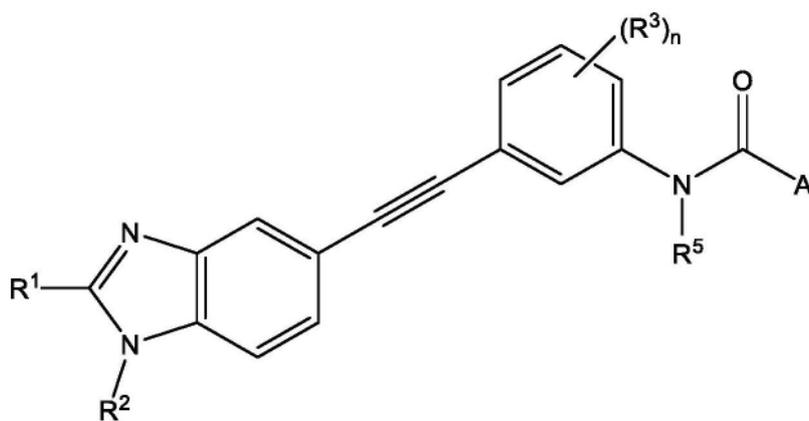


(Ic),

[0088] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0089] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(Id)的结构:

[0090]

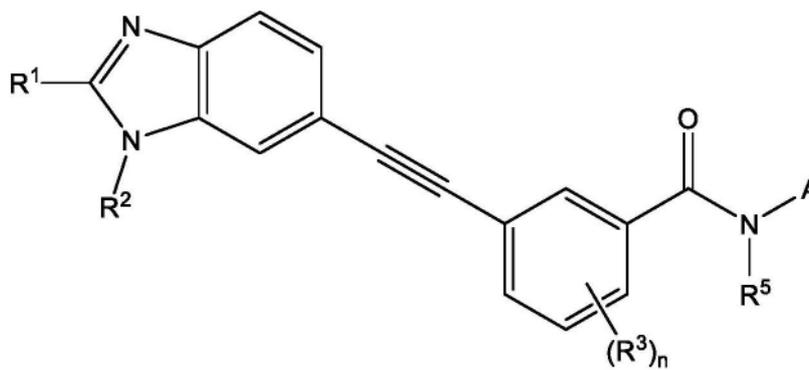


(Id),

[0091] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0092] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(Ie)的结构:

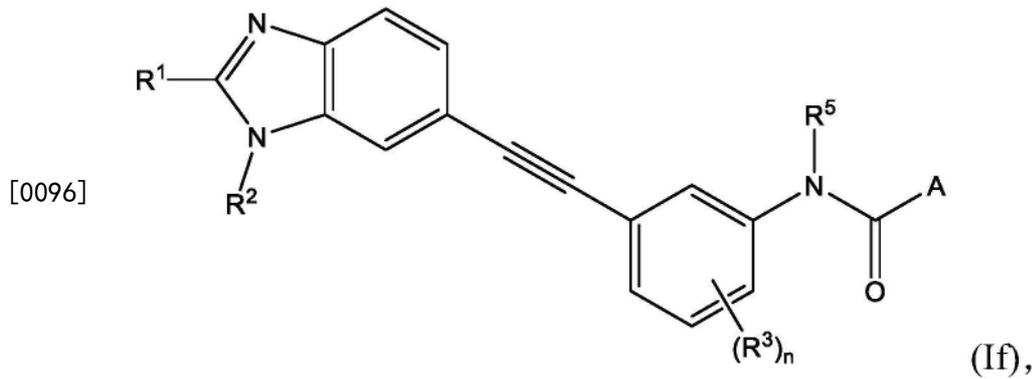
[0093]



(Ie),

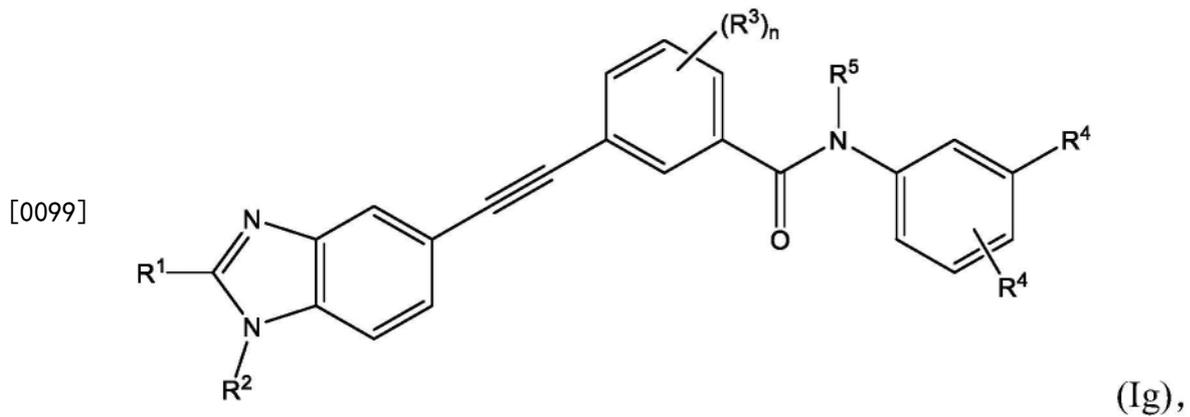
[0094] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0095] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(If)的结构:



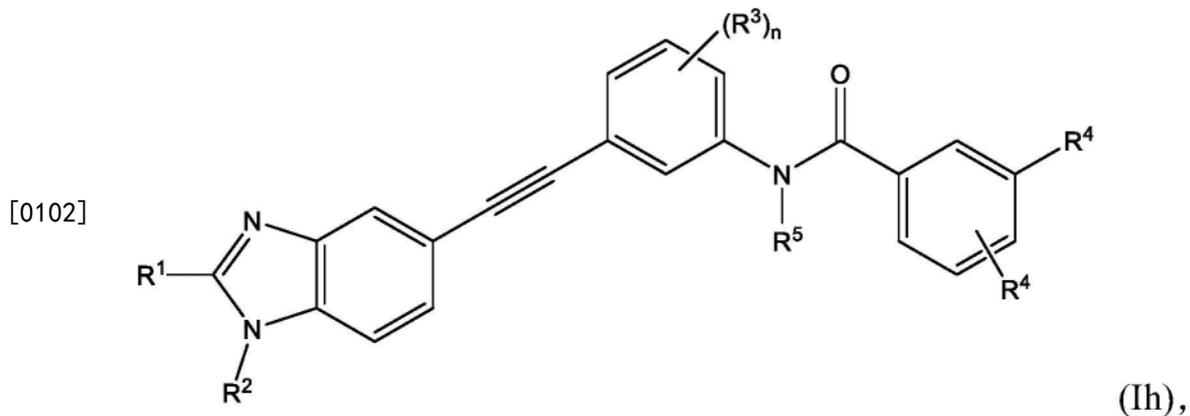
[0097] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0098] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(Ig)的结构:



[0100] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0101] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有式(Ih)的结构:



[0103] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0104] 在上式的一些实施方案中,A为C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中,A为5或6元杂芳基。在另一个实施方案中,A为6元芳基。在另一个实施方案中,A为6元杂芳基。在另一个实施方案中,A为苯基。在另一个实施方案中,A为吡啶基。

[0105] 在上式的一些实施方案中,L为-C(O)NR⁵-。在另一个实施方案中,L为-C(O)NH-。

[0106] 在上式的一些实施方案中,L为-NR⁵C(O)-。在另一个实施方案中,L为-NHC(O)-。

[0107] 在上式的一些实施方案中,R¹为H、(C₁-C₃)烷基氨基或(C₁-C₃)二烷基氨基。在另一个实施方案中,R¹为H、(C₁-C₂)烷基氨基或(C₁-C₂)二烷基氨基。在另一个实施方案中,R¹为

(C₁-C₂) 烷基氨基或 (C₁-C₂) 二烷基氨基。在另一个实施方案中, R¹为H。

[0108] 在上式的一些实施方案中, R²为H、(C₁-C₄) 烷基、-(C(R^{6a})₂)_p-(C₃-C₇) 环烷基、-(C(R^{6a})₂)_p-杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, -(C(R^{6a})₂)_p-(C₆-C₁₀) 芳基或-(C(R^{6a})₂)_p-杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 其中所述烷基经一至四个R⁷任选取代, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基经一至四个R⁹任选取代。在另一个实施方案中, R²为(C₁-C₄) 烷基、-(C(R^{6a})₂)_p-(C₃-C₇) 环烷基、-(C(R^{6a})₂)_p-杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, -(C(R^{6a})₂)_p-(C₆-C₁₀) 芳基或-(C(R^{6a})₂)_p-杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 其中所述芳基经一个或多个R⁷任选取代, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基经一个或多个R⁹任选取代。在另一个实施方案中, R²为H或(C₁-C₄) 烷基, 其经一个或多个R⁷任选取代。在另一个实施方案中, R²为H、-(C(R^{6a})₂)_p-(C₃-C₇) 环烷基、-(C(R^{6a})₂)_p-杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, -(C(R^{6a})₂)_p-(C₆-C₁₀) 芳基或-(C(R^{6a})₂)_p-杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基经一个或多个R⁹任选取代。

[0109] 在另一个实施方案中, R²为H、(C₁-C₄) 烷基、-(CH₂)_p-(C₃-C₇) 环烷基、-(CH₂)_p-杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, -(CH₂)_p-(C₆-C₁₀) 芳基或-(CH₂)_p-杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 其中所述芳基经一个或多个R⁷任选取代, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基经一个或多个R⁹任选取代。

[0110] 在另一个实施方案中, R²为H、(C₁-C₄) 烷基、-(CH₂)_p-(C₃-C₇) 环烷基、-(CH₂)_p-杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, -(CH₂)_p-(C₆-C₁₀) 芳基或-(CH₂)_p-杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 其中所述烷基经一至四个R⁷任选取代, 其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基经一至四个R⁹任选取代。

[0111] 在上式的一些实施方案中, 每个R³在每次出现时独立地为(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基、卤素或OH。在另一个实施方案中, 每个R³在每次出现时独立地为(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷基或(C₁-C₃) 卤代烷氧基。在另一个实施方案中, 每个R³在每次出现时独立地为卤素或OH。在另一个实施方案中, 每个R³在每次出现时独立地为(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、卤素或OH。在另一个实施方案中, 每个R³在每次出现时独立地为(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基、卤素或OH。在另一个实施方案中, 每个R³在每次出现时独立地为(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基或卤素。在另一个实施方案中, 每个R³在每次出现时独立地为(C₁-C₃) 烷基或卤素。

[0112] 在上式的一些实施方案中, 每个R⁴在每次出现时独立地为(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基、卤素、-OH、CN、(C₃-C₇) 环烷基、-(C(R^{6b})₂)_q-NH₂、-(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆) 烷基氨基、-(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆) 二烷基氨基、-(C(R^{6b})₂)_q-杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 或-(C(R^{6b})₂)_q-杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一个或多个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自(C₁-C₆) 烷基、-NH₂、(C₁-

C_6) 烷基氨基和 (C_1-C_6) 二烷基氨基。在另一个实施方案中, 每个 R^4 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 卤代烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、卤素、-OH、CN、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$ 、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 二烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 或 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基和 (C_1-C_6) 二烷基氨基。

[0113] 在另一个实施方案中, 每个 R^4 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、卤素、CN、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$ 、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 二烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 或 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基和 (C_1-C_6) 二烷基氨基。

[0114] 在另一个实施方案中, 每个 R^4 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、卤素、CN、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$ 、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 二烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 或 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基和 (C_1-C_6) 二烷基氨基。

[0115] 在另一个实施方案中, 每个 R^4 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、CN、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$ 、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ 二烷基氨基、 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 或 $-(C(R^{6b})_2)_q$ -杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基和 (C_1-C_6) 二烷基氨基。在另一个实施方案中, 每个 R^4 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、CN、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(CH_2)_q-NH_2$ 、 $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ 烷基氨基、 $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ 二烷基氨基、 $-(CH_2)_q$ -杂环烷基, 其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 或 $-(CH_2)_q$ -杂芳基, 其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子, 并且其中所述杂环烷基或所述杂芳基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基和 (C_1-C_6) 二烷基氨基。

[0116] 在上式的一些实施方案中, R^5 为H、 (C_1-C_3) 烷基或 (C_1-C_3) 卤代烷基。在另一个实施方案中, R^5 为 (C_1-C_3) 烷基或 (C_1-C_3) 卤代烷基。在另一个实施方案中, R^5 为H或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施方案中, R^5 为H、甲基、乙基、正丙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^5 为H、甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^5 为甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^5 为H。

[0117] 在上式的一些实施方案中, R^{6a} 为H或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施方案中, R^{6a} 为H或 (C_1-C_2) 烷基。在另一个实施方案中, R^{6a} 为 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施方案中, R^{6a} 为H。

[0118] 在上式的一些实施方案中, R^{6b} 为H或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施方案中, R^{6b} 为H或 (C_1-C_2) 烷基。在另一个实施方案中, R^{6b} 为 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施方案中, R^{6b} 为H。

[0119] 在上式的一些实施方案中, R^7 为 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_3) 烷基氨基、 (C_1-C_3) 二烷基氨基或 $-C(O)N(R^8)_2$ 。在另一个实施方案中, R^7 为 (C_1-C_3) 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_3) 烷基氨基、 (C_1-C_3) 二烷基氨基或 $-C(O)N(R^8)_2$ 。在另一个实施方案中, R^7 为 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷基氨基、 (C_1-C_3) 二烷基氨基或 $-C(O)N(R^8)_2$ 。在另一个实施方案中, R^7 为 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 二烷基氨基或 $-C(O)N(R^8)_2$ 。

[0120] 在上式的一些实施方案中, R^8 独立地为 H 、 (C_1-C_3) 烷基或 (C_1-C_3) 卤代烷基。在另一个实施方案中, R^8 为 (C_1-C_3) 烷基或 (C_1-C_3) 卤代烷基。在另一个实施方案中, R^8 为 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施方案中, R^8 为 H 、甲基、乙基、正丙基或异丙基。在另一个实施方案中, R^8 为甲基或乙基。在另一个实施方案中, R^8 为 H 。在另一个实施方案中, R^8 为 H 、甲基或乙基。

[0121] 在上式的一些实施方案中, 每个 R^9 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 卤代烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1-C_3)$ 烷基或 5 至 7 元杂环烷基环, 其包含 1 至 3 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 其中所述杂环烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)H$ 或 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、并且其中所述烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基或 (C_1-C_6) 二烷基氨基。

[0122] 在另一个实施方案中, 每个 R^9 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 烷基、 $-C(O)(C_1-C_3)$ 烷基或 5 至 7 元杂环烷基环, 其包含 1 至 3 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 其中所述杂环烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)H$ 或 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、并且其中所述烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基或 (C_1-C_6) 二烷基氨基。在另一个实施方案中, 每个 R^9 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 烷基或 5 至 7 元杂环烷基环, 其包含 1 至 3 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 其中所述杂环烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)H$ 或 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、并且其中所述烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基或 (C_1-C_6) 二烷基氨基。

[0123] 在另一个实施方案中, 每个 R^9 在每次出现时独立地为 (C_1-C_3) 烷基或 5 至 7 元杂环烷基环, 其包含 1 至 3 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 其中所述杂环烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)H$ 或 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、并且其中所述烷基经一至四个取代基任选取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-OH$ 或 (C_1-C_6) 二烷基氨基。

[0124] 在上式的一些实施方案中, n 为 0、1 或 2。在另一个实施方案中, n 为 0 或 1。在另一个实施方案中, n 为 1 或 2。在另一个实施方案中, n 为 0。在另一个实施方案中, n 为 1。在另一个实施方案中, n 为 2。

[0125] 在上式的一些实施方案中, p 为 0、1 或 2。在另一个实施方案中, p 为 0 或 1。在另一个实施方案中, p 为 1 或 2。在另一个实施方案中, p 为 0。在另一个实施方案中, p 为 1。在另一个实施方案中, p 为 2。

[0126] 在上式的一些实施方案中, q 为 0、1 或 2。在另一个实施方案中, q 为 0 或 1。在另一个实施方案中, q 为 1 或 2。在另一个实施方案中, q 为 0。在另一个实施方案中, q 为 1。在另一个实施方案中, q 为 2。

- [0127] 在上式的一些实施方案中,L为-C(O)NR⁵-。
- [0128] 在上式的一些实施方案中,L为-NR⁵C(O)-。
- [0129] 在上式的一些实施方案中,R³为(C₁-C₆)烷基或卤素。
- [0130] 在上式的一些实施方案中,R³为甲基或F。
- [0131] 在上式的一些实施方案中,R³为甲基。
- [0132] 在上式的一些实施方案中,R¹为H。
- [0133] 在上式的一些实施方案中,A为经一个或两个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基。
- [0134] 在上式的一些实施方案中,A为经一个或两个R⁴任选取代的6元杂芳基;
- [0135] 在上式的一些实施方案中,A为经一个或两个R⁴任选取代的苯基或吡啶基。
- [0136] 在上式的一些实施方案中,A为经一个R⁴取代的苯基或吡啶基。
- [0137] 在上式的一些实施方案中,A为经两个R⁴取代的苯基或吡啶基。
- [0138] 在上式的一些实施方案中,R⁵为H。
- [0139] 在上式的一些实施方案中,n为0。
- [0140] 在上式的一些实施方案中,n为1。
- [0141] 在上式的一些实施方案中,A为经一个R⁴取代的苯基或吡啶基并且R⁴为CF₃或环丙基。
- [0142] 在上式的一些实施方案中,A为经两个R⁴取代的苯基或吡啶基并且至少一个R⁴为CF₃。
- [0143] 在上式的一些实施方案中,n为1并且R³为甲基。
- [0144] 在上式的一些实施方案中,R¹为H。
- [0145] 在上式的一些实施方案中,一个R⁴为(C₁-C₆)卤代烷基并且另一个R⁴为CN、-(CH₂)-(C₁-C₆)二烷基氨基、-杂环烷基或-(CH₂)-杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环烷基经一个或多个任(C₁-C₃)烷基选取代。
- [0146] 在上式的一些实施方案中,一个R⁴为CF₃并且另一个R⁴为CN、-(CH₂)-(C₁-C₆)二烷基氨基、-杂环烷基或-(CH₂)-杂环烷基,其中所述杂环烷基包含4至7元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环烷基经一个或多个(C₁-C₃)烷基任选取代。
- [0147] 在上式的一些实施方案中,一个R⁴为CF₃并且另一个R⁴为CN、-(CH₂)-N(CH₃)₂、哌嗪基、-(CH₂)-哌嗪基、-(CH₂)-吗啉基或-(CH₂)-吡咯烷基,其中所述哌嗪、吗啉代或吡咯烷基经一个或多个(C₁-C₃)烷基任选取代。
- [0148] 在上式的一些实施方案中,一个R²为(C₁-C₆)烷基或-(C(R^{6b}))₂-杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,并且经一至两个(C₁-C₆)烷基取代。
- [0149] 在上式的一些实施方案中,一个R²为CH₃或杂芳基,其中所述杂芳基包含5或6元环和1至3个选自N、O和S的杂原子,并且经一至两个(C₁-C₆)烷基取代。
- [0150] 在上式的一些实施方案中,一个R²为CH₃或经一至两个(C₁-C₆)烷基取代的吡啶基。
- [0151] 在上式的一些实施方案中,R⁴为(C₁-C₆)卤代烷基。
- [0152] 在上式的一些实施方案中,R⁴为CF₃。
- [0153] 在上式的一些实施方案中,n为1,R³为甲基、R¹为H,并且R²为H;CH₃;CH₂CH₃;-(CH₂)₂N(CH₃)₂;-(CH₂)₃N(CH₃)₂; -CH₂C(O)NH(CH₃); -(CH₂)₂吗啉基;
- [0154] -(CH₂)₂OCH₃;经甲基取代的哌啶基;经4-甲基哌嗪任选取代的苯基; -CH₂-吡啶基;

环丙基;经甲基取代的三唑基;或经甲基或N-甲基哌啶基取代的咪唑基。

[0155] 在上式的一些实施方案中,n为1并且R³为甲基、R¹为经甲基任选取代的吡唑基;-
(CH₂)₂OH;- (CH₂)₂OCH₃;- (CH₂)₂N(CH₃)₂;

[0156] - (CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂;吗啉基;或经甲基或-C(O)H任选取代的哌啶基。

[0157] 在上式的一些实施方案中,n为0或1并且R³为F,R¹为经甲基任选取代的吡唑基。

[0158] 在上式的一些实施方案中,n为1,R³为甲基,R¹为NH₂并且R²为H。

[0159] 在上式的一些实施方案中,L为-C(O)NR⁵-并且A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,并且R₁为H。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,并且R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素,并且n为1。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素,并且n为1。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,并且n为0。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,n为0,并且R⁵为H。

[0160] 在上式的一些实施方案中,L为-C(O)NR⁵-并且A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,并且R₁为H。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,并且R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素,并且n为1。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素,并且n为1。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,并且n为0。在另一个实施方案中,L为-C(O)NR⁵-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,n为0,并且R⁵为H。

[0161] 在上式的一些实施方案中,L为-NR⁵C(O)-并且A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,并且R₁为H。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,并且R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素,并且n为1。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素,并且n为1。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,并且n为0。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的(C₆-C₁₀)芳基,R₁为H,n为0,并且R⁵为H。

[0162] 在上式的一些实施方案中,L为-NR⁵C(O)-并且A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个芳基R⁴任选取代的5至10元杂,并且R₁为H。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,并且R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)烷基或卤素,并且n为1。在另一个实施方案中,L为-NR⁵C(O)-,A为经一至四个R⁴任选取代的5至10元杂芳基,R₁为H,R₃为(C₁-C₆)

烷基或卤素, n 为1, 并且 R^5 为H。在另一个实施方案中, L 为 $-NR^5C(O)-$, A 为经一至四个 R^4 任选取代的5至10元杂芳基, R_1 为H, 并且 n 为0。在另一个实施方案中, L 为 $-NR^5C(O)-$, A 为经一至四个 R^4 任选取代的5至10元杂芳基, R_1 为H, n 为0, 并且 R^5 为H。

[0163] 本发明的非限制性说明性化合物包括:

[0164] 4-甲基-3-((1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-1);

[0165] 3-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-2);

[0166] 3-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-3);

[0167] 3-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-4);

[0168] 4-甲基-3-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-5);

[0169] 3-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-6);

[0170] 3-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-7);

[0171] 4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-8);

[0172] 3-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-10);

[0173] 4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-11);

[0174] 4-甲基-3-((1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-12);

[0175] 3-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-13);

[0176] 4-甲基-3-((1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-14);

[0177] 4-甲基-3-((1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-15);

[0178] 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-17);

[0179] N-(4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-18);

[0180] 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-19);

[0181] 4-甲基-3-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟

甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-20)；

[0182] 4-甲基-3-((1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-21)；

[0183] 4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(I-22)；

[0184] 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-23)；

[0185] 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-24)；

[0186] 3-((1-(1-(1-甲酰基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-25)；

[0187] 4-甲基-3-((1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-26)；

[0188] 4-甲基-3-((1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-27)；

[0189] N-(3-环丙基苯基)-4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯甲酰胺(I-28)；

[0190] 4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(I-29)；

[0191] 4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(I-30)；

[0192] 3-((1-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-31)；

[0193] 3-((1-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-32)；

[0194] 4-甲基-3-((1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-33)；

[0195] 4-甲基-3-((1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-34)；

[0196] 3-((1-(1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-35)；

[0197] N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-36)；

[0198] N-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯甲酰胺(I-37)；

[0199] N-(3-((1-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-38)；

[0200] N-(3-((1-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-39)；

[0201] N-(3-((1-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-40)；

[0202] N-(3-((1-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-41)；

[0203] N-(3-((1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-42)；

[0204] N-(3-((1-(1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-43)；

[0205] N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-44)；

[0206] N-(4-甲基-3-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-45)；

[0207] N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-46)；

[0208] N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-47)；

[0209] N-(4-甲基-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(吗啉代甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(I-48)；

[0210] N-(3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-49)；

[0211] 3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-50)；

[0212] 4-氟-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺；(I-51)；以及

[0213] N-(4-氟-3-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-52)。

[0214] 在本发明的另一个实施方案中，式(I)的化合物是对映体；在一些实施方案中，化合物是(S)-对映体。在一些实施方案中，化合物是(R)-对映体。在其他实施方案中，式(I)的化合物可以是(+)或(-)对映体。

[0215] 应理解，所有异构形式都包括在本发明内，包括其混合物。如果化合物含有双键，则取代基可以是E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基，则环烷基取代基可具有顺式或反式构型。所有互变异构形式也旨在包括在内。

[0216] 本发明的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体和前药可呈其互变异构形式(例如，作为酰胺或亚氨基醚)存在。所有此类互变异构形式在本文中被考虑作为本发明的一部分。

[0217] 本发明的化合物可以含有不对称中心或手性中心，因此以不同的立体异构形式存在。其意图是本发明化合物的所有立体异构形式及其混合物，包括外消旋混合物，构成本发明的一部分。另外，本发明包括所有几何和位置异构体。例如，如果本发明的化合物并入了双键或稠环，则顺式和反式形式两者以及混合物都包括在本发明的范围内。本文公开的每

种化合物包括符合化合物一般结构的所有对映体。化合物可以是外消旋或对映体纯形式，或就立体化学而言的任何其他形式。测定结果可以反映收集的外消旋形式、对映体纯形式或就立体化学而言的任何其他形式的数据。

[0218] 非对映体混合物可以基于其物理化学差异，通过本领域技术人员熟知的方法，例如通过色谱法和/或分级结晶，分离成它们单独的非对映体。对映体可以通过以下方式分离：通过与适当的旋光性化合物（例如，手性助剂如手性醇或Mosher酰氯）反应，将对映体混合物转化为非对映体混合物，分离非对映体并将单独的非对映体转化（例如，水解）成相应的纯对映体。而且，本发明的一些化合物可以是阻转异构体（例如经取代的联芳基）并且被认为是本发明的一部分。也可以使用手性HPLC柱分离对映体。

[0219] 本发明的化合物也可以以不同的互变异构形式存在，并且所有此类形式都包括在本发明的范围内。而且，例如，化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本发明中。

[0220] 本发明化合物的所有立体异构体（例如，几何异构体、光学异构体等）（包括化合物的盐、溶剂化物、酯和前药以及前药的盐、溶剂化物和酯的那些立体异构体），例如由于各种取代基上的不对称碳可能存在的那些立体异构体，包括对映体形式（即使在不存在不对称碳的情况下也可存在）、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式，也在本发明的范围内被考虑到，位置异构体也是如此（例如，4-吡啶基和3-吡啶基）。（例如，如果式(I)的化合物并入了双键或稠环，则顺式和反式形式两者以及混合物都包括在本发明的范围内。同样，例如，该化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式也包括在本发明中。）本发明化合物的单独立体异构体可以，例如，基本上不含其他异构体，或者可以混合，例如，作为外消旋物或与所有其他立体异构体或其他选定的立体异构体混合。本发明的手性中心可具有1974年IUPAC推荐（IUPAC 1974Recommendation）中定义的S或R构型。术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前药”等的使用旨在同样适用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋物或前药的盐、溶剂化物、酯和前药。

[0221] 式(I)的化合物可以形成盐，这些盐也在本发明的范围内。除非另有说明，否则提及本文各式的化合物应理解为包括提及其盐。

[0222] 本发明涉及作为c-Kit调节剂的化合物。在一个实施方案中，本发明的化合物是c-Kit的抑制剂。

[0223] 本发明涉及如本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，以及包含一种或多种如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的药物组合物。

[0224] 合成所述化合物的方法

[0225] 本发明的化合物可通过多种方法制备，包括标准的化学方法。在下面给出的方案中描述了合适的合成路线。

[0226] 式(I)的化合物可以通过有机合成领域中已知的方法制备，部分如以下合成方案所阐述的那样。在下面描述的方案中，很好理解，根据一般原理或化学，在必要时采用敏感或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法操作保护基团（T.W.Greene和P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, Wiley, New York 1999）。使用本领域技术人员显而易见的方法，在化合物合成的方便阶段去除这些基团。选择过程以及反应条件和它们的执行顺序与式(I)的化合物的制备一致。

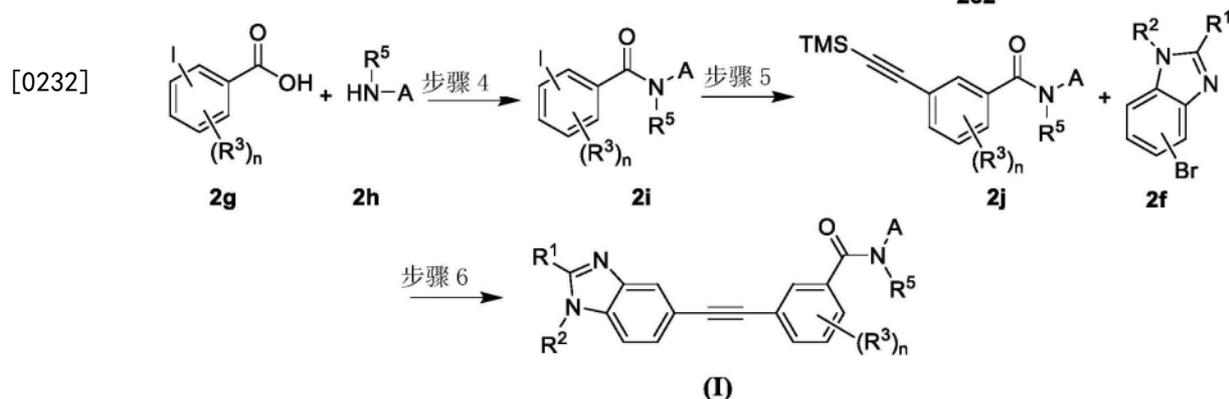
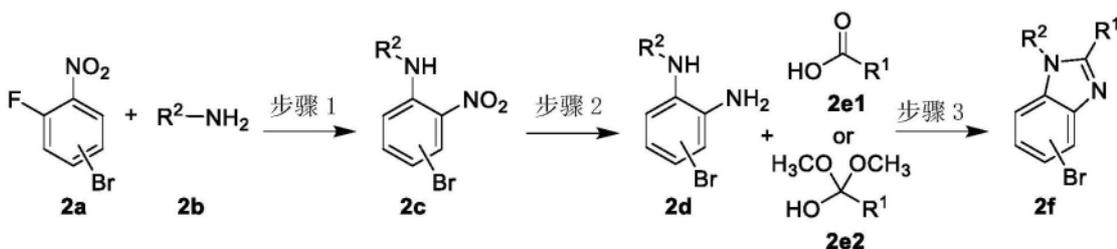
[0227] 本领域的技术人员将认识到式 (I) 的化合物中是否存在立构中心。因此,本发明包括两种可能的立体异构体(除非在合成中另有说明),并且不但包括外消旋化合物,而且包括单独的对映体和/或非对映体。当需要作为单一对映体或非对映体的化合物时,可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或原材料的拆分可受到本领域已知的任何合适的方法影响。参见,例如,E.L.Eliel、S.H.Wilen和L.N.Mander的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-Interscience,1994)。

[0228] 本文所述的化合物可以由商购原材料制备或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

[0229] 化合物的制备

[0230] 本发明的化合物可以用有机合成领域中技术人员熟知的许多方法制备。举例来说,本发明的化合物可以使用下述方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法,或本领域技术人员所理解的其变型方法来合成。优选的方法包括但不限于下面描述的那些方法。原材料可以商购或通过所报道的文献中的已知方法或如图所示进行制备。本发明化合物可以按照通用方案1和2中概述的步骤合成,所述步骤包括中间体2a-2j和3a-2c的组装。原材料可以商购或通过所报道的文献中的已知方法或如图所示进行制备。

[0231] 通用方案1



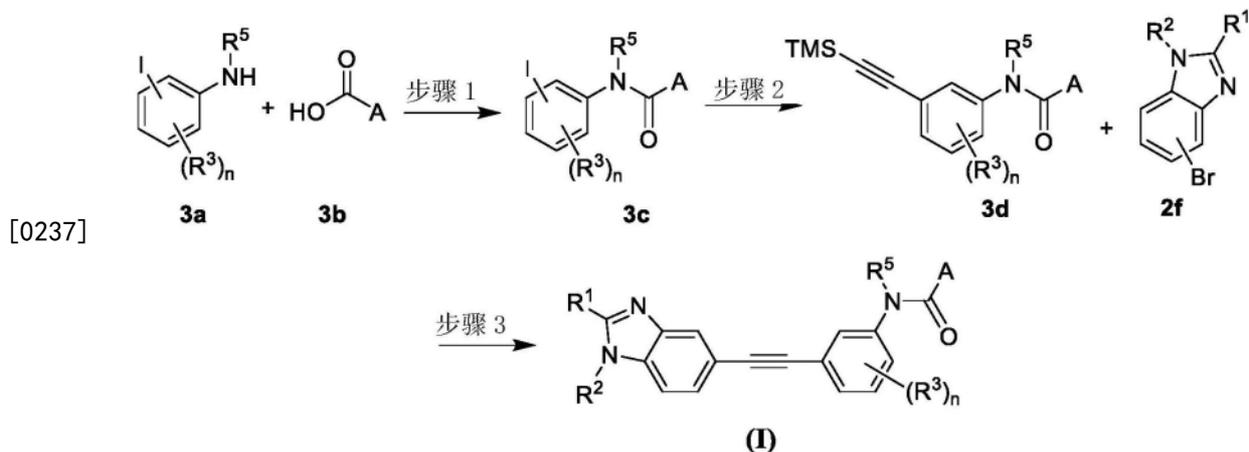
[0233] 其中L为-C(O)NR⁵-

[0234] 其中A、R¹-R³、R⁵以及n如式(I)中所定义。

[0235] 以上在通用方案1中概述了通过使用中间体2a-2j制备其中L为-C(O)NR⁵-的式(I)的目标化合物的一般方式。在碱(即碳酸钾(K₂CO₃)或碳酸钠(Na₂CO₃))和溶剂(即乙腈(ACN))存在下,在升高的温度下亲核加成胺2b至2a,得到中间体2c。任选在升高的温度下,在金属(即锌)、氯化铵(NH₄Cl)和溶剂(即丙酮/水)存在下还原中间体2c,得到中间体2d。中间体2d与2e2任选地在溶剂(即异丙醇)中任选在升高的温度下环化,得到中间体2f。或者,中间体2f可以在一个步骤中使用金属(即铁),氯化铵(NH₄Cl)和溶剂(即异丙醇)在升高的温度下从中间体2c和2e1获得。中间体2i以如下方式获得:任选在溶剂存在下用亚硫酸酐氯处

理中间体2g以形成酰氯,然后使用碱(即N,N-二异丙基乙胺(i-Pr₂NEt))和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)并且任选地在溶剂(即二氯甲烷(CH₂Cl₂))中,以形成的酰氯对胺2h进行酰化。在四(三苯基膦)钯(0)(Pd(PPh₃)₄)、碘化铜、碱(即i-Pr₂NEt)存在下,任选地在溶剂(即ACN)中,使炔烃2j与溴化物2f任选地在升高的温度下偶联,从而提供所需的式(I)化合物,其中L是-C(O)NR⁵-。

[0236] 通用方案2



[0238] 其中L为-NR⁵C(O)-

[0239] 其中A、R¹-R³、R⁵以及n如式(I)中所定义。

[0240] 以上在通用方案2中概述了通过使用中间体2e和3a-3d制备其中L为-NR⁵C(O)-的式(I)的目标化合物的一般方式。中间体3c以如下方式获得:任选在溶剂存在下用亚硫酰氯处理中间体3b以形成酰氯,然后使用碱(即N,N-二异丙基乙胺(i-Pr₂NEt))和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)并且任选地在溶剂(即二氯甲烷(CH₂Cl₂))中,以形成的酰氯对胺3b进行酰化。在四(三苯基膦)钯(0)(Pd(PPh₃)₄)、碘化铜、碱(即i-Pr₂NEt)存在下,任选地在溶剂(即ACN)中,使炔烃3d与溴化物2f任选地在升高的温度下偶联,从而提供所需的式(I)化合物,其中L是-NR⁵C(O)-。

[0241] 式(I)的化合物可以作为对映体或非对映体立体异构体存在。可以使用对映体纯的手性砌块(chiral building block)制备对映体纯的式(I)化合物。或者,可以对最终化合物的外消旋混合物或高级中间体的外消旋混合物进行如下文所述的手性纯化,以递送所需的对映体纯的中间体或最终化合物。在将高级中间体纯化为其单独的对映体的情况下,可以分别携带每种单独的对映体以递送最终对映体纯的式(I)化合物。

[0242] 应当理解,在以上所示的描述和公式中,除非另有说明,否则各种基团R¹-R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R⁷-R⁹、L、A、n、p和q以及其他变量如以上所定义。此外,对于合成目的,通用方案1和2的化合物仅仅是具有选定基团的代表,以说明如本文所定义的式(I)化合物的一般合成方法。

[0243] 使用所公开的化合物的方法

[0244] 本发明的另一方面涉及治疗与调节c-Kit相关的疾病或病症的方法。该方法包括向需要治疗与调节c-Kit相关的疾病或病症的患者施用有效量的组合物和式(I)的化合物。

[0245] 本发明的另一方面涉及预防与调节c-Kit相关的疾病或病症的方法。该方法包括向需要治疗与调节c-Kit相关的疾病或病症的患者施用有效量的组合物和式(I)的化合物。

[0246] 本发明的另一方面涉及治疗c-Kit介导的疾病或病症的方法。该方法包括向需要

治疗与调节c-Kit相关的疾病或病症的患者施用有效量的组合物和式(I)的化合物。

[0247] 本发明的另一方面涉及预防c-Kit介导的疾病或病症的方法。该方法包括向需要治疗与调节c-Kit相关的疾病或病症的患者施用有效量的组合物和式(I)的化合物。

[0248] 另一方面,本发明涉及抑制c-Kit的方法。该方法涉及向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0249] 本发明的另一方面涉及治疗患者中与抑制c-Kit相关的疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。在一个实施方案中,所述疾病或病症选自癌症和细胞增殖性病症、多发性硬化、哮喘、肥大细胞增多症、炎症病症、过敏反应、纤维变性病症和代谢病症。

[0250] 本发明的另一方面涉及预防患者中与抑制c-Kit相关的疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0251] 本发明还涉及c-Kit抑制剂制备用于治疗、预防、抑制或消除由c-Kit介导的疾病或病症的药物的用途,其中所述药物包含式(I)的化合物。

[0252] 另一方面,本发明涉及生产用于治疗、预防、抑制或消除由c-Kit介导的疾病或病症的药物的方法,其中所述药物包含式(I)的化合物。

[0253] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物,其用于生产治疗与抑制c-Kit相关的疾病或病症的药物。

[0254] 另一方面,本发明涉及式(I)的化合物用于治疗与抑制c-Kit相关的疾病或病症的用途。

[0255] 另一方面,本发明涉及式(I)的化合物用于预防与抑制c-Kit相关的疾病或病症的用途。

[0256] 在上述方法的一些实施方案中,所述疾病或病症选自癌症、转移性疾病、炎症和自身免疫性发病机理。

[0257] 在上述方法的一些实施方案中,所述疾病或病症选自细胞增殖性病症、纤维变性病症和代谢病症。

[0258] 在上述方法的一个实施方案中,所述疾病或病症是多发性硬化。

[0259] 在上述方法的一个实施方案中,所述疾病或病症是哮喘。在上述方法的另一个实施方案中,所述疾病或病症是肥大细胞增多症。

[0260] 在上述方法的一个实施方案中,所述疾病或病症是过敏反应。

[0261] 在上述方法的一个实施方案中,所述疾病或病症是炎症性关节炎。

[0262] 本发明的另一方面涉及治疗癌症的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0263] 在一些实施方案中,癌症选自脂肪肉瘤、神经母细胞瘤、成胶质细胞瘤、膀胱癌、肾上腺皮质癌、多发性骨髓瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌、口咽癌、阴茎癌、肛门癌、甲状腺癌、阴道癌、胃癌、直肠癌、甲状腺癌、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)和弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0264] 在一些实施方案中,所述癌症选自白血病、肥大细胞瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、胃肠道癌、中枢神经系统癌、女性生殖道癌、神经外胚层起源的肉瘤和与神经纤维瘤病相关的施旺细胞瘤。

[0265] 在一些实施方案中,所述癌症选自小细胞肺癌、急性骨髓性白血病(AML)、胸腺癌、硬纤维瘤、神经母细胞瘤、恶性黑素瘤、结直肠癌、系统性肥大细胞增多症(SM)和胃肠道间质瘤(GIST)。

[0266] 本发明的另一方面涉及诱导细胞周期停滞、肿瘤细胞凋亡和/或增强的肿瘤特异性T细胞免疫的方法。该方法包括使细胞与有效量的式(I)化合物接触。

[0267] 在一个实施方案中,本发明涉及c-Kit抑制剂制备用于治疗、预防、抑制或消除与癌症和转移性疾病相关的疾病或病症的药物的用途。

[0268] 在一些实施方案中,施用式(I)的化合物或包含本发明化合物和药学上可接受的载体的药物组合物诱导细胞周期或细胞活力的变化。

[0269] 本发明的另一方面涉及治疗炎症的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0270] 本发明的另一方面涉及治疗自身免疫性发病机理的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0271] 本发明的另一方面涉及药物组合物,其包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0272] 在一个实施方案中,提供了治疗与调节c-Kit相关的疾病或病症的方法,所述疾病或病症包括癌症和细胞增殖性病症、多发性硬化、哮喘、炎性病症、过敏反应、纤维变性病症和代谢病症,所述方法包括向患有至少一种所述疾病或病症的患者施用式(I)的化合物。

[0273] 在一个实施方案中,提供了治疗与调节c-Kit相关的疾病或病症的方法,所述疾病或病症包括癌症和转移性疾病,所述方法包括向患有至少一种所述疾病或病症的患者施用式(I)的化合物。

[0274] 抑制c-Kit的本发明化合物或组合物的一种治疗用途是为患有癌症和细胞增殖性病症、多发性硬化、哮喘、炎性病症、过敏反应、纤维变性病症和代谢病症的患者或受试者提供治疗。

[0275] 抑制c-Kit的本发明的化合物或组合物的另一种治疗用途是为患有癌症和转移性疾病的患者或受试者提供治疗。

[0276] 本发明公开的化合物可以有效量施用,以治疗或预防病症和/或预防病症在受试者中的发展。

[0277] 公开的化合物的施用可以通过治疗剂的任何施用模式实现。这些模式包括全身或局部施用,例如口服、鼻腔、肠胃外、透皮、皮下、阴道、口腔、直肠或局部施用模式。

[0278] 根据预期施用模式,所公开的组合物可以是固体、半固体或液体剂型,例如注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊、酞剂、酞剂、乳剂、糖浆剂、粉剂、液体、悬浮液等,有时呈单位剂量并与常规药学实践一致。同样,所公开的组合物也可以静脉内(推注和输注)、腹膜内、皮下或肌内形式施用,并且全部使用药学领域技术人员熟知的形式。

[0279] 示例性药物组合物是片剂和明胶胶囊,其包含本发明的化合物和药学上可接受的载体,如a) 稀释剂,例如净化水、甘油三酯油(如氢化或部分氢化的植物油或其混合物、玉米油、橄榄油、向日葵油、红花油、鱼油(如EPA或DHA),或其酯或甘油三酯或其混合物)、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素、钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸

镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇；对于片剂而言还包含；c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖类如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶（如阿拉伯树胶、黄耆胶或海藻酸钠）、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮（如果需要）；d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、藻酸或其钠盐，或泡腾混合物；e) 吸收剂、着色剂、食用香料和甜味剂；f) 乳化剂或分散剂，如吐温80、Labrasol、HPMC、DOSS、己酰909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其他可接受的乳化剂；和/或g) 增强化合物如环糊精、羟丙基-环糊精、PEG400、PEG200的吸收的药剂。

[0280] 液体，特别是可注射的组合物，可以例如通过溶解、分散等制备。例如，将公开的化合物溶解在药学上可接受的溶剂（例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等）中或与之混合，从而形成可注射的等渗溶液或悬浮液。蛋白如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白可用于溶解所公开的化合物。

[0281] 所公开的化合物也可以配制成栓剂，其可以由脂肪乳剂或悬浮液；使用聚亚烷基二醇如丙二醇作为载体制备。

[0282] 所公开的化合物还可以以脂质体递送系统的形式施用，如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由多种含有胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱的磷脂形成。在一些实施方案中，脂质组分的薄膜用药物水溶液水合成包封药物的形式脂质层，如美国专利第5,262,564号所述，其据此通过引用整体并入。

[0283] 所公开的化合物也可以通过使用单克隆抗体作为与所公开的化合物偶联的单独载体来递送。所公开的化合物还可以与作为可靶向的药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，所公开的化合物可以与一类可用于实现药物控释的可生物降解的聚合物偶联，所述聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。在一个实施方案中，所公开的化合物不与聚合物，例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯共价结合。

[0284] 肠胃外注射剂施用通常用于皮下、肌肉内或静脉内注射和输注。注射剂可以制备成常规形式，液体溶液或悬浮液或适于在注射前溶于液体中的固体形式。

[0285] 本发明的另一方面涉及药物组合物，其包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0286] 组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备，并且本发明的药物组合物按重量或体积计可含有约0.1%至约99%，约5%至约90%，或约1%至约20%的公开化合物。

[0287] 利用所公开的化合物的给药方案根据多种因素选择，包括患者的类型、物种、年龄、重量、性别和体格状况；待治疗病状的严重程度；施用途径；患者的肾功能或肝功能；和采用的特定公开化合物。本领域中普通技术的医师或兽医可以容易地确定和开出预防、抵抗或阻止病状进展所需的药物有效量。

[0288] 当用于指定效果时，所公开的化合物的有效剂量，根据治疗病状所需，范围为约0.5mg至约5000mg公开化合物。供体内或体外使用的组合物可含有约0.5、5、20、50、75、100、

150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg的公开化合物,或者,在剂量列表中的一个量到另一个量的范围内。在一个实施方案中,所述组合是可以有刻痕的片剂形式。

[0289] 实施例

[0290] 通过以下实施例和合成方案进一步说明本发明,这些实施例和合成方案不应解释为将本发明的范围或精神限于本文所述的具体程序。应理解,提供实施例是为了说明某些实施方案,因此不旨在限制本公开的范围。应进一步理解,在不脱离本公开的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可以采用本领域技术人员可以提出的各种其他实施方案、修改及其等同案进行求解。

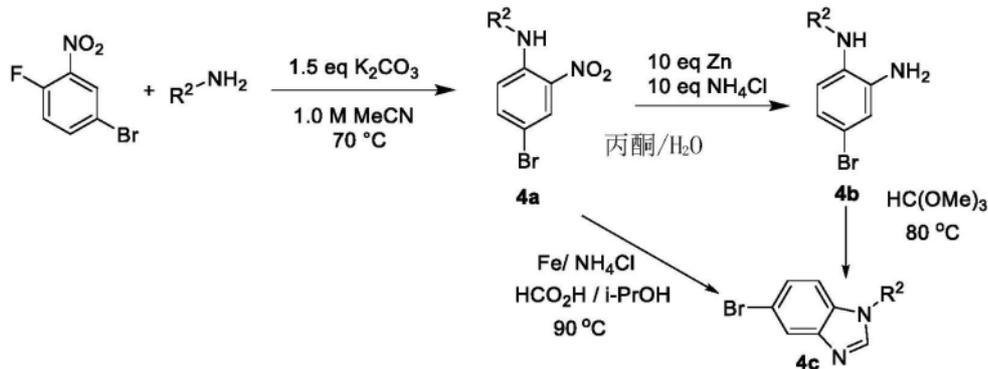
[0291] 分析方法、材料和仪器

[0292] 除非另有说明,否则原样使用从商业供应商处收到的试剂和溶剂。质子核磁共振(NMR)光谱在Bruker光谱仪上以400MHz获得。光谱以ppm(δ)给出并且偶合常数J以赫兹报告。使用四甲基硅烷(TMS)作为内标。使用Waters ZQ单四极杆质谱仪(离子阱电喷雾电离(ESI))收集质谱。使用具有Acquity光二极管阵列检测器、Acquity蒸发光散射检测器(ELSD)和Waters ZQ质谱仪的Waters Acquity i-class超高效液相色谱(UPLC)系统测量纯度和低分辨率质谱数据。使用Waters MassLynx 4.1软件获取数据,并且通过UV波长220nm、蒸发光散射检测(ELSD)和电喷雾阳离子(ESI)表征纯度。(柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1x 50mm;流速0.6mL/分钟;溶剂A(95/5/0.1%:10mM甲酸铵/乙腈/甲酸)、溶剂B(95/5/0.09%:乙腈/水/甲酸);梯度:从0至2分钟为5-100% B,保持100% B至2.2分钟并且2.21分钟时为5% B。

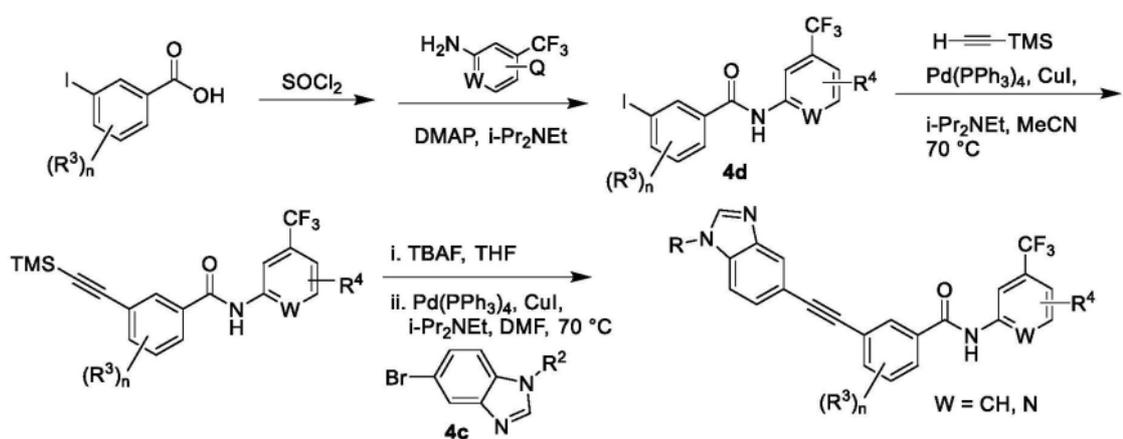
[0293] 以下实施例和本文别处使用的缩写为:

[0294]	ACN	乙腈
[0295]	br	宽
[0296]	DCM	二氯甲烷
[0297]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0298]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0299]	DMSO	二甲基亚砷
[0300]	EI	电子电离
[0301]	ESI	电喷雾电离
[0302]	Et ₂ O	二乙醚
[0303]	EtOAc	乙酸乙酯
[0304]	GCMS	色谱法-质谱法
[0305]	h	小时
[0306]	HPLC	高效液相色谱法
[0307]	LCMS	液相色谱法-质谱法
[0308]	m	多重峰
[0309]	MeCN	乙腈
[0310]	MeOH	甲醇
[0311]	MHz	兆赫
[0312]	min	分钟

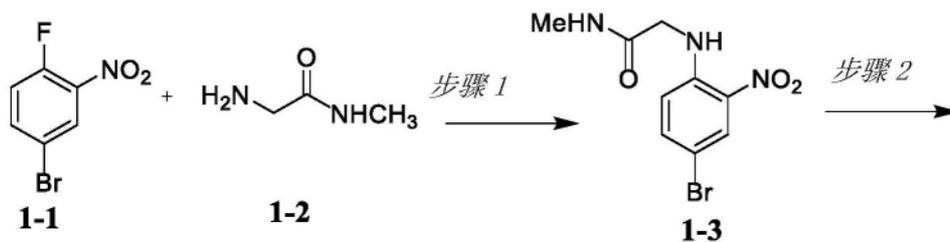
- [0313] NMR 核磁共振
 [0314] Pd(PPh₃)₄ (三苯基膦) 钯(0)
 [0315] ppm 百万分之
 [0316] PSI 磅/每平方英寸
 [0317] s 单峰
 [0318] TBAF 四-正丁基氟化铵
 [0319] v 体积
 [0320] wt 重量
 [0321] 合成式(I)化合物的一般方法A



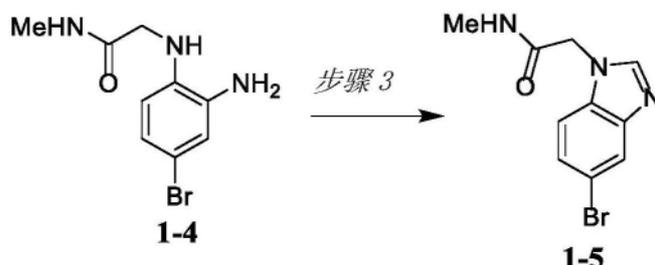
[0322]



[0323] 实施例1:2-(5-溴-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺(中间体1-5)



[0324]



[0325] 步骤1 2-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)-N-甲基乙酰胺(1-3)

[0326] 向4-溴-1-氟-2-硝基苯(1-1, 1.10g, 4.55mmol)在43mL MeCN中的溶液中添加2-氨基-N-甲基乙酰胺(1-2, 500mg, 5.69mmol)。将混合物在45℃下搅拌16小时。将所得沉淀物收集在布氏漏斗中,用DCM(3×10mL)冲洗,然后用Et₂O(3×10mL)冲洗,得到呈亮橙色蓬松粉末的化合物2-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)-N-甲基乙酰胺2-3。

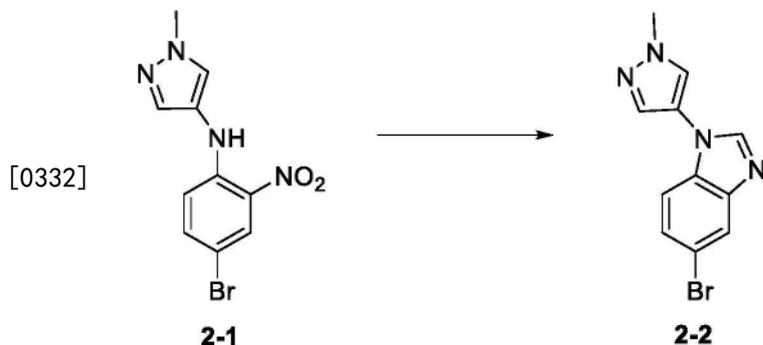
[0327] 步骤2.2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)-N-甲基乙酰胺(1-4)

[0328] 将2-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)-N-甲基乙酰胺(1-3, 932mg, 3.23mmol)和锌(0)(1.68g, 25.84mmol)在丙酮中的混合物搅拌约1分钟,添加预混合的NH₄Cl(2.57g, 48.45mmol)的水溶液,将得到的混合物在室温下搅拌1小时,得到无色溶液,然后真空浓缩。将粗残余物用DCM(3×100mL)萃取,并将合并的有机层用硫酸钠干燥,通过硅藻土过滤,并真空浓缩,得到化合物2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)-N-甲基乙酰胺1-4。

[0329] 步骤3.2-(5-溴-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺(1-5)

[0330] 合并2-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)-N-甲基乙酰胺(1-4, 300mg, 1.16mmol)和原甲酸三甲酯(12mL)并在80℃、氩气氛下搅拌24小时。将所得混合物真空浓缩,得到棕色固体。将固体用Et₂O(3×10mL)洗涤,得到呈棕色粉末的化合物2-(5-溴-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺1-5。

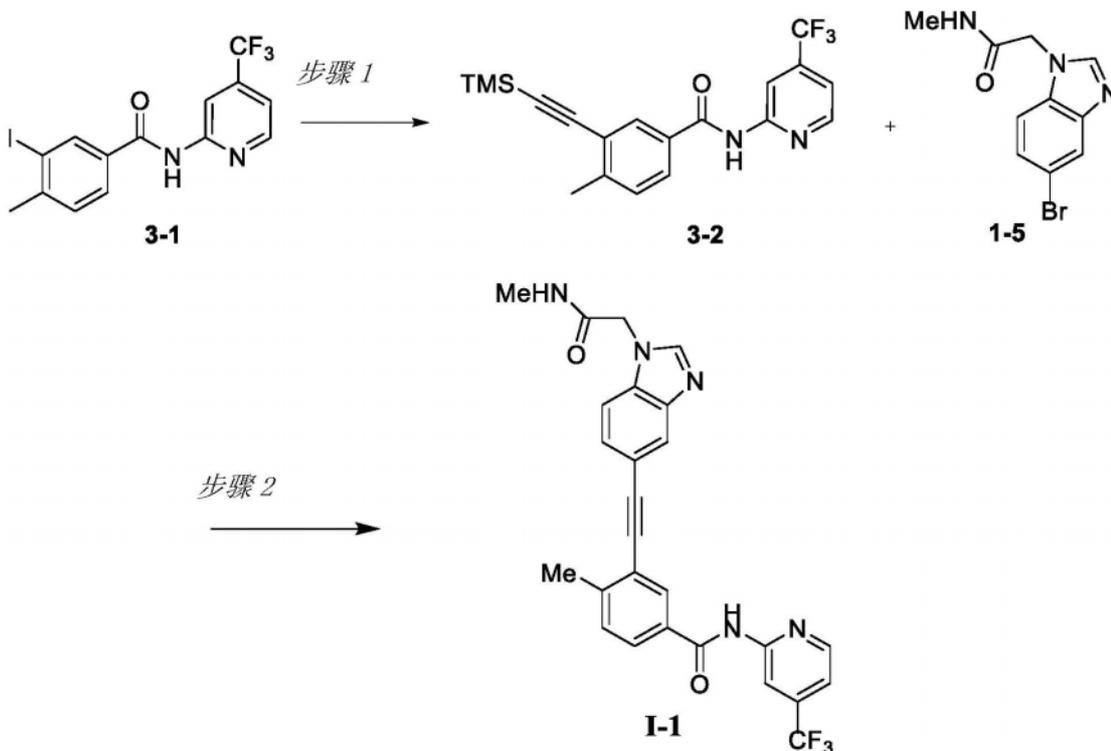
[0331] 实施例2:5-溴-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(中间体2-2)



[0333] 将N-(4-溴-2-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺(2-1, 6.85g, 23.14mmol)与铁(Fe)(12.9g, 231.14mmol)、氯化铵(12.9g, 231.14mmol)、20mL甲酸(HCOOH)和20mL异丙醇合

并。将混合物在90℃下搅拌16小时。将固体通过硅藻土过滤，并将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法纯化粗残余物，用0至15%MeOH/EtOAc洗脱，得到5.1g呈灰色固体的5-溴-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2。

[0334] 实施例3:4-甲基-3-((1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-1)



[0335]

[0336] 步骤1.4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酰胺(3-2)

[0337] 将3-碘-4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(3-1, 5g, 12.3mmol)与Pd(PPh₃)₄(430mg, 0.37mmol)和CuI(120mg, 0.63mmol)在schlenk烧瓶中合并。通过抽空将烧瓶置于惰性气氛下，并用N₂回填schlenk烧瓶。然后添加DIPEA(4.3mL, 24.6mmol)、乙炔基三甲基硅烷(3.5mL, 24.6mmol)和25mL MeCN。然后将所得混合物在85℃下搅拌3小时，冷却至室温并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法用0至10%EtOAc/庚烷纯化粗残余物，得到4.47g呈棕色固体的4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酰胺3-2。

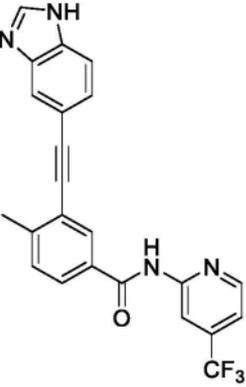
[0338] 步骤2.4-甲基-3-((1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(I-1)

[0339] 将4-甲基-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酰胺(3-2, 150mg, 0.40mmol)添加到TBAF溶液(0.42mL, 在微波小瓶中的2mL THF中0.40mmol)，并将得到的棕色溶液在室温下搅拌10分钟。使用氮气流浓缩反应混合物，得到油状物。将2-(5-溴-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺(1-5, 71mg, 0.27mmol)、Pd(PPh₃)₄(9mg, 0.0078mmol)、1mL iPr₂NH和4mL DMF添加到小瓶中并将混合物搅拌1分钟。添加CuI(3mg, 0.016mmol)，用氩气吹扫小瓶，然后在微波炉中加热至100℃，保持45分钟。冷{PROSE-22003-CNDIV/01672319_1} 33

[0340] 却至室温后,将反应混合物真空浓缩,经硅胶快速柱色谱纯化(用0%至15%MeOH/EtOAc洗脱),得到呈棕色粉末的标题化合物(I-1)。产率71%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ:11.31 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16-8.30 (m, 3H), 7.96 (dd, *J*=7.9, 2.0Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=0.6Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.66 (d, *J*=4.5Hz, 3H), 2.59 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*:492.1 [M+H]⁺。

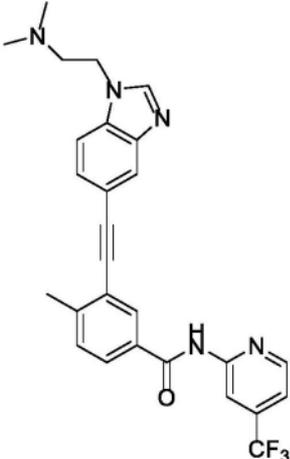
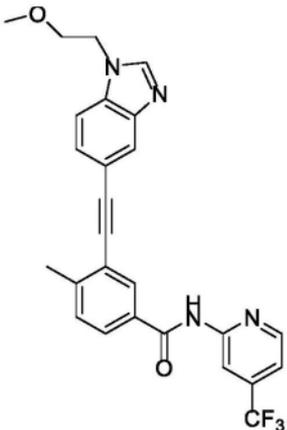
[0341] 表1中的下列化合物以与实施例3类似的方式制备。溴化物中间体4c购自商业来源,或如实施例1或2中所述合成。中间体4d或其反式酰胺类似物通过标准酰胺形成方法制备,如J.Med.Chem.2009,52,4743和J.Med.Chem.2010,53,4701中所述。对于化合物I-26,所用的起始苯胺是4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯A,如下所示。对于化合物I-35和化合物I-43,所用的起始苯胺是下文所示的1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-4-胺B。

[0342] 表1:

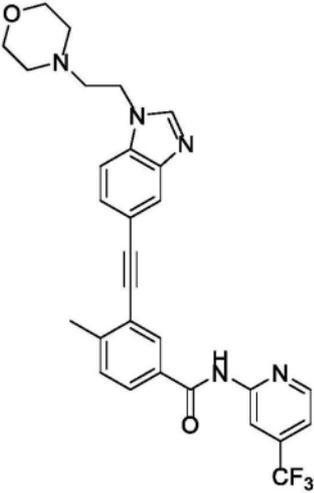
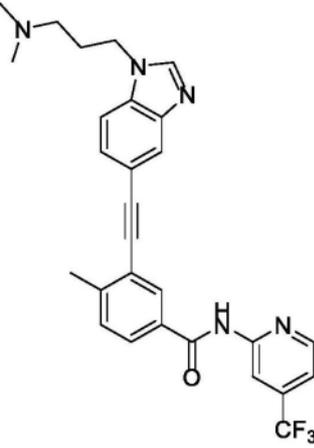
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺
I-2			421.1
I-3		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.9	492.2

[0343]

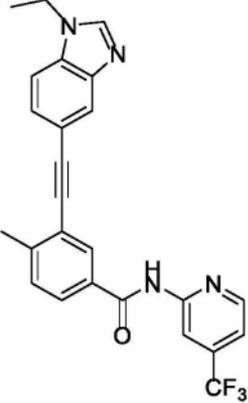
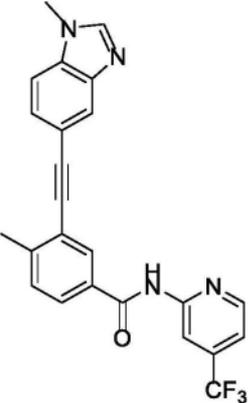
[0344]

化合物 编号	化合物结构	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] $^+$
		Hz, 1H), 7.43-7.59 (m, 3H), 4.37 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)	
I-4		(DMSO- d_6): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)	479.1

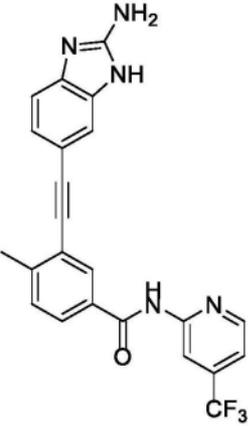
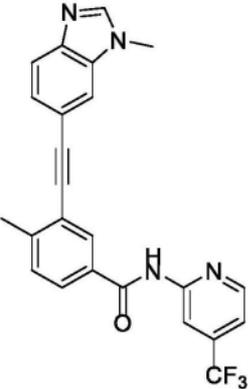
[0345]

化合物 编号	化合物结构	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-5		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.47-3.61 (m, 4H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41-2.48 (m, 4H)	534.2
I-6		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 3H), 4.31 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 8H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H)	506.2

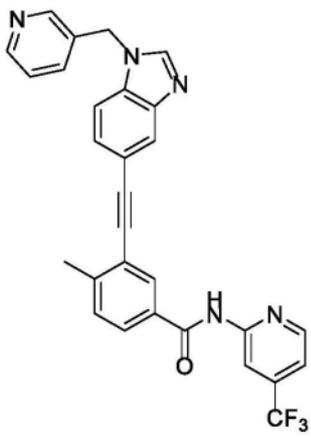
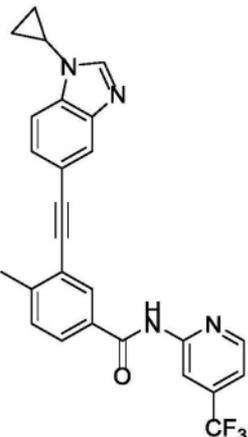
[0346]

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-7		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)	449.1
I-8		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.87-8.01 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)	435.1

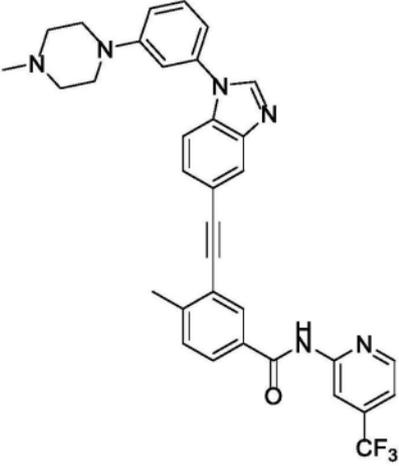
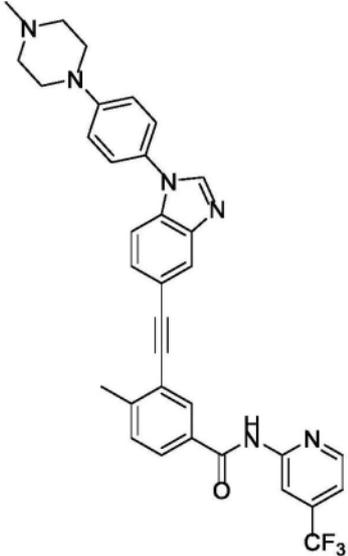
[0347]

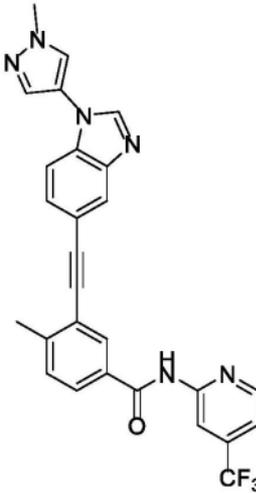
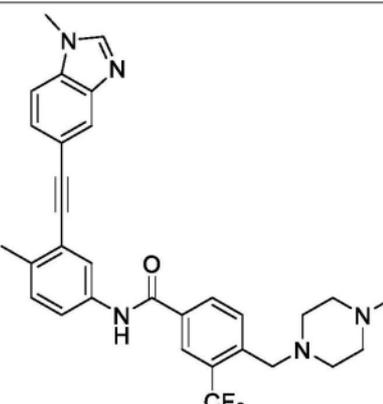
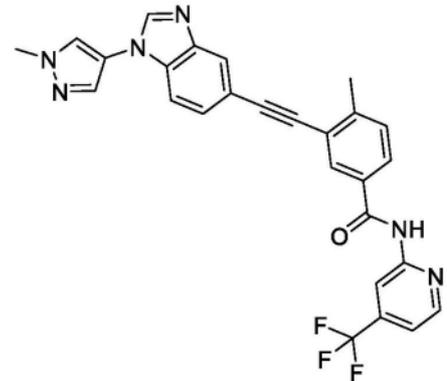
化合物 编号	化合物结构	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-10		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.28 (s, 1H), 10.92 (br. s., 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.40 (br. s., 2H), 2.55 (s, 3H)	
I-11		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.32 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21-8.36 (m, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)	

[0348]

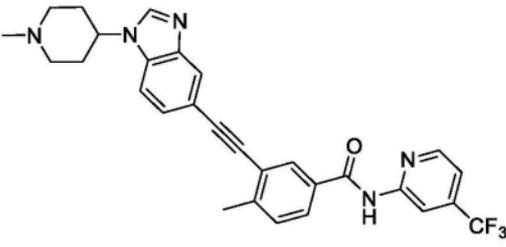
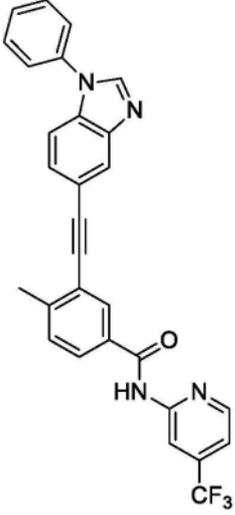
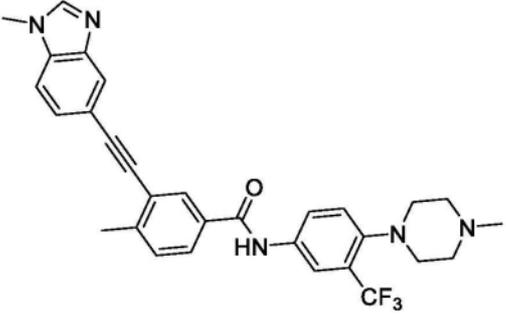
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-12		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.30 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 8.47-8.60 (m, 3H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.87-8.03 (m, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)	
I-13		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.45-7.59 (m, 3H), 3.56 (dt, <i>J</i> = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.03-1.17 (m, 4H)	

[0349]

化合物 编号	化合物结构	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-14		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.32 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.61 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 3.37-3.55 (m, 2H), 2.81-3.21 (m, 4H), 2.60 (m, 5H)	595.2
I-15		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.93-8.05 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 6H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)	595.2

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-17		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (br. s., 2H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)	491.2
[0350] I-18		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 19.6, 1.9 Hz, 2H), 8.06-8.13 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.64-7.77 (m, 2H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (br. s., 4H)	546.2
I-19		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 3H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)	501.1
I-20		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.73 (d, <i>J</i> = 4.3	518.5

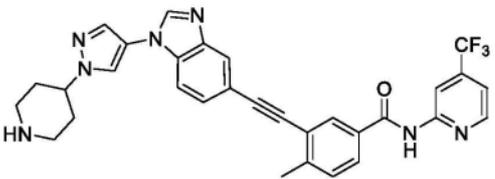
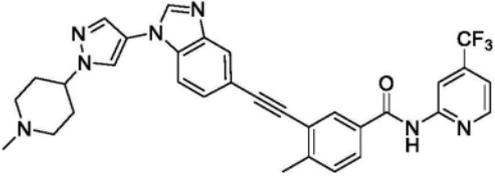
[0351]

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
		Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.03-8.12 (m, 3H), 7.83 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.28 (s, 4H), 3.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16-2.31 (m, 6H), 1.62 (br. s., 7H)	
I-21		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.68-8.76 (m, 2H), 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51-7.66 (m, 7H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 5H), 2.67 (s, 3H), 1.59 (br. s., 3H)	497.4
I-22			532.2

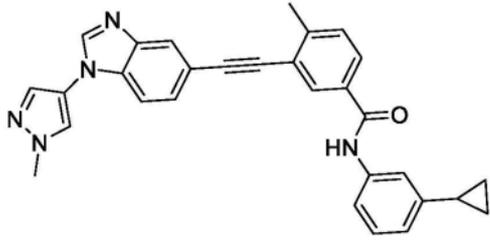
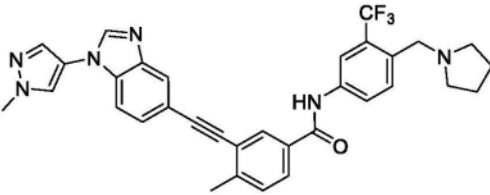
[0352]

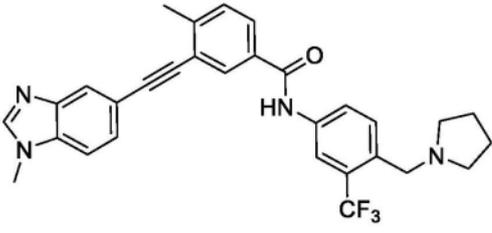
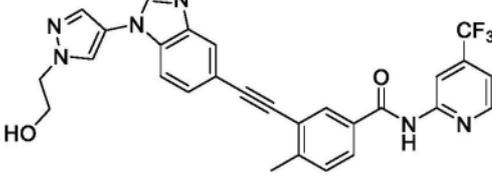
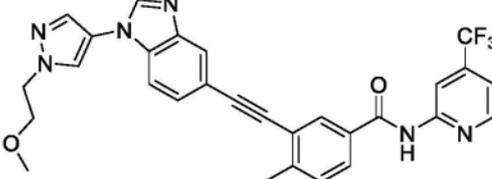
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-23		(氯仿- <i>d</i>): δ : 8.80 (s, 1H), 8.70 (dt, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.47 (dt, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 – 7.98 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J = 5.1, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)	501.1
I-24		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.31 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.54 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 16.2, 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)	502.1
I-25		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 4H), 7.87 – 7.71 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 5.2,$	598.2

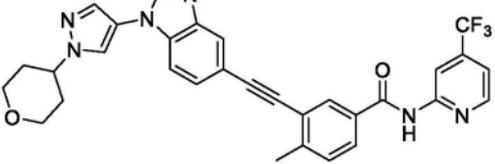
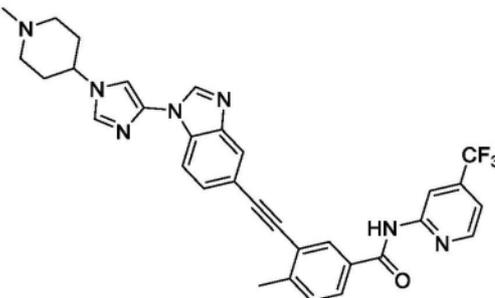
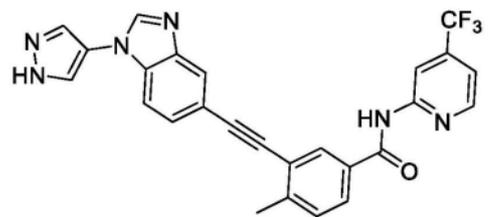
[0353]

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
		1.5 Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.49 (tt, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 2.90 (ddd, $J = 13.6, 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.34 (dd, $J = 27.1, 12.7$ Hz, 2H), 2.03 (dq, $J = 18.7, 12.0, 4.7$ Hz, 2H)	
I-26		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (p, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 – 7.95 (m, 3H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 4.31 (tt, $J = 11.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.95 – 2.73 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.98 (td, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H), 1.70 (s, 1H)	570.4
I-27		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.64-8.82 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 5.14$ Hz, 1H), 7.98-8.15 (m, 3H), 7.69-7.87 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 1.38, 8.41$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J =$	584.4

[0354]

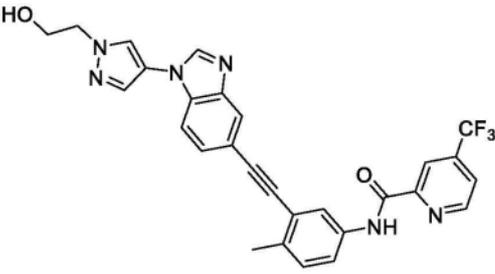
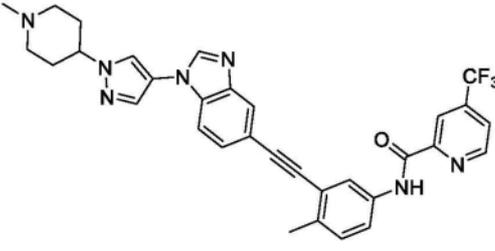
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
		7.53 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 4.06-4.34 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.08-2.30 (m, 6H)	
I-28		(甲醇- <i>d</i> ₄): δ 9.12 (s, 1H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 1.3, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 3.4, 1.1 Hz, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.94 (tt, <i>J</i> = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.05 – 0.94 (m, 2H), 0.76 – 0.65 (m, 2H)	472.1
I-29		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 3H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.3, 0.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.63 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 4H)	583.2

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-30		(氯仿-d): δ 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 21.7$ Hz, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.58 (s, 3H)	517.2
[0355] I-31		(氯仿-d): δ 8.73 – 8.66 (m, 2H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 3H), 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)	531.3
I-32		(氯仿-d): δ 8.75 – 8.67 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 7.86 – 7.74 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)	545.3

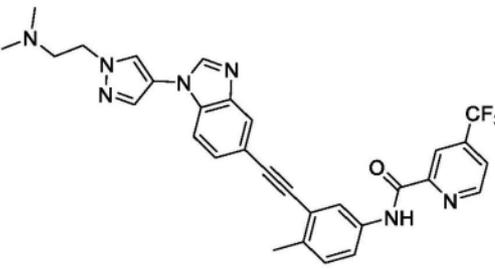
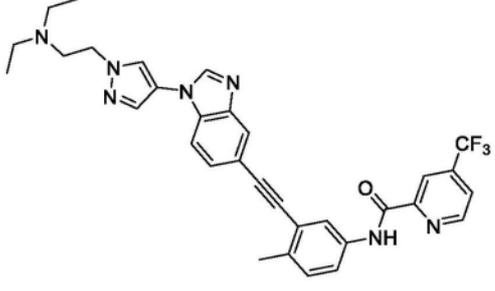
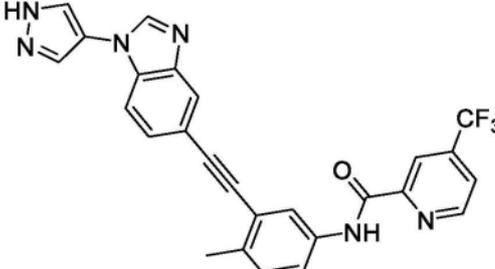
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-33		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (dt, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.47 (dt, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 3H), 7.84 – 7.69 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 4.52 – 4.33 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.59 (td, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.28 – 2.07 (m, 4H)	571.4
[0356] I-34		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 – 1.93 (m, 6H)	584.5
I-35		(氯仿- <i>d</i>): δ 11.52 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 4H), 7.89 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H),	487.1

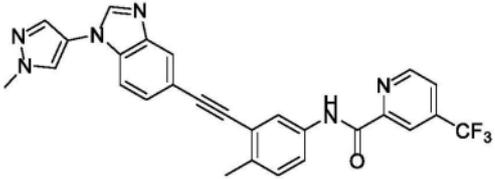
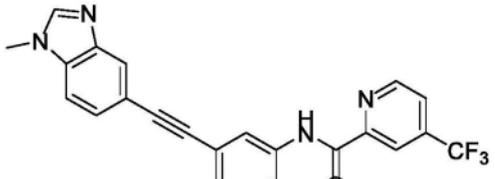
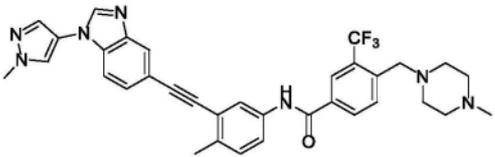
[0357]

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
		7.43 – 7.26 (m, 5H), 2.63 (s, 3H)	
I-36		(氯仿- <i>d</i>): δ 9.88 (s, 1H), 8.82 (dt, $J = 5.0, 0.7$ Hz, 1H), 8.54 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)	502.4
I-37		(氯仿- <i>d</i>): δ 8.35 (s, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 2H), 8.05 – 7.98 (m, 3H), 7.87 – 7.67 (m, 4H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)	525.3
I-38		(氯仿- <i>d</i>) δ 9.91 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 3H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 5.5, 4.6$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J = 5.5, 4.6$	545.2

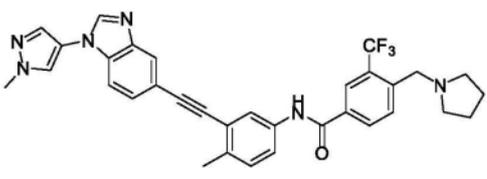
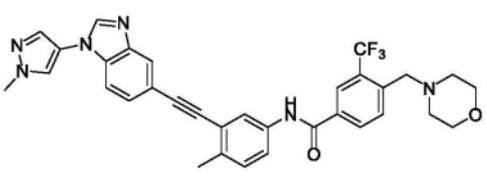
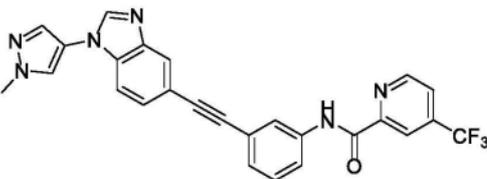
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
		Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)	
I-39		(氯仿- <i>d</i>): δ 9.81 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.96 – 7.82 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.95 (s, 1H)	531.2
I-40		(氯仿- <i>d</i>): δ 9.91 (s, 1H), 8.84 (dt, $J = 5.0, 0.7$ Hz, 1H), 8.57 (dt, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 4H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (dd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.27 – 2.07 (m, 3H)	584.5

[0358]

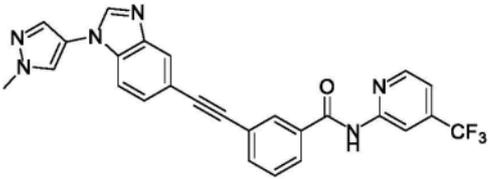
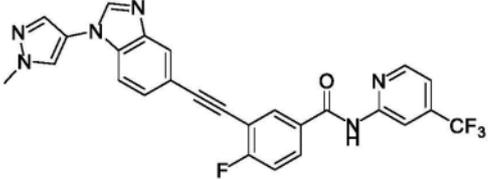
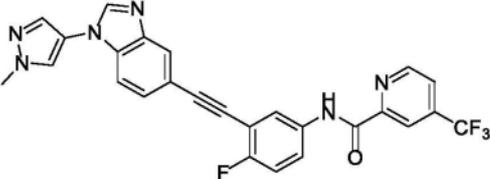
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-41		(氯仿- <i>d</i>): δ 9.72 (s, 1H), 8.65 (dt, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.38 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.40 – 7.25 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.18 – 7.01 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (s, 6H).	558.2
[0359] I-42		(氯仿- <i>d</i>): δ 9.72 (s, 1H), 8.64 (dt, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.37 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 4.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 7H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 5H).	586.2
I-43		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.34 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.05 (dt, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 – 8.33 (m, 2H), 8.18 – 8.06 (m, 2H), 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H),	487.1

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
		7.64 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)	
I-44		(氯仿- <i>d</i>): δ 9.91 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 8.56-8.59 (m, 1H), 8.09 (br, 2H), 7.94 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.69-7.80 (m, 4H), 7.48-7.61 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)	501.1
I-45		(氯仿- <i>d</i>): δ 9.90 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.88-8.00 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)	435.1
I-46		(甲醇- <i>d</i> ₄): 8.40 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 7.89-7.94 (m, 3), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.70-2.94 (m, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)	612.2

[0360]

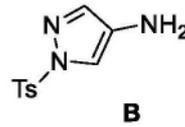
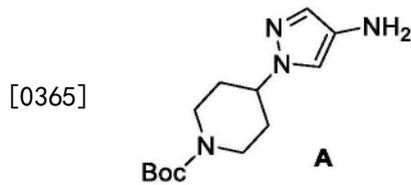
化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-47		(甲醇- <i>d</i> ₄): δ 8.40 (s, 1H), 8.27-8.32 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 7.89-8.01 (m, 4H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.41 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.60-2.71 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (td, <i>J</i> = 3.25, 6.93 Hz, 4H)	583.2
I-48		(甲醇- <i>d</i> ₄): δ 8.41 (br s, 1H), 8.24-8.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.65 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.16 Hz, 1H), 7.88-7.95 (m, 3H), 7.53-7.66 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.28 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.74- 3.76 (m, 6H), 2.46-2.60 (m, 7H)	599.2
I-49		(甲醇- <i>d</i> ₄): 9.00 (d, <i>J</i> = 5.02 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 7.89-7.98 (m, 3H), 7.82 (ddd, <i>J</i> = 1.25, 2.20, 7.97 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.00 Hz, 2H), 7.37-7.47 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)	487.1

[0361]

化合物 编号	化合物结构	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm):	ESI-MS m/z [M+H] ⁺
I-50		(甲醇- <i>d</i> ₄): δ 8.54-8.65 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.11-8.20 (m, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.52 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (td, <i>J</i> = 1.27, 7.87 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.41 (td, <i>J</i> = 1.07, 5.14 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)	487.1
[0362] I-51		(甲醇- <i>d</i> ₄): δ 8.60 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.61 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 2.32, 6.71 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (ddd, <i>J</i> = 2.38, 4.86, 8.69 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 0.88 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 5.33 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 8.96 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)	505.1
I-52		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.02 (s, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 5.02 Hz, 1H), 8.48-8.71(m, 1H), 8.36-8.41 (m, 2H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 2.76, 6.53 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 1.13, 5.02 Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 3H), 7.53-7.70 (m, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 9.10 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)	505.1

[0363] ^a起始苯胺是4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯A。^b起始苯胺是1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-4-胺B。A和B是如下所示：

[0364] {PROSE-22003-CNDIV/01672319_v1} 53



[0366] 生物化学测定

[0367] 实施例2:c-Kit测定

[0368] 产生Ba/F3 KIT突变体工程化细胞系

[0369] 通过GenScript合成KIT cDNA并将其克隆到pLVX-IRES-Puro载体(Clontech)中。通过使用反式慢病毒ORF包装试剂盒(Thermo Scientific)将含有KIT突变基因的pLVX-IRES-puro载体转染到HEK293细胞(Invitrogen)中来产生病毒颗粒。转染后48小时,收获含病毒的上清液,并在10ng/mL IL-3(R&D Systems)的存在下与亲本Ba/F3细胞(DSMZ)一起再孵育48-72小时。然后通过IL-3戒断和嘌呤霉素(0.5-1μg/mL, Invitrogen)选择经转导的Ba/F3细胞。

[0370] 活力测定

[0371] 使用补充有10% FBS的RPMI 1640将细胞系(即,EX11DEL、EX11DEL/D816H、EX11DEL/T670I和EX11DEL/V654A)以产生线性生长的密度接种到384孔板中,并在37°C下在5% (v/v) CO₂中孵育。用八种浓度的化合物在4倍稀释(10μM至0.61nM)下处理细胞,并在72小时后使用Cell Titer-Glo测定(Promega)来评估活力。将数据绘制为相对于经媒介物处理的细胞的存活率百分比。生成剂量-反应曲线并用于计算IC₅₀值。

[0372] 表2:c-Kit测定中本发明化合物的c-Kit活性。++++表示IC₅₀小于约10nM,+++表示IC₅₀介于约10nM至约50nM之间,++表示IC₅₀介于约50nM至约100nM之间,并且+表示IC₅₀大于约100nM而小于约10μM。

[0373] 表2:cKit测定

[0374]

化合物编号	BAF3 FL KIT EX11DEL (nM) (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816H (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T670I (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654A (nM)
I-1	++++	+	+	+
I-2	++++	++	+++	+++
I-3	++	+	+	+
I-4	++++	+	++	++
I-5	++	+	+	+
I-6	+++	+	++	+
I-7	+++	+	++	+

[0375]

化合物编号	BAF3 FL KIT EX11DEL (nM) (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816H (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T670I (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654A (nM)
I-8	+++	++	+++	+++
I-9	+++	+	+	+
I-10	+++	+	+	+
I-11	+	+	+	+
I-12	+++	+	+	+
I-13	+++	+	+	+
I-14	++	+	+	+
I-15	++	+	+	+
I-16	+++	+	+	+
I-17	+++	++	+++	+++
I-18	+	+	+	+
I-19	++++	+++	++++	+++
I-20	+++	+	+	+
I-21	+	+	+	+
I-22	+	+	+	+
I-23	++++	+++	++++	+++
I-24	++++	+++	++++	+++
I-25	++++	+++	++++	+++
I-26	++++	+++	+++	+++
I-27	++++	+++	+++	+++
I-28	+++	++	+++	++
I-29	+++	+++	+++	++
I-30	+++	+	++	++
I-31	++++	+++	++++	+++
I-32	++++	+++	++++	+++
I-33	++++	+++	++++	+++
I-34	++++	+	+++	+
I-35	++++	+++	+++	+++

[0376]

化合物编号	BAF3 FL KIT EX11DEL (nM) (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816H (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T670I (nM)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654A (nM)
I-36	++++	+++	+++	+++
I-37	++++	+++	+++	++
I-38	++++	++	+++	+++
I-39	++++	+++	++++	+++
I-40	++++	+	+++	+
I-41	++++	+	+++	++
I-42	+++	+	+++	++
I-43	++++	++	++	+
I-44	++++	+++	+++	+++
I-45	+++	++	+++	++
I-46	+++	+	++	+
I-47	+++	+	++	+
I-48	++++	++	+++	++
I-49	++++	+	+++	++
I-50	++++	+	++++	++
I-51	++++	+	++++	+++
I-52	++++	+	++++	++

[0377] 等效方案

[0378] 本领域的技术人员将认识到,或仅仅使用常规实验就能够确定本文具体描述的具体实施方案的许多等效方案。旨在将此类等效方案包括在以下权利要求的范围之内。