(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117279644 A
(43)申请公布日 2023.12.22

(21)申请号 202280018587.1
(22)申请日 2022.03.02
(30)优先权数据
63/156,193 2021.03.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.09.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/055211 2022.03.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/184748 EN 2022.09.09
(71)申请人 拜耳股份有限公司
地址 德国莱沃库森
申请人 布罗德研究所股份有限公司
达纳-法伯癌症研究所股份有限公司

(72)发明人 M·兰格 S·考尔福斯
C·C·科皮茨 H·格鲁利希
X·吴 M·迈耶森

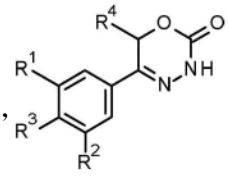
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 刘香宜
(51)Int.Cl.
A61K 31/5395(2006.01)

权利要求书20页 说明书53页 附图3页

(54)发明名称

用于治疗肉瘤的取代的3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

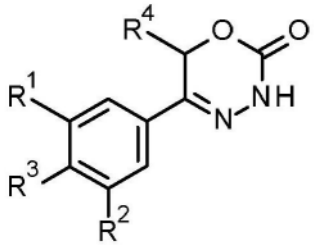
(57)摘要

本发明提供了治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药单独的通式(I)化合物或以包含所述化合物作为单一药剂或与其他活性成分组合的药物组合物或组合,其中R^1、R^2、R^3和R^4如本文所定义,。

式(I)

CN 117279644 A

1.抑制肉瘤生长或增殖的方法,该方法包括向患有肉瘤的受试者给药通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物:



式(I)

其中

R^1选自:氢原子、卤素原子、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

R^2选自氢原子和卤素原子;

R^3选自:

C_1-C_6-烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

C_3-C_9-环烷基,其任选取代有羟基;

C_5-C_9-环烯基,其任选取代有羟基;

3-至9-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$和$-NR^9-$,并且所述杂环烷基任选进一步包含选自下列的桥连基团:-O-、$-NR^9-$、$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、-O-CH_2-、$-CH_2-O-$、$-NR^9-CH_2-$和$-CH_2-NR^9-$;并且所述杂环烷基任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

卤素原子;

氧代(=O)基团;

氰基;

羟基;

C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

C_1-C_3-卤代烷基;

C_1-C_3-烷氧基;

C_1-C_3-卤代烷氧基;

$C(O)NR^5R^6$基团;和

NR^5R^6基团;

5-至9-元杂环烷基,其为部分不饱和且任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:氧代基团(=O)、C_1-C_3-烷基、$-C(O)R^5R^6$基团和卤素原子;

芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基和NR^5R^6基团;

单环或双环杂芳基,其任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、C_1-C_3-烷基、氰基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-羟基烷基、C_1-C_3-烷氧基、羟基

和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是4-吡啶基;和

NR^7R^8基团;

R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

R^5/R^6独立地选自:氢原子、C_1-C_6-烷基、-C_1-C_5-亚烷基-O-C_1-C_5-烷基、-C_1-C_5-亚烷基-S-C_1-C_5-烷基、C_3-C_6-环烷基和C_3-C_5-杂环烷基;

R^7/R^8独立地选自:

氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

C_1-C_6-烷基,其任选被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

卤素原子,

氰基,

羟基,

C(O)NR^5R^6基团,

NR^5R^6基团,

C_1-C_3-烷氧基,

C_3-C_7-环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基、氧代(=O)基团、羟基和C_1-C_3-羟基烷基;

3-至7-元杂环烷基,其本身任选取代有C_1-C_3-烷基或氧代(=O)基团;

杂芳基,其本身任选取代有C_1-C_3-烷基;

-C_1-C_5-亚烷基-O-C_1-C_5-烷基;

-C_1-C_5-亚烷基-S-C_1-C_5-烷基;

-C_1-C_5-亚烷基-NR^5-C_1-C_5-烷基;

C_3-C_6-环烷基,其任选取代有羟基;和

3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基;

R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

2.根据权利要求1所述的治疗方法,其中:

R^1选自:氢原子、卤素原子、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

R^2选自氢原子和卤素原子;

R^3选自:

C_1-C_6-烷基,其任选被选自下列的取代基所取代:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基;

C_5-C_7-环烯基,其任选取代有羟基;

3-至7-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-、$S(O)_2$和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

卤素原子;

氰基;

羟基;

C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

C_1-C_3-烷氧基;

C(O)NR^5R^6基团;和

NR^5R^6基团;

5-至7-元杂环烷基,其包含选自-O-、-S-和-NR^9-的杂原子,其为部分不饱和的并且任选地被选自C_1-C_3-烷基和卤素原子的取代基所取代;

芳基,其任选被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团;

单环或双环杂芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子、C_1-C_3-烷基、氰基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;和

NR^7R^8基团;

R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基;

R^7/R^8独立地选自:

氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

C_1-C_6-烷基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

卤素原子;

氰基;

羟基;

C(O)NR^5R^6基团;

NR^5R^6基团;

C_1-C_3-烷氧基;

C_3-C_7-环烷基,其任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基、氧代(=O)基团、羟基和C_1-C_3-羟基烷基;

3-至7-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

杂芳基,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基;和

3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基;

R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键;

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

3.根据权利要求1所述的治疗方法,其中:

R^1选自:氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

R^2选自氢原子和卤素原子;

R^3选自:

C_1-C_6-烷基,其任选被选自下列的取代基所取代:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷

基;

C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基;

C_5-C_7-环烯基;

3-至7-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

卤素原子;

氰基;

羟基;

C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

C_1-C_3-烷氧基;和

C(O)NR^5R^6基团;

5-至7-元杂环烷基,其包含选自-O-和-NR^9-的杂原子,其为部分不饱和的并且任选地被选自C_1-C_3-烷基和卤素原子的取代基所取代;

芳基,其任选被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

单环或双环杂芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;

和NR^7R^8基团;

R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基;

R^7/R^8独立地选自:

氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

C_1-C_6-烷基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

卤素原子;

氰基;

羟基;

NR^5R^6基团;

C_1-C_3-烷氧基;

C_3-C_7-环烷基,其任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基、氧代(=O)基团、羟基和C_1-C_3-羟基烷基;

3-至7-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

杂芳基,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基;和

3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基;

R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键;

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

4.根据权利要求1所述的治疗方法,其中:

R^1选自:氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

R^2选自氢原子和卤素原子;

R^3选自:

C_1-C_6-烷基,其任选被选自下列的取代基所取代:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

C_4-C_6-环烷基,其任选取代有羟基;

C_5-C_7-环烯基;

3-至6-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

卤素原子;

氰基;

羟基;

C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

5-至6-元杂环烷基,其包含选自-O-和-NR^9-的杂原子,其为部分不饱和的并且任选地被选自C_1-C_3-烷基和卤素原子的取代基所取代;

芳基,其任选被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

单环或双环杂芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;和

NR^7R^8基团;

R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基;

R^7/R^8独立地选自:

氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

C_1-C_6-烷基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

卤素原子;

羟基;

C_1-C_3-烷氧基;

C_3-C_6-环烷基,其任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-羟基烷基;

4-至6-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

杂芳基,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

C_3-C_6-环烷基,其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基;

3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-

C_3-烷基和羟基,和

R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键;

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

5.根据权利要求1所述的治疗方法,其中:

R^1选自:氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-卤代烷基;

R^2选自氢原子和卤素原子;

R^3选自:

C_1-C_6-烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_3-烷氧基;

C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基;

C_5-C_6-环烯基,其任选取代有羟基;

3-至6-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

卤素原子;

氧代(=O)基团;

氰基;

羟基;

C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

5-至7-元杂环烷基,其为部分不饱和的并且任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基和卤素原子;

芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基和NR^5R^6基团;

单环或双环杂芳基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、C_1-C_3-烷基、氰基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、羟基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;和

NR^7R^8基团;

R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基;

R^7/R^8独立地选自:

氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

C_1-C_6-烷基,其任选被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

卤素原子,

氰基,

羟基,

C_1-C_3-烷氧基,

C_3-C_7-环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-

C_3-烷基、羟基和C_1-C_3-羟基烷基；

3-至7-元杂环烷基，其本身任选取代有C_1-C_3-烷基；和

杂芳基，其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基；

C_3-C_6-环烷基，其任选取代有羟基，和

3-至6-元杂环烷基，其任选地被一个或两个取代基所取代，所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基，

R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键；

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

6.根据权利要求1所述的治疗方法，其中：

R^1选自：氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-卤代烷基；

R^2选自氢原子和卤素原子；

R^3选自：

3-至6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：

卤素原子；

羟基；和

C_1-C_3-烷基，其任选进一步取代有羟基；

芳基，其任选被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：卤素原子、羟基和C_1-C_3-卤代烷基；

单环或双环杂芳基，其任选被选自下列的取代基所取代：卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团，条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基；和

NR^7R^8基团；

R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基；

R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_3-烷基；

R^7/R^8独立地选自：

氢原子，条件是排除R^7＝R^8＝氢，

C_1-C_6-烷基，其任选被一个或两个、三个或四个取代基所取代，并且所述取代基独立地选自：

卤素原子；

羟基；

C_1-C_3-烷氧基；

C_3-C_5-环烷基，其任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且所述取代基独立地选自：C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-羟基烷基；

5-至6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基；

杂芳基，其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基；

C_3-C_6-环烷基，其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基；

4-至5-元杂环烷基，其任选地被一个或两个取代基所取代，所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基；和

R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键；

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

7.根据权利要求1所述的治疗方法，其中：

R^1选自：C_1-C_3-烷基(例如CH_3基团)、C_1-C_3-卤代烷基(例如CF_3基团)和卤素(例如氟原子)；

R^2为氢原子；

R^3选自：

C_1-C_6-烷基，其任选取代有C_1-C_4-烷氧基(例如甲氧基)基团，

6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：卤素原子和C_1-C_3-烷基，

苯基，其被一个或两个选自卤素原子或C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代，

单环5-元杂芳基，其被选自C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代；

R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基(例如甲基)；

R^9为键或C_1-C_3-烷基(例如甲基)；

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐，或者它们或上述化合物的混合物，其用于治疗肉瘤。

8.根据权利要求1所述的治疗方法，其中：

R^1选自CF_3和氟原子；

R^2为氢原子；

R^3选自：

芳基，其任选被选自下列的取代基所取代：卤素原子和C_1-C_3-卤代烷基，

单环杂芳基，其被取代基所取代，该取代基选自：C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团；和

NR^7R^8基团；

R^4选自氢原子和甲基；

R^5/R^6独立地选自氢原子和甲基；

R^7/R^8独立地选自：

氢原子，条件是排除R^7＝R^8＝氢，

C_1-C_3-烷基，其任选被一个、两个或四个取代基所取代，并且所述取代基独立地选自：卤素原子、羟基和甲氧基。

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

9.根据权利要求1所述的治疗方法，其中：

R^1选自：CH_3基团、CF_3基团和氟原子；

R^2为氢原子；

R^3选自：

卤素原子，

C_1-C_6-烷基，其任选取代有甲氧基，

6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：卤素原子和

C_1-C_3-烷基，

苯基，其被一个或两个选自卤素原子或C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代，

单环5-元杂芳基，其被选自C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代；

R^4选自氢原子和甲基；

R^9为C_1-C_3-烷基；

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

10.根据权利要求1所述的治疗方法，其中通式(I)化合物选自：

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-(3',4'-二氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-(4'-氟-2,2'-二甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-甲基苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-甲基-4-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-(3'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

(外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

(外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

(外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

(外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

(外消旋)-6-甲基-5-[4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3,5-二氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

2-(吗啉-4-基)-5-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)苯甲腈，

3-氯-2-(吗啉-4-基)-5-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)苯甲腈，

5-{4-[2,6-二甲基吗啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

(6S)-5-(3-氟-4-吗啉代苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

(6S)-5-(3,5-二氟-4-吗啉代苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-(2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,4'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氯-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氨基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,5-[3'-羟基-4'-甲基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氟-3'-羟基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[5'-氨基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氨基-3'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3'-氨基-4'-氯-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3'-氨基-4'-甲基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3'-氨基-2'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氨基-2'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

1-甲基-5-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈,

5-[2,4'-双(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-(甲基氨基)-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3'-氨基-4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3'-氨基-4'-氟-2-(三氟甲氧基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3',4'-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[2',3'-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(吗啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(丁基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(乙基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(丙基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(戊基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(4'-氨基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-2'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2'-氯-2,4'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(环戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2'-乙基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,4'-二氟-3'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-3'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-4'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(3'-氨基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,2',4',5'-四氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,2',3',4'-四氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,2',5'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

2'-氟-4'-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)联苯-4-甲腈,

5-(2'-氨基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(3'-氨基-2-氟-4'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-3'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-4'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-2'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,3',4'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,2',3'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,3',5'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,2',4'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-2',4'-二甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,3'-二氟-4'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,2'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,2',6'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,3'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-(3-氟-4-吗啉代苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4-(吗啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-(-[(3-氯-4--(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-(-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(4-氯-3-甲基苯基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-6-甲基-5-(4-吗啉代-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,

3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[环戊基(甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[丁基(甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(环戊基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(环戊基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-[4'-羟基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氢[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(环戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

3-甲基-5-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲腈,

5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-[4-(双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

2'-氟-2-甲基-4'-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)[1,1'-联苯]-4-甲腈,

5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

4'-[(6S)-6-甲基-2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-2-甲腈,

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4'-羟基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[3'-羟基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁

二嗪-2-酮,

(6S)-5-[3'-氨基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-{4-[(吗啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(吗啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(环戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(顺式/反式)-3-羟基环丁基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(外消旋)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(顺式或反式)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(反式)-4-羟基环己基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(环丙基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

-{4-[(3-甲氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-({[(外消旋)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[2(R)-2-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(3R)-3-羟基丁基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(2S)-2-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(1-羟基环丁基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(3-甲基丁基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[乙基(甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(叔丁基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-({[(2R)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(吡嗪-2-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(2S)-1-羟基丁-2-基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮(外消旋混合物),

(外消旋)-1-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺,

5-{4-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(1R,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-{4-[(2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

1-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲腈,

(外消旋)-5-{4-[(1-环丙基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

(外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

5-[4-(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二

嗪-2-酮,

5-[4-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮(外消旋混合物),

5-[4-{[(2S)-4-羟基丁-2-基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-[4-{[(6-氧代哌啶-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-[4-{[(2,2-二甲基环丙基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-({[1-(羟基甲基)环丁基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(2S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

3-甲基-1-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮杂环丁烷-3-甲腈,

5-[4-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(4-乙基-4-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

4-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈,

6-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟-甲基)苯基]-2λ^6-硫代-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二酮,

N^2-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘氨酰胺,

5-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

5-[4-({[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(2-乙氧基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-{[(1S,2R)-2-羟基环戊基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(外消旋)-5-{4-[氧杂环己烷-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(反式)-5-{4-[4-羟基环己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮(反式异构体),

(顺式)-5-{4-[4-羟基环己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[(2-氨基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮—与盐酸形成盐,

5-{4-[1-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮—与盐酸形成盐,

5-[4-(甲基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(2-羟基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

(6S)-5-[4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

11.根据权利要求9所述的治疗方法,其中该化合物选自:

5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-(3',4'-二氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

12.根据权利要求9所述的方法,其中该化合物选自:

(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

13.根据权利要求9所述的方法,其中该化合物为(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物。

14.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂一起包含在药物组合物中。

15.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述化合物被组合在药物组合中,所述药物组合包含:

• 一种或多种根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)的第一活性成分,和

• 一种或多种其他活性成分。

16.控制受试者肉瘤的方法,其通过给药有效量的至少一种如权利要求1至12中任一项所定义的化合物、或其如权利要求13至14中任一项所定义的药物组合物或药物组合。

17.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述肉瘤是软组织或骨的肉瘤。

18.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述肉瘤选自:恶性纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、肉瘤、软组织肉瘤和滑膜肉瘤。

19.抑制肉瘤生长或增殖的方法,该方法包括向患有肉瘤的受试者给药有效量的包含(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮的药物组合物,其中该肉瘤选自:骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、以复发性恶性孤立性纤维瘤为代表的肉瘤和纤维组织细胞瘤。

用于治疗肉瘤的取代的3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0001] 本发明提供了用于治疗肉瘤的化合物,特别是本文描述和定义的通式(I)化合物的用途,以及它们的药物组合物作为单一药剂或与其他活性成分组合用于治疗肉瘤的用途。

背景技术

[0002] 美国每年有超过550,000人、全世界每年有超过800万人死于癌症。已经证明包括小分子、影响组织特异性生长需求的分子、以及免疫调节剂在内的新药物有益于其癌症具有独特基因组突变或其他特征的患者亚组。不幸的是,许多癌症患者仍然没有有效的治疗选择。肉瘤是一组在某些情况下化疗已被证明是有效的可以提高生存率的癌症。然而,化疗并没有改善侵袭性和转移性肉瘤患者的预后,因此对改进和靶向治疗的医疗需求很高。

[0003] 识别新抗癌药物的一种方法是表型筛选,以发现在癌细胞系之间表现出强选择性的新型小分子,然后通过预测化学基因组学来识别与药物反应相关的细胞特征。在20世纪90年代,Weinstein及其同事证明了化合物的细胞毒性性质可用于鉴定细胞特征,例如与药物敏感性相关的基因表达性质和DNA拷贝数。近年来,随着大组细胞系的自动化高通量化学敏感性测试以及细胞系的综合基因组和表型表征,鉴定癌细胞系的特征(介导其对小分子的应答)的能力显著增加。小分子敏感性的表型观察可以与表达模式或体细胞改变相关联,例如在曲妥珠单抗敏感的HER2扩增乳腺癌或厄洛替尼敏感的EGFR突变型肺癌的情况中。

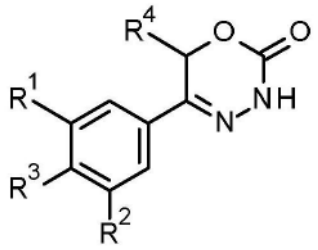
[0004] 表型筛选识别出文献中已知的一些化合物为可用于治疗某些癌症的PDE3抑制剂。PDE3A和/或PDE3B和Schlafen 12(SLFN12)多核苷酸或多肽的共表达通常是使细胞敏感的必需条件。已发现引起药物敏感性的那些PDE3A/B抑制剂可稳定PDE3A或PDE3B与SLFN12之间复合物的形成,那些PDE3A/B抑制剂有时甚至是弱PDE3A/PDE3B抑制剂。不会引起细胞敏感的PDE3A/PDE3B抑制剂通常不能稳定PDE3A-或PDE3B-SLFN12复合物。

[0005] 肉瘤是结缔组织(包括血管、骨骼、软骨、深层皮肤组织、脂肪、纤维组织、淋巴管、肌肉和神经)的癌性肿瘤。肉瘤很难诊断,也不是从上皮细胞开始生长的常见肿瘤,而是在构建软组织和骨骼的间充质细胞中开始生长。它们发生在成人和儿童中。对于儿童来说,甚至约15%的癌症诊断都是肉瘤。因此,似乎迫切需要寻找新的疗法。

发明内容

[0006] 现已发现式(I)化合物,特别是(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,可用于治疗肉瘤。

[0007] 根据第一方面,本发明提供用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物:

[0008] 

式(I)

[0009] 其中

[0010] R^1选自:氢原子、卤素原子、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

[0011] R^2选自氢原子和卤素原子;

[0012] R^3选自:

[0013] C_1-C_6-烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

[0014] C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

[0015] C_3-C_9-环烷基,其任选取代有羟基;

[0016] C_5-C_9-环烯基,其任选取代有羟基;

[0017] 3-至9-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选进一步包含选自下列的桥连基团:-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-和-CH_2-NR^9-;并且所述杂环烷基任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

[0018] 卤素原子;

[0019] 氧代(=O)基团;

[0020] 氰基;

[0021] 羟基;

[0022] C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

[0023] C_1-C_3-卤代烷基;

[0024] C_1-C_3-烷氧基;

[0025] C_1-C_3-卤代烷氧基;

[0026] C(O)NR^5R^6基团;

[0027] 和NR^5R^6基团;

[0028] 5-至9-元杂环烷基,其为部分不饱和且任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:氧代基团(=O)、C_1-C_3-烷基、-C(O)R^5R^6基团和卤素原子;

[0029] 芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基和NR^5R^6基团;

[0030] 单环或双环杂芳基,其任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、C_1-C_3-烷基、氰基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-羟基烷基、C_1-C_3-烷氧基、羟基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是4-吡啶基;

[0031] 和NR^7R^8基团;

[0032] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

[0033] R^5/R^6独立地选自:氢原子、C_1-C_6-烷基、-C_1-C_5-亚烷基-O-C_1-C_5-烷基、-C_1-C_5-亚烷基-S-C_1-C_5-烷基、C_3-C_6-环烷基和C_3-C_5-杂环烷基;

[0034] R^7/R^8独立地选自:

[0035] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0036] C_1-C_6-烷基,其任选被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

[0037] 卤素原子,

[0038] 氰基,

[0039] 羟基,

[0040] C(O)NR^5R^6基团,

[0041] NR^5R^6基团,

[0042] C_1-C_3-烷氧基,

[0043] C_3-C_7-环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基、氧代(=O)基团、羟基和C_1-C_3-羟基烷基;

[0044] 3-至7-元杂环烷基,其本身任选取代有C_1-C_3-烷基或氧代(=O)基团;

[0045] 杂芳基,其本身任选取代有C_1-C_3-烷基;

[0046] -C_1-C_5-亚烷基-O-C_1-C_5-烷基;

[0047] -C_1-C_5-亚烷基-S-C_1-C_5-烷基;

[0048] -C_1-C_5-亚烷基-NR^5-C_1-C_5-烷基;

[0049] C_3-C_6-环烷基,其任选取代有羟基;和

[0050] 3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基;

[0051] R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

[0052] 通式(I)化合物可以例如用于治疗、预防或控制如本文所述的有此需要的受试者中的肉瘤。

[0053] 定义

[0054] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。以下参考文献为技术人员提供了本发明中使用的许多术语的一般定义:Singleton等人,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(2nd ed.1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker ed.,1988);The Glossary of Genetics,5th Ed.,R.Rieger等人(eds.),Springer Verlag(1991);和Hale&Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology(1991)。除非另有说明,本文使用的下列术语具有下文给出的含义。

[0055] 绘制的结构包括所有围绕键的允许旋转。

[0056] 术语“取代的”是指在指定原子或基团上的一个或者多个氢原子被来自指定基团的选择所替代,条件是不超出所指定原子在现状下的正常化合价。取代基和/或变量的组合是允许的。

[0057] 术语“任选取代的”是指取代基的数目可以等于或不同于零。除非另有说明,任选取代的基团可以被多个任选的取代基取代,这可以通过在任何可用的碳或氮原子上用非氢取代基替换氢原子来提供。通常,当存在时,任选的取代基的数量可以是1、2、3,特别是1或2。

[0058] 如本文所用,术语“一个或多个”,例如在本发明的通式(I)的化合物的取代基的定义中,表示“1、2、3、4或5个,特别是1、2、3或4个,更特别是1、2或3个,甚至更特别是1或2个”。

[0059] 如本文所用,氧代取代基表示氧原子,其通过双键与碳原子或硫原子结合。

[0060] 术语“环取代基”是指与芳族或非香族环连接的取代基,其替换环上的可用氢原子。

[0061] 如果复合取代基由多于一个部分组成,例如,(C_1-C_4-烷基)-O-(C_1-C_4-烷基)-,那么在这种复合取代基的开始或末端的连字符表示所述复合取代基与分子其余部分的连接点。如果复合取代基被取代,那么所述取代基可以结合在复合取代基的任何合适的碳原子上。

[0062] 如果包含碳原子和任选的一个或多个杂原子(例如氮,氧或硫原子)的环例如被取代基取代,则所述取代基可以在所述环的任何合适位置处结合、与合适的碳原子和/或合适的杂原子结合。

[0063] 当在说明书中使用时,术语“包含”包括“由……组成”。

[0064] 如果在本文中,任何术语被称为“如本文所述”,则意味着它可以在本文中的任何地方提及。

[0065] 本文中提到的术语具有以下含义:

[0066] 术语“卤素原子”是指氟、氯、溴或者碘原子,特别是氟、氯或溴原子。

[0067] 术语“C_1-C_6-烷基”是指具有1、2、3、4、5或者6个碳原子的直链或者支链的、饱和的单价烃基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新-戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或者1,3-二甲基丁基,或其异构体。特别地,所述基团具有1、2、3或者4个碳原子(“C_1-C_4-烷基”),例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、或者叔丁基,更特别是1、2或者3个碳原子(“C_1-C_3-烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或者异丙基。

[0068] 术语“亚烷基”衍生自术语“烷基”,是作为通过在术语“烷基”上加“亚”而命名的二价成分,例如,“甲基”变为“亚甲基”,意指“-CH_2-”成分,其中支化成分的开放键位于最长链的各个末端。

[0069] 术语“C_1-C_6-卤代烷基”是指直链或支链的、饱和的单价烃基,其中术语“C_1-C_6-烷基”如上文所定义,并且其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替换。特别地,所述卤素原子为氟原子。所述C_1-C_6-卤代烷基为例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基,更特别地,三氟甲基或二氟甲基。

[0070] 术语“C_1-C_6-烷氧基”是指式(C_1-C_6-烷基)-O-的直链或支链的、饱和的单价基团,其中术语“C_1-C_6-烷基”如上文所定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、

仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基，或其异构体。

[0071] 术语“C_1-C_6-卤代烷氧基”是指如上文所定义的直链或支链的、饱和的单价C_1-C_6-烷氧基，其中氢原子中的一个或者多个被卤素原子相同或不同地替换。特别地，所述卤素原子为氟原子。所述C_1-C_6-卤代烷氧基为例如，氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或者五氟乙氧基。

[0072] 术语“C_2-C_6-烯基”是指直链或者支链的单价烃基，其含有一个或者两个双键，并且其具有2、3、4、5或者6个碳原子，特别是2或者4个碳原子(“C_2-C_4-烯基”)，应理解的是，在其中所述烯基含有超过一个双键的情况下，所述双键可彼此分离，或者彼此共轭。所述烯基为例如，乙烯基(etheny1)(或者“乙烯基(vinyl)”)、丙-2-烯-1-基(或者“烯丙基”)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、戊-4-烯基、戊-3-烯基、戊-2-烯基、戊-1-烯基、己-5-烯基、己-4-烯基、己-3-烯基、己-2-烯基、己-1-烯基、丙-1-烯-2-基(或者“异丙烯基”)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-2-烯基、1-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、2-甲基丁-1-烯基、1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、3-甲基戊-3-烯基、2-甲基戊-3-烯基、1-甲基戊-3-烯基、4-甲基戊-2-烯基、3-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、1-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1-烯基、3-甲基戊-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、3-乙基丁-2-烯基、2-乙基丁-2-烯基、1-乙基丁-2-烯基、3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-异丙基丙-2-烯基、1-异丙基丙-2-烯基、2-丙基丙-1-烯基、1-丙基丙-1-烯基、2-异丙基丙-1-烯基、1-异丙基丙-1-烯基、3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,4-二烯基或者己-1,5-二烯基。特别地，所述基团为乙烯基或者烯丙基、丙烯基-、异丙烯基-、丁烯基-或者异丁烯基。

[0073] 术语“C_2-C_6-炔基”是指直链或者支链的单价烃基，其含有一个三键，并且其含有2、3、4、5或者6个碳原子，特别是2或者3个碳原子(“C_2-C_3-炔基”)。所述C_2-C_6-炔基为例如，乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或者“炔丙基”)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或者3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地，所述炔基为乙炔基、丙-1-炔基或者丙-2-炔基。

[0074] 术语“C_3-C_9-环烷基”是指饱和的、单价的、单-或者二环烃环，其含有3、4、5、6、7或者8个碳原子。所述C_3-C_8-环烷基为例如，单环的烃环例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或者环辛基，它也包括稠合-、桥连-和螺-环烷基环系，例如，二环烃环，例如二环[4.2.0]辛基、二环[2.2.1]庚基或者八氢并环戊二烯基以及如下面所限定的螺环烷基体

系。

[0075] 术语“螺环烷基”是指饱和的单价二环烃基,其中所述两个环共享一个共同的环碳原子,并且其中所述二环烃基含有5、6、7、8或者9个碳原子,所述螺环烷基可通过除了螺碳原子的任何碳原子连接至分子其余部分。所述螺环烷基为,例如,螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一基或者螺[5.5]十一基。

[0076] 术语“C_5-C_6-环烯基”是指所得的环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基、环己二烯基。

[0077] 术语“C_4-C_9-环烯基”是指单价的,单-或者二环烃环,其含有4、5、6、7、8或者9个碳原子和一个双键。特别地,所述环含有4、5或者6个碳原子(“C_4-C_6-环烯基”)。所述C_4-C_8-环烯基为,例如,单环的烃环,例如,环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或者环辛烯基,或者桥环体系,例如,二环烃环,例如,二环[2.2.1]庚-2-烯基或者二环[2.2.2]辛-2-烯基、二环[3.1.0]己-2-烯基。

[0078] 术语“3-至9-元杂环烷基”和“3-至6-元杂环烷基”分别是指总共具有3、4、5、6、7、8或者9个环原子和3、4、5或者6个环原子的饱和杂环,其含有一个或者两个相同或者不同的选自N、O和S的环杂原子,所述杂环烷基经由任何碳原子或者杂原子连接至分子其余部分。它还包括二环环系,其为如下面所限定的稠合-或者桥连-或者螺-体系。它还包括潜在具有NR^7R^8基团的式(I)化合物,其中N原子属于环,该环是通过R^7和R^8的连接形成的,从而形成包括它们所连接的N原子的非芳族环。如本文所用,术语“杂环烷烃”是指由如本文所定义的杂环烷基和氢原子组成的化合物,其中所述杂环烷基以其一个化合价键合至该氢原子。

[0079] 非限制性地,所述杂环烷基可为3-或者4-元环,例如氮杂环丙基、氧杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基或者硫杂环丁基;或者5元环,例如四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊烷基、硫杂环戊烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧化硫杂环戊烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或者1,3-噻唑烷基;或者6元环,例如四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫吗啉基、哌嗪基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基或者1,2-噁嗪烷基,或者稠合体系如氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基。

[0080] 特别地,“4-至6-元杂环烷基”是指如前文所限定的4-至6-元杂环烷基,其含有一个环氮原子或者氧原子或者硫原子,以及如果它含有氮原子,那么它可任选含有一个选自N、O、S的其它环杂原子。更特别地,“5-或6-元杂环烷基”是指总共具有5或者6个环原子的单环的饱和杂环,其含有一个环氮原子和任选的一个选自N、O的其它环杂原子。所述杂环烷基经由任何碳原子或者在适用时经由任何氮原子连接至分子其余部分。二者均可包括如上所述的二环环系。特别地,“5-或6-元杂环烷基”可以被1个或2个氟原子或甲基取代。

[0081] 术语“部分不饱和的3-至9-元杂环烷基”是指总共具有5、6、7、8或者9个环原子的单环的、不饱和的非芳族杂环,其含有一个或者两个双键和一个或者两个相同或者不同的选自N、O、S的环杂原子;所述部分不饱和的杂环烷基可经由任何碳原子或者氮原子(如果存在的话)连接至分子其余部分。如本文所用,术语“部分不饱和的杂环烷烃”是指由如本文所定义的部分不饱和的杂环烷基和氢原子组成的化合物,其中所述部分不饱和的杂环烷基以其一个化合价键合至该氢原子。

[0082] 所述部分不饱和的杂环烷基为,例如,4H-吡喃基、2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、5,6-二氢-2H-吡喃-3-基、四氢吡啶基,例如,1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、二氢吡啶基,

例如,1,6-二氢吡啶基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯基、[1,3]二氧杂环戊烯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢噻吩基、2,3-二氢噻吩基、4,5-二氢噁唑基或者4H-[1,4]噻嗪基。

[0083] 术语“稠合的杂环烷基”是指分别总共具有6、7、8或9个环原子,或者总共具有5、6或7个环原子的二环饱和杂环,其中所述两个环共享两个相邻环原子,所述“稠合的杂环烷基”含有一个或者两个相同或者不同的选自N、O、S的环杂原子;所述稠合的杂环烷基可经由任何碳原子或者氮原子(如果存在的话)连接至分子其余部分。

[0084] 所述稠合的杂环烷基为,例如,3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基、3-氮杂二环[3.2.0]庚-3-基、氮杂二环[3.3.0]辛基、氮杂二环[4.3.0]壬基、二氮杂二环[4.3.0]壬基、氧氮杂二环[4.3.0]壬基,或者硫氮杂二环[4.3.0]壬基。

[0085] 术语“桥连的杂环烷基”是指分别总共具有7、8或者9个环原子,或者7个环原子的二环的饱和杂环,其中所述两个环共享两个不相邻的共同环原子,所述“桥连的杂环烷基”含有一个或者两个相同或者不同的选自N、O、S的环杂原子;所述桥连的杂环烷基可经由任何碳原子或者氮原子(如果存在的话)连接至分子其余部分。所述桥连的杂环烷基为,例如,氮杂二环[2.2.1]庚基、氧氮杂二环[2.2.1]庚基、硫氮杂二环[2.2.1]庚基、二氮杂二环[2.2.1]庚基、氮杂二环[2.2.2]辛基、二氮杂二环[2.2.2]辛基、氧氮杂二环[2.2.2]辛基、硫氮杂二环[2.2.2]辛基、氮杂二环[3.2.1]辛基、二氮杂二环[3.2.1]辛基、氧氮杂二环[3.2.1]辛基、硫氮杂二环[3.2.1]辛基、氮杂二环[3.3.1]壬基、二氮杂二环[3.3.1]壬基、氧氮杂二环[3.3.1]壬基、硫氮杂二环[3.3.1]壬基、氮杂二环[4.2.1]壬基、二氮杂二环[4.2.1]壬基、氧氮杂二环[4.2.1]壬基、硫氮杂二环[4.2.1]壬基。

[0086] 术语“杂螺环烷基”是指总共具有6、7、8或者9个环原子的二环的饱和杂环,其中所述两个环共享一个共同的环碳原子,所述“杂螺环烷基”含有一个或者两个相同或者不同的选自N、O、S的环杂原子;所述杂螺环烷基可经由除了螺碳原子的任何碳原子,或者氮原子(如果存在的话)连接至分子其余部分。所述杂螺环烷基为,例如,氮杂螺[2.3]己基、氮杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[3.3]庚基、$2\lambda^6$-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二酮、氧杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[5.3]壬基、氧氮杂螺[4.3]辛基、二氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[4.3]辛基,或者其它类似骨架如螺[3.4]-、螺[4.4]-、螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-和螺[4.6]-中的一个。

[0087] 术语“芳基”是指具有6至20个环碳原子(例如,6至10个环碳原子)的芳族单环、二环(2个稠合的环)、三环(3个稠合的环),或者多环(两个或者更多个稠合的环)烃环系。芳基的非限制性实例包括苯基,或者萘基(例如,1-萘基、2-萘基等)。特别地,芳基是任选被一个或两个独立地选自氟、二氟甲基和三氟甲基的取代基取代的苯基。

[0088] 术语“杂芳基”是指单价的、单环或者二环芳族环,其具有5、6、8、9或者10个环原子(“5-至10-元杂芳基”基团),特别是5、6、9或者10个环原子,其含有至少一个环杂原子和任选一个、两个或者三个其它环杂原子,所述杂原子选自N、O和/或S,且其经由环碳原子或者杂原子键合至分子其余部分。如本文所用,术语“杂芳烃”是指由如本文所定义的杂芳基和氢原子组成的化合物,其中所述杂芳基以其一个化合价键合至该氢原子。

[0089] 所述杂芳基可为5-元杂芳基,例如,噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或者四唑基;或者6-元杂芳

基,例如,吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或者三嗪基;或者三环杂芳基,例如,咔唑基、吖啶基或者吩嗪基;或者9-元杂芳基,例如,苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、中氮茚基或者嘌呤基;或者10-元杂芳基,例如,喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹噁啉基或者蝶啶基。

[0090] 通常,除非另有说明,杂芳基或杂亚芳基包括其所有可能的异构形式,例如:相对于与分子其余部分的连接点而言,互变异构体和位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或者术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0091] 特别地,杂芳基为2H-吡咯-1-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基,其任选取代有一个或者两个甲基,1,2-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基和吡啶-5-基,每个基团任选被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和NH_2基团、1H-吲哚-6-基、1H-吲唑-6-基和1H-苯并咪唑-6-基,每个基团任选被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和NH_2基团。

[0092] 特别地,杂芳基为:

[0093] 2H-吡咯-1-基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:氢原子、氰基和甲基,

[0094] 1H-吡唑-4-基,其任选取代有一个或两个甲基,

[0095] 1H-吡唑-5-基,其任选取代有一个或两个甲基,

[0096] 1,2-噻唑-4-基,其任选取代有一个或两个甲基,

[0097] 1,3-噻唑-5-基,其任选取代有一个或两个甲基,

[0098] 吡啶-3-基和吡啶-5-基,每个基团任选被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基和NH_2基团,

[0099] 1H-吲哚-6-基、1H-吲唑-6-基和1H-苯并咪唑-6-基。

[0100] 更特别地,杂芳基为任选取代有氨基的吡啶基,或者任选取代有二氟甲基或三氟甲基的吡唑基。

[0101] 甚至更特别地,杂芳基为

[0102] 1H-吡唑-4-基或1H-吡唑-1-基,其任选取代有二氟甲基或三氟甲基。

[0103] 在本文中,例如,在"C_1-C_6-烷基"、"C_1-C_6-卤代烷基"、"C_1-C_6-烷氧基"或者"C_1-C_6-卤代烷氧基"的定义的背景下使用的术语"C_1-C_6"是指具有1至6个有限数目的碳原子,即1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。

[0104] 此外,如本文中所使用,在本文中,例如,在"C_3-C_8-环烷基"的定义的背景下使用的术语"C_3-C_8"是指具有3至8个有限数目的碳原子,即3、4、5、6、7或8个碳原子的环烷基。

[0105] 环杂原子可以在化合价(以及适当情况下的芳香性)允许的范围内被取代,例如,包括-S(O)-、-$S(O)_2$-和-N(R)-作为环系统中的杂原子(其中,例如R可以是氢原子或C_1-C_3-烷基)。

[0106] 当给出值的范围时,所述范围包括所述范围内的每个值和子范围。

[0107] 例如:

[0108] "C_1-C_6"涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6；

[0109] "C_2-C_6"涵盖C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6；

[0110] "C_3-C_{10}"涵盖C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_3-C_{10}、C_3-C_9、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_{10}、C_4-C_9、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10}；

[0111] "C_3-C_8"涵盖C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7和C_7-C_8；

[0112] "C_3-C_6"涵盖C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6；

[0113] "C_4-C_8"涵盖C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7和C_7-C_8；

[0114] "C_4-C_7"涵盖C_4、C_5、C_6、C_7、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_7、C_5-C_6和C_6-C_7；

[0115] "C_4-C_6"涵盖C_4、C_5、C_6、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6；

[0116] "C_5-C_{10}"涵盖C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10}；

[0117] "C_6-C_{10}"涵盖C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10}。

[0118] 除非特别说明或从上下文中明显看出，否则如本文所用，术语“约”应理解为在本领域的正常容差范围内，例如在平均值的2个标准偏差内。约可以理解为在指定值的10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％、0.1％、0.05％或0.01％内。除非上下文另有明确说明，否则本文提供的所有数值均由术语“约”修饰。

[0119] “试剂”是指任何小分子化学化合物、抗体、核酸分子，或者多肽，或其片段。

[0120] “改善”是指降低、抑制、减弱、减少、阻止或稳定疾病的发展或进展。

[0121] “类似物”是指不相同但具有类似功能或结构特征的分子。例如，多肽类似物保留相应的天然存在的多肽的生物学活性，同时具有相对于天然存在的多肽增强类似物功能的某些生物化学修饰。这种生物化学修饰可以提高类似物的蛋白酶抗性，膜渗透性或半衰期，而不会改变例如配体结合。类似物可以包含非天然氨基酸。

[0122] 在本公开中，“包含(comprise)”、“包括”、“含有”和“具有”等可以具有美国专利法中赋予它们的含义，并且可以表示“包括(include)”、“包含”等；“基本上由.....组成(consisting essentially of或consist essentially)”同样具有美国专利法中所赋予的含义，并且该术语是开放式的，允许存在多于所叙述的含义，只要所述含义的基本或新颖特征不会因存在多于所引用的而改变，但排除现有技术实施方案。

[0123] “控制”疾病例如肉瘤可以指疾病进展速度的任何降低。

[0124] “检测”是指鉴别待检测分析物的存在、不存在或含量。在具体的实施方案中，分析物是PDE3A或SLFN12多肽。

[0125] “疾病”是指损害或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任何病症或疾病。疾病的实例包括过增殖性障碍、癌症型如腺癌，乳腺癌，宫颈癌，肝癌、肺癌和黑色素瘤。疾病的实例包括肉瘤(例如恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤和滑膜

肉瘤)。

[0126] “有效量”是指相对于未治疗的患者中的肉瘤的生长或增殖,抑制肉瘤的生长或增殖的本文所述化合物的量。用于实施本发明以治疗疾病的活性化合物的有效量根据给药方式、受试者的年龄、体重和一般健康状况而变化。最终,主治医师或兽医将决定适当的剂量和剂量方案。这一数额被称为“有效”量。

[0127] 如本文所用,术语“离去基团”是指在化学反应中作为具有结合电子的稳定物种而被置换的原子或原子团。特别地,这种离去基团选自:卤素,特别是氟、氯、溴或者碘、(甲基磺酰基)氧基、[(三氟甲基)磺酰基]氧基、[(九氟丁基)磺酰基]氧基、(苯基磺酰基)氧基、[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-溴苯基)磺酰基]氧基、[(4-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(2-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(4-异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰基]氧基。

[0128] 除非特别说明或从上下文中明显看出,否则如本文所用,术语“或”应理解为包含性的。除非特别声明或从上下文明显看出,否则如本文所使用的,术语“一”,“一个”和“该”被理解为单数或复数。

[0129] 当本文使用复数形式的化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂化物等时,这也意指单一化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0130] “稳定化合物”或“稳定结构”是指充分稳固的化合物,能够经得住从反应混合物中分离至有效纯度,并且可以配制成为有效的治疗剂。

[0131] 术语“前药”在本文中表示这些化合物本身可以是生物活性的或非活性的,但在它们在体内的停留时间内转化(例如代谢或水解)成式(I)化合物。本发明涵盖在生物系统中转化为化合物6或其盐的化合物6及其盐的衍生物(生物前体或前药)。所述生物系统可以是例如哺乳动物生物体,特别是人类受试者。生物前体例如通过代谢过程转化为式(I)的化合物或其盐。

[0132] 式(I)化合物的术语“药学上可接受的盐”包括衍生自药学上可接受的无机和有机的酸和碱的那些。例如,参见S.M.Berge等人的“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0133] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指通过将药学上可接受的酸或碱添加至本文中公开的化合物而形成的盐。

[0134] 如本文所用,短语“药学上可接受的”是指从毒理学的观点来看可接受用于药物应用并且不会与活性成分不利地相互作用的物质。

[0135] 如本文所用,“肉瘤”包括但不限于软组织和骨的肉瘤,更特别地为骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软组织肉瘤、滑膜肉瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,肉瘤不是软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤或横纹肌肉瘤,在一些实施方案中,肉瘤不包括横纹肌肉瘤或淋巴肉瘤。

[0136] “受试者”是指哺乳动物,包括但不限于人类或非人类哺乳动物,例如牛、马、犬、绵羊、啮齿动物或猫。有此需要的受试者通常是需要治疗本文所述的疾病、障碍或病症(例如肉瘤)的受试者。例如,有此需要的受试者可能正在寻求或需要治疗、需要治疗、正在接受治疗、可能在未来接受治疗,或者是由受过训练的专业人员针对特定疾病、障碍或病症进行护

理的人或动物。

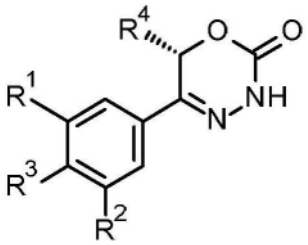
[0137] 除非特别说明或从上下文显而易见,否则如本文所用,如果提供范围,则始终意味着包括上限和下限。本文提供的范围应理解为该范围内所有值的简写。例如,1至50的范围应理解为包括选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50的任何数字、数字的组合或子范围。

[0138] "参考"是指标准或对照条件,其可以是健康细胞或肿瘤细胞或肿瘤细胞系的代表性组中的平均表达。例如,将用本文所述的化合物治疗的肉瘤的生长或增殖与作为参考的未治疗的肉瘤的生长或增殖进行比较。

[0139] 本文中变量的任何定义中的化学基团列表的列举包括该变量作为任何单个基团或所列基团的组合的定义。本文中变量或方面的实施方案的叙述包括作为任何单个实施方案或与任何其他实施方案或其部分组合的实施方案。

[0140] 优选的异构体是那些产生更理想的生物活性的异构体。用于本发明的化合物的这些分离的、纯的或部分纯化的异构体或外消旋混合物也包括在本发明的范围内。这些物质的纯化和分离可以通过本领域已知的标准技术来完成。

[0141] 因此,作为本发明的式(I)化合物用于治疗肉瘤的用途的一个实施方案,R^4(特别地R^4=C_1-C_3-烷基,更特别地R^4=甲基)中的烷基的构型是如式(Ia)中所示的S-构型

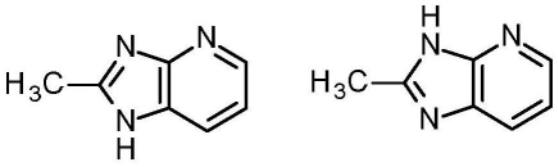
[0142] 

式(Ia) 。

[0143] 根据常规方法拆分外消旋混合物,可以获得光学异构体,例如,使用光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,或形成共价非对映异构体。合适的酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。利用本领域技术人员熟知的方法,例如,色谱法或分级结晶,基于它们的物理和/或化学差异,可以将非对映异构体的混合物分离为它们的单一非对映异构体。然后,从分离的非对映体的盐中释放出光学活性的碱或酸。分离光学异构体的不同方法包括:在进行或不进行常规衍生化的条件下,使用手性色谱法(例如,使用手性相的HPLC柱),最好选择使对映异构体的分离最大化的方法。使用手性相的合适的HPLC柱是市售的,例如Daicel生产的那些,例如,Chiracel OD和Chiracel OJ,还有许多其他的手性HPLC柱,都是通常可选择的柱。在进行或不进行衍生化的条件下,也使用酶分离。同样地,使用光学活性的起始原料,通过手性合成,也可以获得本发明的光学活性的化合物。

[0144] 为了区分彼此类型不同的异构体,参考IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,11-30,1976)。

[0145] 此外,本发明化合物可以互变异构体形式存在。例如,任何含有咪唑并吡啶部分作为杂芳基的本发明化合物可以作为1H互变异构体、或3H互变异构体,或甚至任何量的两种互变异构体的混合物存在,即:

[0146] 

1H 互变异构体 3H 互变异构体

[0147] 为了使用式(I)化合物,可以使用所有可能的互变异构体,作为单一互变异构体,或作为所述互变异构体以任何比例的任何混合物。

[0148] 用于本发明治疗肉瘤的化合物的有用形式可以是例如代谢物、水合物、溶剂化物、前药、盐,特别是药学上可接受的盐和/或共沉淀物。

[0149] 它们也可以作为水合物或溶剂化物存在,其中本发明的化合物包含极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇,作为化合物晶格的结构元素。极性溶剂,特别是水的量可以以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量的溶剂合物,例如水合物的情况下,可以分别是半-(hemi-)、(半-)(semi-)、一-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂合物或水合物。本发明包括所有这种水合物或溶剂合物。

[0150] 此外,用于本发明的化合物包括式(I)化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,或者作为单一多晶型物,或者作为多于一种多晶型物以任何比例的混合物。

附图说明

[0151] 图1:

[0152] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮("该化合物")在肉瘤患者来源的异种移植模型中的体内抗肿瘤功效。在用化合物或媒介物治疗的免疫受损小鼠上皮下肉瘤患者来源的异种移植模型SA3831的肿瘤生长。该化合物表现出显著的抗肿瘤功效,T(治疗的)/C(载体对照)比率为0.01。T/C比率基于最终肿瘤大小,并通过未配对的t检验进行统计评估(ns=P>0.05,*=P≤0.05,**=P≤0.01,***=P≤0.001)。

[0153] 图2:

[0154] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮在肉瘤患者来源的异种移植模型中的体内抗肿瘤功效。在用化合物或媒介物治疗的免疫受损小鼠上皮下肉瘤患者来源的异种移植模型SA4058的肿瘤生长。该化合物表现出显著的抗肿瘤功效,T(治疗的)/C(载体对照)比率为0.12。T/C比率基于最终肿瘤大小,并通过未配对的t检验进行统计评估(ns=P>0.05,*=P≤0.05,**=P≤0.01,***=P≤0.001)。

[0155] 图3:

[0156] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮在肉瘤患者来源的异种移植模型中的体内抗肿瘤功效。在用化合物或媒介物治疗的免疫受损小鼠上皮下肉瘤患者来源的异种移植模型SA16044的肿瘤生长。该化合物表现出显著的抗肿瘤功效,T(治疗的)/C(载体对照)比率为0.35。T/C比率基于最终肿瘤大小,并通过未配对的t检验进行统计评估(ns=P>0.05,*=P≤0.05,**=P≤0.01,***=P≤0.001)。

[0157] 图4:

[0158] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-

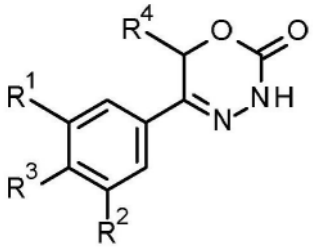
2-酮在肉瘤患者来源的异种移植模型中的体内抗肿瘤功效。在用(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮或媒介物治疗的免疫受损小鼠上皮下肉瘤患者来源的异种移植模型SA10199的肿瘤生长。(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮表现出显著的抗肿瘤功效,T(治疗的)/C(载体对照)比率为0.31。T/C比率基于最终肿瘤大小,并通过未配对的t检验进行统计评估(ns=P>0.05,*=P≤0.05,**=P≤0.01,***=P≤0.001)。

[0159] 图5:

[0160] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮在肉瘤患者来源的异种移植模型中的体内抗肿瘤功效。在用(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮或媒介物治疗的免疫受损小鼠上皮下肉瘤患者来源的异种移植模型SA10245的肿瘤生长。(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮表现出不显著的抗肿瘤功效,T(治疗的)/C(载体对照)比率为0.73。T/C比率基于最终肿瘤大小,并通过未配对的t检验进行统计评估(ns=P>0.05,*=P≤0.05,**=P≤0.01,***=P≤0.001)。

[0161] 发明详述

[0162] 根据第一方面,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物:

[0163] 

,

式(I)

[0164] 其中

[0165] R^1选自:氢原子、卤素原子、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

[0166] R^2选自氢原子和卤素原子;

[0167] R^3选自:

[0168] C_1-C_6-烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

[0169] C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

[0170] C_3-C_9-环烷基,其任选取代有羟基;

[0171] C_5-C_9-环烯基,其任选取代有羟基;

[0172] 3-至9-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-、-S-、-S(O)-、$S(O)_2$和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选进一步包含选自下列的桥连基团:-O-、-NR^9-、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-NR^9-CH_2-和-CH_2-NR^9-;并且所述杂环烷基任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

[0173] 卤素原子;

[0174] 氧代(=O)基团;

[0175] 氰基;

[0176] 羟基;

[0177] C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

[0178] C_1-C_3-卤代烷基;

[0179] C_1-C_3-烷氧基;

[0180] C_1-C_3-卤代烷氧基;

[0181] C(O)NR^5R^6基团;

[0182] 和NR^5R^6基团;

[0183] 5-至9-元杂环烷基,其为部分不饱和且任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:氧代基团(=O)、C_1-C_3-烷基、-C(O)R^5R^6基团和卤素原子;

[0184] 芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基和NR^5R^6基团;

[0185] 单环或双环杂芳基,其任选地被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、C_1-C_3-烷基、氰基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-羟基烷基、C_1-C_3-烷氧基、羟基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是4-吡啶基;

[0186] 和NR^7R^8基团;

[0187] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

[0188] R^5/R^6独立地选自:氢原子、C_1-C_6-烷基、-C_1-C_5-亚烷基-O-C_1-C_5-烷基、-C_1-C_5-亚烷基-S-C_1-C_5-烷基、C_3-C_6-环烷基和C_3-C_5-杂环烷基;

[0189] R^7/R^8独立地选自:

[0190] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0191] C_1-C_6-烷基,其任选被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

[0192] 卤素原子,

[0193] 氰基,

[0194] 羟基,

[0195] C(O)NR^5R^6基团,

[0196] NR^5R^6基团,

[0197] C_1-C_3-烷氧基,

[0198] C_3-C_7-环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基、氧代(=O)基团、羟基和C_1-C_3-羟基烷基;

[0199] 3-至7-元杂环烷基,其本身任选取代有C_1-C_3-烷基或氧代(=O)基团;

[0200] 杂芳基,其本身任选取代有C_1-C_3-烷基;

[0201] -C_1-C_5-亚烷基-O-C_1-C_5-烷基;

[0202] -C_1-C_5-亚烷基-S-C_1-C_5-烷基;

[0203] -C_1-C_5-亚烷基-NR^5-C_1-C_5-烷基;

[0204] C_3-C_6-环烷基,其任选取代有羟基;和

[0205] 3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基;

[0206] R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

[0207] 根据第一方面的第二实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0208] R^1选自:氢原子、卤素原子、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

[0209] R^2选自氢原子和卤素原子;

[0210] R^3选自:

[0211] C_1-C_6-烷基,其任选被选自下列的取代基所取代:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

[0212] C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

[0213] C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基;

[0214] C_5-C_7-环烯基,其任选取代有羟基;

[0215] 3-至7-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-、$S(O)_2$和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

[0216] 卤素原子;

[0217] 氰基;

[0218] 羟基;

[0219] C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

[0220] C_1-C_3-烷氧基;

[0221] $C(O)NR^5R^6$基团;和

[0222] NR^5R^6基团;

[0223] 5-至7-元杂环烷基,其包含选自-O-、-S-和-NR^9-的杂原子,其为部分不饱和的并且任选地被选自C_1-C_3-烷基和卤素原子的取代基所取代;

[0224] 芳基,其任选被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团;

[0225] 单环或双环杂芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子、C_1-C_3-烷基、氰基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;

[0226] 和NR^7R^8基团;

[0227] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

[0228] R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基;

[0229] R^7/R^8独立地选自:

[0230] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0231] C_1-C_6-烷基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

[0232] 卤素原子;

[0233] 氰基;

[0234] 羟基;

[0235] C(O)NR^5R^6基团;

[0236] NR^5R^6基团;

[0237] C_1-C_3-烷氧基;

[0238] C_3-C_7-环烷基,其任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基、氧代(=O)基团、羟基和C_1-C_3-羟基烷基;

[0239] 3-至7-元杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

[0240] 杂芳基,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

[0241] C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基;和

[0242] 3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基;

[0243] R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

[0244] 根据第一方面的第三实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0245] R^1选自:氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基;

[0246] R^2选自氢原子和卤素原子;

[0247] R^3选自:

[0248] C_1-C_6-烷基,其任选被选自下列的取代基所取代:羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基;

[0249] C_2-C_6-烯基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基;

[0250] C_3-C_7-环烷基,其任选取代有羟基;

[0251] C_5-C_7-环烯基;

[0252] 3-至7-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

[0253] 卤素原子;

[0254] 氰基;

[0255] 羟基;

[0256] C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

[0257] C_1-C_3-烷氧基;和

[0258] C(O)NR^5R^6基团;

[0259] 5-至7-元杂环烷基,其包含选自-O-和-NR^9-的杂原子,其为部分不饱和的并且任选地被选自C_1-C_3-烷基和卤素原子的取代基所取代;

[0260] 芳基,其任选被一个、两个或三个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

[0261] 单环或双环杂芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;

[0262] 和NR^7R^8基团；

[0263] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基；

[0264] R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基；

[0265] R^7/R^8独立地选自：

[0266] 氢原子，条件是排除R^7＝R^8＝氢，

[0267] C_1-C_6-烷基，其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代，并且所述取代基独立地选自：

[0268] 卤素原子；

[0269] 氰基；

[0270] 羟基；

[0271] NR^5R^6基团；

[0272] C_1-C_3-烷氧基；

[0273] C_3-C_7-环烷基，其任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且所述取代基独立地选自：C_1-C_3-烷基、氧代(＝O)基团、羟基和C_1-C_3-羟基烷基；

[0274] 3-至7-元杂环烷基，其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基；

[0275] 杂芳基，其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基；

[0276] C_3-C_7-环烷基，其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基；和

[0277] 3-至6-元杂环烷基，其任选地被一个或两个取代基所取代，所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基；

[0278] R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

[0279] 根据第一方面的第四实施方案，本发明包括治疗肉瘤的方法，其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐，或者它们或上述化合物的混合物，其中：

[0280] R^1选自：氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和C_1-C_3-卤代烷氧基；

[0281] R^2选自氢原子和卤素原子；

[0282] R^3选自：

[0283] C_1-C_6-烷基，其任选被选自下列的取代基所取代：羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基；

[0284] C_2-C_6-烯基，其任选取代有C_1-C_4-烷氧基；

[0285] C_4-C_6-环烷基，其任选取代有羟基；

[0286] C_5-C_7-环烯基；

[0287] 3-至6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：

[0288] 卤素原子；

[0289] 氰基；

[0290] 羟基；

[0291] C_1-C_3-烷基，其任选进一步取代有羟基；

[0292] 5-至6-元杂环烷基，其包含选自-O-和-NR^9-的杂原子，其为部分不饱和的并且任

选地被选自C_1-C_3-烷基和卤素原子的取代基所取代；

[0293] 芳基，其任选被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团；

[0294] 单环或双环杂芳基，其任选被选自下列的取代基所取代：卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基和NR^5R^6基团，条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基；

[0295] 和NR^7R^8基团；

[0296] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基；

[0297] R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基；

[0298] R^7/R^8独立地选自：

[0299] 氢原子，条件是排除R^7＝R^8＝氢，

[0300] C_1-C_6-烷基，其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代，并且所述取代基独立地选自：

[0301] 卤素原子；

[0302] 羟基；

[0303] C_1-C_3-烷氧基；

[0304] C_3-C_6-环烷基，其任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且所述取代基独立地选自：C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-羟基烷基；

[0305] 4-至6-元杂环烷基，其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基；

[0306] 杂芳基，其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基；

[0307] C_3-C_6-环烷基，其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基；

[0308] 3-至6-元杂环烷基，其任选地被一个或两个取代基所取代，所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基，和

[0309] R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

[0310] 根据第一方面的第五实施方案，本发明包括治疗肉瘤的方法，其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐，或者它们或上述化合物的混合物，其中：

[0311] R^1选自：氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-卤代烷基；

[0312] R^2选自氢原子和卤素原子；

[0313] R^3选自：

[0314] C_1-C_6-烷基，其任选地被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：羟基、C_1-C_4-烷氧基和3-至7-元杂环烷基；

[0315] C_2-C_6-烯基，其任选取代有C_1-C_3-烷氧基；

[0316] C_3-C_7-环烷基，其任选取代有羟基；

[0317] C_5-C_6-环烯基，其任选取代有羟基；

[0318] 3-至6-元杂环烷基，其包含一个、两个或三个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选地被一个、两个或三个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：

[0319] 卤素原子；

[0320] 氧代(=O)基团;

[0321] 氰基;

[0322] 羟基;

[0323] C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

[0324] 5-至7-元杂环烷基,其为部分不饱和的并且任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基和卤素原子;

[0325] 芳基,其任选地被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基、氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基和NR^5R^6基团;

[0326] 单环或双环杂芳基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、C_1-C_3-烷基、氰基、C_1-C_3-卤代烷基、C_1-C_3-烷氧基、羟基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;

[0327] 和NR^7R^8基团;

[0328] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

[0329] R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_6-烷基;

[0330] R^7/R^8独立地选自:

[0331] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0332] C_1-C_6-烷基,其任选被一个、两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

[0333] 卤素原子,

[0334] 氰基,

[0335] 羟基,

[0336] C_1-C_3-烷氧基,

[0337] C_3-C_7-环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基、羟基和C_1-C_3-羟基烷基;

[0338] 3-至7-元杂环烷基,其本身任选取代有C_1-C_3-烷基;和

[0339] 杂芳基,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

[0340] C_3-C_6-环烷基,其任选取代有羟基,和

[0341] 3-至6-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基,

[0342] R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

[0343] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0344] R^1选自:氢原子、卤素原子、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-卤代烷基;

[0345] R^2选自氢原子和卤素原子;

[0346] R^3选自:

[0347] 3-至6-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:

[0348] 卤素原子;

[0349] 羟基;和

[0350] C_1-C_3-烷基,其任选进一步取代有羟基;

[0351] 芳基,其任选被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子、羟基和C_1-C_3-卤代烷基;

[0352] 单环或双环杂芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团,条件是所述单环杂芳基不是吡啶-4-基;

[0353] 和NR^7R^8基团;

[0354] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

[0355] R^5/R^6独立地选自氢原子和C_1-C_3-烷基;

[0356] R^7/R^8独立地选自:

[0357] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0358] C_1-C_6-烷基,其任选被一个或两个、三个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:

[0359] 卤素原子;

[0360] 羟基;

[0361] C_1-C_3-烷氧基;

[0362] C_3-C_5-环烷基,其任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-羟基烷基;

[0363] 5-至6-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

[0364] 杂芳基,其任选进一步取代有C_1-C_3-烷基;

[0365] C_3-C_6-环烷基,其任选取代有羟基或C_1-C_3-烷基;

[0366] 4-至5-元杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基所取代,所述取代基独立地选自C_1-C_3-烷基和羟基;和

[0367] R^9为氢原子或C_1-C_3-烷基或键。

[0368] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物,其中:

[0369] R^1选自CF_3和氟原子;

[0370] R^2为氢原子;

[0371] R^3选自:

[0372] 芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子和C_1-C_3-卤代烷基,

[0373] 被取代基所取代的单环杂芳基,该取代基选自:C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

[0374] 和NR^7R^8基团;

[0375] R^4选自氢原子和甲基;

[0376] R^5/R^6独立地选自氢原子和甲基;

[0377] R^7/R^8独立地选自:

[0378] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0379] C_1-C_3-烷基,其任选被一个、两个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:卤素原子、羟基和甲氧基。

[0380] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物,其中:

[0381] R^1选自CF_3和氟原子;

[0382] R^2为氢原子;

[0383] R^3选自:

[0384] 芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子和C_1-C_3-卤代烷基,

[0385] 被取代基所取代的单环杂芳基,该取代基选自:C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

[0386] 和NR^7R^8基团;

[0387] R^4为氢原子;

[0388] R^5/R^6独立地选自氢原子和甲基;

[0389] R^7/R^8独立地选自:

[0390] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0391] C_1-C_3-烷基,其任选被一个、两个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:卤素原子、羟基和甲氧基。

[0392] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物,其中:

[0393] R^1选自CF_3和氟原子;

[0394] R^2为氢原子;

[0395] R^3选自芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子和C_1-C_3-卤代烷基;

[0396] R^4选自氢原子。

[0397] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物,其中:

[0398] R^1选自CF_3和氟原子;

[0399] R^2为氢原子;

[0400] R^3选自:

[0401] 被取代基所取代的单环杂芳基,该取代基选自:C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

[0402] 和NR^7R^8基团;

[0403] R^4选自氢原子;

[0404] R^5/R^6独立地选自氢原子和甲基;

[0405] R^7/R^8独立地选自:

[0406] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0407] C_1-C_3-烷基,其任选被一个、两个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:卤素原子、羟基和甲氧基。

[0408] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要

的患者给药上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物,其中:

[0409] R^1选自CF_3和氟原子;

[0410] R^2为氢原子;

[0411] R^3选自:

[0412] 芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子和C_1-C_3-卤代烷基,

[0413] 被取代基所取代的单环杂芳基,该取代基选自:C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

[0414] 和NR^7R^8基团;

[0415] R^4为甲基;

[0416] R^5/R^6独立地选自氢原子和甲基;

[0417] R^7/R^8独立地选自:

[0418] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0419] C_1-C_3-烷基,其任选被一个、两个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:卤素原子、羟基和甲氧基。

[0420] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物,其中:

[0421] R^1选自CF_3和氟原子;

[0422] R^2为氢原子;

[0423] R^3选自芳基,其任选被选自下列的取代基所取代:卤素原子和C_1-C_3-卤代烷基,

[0424] R^4为甲基。

[0425] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐、或它们的混合物,其中:

[0426] R^1选自CF_3和氟原子;

[0427] R^2为氢原子;

[0428] R^3选自:

[0429] 被取代基所取代的单环杂芳基,该取代基选自:C_1-C_3-卤代烷基和NR^5R^6基团;

[0430] 和NR^7R^8基团;

[0431] R^4为甲基;

[0432] R^5/R^6独立地选自氢原子和甲基;

[0433] R^7/R^8独立地选自:

[0434] 氢原子,条件是排除R^7=R^8=氢,

[0435] C_1-C_3-烷基,其任选被一个、两个或四个取代基所取代,并且所述取代基独立地选自:卤素原子、羟基和甲氧基。

[0436] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0437] R^1选自:C_1-C_3-烷基(例如CH_3基团)、C_1-C_3-卤代烷基(例如CF_3基团)和卤素(例如氟

原子)；

[0438] R^2为氢原子；

[0439] R^3选自：

[0440] C_1-C_6-烷基，其任选取代有C_1-C_4-烷氧基(例如甲氧基)基团，

[0441] 6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：卤素原子和C_1-C_3-烷基，

[0442] 苯基，其被一个或两个选自卤素原子或C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代，

[0443] 单环5-元杂芳基，其被选自C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代；

[0444] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基(例如甲基)；

[0445] R^9为键或C_1-C_3-烷基(例如甲基)。

[0446] 根据第一方面的又一实施方案，本发明包括治疗肉瘤的方法，其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐，或者它们或上述化合物的混合物，其中：

[0447] R^1选自：C_1-C_3-烷基(例如CH_3基团)、C_1-C_3-卤代烷基(例如CF_3基团)和卤素(例如氟原子)；

[0448] R^2为氢原子；

[0449] R^3选自：

[0450] C_1-C_6-烷基，其任选取代有C_1-C_4-烷氧基(例如甲氧基)，

[0451] 6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：卤素原子和C_1-C_3-烷基，

[0452] 苯基，其被一个或两个选自卤素原子或C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代，

[0453] 单环5-元杂芳基，其被选自C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代；

[0454] R^4为氢原子；

[0455] R^9为键或C_1-C_3-烷基(例如甲基)。

[0456] 根据第一方面的又一实施方案，本发明包括治疗肉瘤的方法，其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐，或者它们或上述化合物的混合物，其中：

[0457] R^1选自：C_1-C_3-烷基(例如CH_3基团)、C_1-C_3-卤代烷基(例如CF_3基团)和卤素(例如氟原子)；

[0458] R^2为氢原子；

[0459] R^3选自：

[0460] C_1-C_6-烷基，其任选取代有C_1-C_4-烷氧基(例如甲氧基)，

[0461] 6-元杂环烷基，其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子：-O-和-NR^9-，并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代，并且每个取代基独立地选自：卤素原子和C_1-C_3-烷基，

[0462] 苯基，其被一个或两个选自卤素原子或C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代，

[0463] 单环5-元杂芳基，其被选自C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代；

[0464] R^4为C_1-C_3-烷基(例如甲基)；

[0465] R^9为键或C_1-C_3-烷基(例如甲基)。

[0466] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0467] R^1选自:C_1-C_3-烷基(例如CH_3基团)、C_1-C_3-卤代烷基(例如CF_3基团)和卤素(例如氟原子)；

[0468] R^2为氢原子；

[0469] R^3选自:

[0470] 卤素原子,

[0471] C_1-C_6-烷基,其任选取代有C_1-C_4-烷氧基(例如甲氧基),

[0472] 6-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自下列的杂原子:-O-和-NR^9-,并且所述杂环烷基任选进一步被一个或两个取代基所取代,并且每个取代基独立地选自:卤素原子和C_1-C_3-烷基,

[0473] 苯基,其被一个或两个选自卤素原子或C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代,

[0474] 单环5-元杂芳基,其被选自C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代；

[0475] R^4选自氢原子和C_1-C_3-烷基(例如甲基)；

[0476] R^9为C_1-C_3-烷基(例如甲基)。

[0477] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0478] R^1选自:CH_3基团、CF_3基团和氟原子；

[0479] R^2为氢原子；

[0480] R^3选自:

[0481] 氟原子,

[0482] -$(CH_2)_2C(CH_3)_3$基团、-$(CH_2)_3$-OCH_3基团,

[0483] N-甲基-哌啶-基团、吗啉代基团、4,4-二氟哌啶-1-基,

[0484] 苯基,其被一个或两个独立地选自氟原子和二氟甲基的取代基所取代,

[0485] 吡唑基团,其取代有二氟甲基或三氟甲基；

[0486] R^4选自氢原子和甲基。

[0487] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0488] R^1选自:CH_3基团、CF_3基团和氟原子；

[0489] R^2为氢原子；

[0490] R^3选自:

[0491] -CH_3基团、-$(CH_2)_2C(CH_3)_3$基团、-$(CH_2)_3$-OCH_3基团,

[0492] N-甲基-哌嗪-基团、吗啉代基团、4,4-二氟哌啶-1-基,

[0493] 苯基,其被一个或两个独立地选自氟原子和二氟甲基的取代基所取代,

[0494] 吡唑基团,其取代有二氟甲基或三氟甲基;

[0495] R^4选自氢原子和甲基。

[0496] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0497] R^1为C_1-C_3-卤代烷基;

[0498] R^2为氢原子;

[0499] R^3选自:

[0500] 6-元杂环烷基,其包含一个或两个独立地选自-NR^9-的杂原子,

[0501] 单环5-元杂芳基,其被选自C_1-C_3-卤代烷基的取代基所取代,和苯基,其取代有卤素原子,

[0502] R^4为甲基;

[0503] R^9为键或C_1-C_3-烷基。

[0504] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0505] R^1为CF_3基团;

[0506] R^2为氢原子;

[0507] R^3选自:N-甲基-哌嗪-基团、三氟甲基吡唑基团和苯基,其取代有氟原子,

[0508] R^4为甲基。

[0509] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0510] R^1为CF_3基团;

[0511] R^2为氢原子;

[0512] R^3选自:N-甲基-哌啶-基团或苯基,其取代有氟原子,

[0513] R^4为甲基。

[0514] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0515] R^1选自:CH_3基团、CF_3基团和氟原子;

[0516] R^2为氢原子;

[0517] R^3选自:

[0518] 氟原子,

[0519] -$(CH_2)_2C(CH_3)_3$基团、-$(CH_2)_3$-OCH_3基团,

[0520] 吗啉代基团、4,4-二氟哌啶-1-基,

[0521] 苯基,其被一个或两个独立地选自氟原子和二氟甲基的取代基所取代,

[0522] 吡唑基团,其取代有二氟甲基或三氟甲基;

[0523] R^4为氢原子。

[0524] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0525] R^1选自:CH_3基团、CF_3基团和氟原子;

[0526] R^2为氢原子;

[0527] R^3选自:

[0528] -CH_3基团、-$(CH_2)_2C(CH_3)_3$基团、-$(CH_2)_3$-OCH_3基团,

[0529] 吗啉代基团、4,4-二氟哌啶-1-基,

[0530] 苯基,其被一个或两个独立地选自氟原子和二氟甲基的取代基所取代,

[0531] 吡唑基团,其取代有二氟甲基或三氟甲基;

[0532] R^4为氢原子或-CH_3基团。

[0533] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或者它们或上述化合物的混合物,其中:

[0534] R^1选自:CH_3基团、CF_3基团和氟原子;

[0535] R^2为氢原子;

[0536] R^3选自:

[0537] CH_3基团、-$(CH_2)_2C(CH_3)_3$基团、-$(CH_2)_3$-OCH_3基团,

[0538] 吗啉代基团、4,4-二氟哌啶-1-基,

[0539] 苯基,其被一个或两个独立地选自氟原子和二氟甲基的取代基所取代,

[0540] 吡唑基团,其取代有二氟甲基;

[0541] R^4为氢原子。

[0542] 根据第一方面的又一实施方案,本发明包括治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或上述化合物的混合物,该化合物选自:

[0543] 5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0544] 5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0545] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0546] 5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0547] 5-[3-氟-4-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0548] 5-[3-氟-4-(4-氟哌啶-1-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0549] 5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0550] 5-(3',4'-二氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0551] 5-(4'-氟-2,2'-二甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0552] 5-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-甲基苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,5-[3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0553] 5-[3-甲基-4-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0554] 5-[3-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0555] 5-[3-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0556] 5-(3'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0557] (外消旋)-6-甲基-5-(3,4,5-三氟苯基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0558] (外消旋)-5-[3,5-二氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0559] (外消旋)-5-{3,5-二氟-4-[(2S)-2-甲基吗啉-4-基]苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0560] (外消旋)-5-(4-溴苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0561] (外消旋)-6-甲基-5-[4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0562] 5-[3,5-二氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0563] 2-(吗啉-4-基)-5-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)苯甲腈,

[0564] 3-氯-2-(吗啉-4-基)-5-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)苯甲腈,

[0565] 5-{4-[2,6-二甲基吗啉-4-基]-3-氟苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0566] (6S)-5-(3-氟-4-吗啉代苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0567] (6S)-5-(3,5-二氟-4-吗啉代苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0568] 5-[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0569] 5-(2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0570] 5-[3-甲基-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0571] 5-[3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0572] 5-(2,4'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0573] 5-[4'-氯-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0574] 5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0575] 5-[4-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0576] 5-[4'-氨基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0577] 5-[3'-羟基-4'-甲基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0578] 5-{3-(三氟甲基)-4-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0579] 5-[4'-氟-3'-羟基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0580] 5-[5'-氨基-2',4'-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0581] 5-[4'-氨基-3'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0582] 5-[4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0583] 5-[3'-氨基-4'-氯-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0584] 5-[3’-氨基-4’-甲基-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0585] 5-[3’-氨基-2’-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0586] 5-[4’-氨基-2’-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0587] 5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0588] 5-[4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0589] 5-[4-(1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0590] 5-[4-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0591] 5-[4-(1,2-噻唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0592] 1-甲基-5-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-2-甲腈,

[0593] 5-[2,4’-双(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0594] 5-[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0595] 5-[4-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0596] 5-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0597] 5-[4’-(甲基氨基)-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0598] 5-[3’-氨基-4’-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0599] 5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0600] 5-[3’,4’,5’-三氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0601] 5-[2’,5’-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0602] 5-[3’-氨基-4’-氟-2-(三氟甲氧基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0603] 5-[3’,4’-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0604] 5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0605] 5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0606] 5-[2’,3’-二氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0607] 5-[4-(吗啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0608] 5-[4-(丁基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0609] 5-[4-(乙基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0610] 5-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0611] 5-[4-(丙基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0612] 5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0613] 5-[4'-氯-2-(三氟甲氧基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0614] 5-[4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0615] 5-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0616] 5-[4-(戊基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0617] 5-[4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0618] 5-[4'-氟-2-(三氟甲氧基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0619] 5-[3-氟-4-(6-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0620] 5-[3-氟-4-(3-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0621] 5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0622] 5-(4'-氨基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0623] 5-(2-氟-2'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0624] 5-(2'-氯-2,4'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0625] 5-[4-(环戊-1-烯-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0626] 5-(2'-乙基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0627] 5-[3-氟-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0628] 5-(2,4'-二氟-3'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0629] 5-(2-氟-3'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0630] 5-(2-氟-4'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0631] 5-(2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0632] 5-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0633] 5-(3'-氨基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0634] 5-[4'-(二氟甲基)-2-氟联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0635] 5-[3-氟-4-(吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0636] 5-[3-氟-4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0637] 5-[3-氟-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0638] 5-[3-氟-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0639] 5-[3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0640] 5-(2,2',4',5'-四氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0641] 5-(2,2',3',4'-四氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0642] 5-(2,2',5'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0643] 2'-氟-4'-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)联苯-4-甲腈,

[0644] 5-(2'-氨基-2-氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0645] 5-(3'-氨基-2-氟-4'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0646] 5-(2-氟-3'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0647] 5-(2-氟-4'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0648] 5-(2-氟-2'-羟基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0649] 5-(2,3',4'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0650] 5-[3-氟-4-(吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0651] 5-(2,2',3'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0652] 5-(2,3',5'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0653] 5-(2,2',4'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0654] 5-(2-氟-2',4'-二甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0655] 5-(2,3'-二氟-4'-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0656] 5-(2,2'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0657] 5-(2,2',6'-三氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0658] 5-(2-氟-2'-甲氧基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0659] 5-(2,3'-二氟联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0660] 5-[3-氟-4-(4-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0661] (外消旋)-5-(3-氟-4-吗啉代苯基)-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0662] (6S)-6-甲基-5-[4-(吗啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0663] (6S)-5-(-[(3-氯-4--(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0664] 6S)-5-(-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0665] (6S)-5-(-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-)]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0666] 5-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0667] 5-(4-氯-3-甲基苯基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0668] (外消旋)-6-甲基-5-(4-吗啉代-3-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0669] 5-{4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0670] 5-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0671] 5-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0672] 5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-

噁二嗪-2-酮,

[0673] 5-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0674] 5-{4-[环戊基(甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0675] 5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0676] 5-{4-[丁基(甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0677] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0678] 5-[4-(环戊基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0679] 5-[4-(环戊基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0680] 5-[3'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0681] 5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0682] 5-{4-[3-甲氧基丙-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0683] (外消旋)-5-[4'-羟基-2-(三氟甲基)-2',3',4',5'-四氢[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0684] 5-[4-(5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0685] 5-[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0686] 5-{4-[3,3-二甲基丁-1-烯-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0687] 5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0688] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0689] 5-[4-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0690] 5-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0691] 5-[4-(2,5-二氢呋喃-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0692] 5-[4-(环戊-1-烯-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0693] 5-[4-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0694] 3-甲基-5-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]

噻吩-2-甲腈，

[0695] 5-{4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0696] (外消旋)-5-[4-(双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0697] 5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0698] 5-{3-(三氟甲基)-4-[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0699] 5-[4-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0700] 5-[4-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0701] 5-[4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0702] 5-[4-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0703] 5-[2'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0704] 5-(2,4'-二氟-2'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0705] 2'-氟-2-甲基-4'-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)[1,1'-联苯]-4-甲腈，

[0706] 5-[4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-3-(三氟甲氧基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0707] (6S)-5-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0708] (6S)-6-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0709] (6S)-6-甲基-5-[4-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0710] (6S)-5-[2'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0711] (6S)-6-甲基-5-[2',4',5'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0712] (6S)-6-甲基-5-[2',3',4'-三氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0713] (6S)-5-[2',5'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0714] 4'-[(6S)-6-甲基-2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-2-甲腈，

[0715] (6S)-5-[4-(1H-吲哚-5-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0716] (6S)-5-[4'-羟基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮，

[0717] (6S)-5-[3'-羟基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0718] (6S)-5-[3'-氨基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0719] (6S)-5-[2',4'-二氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0720] (6S)-5-[3'-氟-4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0721] (6S)-5-[2'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0722] (6S)-5-[2'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0723] (6S)-5-[3'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0724] (6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0725] (6S)-6-甲基-5-[4-(3-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0726] (6S)-6-甲基-5-[4-(2-甲基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0727] (6S)-5-[4-(1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0728] (6S)-5-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0729] (6S)-5-[4'-甲氧基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0730] (6S)-6-甲基-5-[4'-甲基-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0731] (6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0732] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0733] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0734] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0735] 5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0736] (6S)-6-甲基-5-{4-[(吗啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,

4-噁二嗪-2-酮,

[0737] 5-{4-[(吗啉-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0738] 5-[2-(二氟甲基)-4'-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0739] 5-[4'-氯-2-(二氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0740] 5-[3-(二氟甲基)-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0741] 5-[4-(环戊-1-烯-1-基)-3-(二氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0742] 5-[3-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0743] 5-[4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0744] (外消旋)-5-[4-{[3,3,3-三氟-2-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0745] 5-{4-[(氧杂环己烷-4-基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0746] 5-[4-{[(顺式/反式)-3-羟基环丁基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0747] 5-{4-[(外消旋)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0748] 5-{4-[(顺式或反式)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0749] 5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0750] 5-{4-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0751] 5-[4-{[(反式)-4-羟基环己基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0752] 5-{4-[(环丙基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0753] 5-[4-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0754] -{4-[(3-甲氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0755] 5-[4-({[(外消旋)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0756] 5-[4-{[2(R)-2-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0757] 5-[4-{[(3R)-3-羟基丁基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二

嗪-2-酮,

[0758] 5-[4-{[(2S)-2-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0759] 5-[4-{[(1-羟基环丁基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0760] 5-{4-[(3-甲基丁基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0761] 5-{4-[(2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0762] 5-{4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0763] 5-{4-[乙基(甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,5-[4-(叔丁基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0764] 5-[4-({[(2R)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0765] 5-[4-{[(吡嗪-2-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0766] 5-[4-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0767] 5-[4-{[(2S)-1-羟基丁-2-基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0768] 5-[4-(3-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮(外消旋混合物),

[0769] (外消旋)-1-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-3-甲酰胺,

[0770] 5-{4-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0771] 5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0772] 5-[4-{[(1R,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0773] 5-{4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0774] (外消旋)-5-{4-[(2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0775] 5-[4-{[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0776] 5-[4-{[(1H-吡唑-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0777] 5-[4-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0778] 1-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲腈,

[0779] (外消旋)-5-{4-[(1-环丙基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0780] (外消旋)-5-{4-[(2-乙氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0781] (外消旋)-5-{4-[(2-甲氧基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0782] 5-[4-(3-乙氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0783] 5-[4-{[(嘧啶-2-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0784] 5-[4-{[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮(外消旋混合物),

[0785] 5-[4-{[(2S)-4-羟基丁-2-基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0786] (外消旋)-5-[4-{[(6-氧代哌啶-3-基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0787] (外消旋)-5-[4-{[(2,2-二甲基环丙基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0788] 5-[4-({[1-(羟基甲基)环丁基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0789] 5-{4-[(2S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0790] 3-甲基-1-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]氮杂环丁烷-3-甲腈,

[0791] 5-[4-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0792] 5-[4-(4-乙基-4-羟基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0793] 4-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯胺基]丁腈,

[0794] 6-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟-甲基)苯基]-2λ^6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二酮,

[0795] N^2-[4-(2-氧代-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-5-基)-2-(三氟甲基)苯基]甘氨酰胺,

[0796] 5-{4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0797] 5-{4-[(2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0798] 5-[4-({[(2S)-氧杂环戊烷-2-基]甲基}氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0799] 5-{4-[(2-乙氧基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0800] 5-[4-{[(1S,2R)-2-羟基环戊基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0801] 5-{4-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0802] 5-{3-(二氟甲基)-4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0803] 5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0804] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0805] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0806] 5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0807] 5-[4-(2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0808] 5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,5-[4-(丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0809] (外消旋)-5-{4-[氧杂环己烷-3-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0810] (反式)-5-{4-[4-羟基环己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮(反式异构体),

[0811] (顺式)-5-{4-[4-羟基环己基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0812] 5-{4-[(2-氨基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮—与盐酸形成盐,

[0813] 5-{4-[1-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮—与盐酸形成盐,

[0814] 5-[4-(甲基氨基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0815] (6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0816] 5-[4-(2-羟基丙-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0817] (6S)-5-[4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

[0818] (6S)-5-[4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)-苯基]-6-甲基-3,

6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0819] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0820] 5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0821] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0822] 5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0823] 5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0824] 5-(3',4'-二氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0825] 5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0826] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0827] 5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0828] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0829] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0830] 5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0831] 5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

[0832] (6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0833] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的上文通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0834] 5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0835] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0836] 5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0837] 5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0838] 5-(3',4'-二氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0839] 5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0840] 5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0841] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0842] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0843] 5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮

[0844] 5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0845] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0846] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0847] 5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0848] 5-[4'-氯-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0849] (6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0850] 5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0851] 5-{4-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0852] 5-{4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0853] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0854] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0855] (6S)-5-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

[0856] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0857] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0858] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0859] 5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0860] 5-[4'-氯-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

[0861] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0862] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0863] (6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0864] 5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0865] 5-{4-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0866] 5-{4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0867] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0868] (6S)-5-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

[0869] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0870] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0871] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0872] 5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0873] 5-[4'-氯-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0874] (6S)-5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)-苯基}-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0875] 5-[4-{[3,3,3-三氟-2(S)-羟基丙基]氨基}-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0876] 5-{4-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

[0877] 5-{4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0878] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0879] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0880] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0881] (6S)-5-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,和

[0882] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0883] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0884] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0885] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-

噁二嗪-2-酮,

[0886] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0887] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0888] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0889] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0890] 甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0891] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或任何这些化合物的混合物,其中该化合物选自:

[0892] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮,

[0893] 甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0894] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0895] 5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0896] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0897] 5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0898] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0899] 5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0900] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0901] 5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0902] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0903] 5-(3',4'-二氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0904] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0905] 5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0906] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0907] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0908] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0909] 5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0910] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0911] 5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0912] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0913] (6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0914] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0915] 5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0916] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0917] 5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0918] 根据第一方面的又一实施方案,本发明提供治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药用于治疗肉瘤的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物或盐,或它们或该化合物的混合物,其中该化合物为

[0919] (6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0920] 在另一个实施方案中,本发明提供式(I)或本文公开的任何亚组的化合物用于制备用于治疗肉瘤的药物。

[0921] 在第一方面的具体的进一步的实施方案中,本发明包括标题“本发明的第一方面的进一步的实施方案”下的两个或更多个上述实施方案的组合,其用于治疗肉瘤。

[0922] 用于治疗肉瘤的通式(I)化合物可以根据WO2019/025562的公开内容来制备,该专利通过引用整体并入本文,并且特别参考其中实施例1-330所述的合成。

[0923] 本发明的化合物可用于治疗肉瘤。该方法包括向有此需要的哺乳动物(包括人)给药一定量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物或酯;其有效治疗肉瘤。

[0924] 本发明还提供了治疗肉瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药有效量的式(I)化合物。

[0925] 本发明还包括治疗肉瘤的方法,其包括以下步骤:

[0926] (a)分析患者的肿瘤样本是否产生PDE3A或PDE3B和SLFN12,

[0927] (b)如果发现PDE3A或PDE3B和SLFN12的表达,则用本文公开的式(I)化合物治疗所述患者。

[0928] 分析方法可以按照本领域中描述的进行,例如J.Biol.Chem.(2020)295(11),3431-3446。

[0929] 肉瘤类型的癌症已在人类中得到表征,但也存在于其他哺乳动物中,并且可以通过给药式(I)化合物的药物组合物来治疗。肉瘤发生在身体的各个部位,从形成骨骼的间充质细胞开始,并开始于骨、骨髓或软骨或结缔组织如血管、软骨、深层皮肤、脂肪、纤维组织、关节、韧带、淋巴管、肌肉、神经和肌腱。对于肉瘤类型的癌症,可能存在70多种肉瘤亚型,包括血管肉瘤、软骨肉瘤、隆凸性皮肤纤维肉瘤、促结缔组织增生性小圆细胞瘤、上皮样肉瘤、尤文肉瘤、纤维组织细胞瘤、胃肠道间质瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤、粘液纤维肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、孤立性纤维瘤、滑膜肉瘤和未分化多形性肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤和滑膜肉瘤。

[0930] 本文中使用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”按惯例使用,例如,为了对抗、缓解、减少、减轻、改善肉瘤状况的目的而管理或护理受试者,并且如果最成功的话,让肉瘤完全消失。如果提到治疗或预防,则优选治疗。

[0931] 根据另一方面,本发明提供如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物,其用于治疗或预防肉瘤,特别是用于治疗肉瘤,更具体地用于治疗下列的肉瘤:骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以细胞系SA10199为代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,见实验部分)、恶性纤维组织细胞瘤。

[0932] 根据另一方面,本发明提供如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物,其用于治疗肉瘤,包括骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以细胞系SA10199为代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,见实验部分)或纤维组织细胞瘤。

[0933] 根据另一方面,本发明包括如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物在治疗或预防肉瘤,特别是治疗肉瘤,更具体地治疗骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以

细胞系SA10199为代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,见实验部分)、恶性纤维组织细胞瘤中的用途。

[0934] 根据另一方面,本发明包括如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物在治疗或预防肉瘤,具体地治疗骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以细胞系SA10199为代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,见实验部分)、恶性纤维组织细胞瘤的方法中的用途。

[0935] 根据另一方面,本发明包括如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物在制备用于预防或治疗肉瘤,具体地用于治疗骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以细胞系SA10199为代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,见实验部分)、恶性纤维组织细胞瘤的药物组合物(优选药物)中的用途。

[0936] 根据另一方面,本发明包括治疗或预防肉瘤的方法,特别地是治疗肉瘤的方法,更具体地是使用有效量的如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物治疗骨骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以细胞系SA10199为代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,见实验部分)、恶性纤维组织细胞瘤的方法。

[0937] 根据另一方面,本发明包括药物组合物,特别地为药物,其包含如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、盐(特别为药学上可接受的盐),或它们的混合物,以及一种或者多种赋形剂,特别地为一种或者多种药学上可接受的赋形剂,其用于治疗肉瘤,特别是治疗肉瘤,更特别地治疗骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(由细胞系SA10199代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,参见实验部分)恶性纤维组织细胞瘤。可以使用制备适当剂型的此类药物组合物的常规操作。

[0938] 本发明还包括药物组合物,特别地为药物,其包含至少一种式(I)化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,其用于治疗肉瘤,特别是治疗肉瘤,并且更具体地是治疗骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以细胞系SA10199为代表,代表复发性恶性孤立性纤维瘤,见实验部分)、恶性纤维组织细胞瘤。

[0939] 根据另一方面,本发明包括如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物在治疗或预防肉瘤,特别是治疗肉瘤,并且更具体地是治疗软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、由SA10199代表的肉瘤或滑膜肉瘤的方法中的用途。

[0940] 根据另一方面,本发明包括如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物在治疗或预防肉瘤,特别是治疗肉瘤,并且更具体地是治疗软组织肉瘤、骨肉瘤、由SA10199代表的肉瘤或滑膜肉瘤的方法中的用途.

[0941] 根据另一方面,本发明包括如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物在治疗或预防肉瘤,特别是治疗肉瘤,并且更具体地是治疗软组织肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、由SA10199代表的肉瘤或滑膜肉瘤的方法中的用途。

[0942] 根据另一方面,本发明包括如上所述的通式(I)化合物、或其立体异构体、互变异

构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别为其药学上可接受的盐),或它们的混合物在治疗或预防肉瘤,特别是治疗肉瘤,并且更具体地是治疗骨肉瘤的方法中的用途。

[0943] 此外,本发明第一方面的一个实施方案是治疗骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤(以模型S10199为代表)或纤维组织细胞瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

[0944] 用于治疗肉瘤的化合物可能具有全身和/或局部活性。为了该目的,它们可以合适方式给予,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、含服、直肠、阴道、皮肤、透皮、结膜、耳途径,或者作为植入物或支架。

[0945] 对于这些给药途径,式(I)化合物可以适合的给药形式给予。

[0946] 对于口服给药,可以将式(I)化合物配制成本领域已知的剂型,其快速和/或以改良的方式递送本发明的化合物,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如,具有延迟溶解或不溶解的肠溶或控释包衣)、口腔崩解片剂、薄膜/薄片、薄膜/冻干物(lyophylisate)、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉末、乳液、悬浮液、气溶胶或溶液。可以将本发明化合物以结晶和/或无定形和/或溶解形式掺入所述剂型中。

[0947] 肠胃外给药可以通过避免吸收步骤(例如,通过静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰椎内途径)或通过加入吸收(例如,通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)来完成。肠胃外给药的合适给药形式尤其包括溶液剂、悬浮液、乳剂、冻干剂或无菌粉剂形式的注射和输注制剂。

[0948] 适用于其他给药途径的实例是用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入剂、喷雾剂]、滴鼻剂、鼻用溶液、鼻喷雾剂;用于舌、舌下或含服给药的片剂/薄膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼液、眼药膏、眼部浴液、眼部插入物、滴耳剂、耳喷雾剂、耳用粉剂、洗耳剂(ear-rinse)、耳塞;阴道胶囊、水性悬浮液(洗剂、振荡混合物)、亲脂性悬浮液、乳液、软膏、乳膏、透皮治疗系统(如例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、扑粉、植入物或支架。

[0949] 式(I)化合物可以掺入所述的给药形式中。这可以通过与药学上合适的赋形剂混合以本身已知的方式实现。除了其他之外,药学上合适的赋形剂包括,

[0950] • 填充剂和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如,Avicel®)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如,Di-Cafos®));

[0951] • 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇);

[0952] • 栓剂基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂);

[0953] • 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链长度甘油三酯、脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡);

[0954] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如,十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如,Lanette®),去水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,Span®),聚氧乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,Tween®),聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如,Cremophor®),聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(例如,Pluronic®));

[0955] • 缓冲剂、酸和碱(例如,磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺);

[0956] • 等渗剂(例如,葡萄糖、氯化钠);

[0957] • 吸附剂(例如,高分散二氧化硅);

[0958] • 增粘剂、凝胶形成剂、增稠剂和/或粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆、聚丙烯酸(例如,Carbopol®)、海藻酸盐、明胶);

[0959] • 崩解剂(例如,改性淀粉、羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠(例如,Explotab®)、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(例如,AcDiSol®);

[0960] • 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如,硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅(例如,Aerosil®));

[0961] • 包衣物质(例如,糖、虫胶)和用于以快速或以改性方式溶解的薄膜或扩散膜的成膜剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮(例如,Kollidon®),聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯例如,Eudragit®));

[0962] • 胶囊物质(例如,明胶、羟丙基甲基纤维素);

[0963] • 合成聚合物(例如,聚交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit®)、聚乙烯吡咯烷酮(例如,Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇及其共聚物和嵌段共聚物);

[0964] • 增塑剂(例如,聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯);

[0965] • 渗透增强剂;

[0966] • 稳定剂(例如,抗氧化剂例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯);

[0967] • 防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、醋酸氯己定、苯甲酸钠);

[0968] • 着色剂(例如,无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛);

[0969] • 调味剂、甜味剂、味道和/或气味遮蔽剂。

[0970] 本发明还涉及包含至少一种本发明化合物以及通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起的药物组合物用于治疗肉瘤的用途。

[0971] 根据另一方面,本发明包括药物组合(特别是药物),包含至少一种通式(I)的化合物和至少一种或多种其他活性成分,特别用于治疗和/或预防肉瘤。

[0972] 特别地,本发明包括用于治疗肉瘤的药物组合,其含有:

[0973] • 一种或多种第一活性成分,特别是上文定义的通式(I)化合物,和

[0974] 一种或多种其他活性成分(例如抗癌药)。

[0975] 作为组合的其他活性成分,例如可以使用贝伐单抗、帕利哌酮或曲贝替定作为另外的肉瘤药物。

[0976] 或者可以组合使用其他抗癌药物,例如:

[0977] 131I-chTNT、阿倍瑞克(abarelix)、abemaciclib、阿比特龙、acalabrutinib、阿柔

比星、阿达木单抗、曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼、阿柏西普、阿地白介素、alectinib、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿仑膦酸、阿利维A酸(alitretinoin)、alpharadin、六甲蜜胺、氨磷汀、氨鲁米特、氨基乙酰丙酸己酯、氨柔比星、安吖啶、阿那曲唑、安西司亭、茴三硫(anetholeditholethione)、anetumab ravtansine、血管紧张素II、抗凝血酶III、apalutamide、阿瑞吡坦、阿西莫单抗、arglabin、三氧化二砷、门冬酰胺酶、阿特珠单抗、avelumab、axicabtagene ciloleucel、阿昔替尼、阿扎胞苷、巴利昔单抗(basiliximab)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、贝索单抗、贝林司他、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、博纳吐单抗(blinatumomab)、硼替佐米、博舒替尼、布舍瑞林、brentuximab vedotin、布加替尼(brigatinib)、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼、降钙素(calcitonine)、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡罗单抗、卡马西平、卡铂、卡波醌、卡非佐米、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布、西莫白介素、cemiplimab、色瑞替尼、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、西多福韦、西那卡塞、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨(clofarabine)、考比替尼、copanlisib、crisantaspase、克唑替尼(crizotinib)、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、达雷木单抗(daratumumab)、达贝泊汀α(darbepoetin alfa)、达拉非尼、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素(denileukin diftitox)、地舒单抗(denosumab)、地普奥肽、地洛瑞林、环氧乳醇(dianhydrogalactitol)、右雷佐生、二溴螺氯铵、环氧乳醇、双氯芬酸、dinutuximab、多西他赛、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、屈大麻酚、durvalumab、依库珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、依洛珠单抗(elotuzumab)、艾曲泊帕(eltrombopag)、enasidenib、内皮他丁(endostatin)、依诺他滨、安扎鲁胺、表柔比星、环硫雄醇、依泊汀α、依泊汀β、依泊汀ζ、艾铂、艾立布林(eribulin)、厄洛替尼、埃索美拉唑、雌二醇、雌莫司汀、炔雌醇、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法罗唑、芬太尼、非格司亭、氟甲睾酮、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、福美坦、福沙匹坦、福莫司汀、氟维司群、钆布醇、钆特醇、钆酸葡甲胺、钆维塞胺、钆塞酸、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、谷卡匹酶、谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林、格拉司琼、粒细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、组氨瑞林(histrelin)、羟基脲、I-125粒子、兰索拉唑、伊班膦酸、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司琼、英卡膦酸、丁烯英酯(ingenol mebutate)、伊珠单抗奥加米星(inotuzumab ozogamicin)、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、碘比醇、碘苄胍(123I)、碘美普尔、易普利姆玛(ipilimumab)、伊立替康、伊曲康唑、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊沙佐米、兰瑞肽、兰索拉唑、拉帕替尼(lapatinib)、Iasocholine、来那度胺(lenalidomide)、乐伐替尼、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、左炔诺孕酮、左甲状腺素钠、麦角乙脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、lutetium Lu 177dotatate、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美拉肿醇、美法仑、美雄烷、巯基嘌呤、美司钠、美沙酮、甲氨蝶呤、甲氧沙林(methoxsalen)、甲基氨基酮戊酸盐(methylaminolevulinate)、甲泼尼龙、甲睾酮、甲酪氨酸、米哚妥林(midostaurin)、米法莫肽(mifamurtide)、米替福新、米铂(miriplatin)、二溴甘露醇、米托胍腙、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、mogamulizumab、莫拉司亭、莫哌达醇、盐酸吗啡、硫酸吗啡、mvasi、大麻隆、nabiximols、那

法瑞林、纳洛酮+喷他佐辛、纳曲酮、那托司亭、奈昔木单抗(necitumumab)、奈达铂、奈拉滨(nelarabine)、奈拉替尼、奈立膦酸、奈妥匹坦(netupitant)/帕洛诺司琼、纳武单抗、喷曲肽、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特、尼莫唑、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、尼莫司丁、尼达尼布(nintedanib)、niraparib、硝氨丙吖啶(nitraerine)、纳武单抗、阿托珠单抗(obinutuzumab)、奥曲肽、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉帕尼、olaratumab、美琥他辛(omacetaxine mepesuccinate)、奥美拉唑、昂丹司琼、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥古蛋白、orilotimod、奥希替尼(osimertinib)、奥沙利铂、羟考酮、羟甲烯龙、ozogamicine、p53基因治疗、紫杉醇、palbociclib、帕利夫明、钯-103粒子、帕洛诺司琼、帕米膦酸、帕尼单抗(panitumumab)、帕比司他、泮托拉唑、帕唑帕尼(pazopanib)、培门冬酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、派姆单抗(pembrolizumab)、培非司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素α-2b、派姆单抗(pembrolizumab)、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、全氟丁烷、培磷酰胺、培妥珠单抗、毕西巴尼(picibanil)、毛果芸香碱、吡柔比星、匹克生琼、普乐沙福(plerixafor)、普卡霉素、聚氨葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、聚乙烯吡咯烷酮+透明质酸钠、多糖-K、泊马度胺、帕纳替尼(ponatinib)、卟吩姆钠、普拉曲沙(pralatrexate)、泼尼莫司汀、泼尼松、丙卡巴肼、丙考达唑、普萘洛尔、喹高利特(quinagolide)、雷贝拉唑、雷妥莫单抗、氯化镭223、拉多替尼、雷洛昔芬、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司琼、雷莫芦单抗、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶、雷佐生、瑞法替尼(refametinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、ribociclib、利塞膦酸、铼-186依替膦酸盐、利妥昔单抗(rituximab)、罗拉匹坦(rolapitant)、罗米地新(romidepsin)、罗米司亭(romiplostim)、罗莫肽、rucaparib、来昔决南钐(153Sm)、沙格司亭、sarilumab、沙妥莫单抗、胰泌素、司妥昔单抗(siltuximab)、sipuleucel-T、西左非兰、索布佐生、甘氨双唑钠(sodium glycididazole)、索尼德吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、司坦唑醇、链佐星、舒尼替尼、他拉泊芬(talaporfin)、talimogene laherparepvec、他米巴罗汀(tamibarotene)、他莫昔芬、他喷他多、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、锝[99mTc]巯诺莫单抗、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奥曲肽、替加氟、替加氟+吉美嘧啶(gimeracil)+奥替拉西(oteracil)、替莫泊芬、替莫唑胺、坦罗莫司(temsirolimus)、替尼泊苷、睾酮、替曲膦(tetrofosmin)、沙利度胺、噻替派、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α、硫鸟嘌呤(tioguanine)、tisagenlecleucel、tislelizumab、托珠单抗(tocilizumab)、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗(tositumomab)、曲贝替定(trabectedin)、曲美替尼、曲马多、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦辛偶联物(trastuzumab emtansine)、曲奥舒凡(treosulfan)、维A酸、曲氟尿苷+替吡嘧啶、曲洛司坦、曲普瑞林、曲美替尼、曲磷胺、促血小板生成素、色氨酸、乌苯美司、valatinib、戊柔比星(valrubicin)、vandetanib、伐普肽、vemurafenib、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞宾、vismodegib、伏立诺他(vorinostat)、伏罗唑、钇-90玻璃微球、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0978] 如本领域技术人员所知,本发明中使用术语“组合”,所述组合可以是固定组合,非固定组合或成套试剂盒(kit-of-parts)。

[0979] 在本发明中,“固定组合”如本领域技术人员已知的使用,并且定义为:其中例如第一活性成分诸如一种或多种本发明的通式(I)化合物和另一种活性成分一起存在于一个单位剂量或单一实体中的组合。“固定组合”的一个实例是药物组合物,其中,第一活性成分和

另一种活性成分存在于同时给药的混合物中,例如,存在于一个制剂中。“固定组合”的另一个实例是药物组合,其中,第一活性成分和另一种活性成分存在于一个单元中,但不是混合物。

[0980] 非固定组合或“成套试剂盒”如本领域技术人员已知的那样使用,并且定义为:其中第一活性成分和另一种活性成分存在于多于一个的单元中的组合。非固定组合或成套试剂盒的一个实例是其中第一活性成分和另一种活性成分单独存在的组合。可以单独、顺序、同时、并行或按时间顺序交错给予非固定组合或成套试剂盒的组分。

[0981] 式(I)化合物可以以单一药剂形式给予,或在组合对于肉瘤的治疗不会引起无法接受的副作用的情况下,与一或多种其它药物活性成分组合给予。例如,式(I)化合物可以与已知的抗肉瘤剂或其他抗癌药物组合。

[0982] 抗肉瘤剂可以选自例如贝伐单抗、帕利哌酮、曲贝替定、长春新碱、放线菌素D、多柔比星和环磷酰胺,其不应被视为排他性清单。

[0983] 基于已知用来评价用于治疗肉瘤的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验,并且通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知活性成分或药物的结果进行比较,可容易地确定用于治疗每一种期望适应症的本发明化合物的有效剂量。在这些病症之一的治疗中所给药的活性成分的量可根据如下考量而发生很宽泛的变化:所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、治疗时间、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度。

[0984] 所给予的活性成分的总量通常在每天大约0.001mg/kg至大约500mg/kg体重的范围内,特别是每天大约0.01mg/kg至大约200mg/kg体重,并且更特别是每天大约0.01mg/kg至大约50mg/kg体重。临床上使用的给药计划在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围内。另外,其中不给患者药物达某一时段的“休药期”,可以有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可以含有大约0.5mg至大约1500mg活性成分,并且可以每天给药一或多次,或每天少于一次。注射给药(包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射以及使用输注技术)的平均日剂量,优选地为0.01至200mg/kg总体重。优选地,平均每天直肠给药方案为0.01至200mg/kg总体重。优选地,平均每天阴道给药方案为0.01至200mg/kg总体重。优选地,平均每天局部给药方案为0.1至200mg,每天给药一至四次。优选地,透皮浓度要求保持0.01至200mg/kg的日剂量。优选地,平均每天吸入剂量方案为0.01至100mg/kg总体重。对于口服给药,给药方案可以是每天一次或两次或三次,并且上文针对一般给药所提及的剂量范围是可能的。

[0985] 当然,对于每个患者来说,具体的初始和连续剂量方案根据诊断医生所确定的病症的性质和严重程度、使用的具体化合物的活性、患者的年龄和一般状况、给药时间、给药途径、药物的排泄率、药物组合等等而变化。治疗的目标模式和式(I)化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的剂量数,可以由本领域技术人员使用常规治疗试验来确定。

[0986] 实验部分

[0987] 所使用的缩写词本身具有本领域技术人员惯用的含义。

[0988] 用于治疗肉瘤的通式(I)化合物可以根据WO2019/025562的公开内容来制备。本文实验部分中提到的实施例编号是指此出版物中的实施例编号。

[0989] 本申请中描述的本发明的各个方面通过以下实施例进行说明,这些实施例并不意

味着以任何方式限制本发明。

[0990] 本文所述的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[0991] 实验部分-一般部分

[0992] 实验部分中未描述其合成或其他生产方法的所有试剂都是可商购的,或者是已知的或者可以由本领域技术人员通过已知方法由已知成分形成。

[0993] 实验部分-生物测定

[0994] 实施例在选定的生物学测定测试一次或多次。当不止一次测试时,数据被报告为平均值或中值,其中

[0995] • 平均值,也称为算术平均值,表示获得的值之和除以测试的次数,和

[0996] • 中值表示按升序或降序排列时的值组的中间数。如果数据集中的值的数量是奇数,则中值是中间值。如果数据集中的值的数量是偶数,则中值是两个中间值的算术平均值。

[0997] 实施例合成了一次或多次。当合成不止一次时,来自生物学测定的数据表示利用从一个或多个合成批次的测试获得的数据集计算的平均值或中值。

[0998] 本发明化合物的体外活性可通过以下测定证明:

[0999] 测定1

[1000] 人肉瘤细胞系G-292克隆A141B1的体外细胞增殖测定

[1001] 在人肉瘤细胞系G-292克隆A141B1(获自ATCC)中体外检查通式(I)化合物的抗增殖活性。为此,将适当数量的细胞(1000)涂板在具有适当生长培养基(McCoy's 5a培养基(改良型),FCS10%最终(Biochrom;#S 0415))的384孔板中并在37℃孵育过夜。在24小时后,用30μl/腔的CTG溶液(Promega Cell Titer Glo(产品目录号G755B和G756B))处理一块板(0小时板)上的细胞,并在室温下孵育10分钟,并用VICTOR V(Perkin Elmer)测量发光以确定处理开始时的细胞活力。如下所示用通式(I)化合物处理测试板上的细胞,并在37℃孵育72小时。借助于HP D300数字分配器将化合物以10步2.5倍稀释系列添加到细胞中,通常以最大最终药物浓度为100nM开始。作为对照,将细胞用媒介物(终浓度为0.3%的DMSO)处理。在72小时后,用30μl/腔的CTG溶液(Promega Cell Titer Glo(产品目录号G755B和G756B))处理细胞,并在室温下孵育10分钟,并通过VICTOR V(Perkin Elmer)测量发光,以在处理结束时确定细胞活力。使用0小时板(=最大抑制)和DMSO对照(=最小抑制)的值,确定每种测试物质对细胞生长的百分比影响和由此得出的IC50。使用4参数拟合计算IC50值。

[1002] 总之,表1中显示的所有实施例都证明了人肉瘤细胞系G-292克隆A141B1的抗增殖活性,IC50范围为604-13nM。

[1003] 表1:人骨肉瘤细胞系G-292克隆A141B1的体外几个实施例的抗增殖IC_{50}值

[1004]

WO2019/025562 的实施例	化合物	目标 IC_{50} [M]
1	5-[4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-氟苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**2,60E-08**
3	5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**3,82E-08**
4	5-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**1,03E-07**
7	5-(4'-氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**4,96E-08**
8	5-(3',4'-二氟-2-甲基联苯-4-基)-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**9,68E-08**
92	5-[4'-(二氟甲基)-2-氟[1,1'-联苯]-4-基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**3,51E-08**
135	(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**1,76E-08**
139	5-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**1,93E-07**
146	5-{4-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(三氟甲基)苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**1,25E-08**

[1005]

265	(6S)-6-甲基-5-{3-(三氟甲基)-4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**3,72E-08**
267	5-[4-(3-甲氧基丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**1,68E-08**
269	5-[4-(3,3-二甲基丁基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**8,57E-08**
277	(6S)-6-甲基-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮	**6,04E-07**

[1006] 测定2

[1007] 体内异种移植模型

[1008] 在人癌症的鼠异种移植模型中检查(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮的抗肿瘤活性。为此目的,将小鼠皮下植入肿瘤块。在平均肿瘤大小为20-40mm^{2}时,将动物随机分入治疗组和对照组(至少n=10只动物/组),并且仅用媒介物或相应的化合物(制剂:90%PEG400/10%乙醇;施用途径:经口("p.o."),口服)开始治疗。口服施用体积为10ml/kg。在每日两次治疗的情况下,每天两次施用之间的时间间隔为6-7小时。至少每周测定肿瘤大小和体重。通过电子卡尺[长度(mm)x宽度(mm)]检测肿瘤面积。基于德国和欧洲动物福利法规,当研究达到预定的伦理终点时,实验结束。体内抗肿瘤效力以表2中的研究结束时的T/C比率表示(治疗/对照;治疗组的平均肿瘤重量/对照组的平均肿瘤重量)。将T/C低于0.5的化合物定义为活性的(即有效的)。使用SigmaStat软件评估统计分析。进行单因素方差分析,并通过成对比较程序(Dunn方法)比较与对照的差异。

[1009] (6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮可有效减少表2所用肉瘤模型中的肿瘤体积。

[1010] 表2:(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮化合物在小鼠的不同人癌症的异种移植模型中的抗肿瘤活性

[1011]

患者来源的异种移植模型(CrownBio)	从患者中分离出的肿瘤块	剂量和时间表	T/C
SA3831	骨肉瘤	10 mg/kg 2QD p.o.	0.01
SA4058	滑膜肉瘤	10 mg/kg 2QD p.o	0.12
SA16044	软组织肉瘤	10 mg/kg 2QD p.o	0.33
SA10199	肉瘤(复发性恶性孤立性纤维瘤,亚型未知)	10 mg/kg 2QD p.o	0.34
SA10245	纤维组织细胞瘤	10 mg/kg 2QD p.o	0.73

[1012] 与从体外培养数十年的细胞系建立的异种移植模型相比,通过直接移植新鲜人类肿瘤建立的患者来源的异种移植模型被认为更接近实际人类肿瘤的异质性。在患者来源的肉瘤异种移植模型中评估了(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮的抗肿瘤活性,肉瘤是由许多亚型组成的肿瘤类型,由于缺乏批准的靶向治疗而具有很高的医疗需求。该肿瘤模型源自CrownBio。

[1013] 与载体对照组相比,患者来源的异种移植肉瘤模型对用(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮治疗有反应,肿瘤生长减少。模型SA3831是最敏感的模型,在治疗结束时T/C比率为0.01,此显示出强烈的肿瘤生长抑制作用(图1)。模型SA4058是第二敏感模型,在治疗结束时T/C比率为0.12,此显示出强烈的肿瘤生长抑制作用(图2)。模型SA16044和SA10199也对用(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮治疗有反应,在治疗结束时T/C比率分别为0.33和0.34,此显示出中等程度的肿瘤生长抑制(图3和4)。模型SA10245是最不敏感的模

型,T/C比率仅为0.73(图5)。

[1014] 总之,(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮在多种患者来源的肉瘤异种移植模型中具有显著的抗肿瘤活性。

[1015] 因此,本发明第一方面的一个实施方案是治疗肉瘤,更具体地骨肉瘤、滑膜肉瘤、软组织肉瘤、由细胞系SA10199代表的肉瘤或纤维组织细胞瘤的方法,其包括向有此需要的患者给药(6S)-5-[4'-氟-2-(三氟甲基)联苯-4-基]-6-甲基-3,6-二氢-2H-1,3,4-噁二嗪-2-酮。

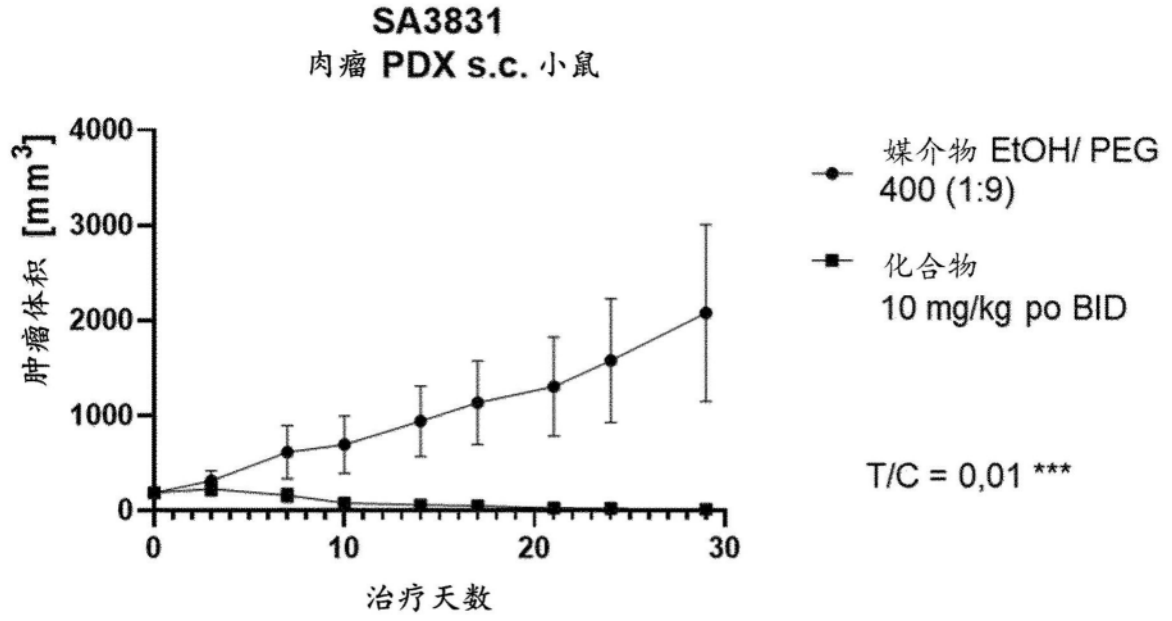

SA3831
肉瘤 PDX s.c. 小鼠
肿瘤体积 [mm3]
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
治疗天数
媒介物 EtOH/ PEG 400 (1:9)
化合物 10 mg/kg po BID
T/C = 0,01 ***

图1

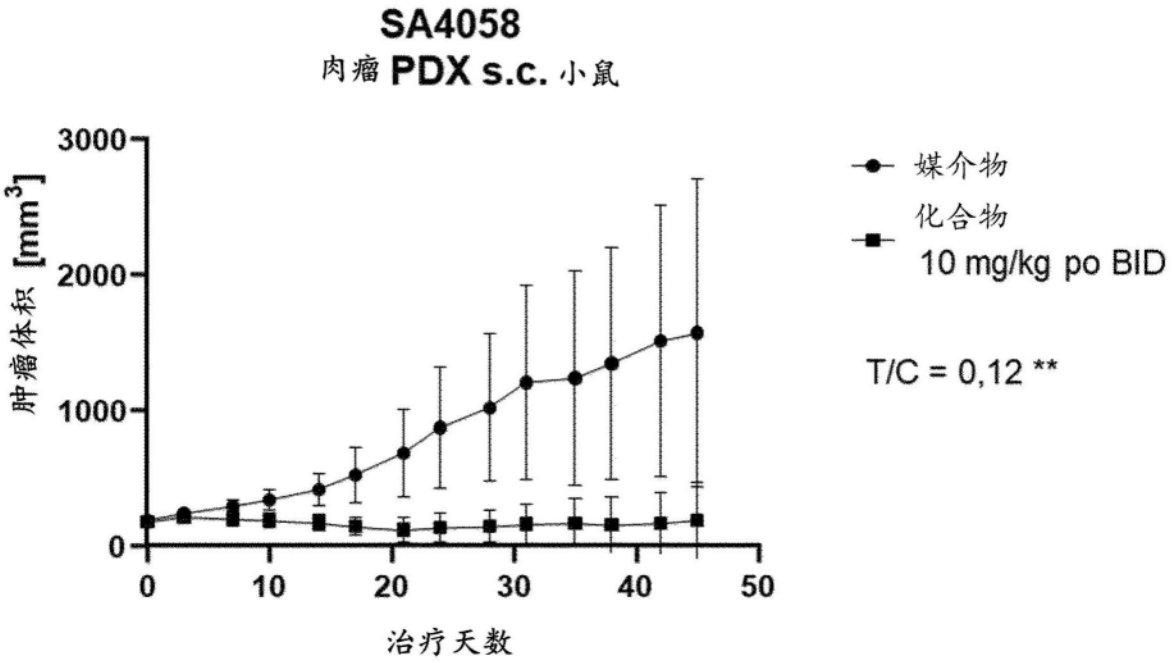

SA4058
肉瘤 PDX s.c. 小鼠
肿瘤体积 [mm3]
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
50
治疗天数
媒介物
化合物 10 mg/kg po BID
T/C = 0,12 **

图2

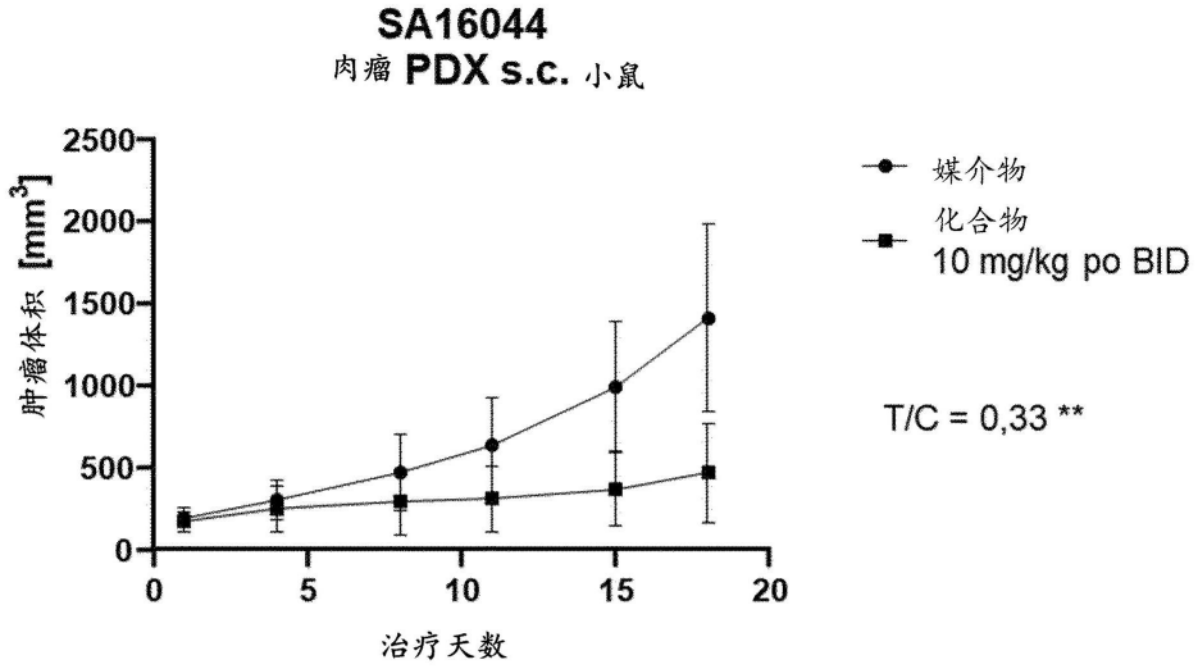

SA16044
肉瘤 PDX s.c. 小鼠
肿瘤体积 [mm3]
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
治疗天数
媒介物
化合物
10 mg/kg po BID
T/C = 0,33 **

图3

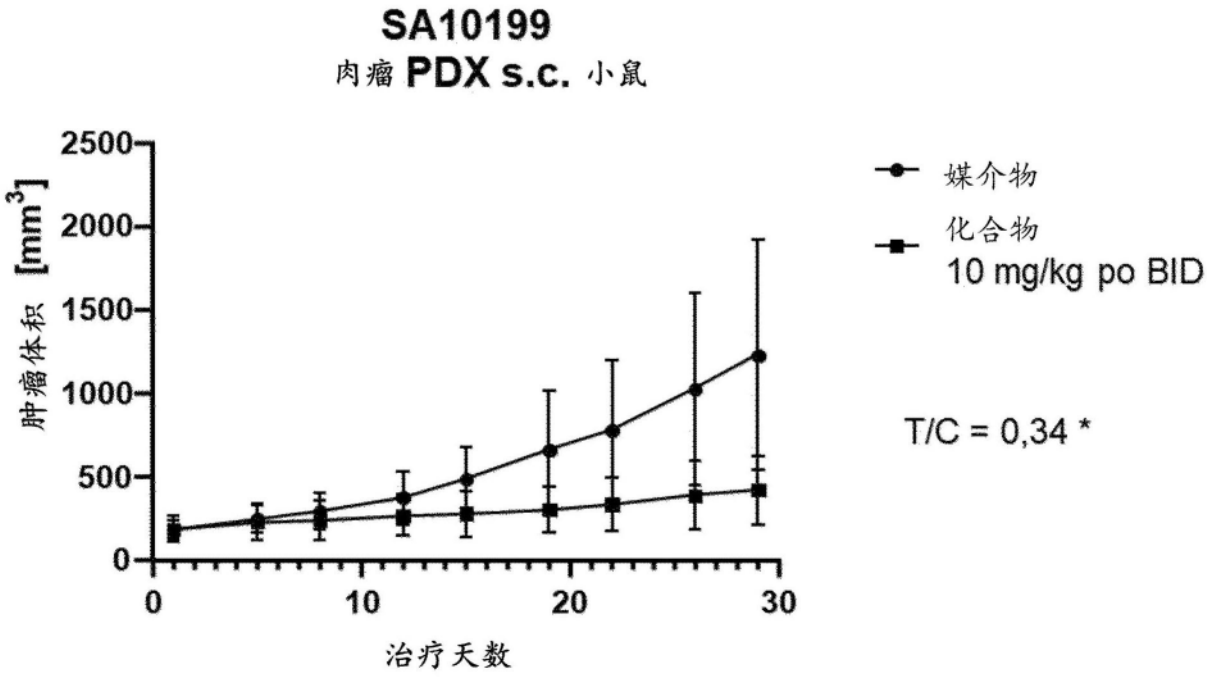

SA10199
肉瘤 PDX s.c. 小鼠
肿瘤体积 [mm3]
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
治疗天数
媒介物
化合物
10 mg/kg po BID
T/C = 0,34 *

图4

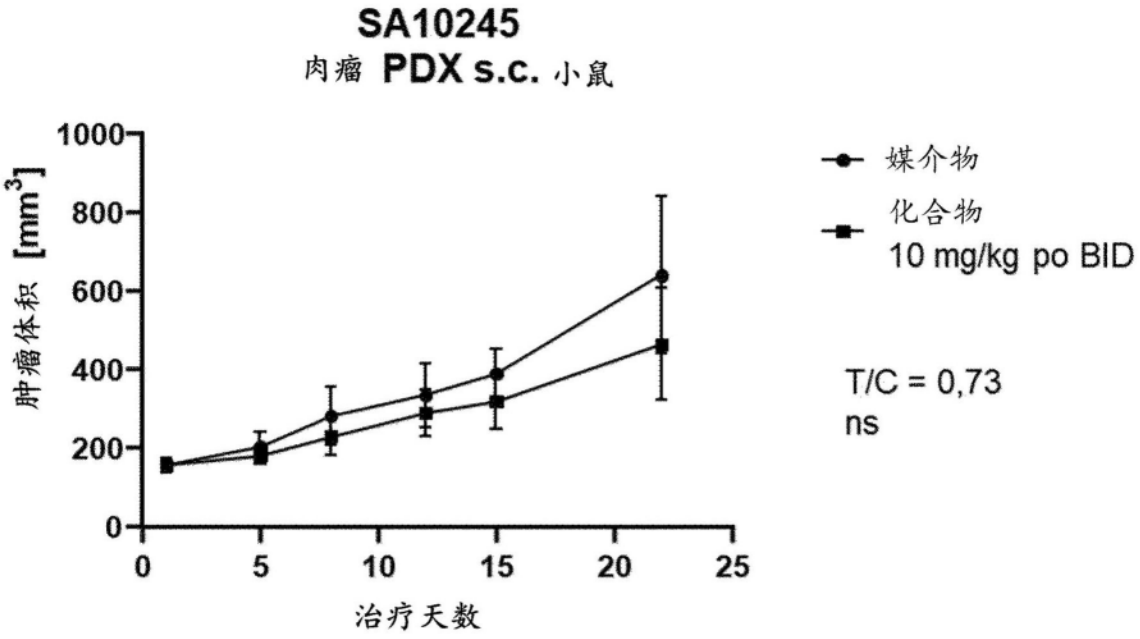

SA10245
肉瘤 PDX s.c. 小鼠
肿瘤体积 [mm3]
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
治疗天数
媒介物
化合物
10 mg/kg po BID
T/C = 0,73
ns

图5