



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105611933 B

(45)授权公告日 2019.01.25

(21)申请号 201480055129.0
 (22)申请日 2014.09.04
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 105611933 A
 (43)申请公布日 2016.05.25
 (30)优先权数据
 61/874,310 2013.09.05 US
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2016.04.06
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2014/054114 2014.09.04
 (87)PCT国际申请的公布数据
 W02015/035062 EN 2015.03.12
 (73)专利权人 基因泰克公司
 地址 美国加利福尼亚州
 专利权人 星座制药股份有限公司
 (72)发明人 B·K·阿尔布雷克特 S·F·拜隆
 V·S·格林 J·C·阿尔芒热
 (续)
 (74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
 代理人 吴培善
 (51)Int.Cl.
 A61K 31/519(2006.01) (续)
 (56)对比文件
 US 2012277224 A1,2012.11.01,
 EP 0531901 A2,1993.03.17,

US 20070072881 A1,2007.03.29,
 US 20120088775 A1,2012.04.12,
 EP 1238979 A1,2002.09.11,
 Silvia Selleri等.Synthesis and
 Benzodiazepine Receptor Affinity of
 Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives. 3.
 New 6-(3-Thienyl) Series as r1 Selective
 Ligands.《J. Med. Chem》.2003,第46卷(第2
 期),310-313.
 Xiaolun Wang等
 .Indazolylpyrazolopyrimidine as Highly
 Potent B-Raf Inhibitors with in Vivo
 Activity.《J. Med. Chem》.2010,第53卷(第21
 期),7874-7878.
 S Selleri等.Synthesis, benzodiazepine
 receptor affinity and in vivo testing of
 3-aryl-4,7-dihydro-6-(Nr-alkylpyrazol-3"-
 or 5"-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones.
 《Eur J Med Chem》.1997,第1997年卷(第32期),
 941-953.
 BORISOV 等.Parallel Liquid-Phase
 Synthesis of 5-(1H-4-Pyrazolyl)-[1,2,4]
 oxadiazole Libraries.《JOURNAL OF
 COMBINATORIAL CHEMISTRY》.2009,第11卷(第6
 期),1023-1029. (续)

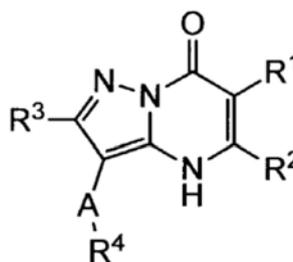
审查员 卢立明

权利要求书22页 说明书116页

(54)发明名称
抗增生性化合物

(57)摘要
 本发明涉及式(I)的化合物及其盐,其中R¹-
 R⁴和A具有说明书中定义的任何值,并且涉及其
 组合物和用途。所述化合物用作组蛋白去甲基化
 酶,如KDM5的抑制剂。还包括含本发明的化合物的
 药理学上可接受的组合物及将所述组合物用于

各种病症的治疗方法。



(I)

CN 105611933 B

[接上页]

(72)发明人 Y·勒布朗 J·梁

S·R·马格努森 V·H-W·崔

B·张

(51)Int.Cl.

A61P 35/00(2006.01)

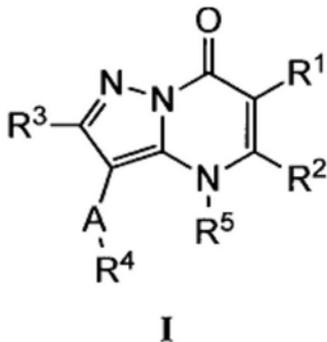
(56)对比文件

Jinlong Qi等.Design, synthesis and biological activity of pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-ones as novel Kv7/KCNQ

potassium channel activators.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2011,第46卷(第3期),934-943.

IBRAHIM S.S.等.Synthesis and biological activities of some new fully fused quinazoline derivatives.《INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY》.1998,第37B卷(第1期),62-67.

1. 一种式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐在制备用于增生性病症的预防性或治疗性治疗的药物中的用途,其中:

R^1 和 R^2 各自独立地为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$,其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代;并且其中 R^1 和 R^2 各自均不为H;或 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基,所述碳环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

R^3 为H、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基的一个或多个基团任选取代;

R^4 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-C(O)N(R^g)_2$ 、 $-C(O)SR^g$ 、 $-C(O)C(O)R^g$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^g$ 、 $-C(S)N(R^g)_2$ 、 $-C(S)OR^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)C(O)R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)SO_2R^g$ 、 $-N(R^g)SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^g)C(=N(R^g))N(R^g)_2$ 、 $-C=NOR^g$ 、 $-C(=N(R^g))N(R^g)_2$ 、 $-OC(O)R^g$ 或 $-OC(O)N(R^g)_2$,其中 R^4 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

R^5 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^mR^m$ 、 $-OR^m$ 、 $-C(=O)OR^m$ 和 $-OC(=O)R^m$ 的一个或多个基团任选取代;或 R^5 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成杂环基;

每个 R^a 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

每个 R^f 独立地选自H、 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基和3-6元杂环基;或两个 R^f 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

每个 R^g 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;或两个 R^g 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

每个R^m独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、碳环基、C₁₋₆烷酰基、苯基和苄基,其中任何C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、碳环基、C₁₋₆烷酰基、苯基或苄基经独立地选自卤代基、-CN、-NO₂、-NR^yR^z和-OR^m的一个或多个基团任选取代;或两个R^m基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

A为吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环,所述吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环经R⁴取代并且所述吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰氧基、C₁₋₆烷氧羰基、碳环基和-N(R^t)₂的一个或多个基团任选取代;

每个R^t独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈碳环基和杂环基,其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈碳环基和杂环基经一个或多个R^x基团任选取代;或两个R^t基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

每个R^v独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、碳环基和杂环基,其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、氨基、羟基和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₆烷基的一个或多个基团任选取代;或两个R^v连同与之连接的氮一起形成杂环,所述杂环经独立地选自氧代基、卤代基和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₃烷基的一个或多个基团任选取代;

每个R^w独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、苯基、苄基和苯乙基;

每个R^x独立地选自氧代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、碳环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-OR^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂和-N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂,其中任何C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基和碳环基经独立地选自氧代基、卤代基、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₆烷基的一个或多个基团任选取代;并且

每个R^y和R^z独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷氧羰基、苯基、苄基和苯乙基,或R^y和R^z连同与之连接的氮一起形成杂环基。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述治疗还包括施用细胞毒素剂或辐射。
3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述细胞毒素剂为放射性同位素或化疗剂。
4. 根据权利要求2所述的用途,其中所述细胞毒素剂为化疗剂。
5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述化疗剂为紫杉烷。
6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述紫杉烷为紫杉醇或多西他赛。
7. 根据权利要求3所述的用途,其中所述化疗剂为铂剂。

8. 根据权利要求2所述的用途,其中所述细胞毒素剂选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制

剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌代谢抑制剂。

9. 根据权利要求4所述的用途,其中所述化疗剂为EGFR拮抗剂。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药学上可接受的盐(例如,厄洛替尼)。

11. 根据权利要求4所述的用途,其中化疗剂为RAF抑制剂。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述RAF抑制剂为BRAF和/或CRAF抑制剂。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述RAF抑制剂为威罗菲尼。

14. 根据权利要求4所述的用途,其中所述化疗剂为PI3K抑制剂。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的用途,其中所述增生性病征为肺癌、黑素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌或乳腺癌。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中R¹为H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂,其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

17. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中R¹为C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂,其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

18. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中R¹和R²连同与之连接的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基。

19. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中R¹为H、C₁₋₆烷基、碳环基、卤代基、-CN,其中任何C₁₋₆烷基或碳环基经独立地选自碳环基、卤代基、-CN和-O-R^v的一个或多个基团任选取代。

20. 根据权利要求1-15中任一项所述的用途,其中R¹为H、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、氟、氯或氰基;或其中R¹和R²连同与之连接的原子一起形成5元碳环基。

21. 根据权利要求1-17或19-20中任一项所述的用途,其中R²为H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂,其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

22. 根据权利要求1-17或19-20中任一项所述的用途,其中R²为C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N

(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂，其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

23. 根据权利要求1-17或19-20中任一项所述的用途，其中R²为H、C₁₋₆烷基或芳基，其中每个C₁₋₆烷基经独立地选自-O-R^v的一个或多个基团任选取代。

24. 根据权利要求1-17或19-20中任一项所述的用途，其中R²为H、甲基、乙基、异丙基、羟甲基或苯基；或其中R¹和R²连同与之连接的原子一起形成5元碳环基。

25. 根据权利要求1-17或19-20中任一项所述的用途，其中R³为H。

26. 根据权利要求1-17或19-20中任一项所述的用途，其中R³为C₁₋₃烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、卤代基、羟基、-OR^f、-SH、-SR^f、-N(R^f)₂、-CN或-NO₂。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的用途，其中A为吡啶环，其经R⁴取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰氧基、C₁₋₆烷氧羰基、C₃₋₈碳环基和-N(R^t)₂的一个或多个基团任选取代。

28. 根据权利要求1-26中任一项所述的用途，其中A为咪唑环，其经R⁴取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰氧基、C₁₋₆烷氧羰基、C₃₋₈碳环基和-N(R^t)₂的一个或多个基团任选取代。

29. 根据权利要求1-26中任一项所述的用途，其中A为噁二唑环，其经R⁴取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰氧基、C₁₋₆烷氧羰基、C₃₋₈碳环基和-N(R^t)₂的一个或多个基团任选取代。

30. 根据权利要求1-26中任一项所述的用途，其中A为异噁唑环，其经R⁴取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰氧基、C₁₋₆烷氧羰基、C₃₋₈碳环基和-N(R^t)₂的一个或多个基团任选取代。

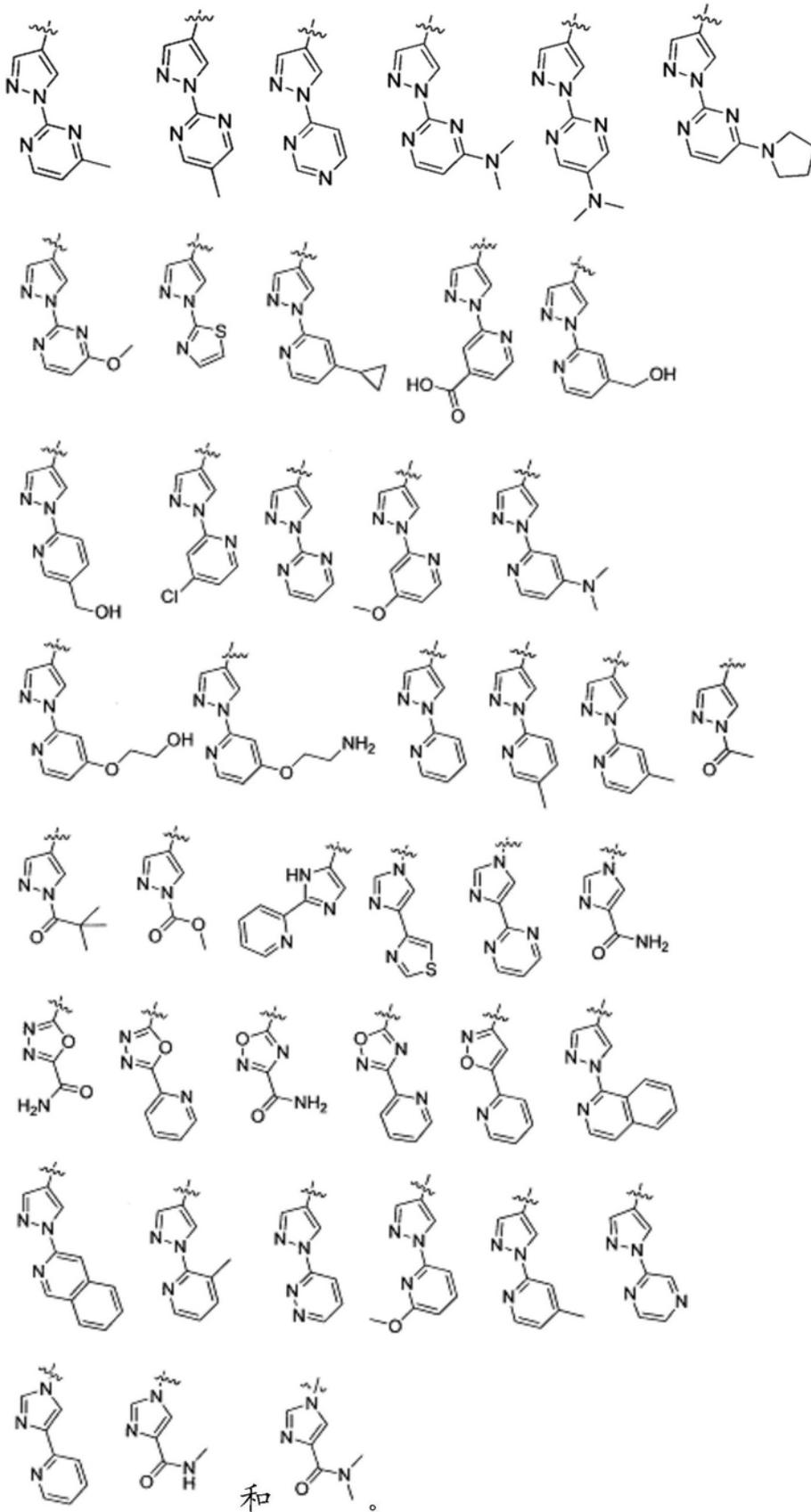
31. 根据权利要求1-30中任一项所述的用途，其中R⁴为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、碳环基、杂环基、-C(O)R^g、-CO₂R^g或-C(O)N(R^g)₂，其中R⁴的每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、碳环基和杂环基经一个或多个R^x基团任选取代。

32. 根据权利要求1-30中任一项所述的用途，其中R⁴为经一个或多个R^x基团任选取代的杂芳基。

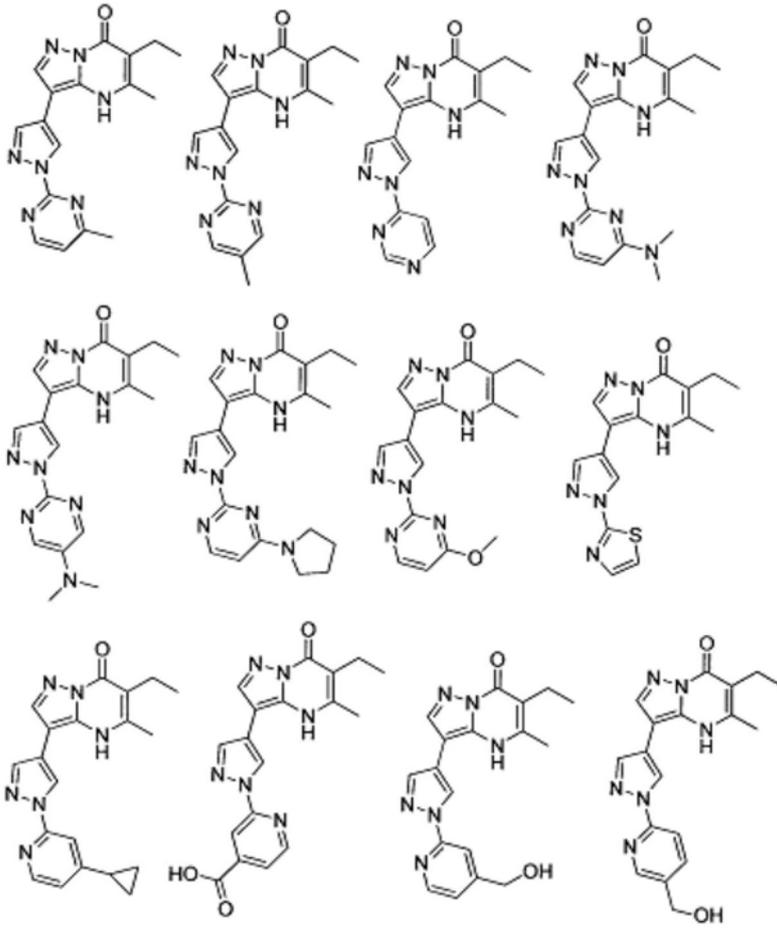
33. 根据权利要求1-30中任一项所述的用途，其中R⁴为经独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、碳环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-O-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-C(O)-N(R^v)₂和-N(R^v)-C(O)-R^v的一个或多个基团任选取代的杂芳基。

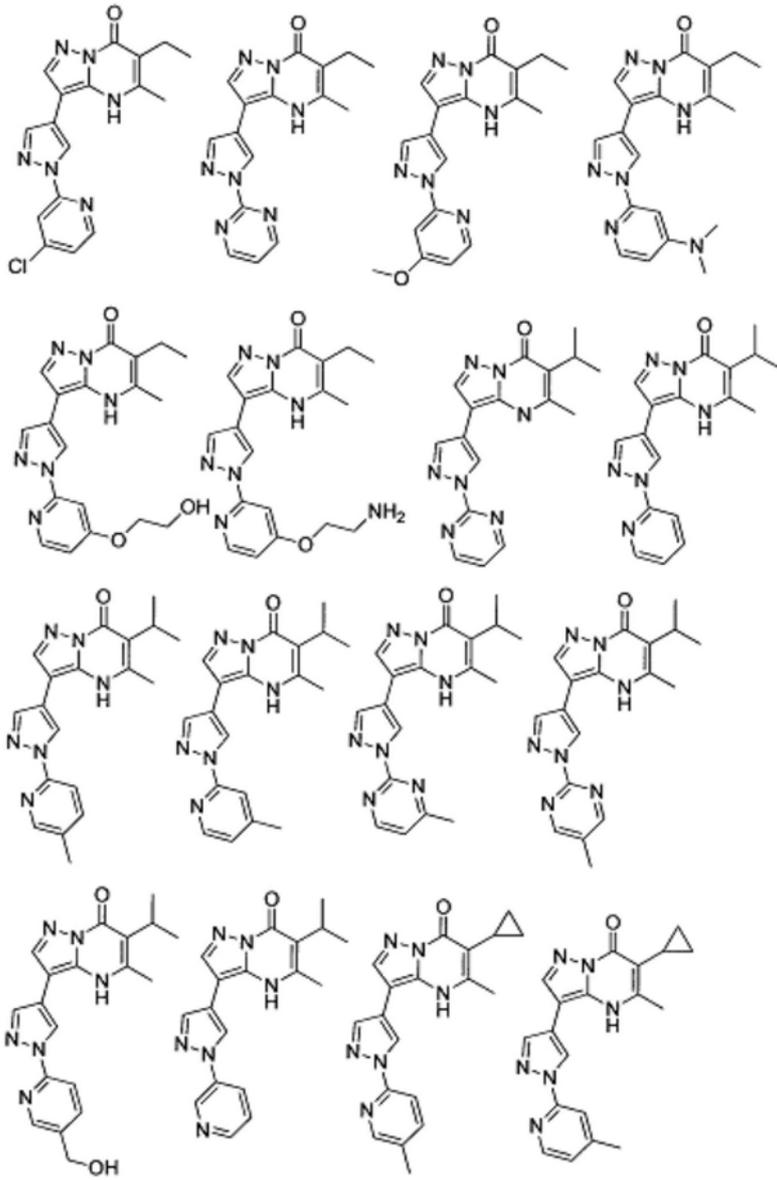
34. 根据权利要求1-30中任一项所述的用途，其中R⁴为嘧啶、噻唑、吡啶、异喹啉或哒嗪环，所述环经独立地选自C₁₋₆烷基、碳环基、-F、-Cl、-Br、-I、-N(R^v)₂、-O-R^v和-C(O)-O-R^v的一个或多个基团任选取代。

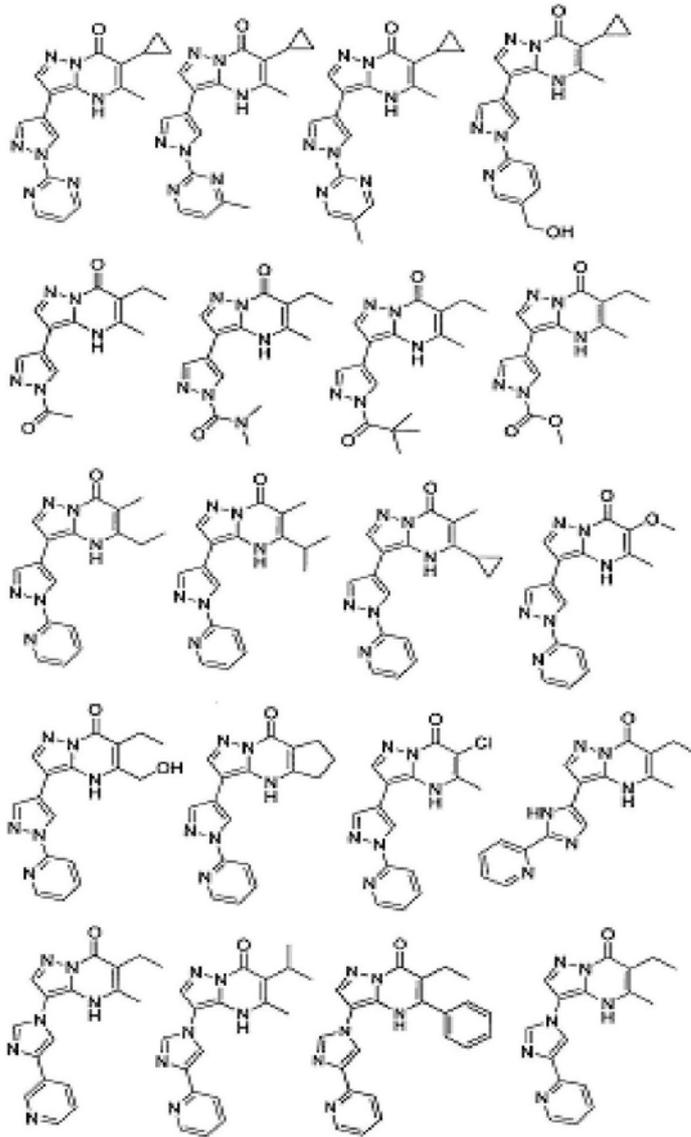
35. 根据权利要求1-26中任一项所述的用途，其中-A-R⁴一起选自：

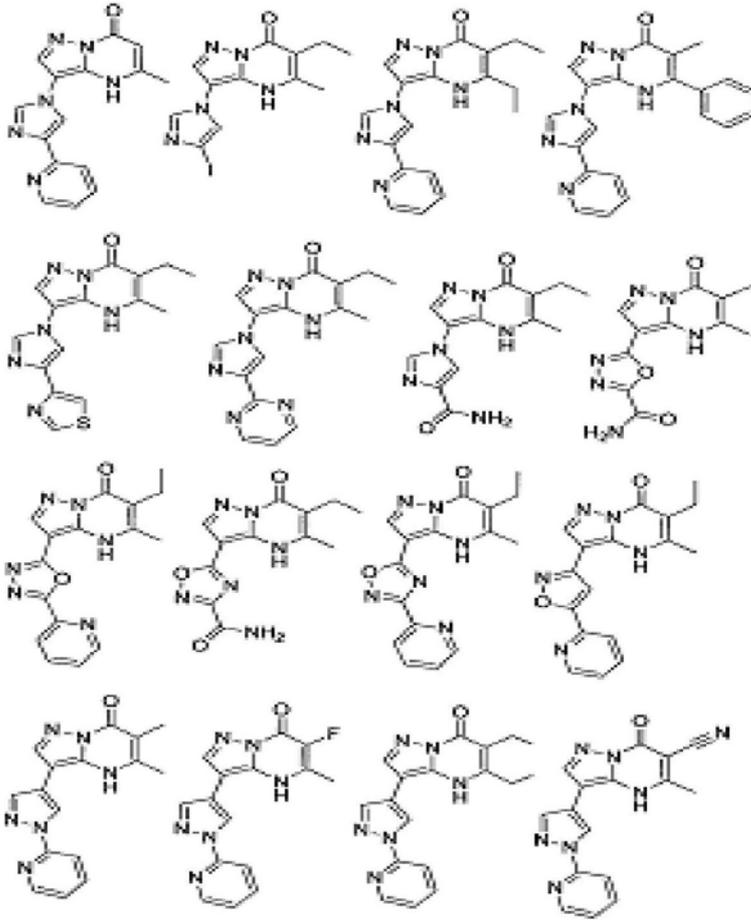


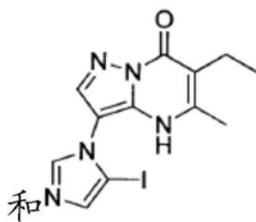
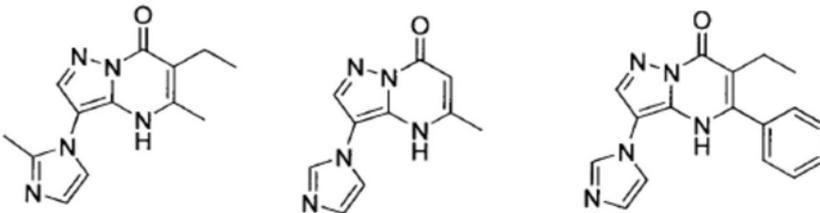
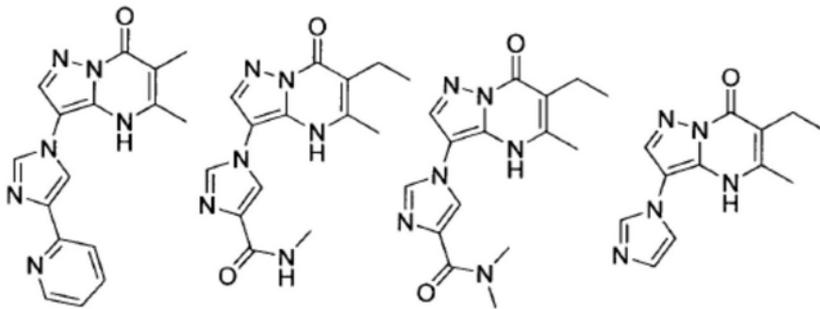
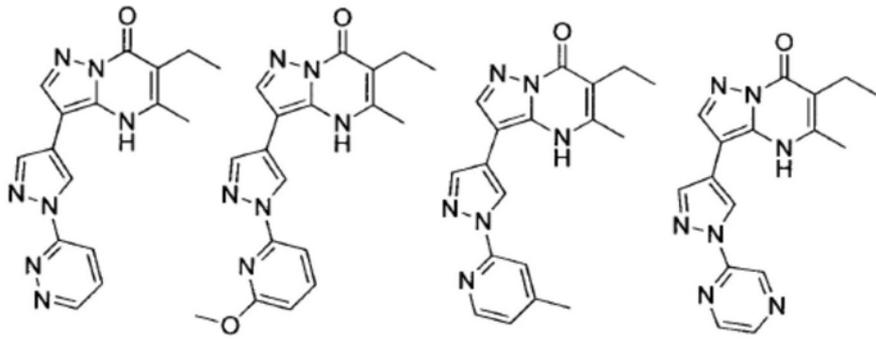
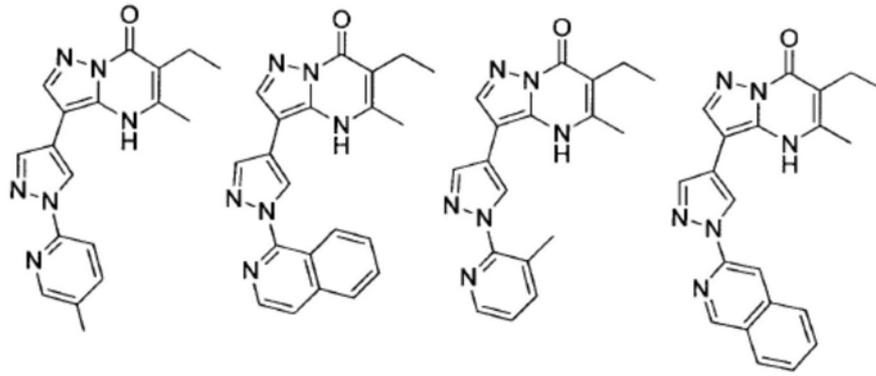
36. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物选自:





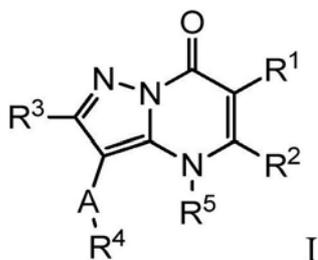






或其药学上可接受的盐。

37.式(I)的化合物：



I

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 和 R^2 各自独立地为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$,其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代;并且其中 R^1 和 R^2 各自均不为H;或 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基,所述碳环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

R^3 为H、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基的一个或多个基团任选取代;

R^4 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、杂环基、卤代基、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-C(O)N(R^g)_2$ 、 $-C(O)SR^g$ 、 $-C(O)C(O)R^g$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^g$ 、 $-C(S)N(R^g)_2$ 、 $-C(S)OR^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)C(O)R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)SO_2R^g$ 、 $-N(R^g)SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^g)C(=N(R^g))N(R^g)_2$ 、 $-C=NOR^g$ 、 $-C(=N(R^g))N(R^g)_2$ 、 $-OC(O)R^g$ 或 $-OC(O)N(R^g)_2$,其中 R^4 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

R^5 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^mR^m$ 、 $-OR^m$ 、 $-C(=O)OR^m$ 和 $-OC(=O)R^m$ 的一个或多个基团任选取代;或 R^5 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成杂环基;

每个 R^a 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

每个 R^f 独立地选自H、 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基和3-6元杂环基;或两个 R^f 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

每个 R^g 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;或两个 R^g 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

每个 R^m 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、 C_{1-6} 烷酰基、苯基和苄基,其中任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、 C_{1-6} 烷酰基、苯基或苄基经独立地选自卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^yR^z$ 和 $-OR^w$ 的一个或多个基团任选取代;或两个 R^m 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

A为吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环,所述吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环经 R^4 取代并且所述吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代;

每个 R^t 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;或两个 R^t 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

每个 R^v 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、氨基、羟基和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的 C_{1-6} 烷基的一个或多个基团任选取代;或两个 R^v 连同与之连接的氮一起形成杂环,所述杂环经独立地选自氧代基、卤代基和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的 C_{1-3} 烷基的一个或多个基团任选取代;

每个 R^w 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基、苯基、苄基和苯乙基;

每个 R^x 独立地选自氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 和 $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$,其中任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和碳环基经独立地选自氧代基、卤代基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的 C_{1-6} 烷基的一个或多个基团任选取代;并且

每个 R^y 和 R^z 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷氧羰基、苯基、苄基和苯乙基,或 R^y 和 R^z 连同与之连接的氮一起形成杂环基。

38. 权利要求37的化合物,其中 R^1 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$,其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代。

39. 权利要求37的化合物,其中 R^1 为 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$,其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代。

40. 权利要求37的化合物,其中 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环

基。

41. 权利要求37的化合物,其中 R^1 为H、 C_{1-6} 烷基、碳环基、卤代基、-CN,其中任何 C_{1-6} 烷基或碳环基经独立地选自碳环基、卤代基、-CN和 $-O-R^v$ 的一个或多个基团任选取代。

42. 权利要求37的化合物,其中 R^1 为H、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、氟、氯或氰基;或其中 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成5元碳环基。

43. 权利要求37-39或41-42中任一项的化合物,其中 R^2 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$,其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代。

44. 权利要求37-39或41-42中任一项的化合物,其中 R^2 为 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、-CN、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$,其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代。

45. 权利要求37-39或41-42中任一项的化合物,其中 R^2 为H、 C_{1-6} 烷基或芳基,其中每个 C_{1-6} 烷基经独立地选自 $-O-R^v$ 的一个或多个基团任选取代。

46. 权利要求37-39或41-42中任一项的化合物,其中 R^2 为H、甲基、乙基、异丙基、羟甲基或苯基;或其中 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成5元碳环基。

47. 权利要求37-46中任一项的化合物,其中 R^3 为H。

48. 权利要求37-46中任一项的化合物,其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、卤代基、羟基、 $-OR^f$ 、-SH、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、-CN或 $-NO_2$ 。

49. 权利要求37-48中任一项的化合物,其中A为吡唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

50. 权利要求37-48中任一项的化合物,其中A为咪唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

51. 权利要求37-48中任一项的化合物,其中A为噁二唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

52. 权利要求37-48中任一项的化合物,其中A为异噁唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

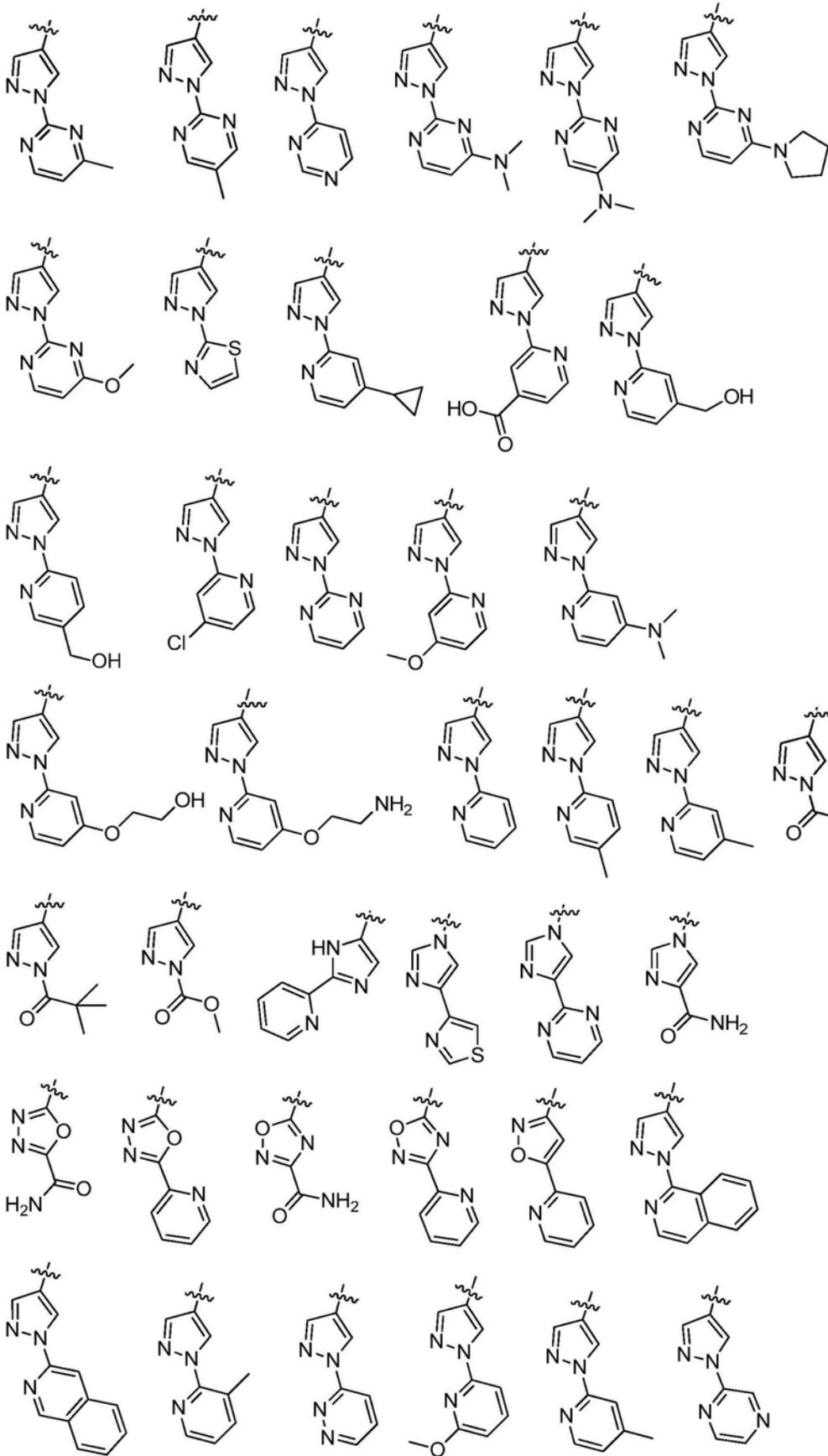
53. 权利要求37-52中任一项的化合物,其中 R^4 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基、杂环基、 $-C(O)R^g$ 、 $-CO_2R^g$ 或 $-C(O)N(R^g)_2$,其中 R^4 的每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代。

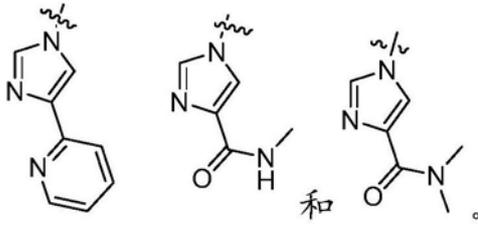
54. 权利要求37-52中任一项的化合物,其中 R^4 为经一个或多个 R^x 基团任选取代的杂芳基。

55. 权利要求37-52中任一项的化合物,其中 R^4 为经独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-O-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-C(O)-N(R^v)₂和-N(R^v)-C(O)-R^v的一个或多个基团任选取代的杂芳基。

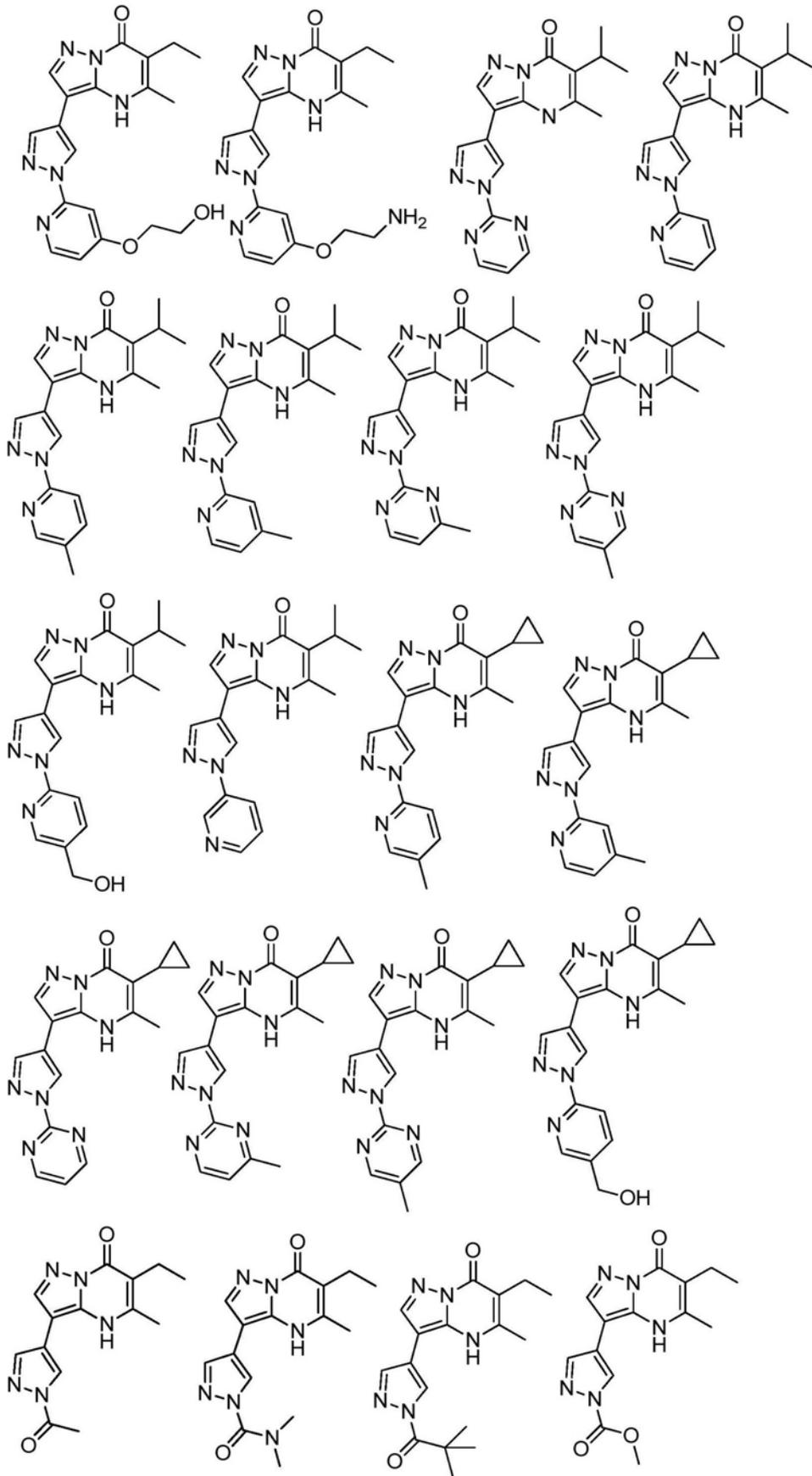
56. 权利要求37-52中任一项的化合物,其中 R^4 为嘧啶、噻唑、吡啶、异喹啉或哒嗪环,所述环经独立地选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、-F、-Cl、-Br、-I、-N(R^v)₂、-O-R^v和-C(O)-O-R^v的一个或多个基团任选取代。

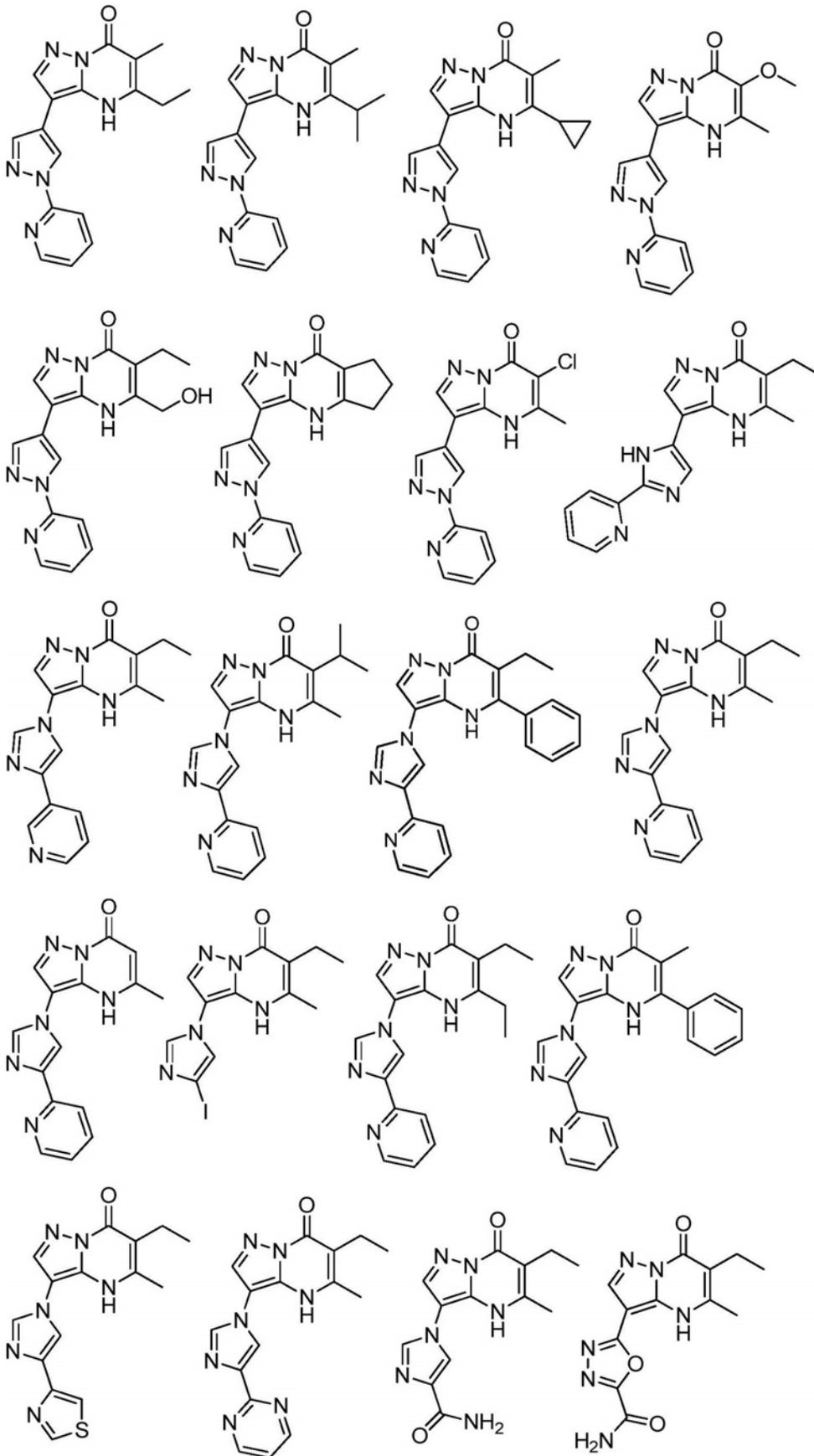
57. 权利要求37-48中任一项的化合物,其中-A-R⁴一起选自:

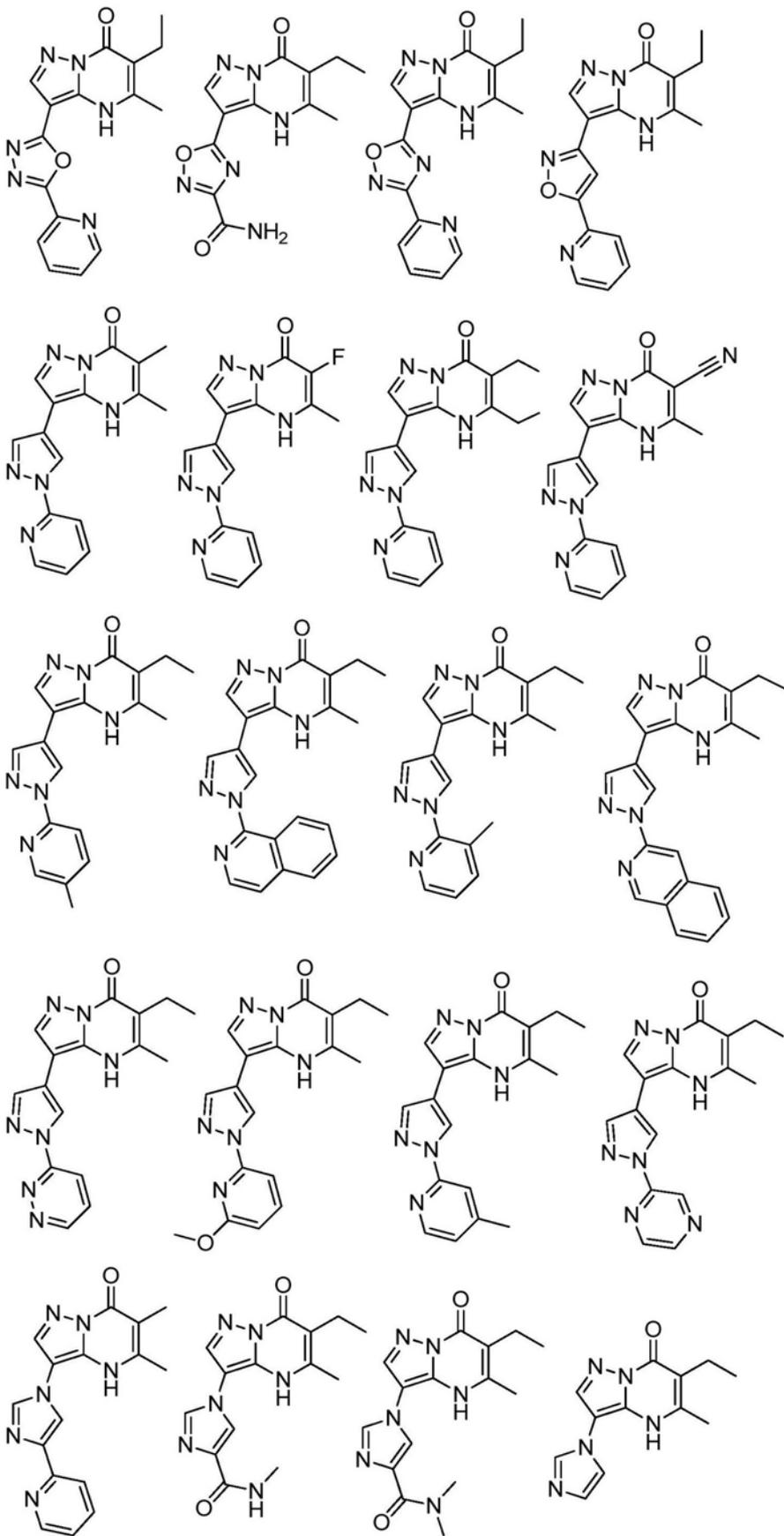


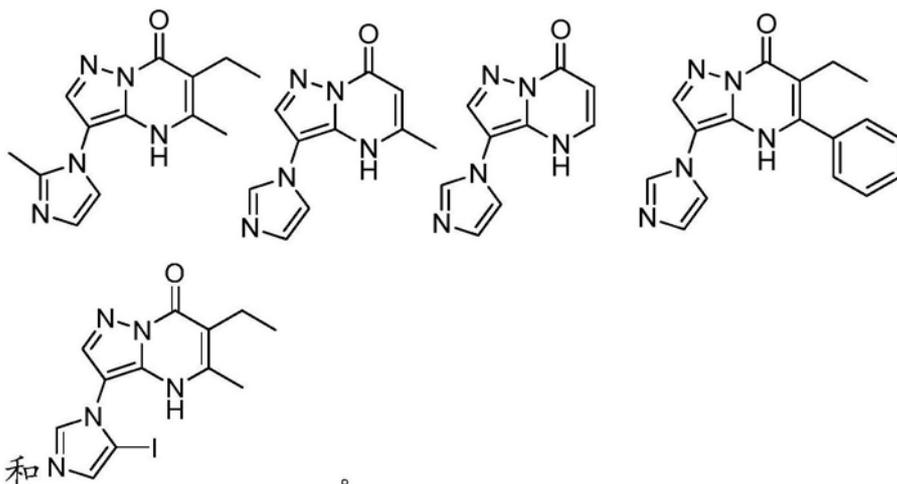


58. 权利要求37的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:









59. 一种组合物,其包含如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的佐剂、载体或媒介物。

60. 根据权利要求59所述的组合物,其与附加治疗剂组合。

61. 根据权利要求60所述的组合物,其中所述附加治疗剂为化疗剂。

62. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备通过以下方法在个体中增强包含细胞毒素剂的癌症治疗的功效的药物中的用途,所述方法包括向所述个体施用(a)有效量的如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)有效量的细胞毒素剂。

63. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备通过以下方法治疗患有癌症,发展对细胞毒素剂的抗性的可能性增加的个体的药物中的用途,所述方法包括向所述个体施用(a)有效量的如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)有效量的细胞毒素剂。

64. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备通过以下方法在个体中治疗癌症的药物中的用途,所述方法包括向所述个体施用(a)如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)细胞毒素剂。

65. 根据权利要求64所述的用途,其中所述相应量的如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒素剂对增加癌症敏感期和/或延迟对细胞毒素剂的细胞抗性发展有效。

66. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在个体中增强包含细胞毒素剂的癌症治疗的功效的药物中的用途。

67. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在个体中治疗癌症的药物中的用途,其中癌症治疗包括向所述个体施用(a)有效量的如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和(b)细胞毒素剂,其中所述癌症治疗与标准治疗相比功效增强,所述标准治疗包括施用治疗有效量的细胞毒素剂,无(缺乏)如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

68. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在个体中延迟和/或预防抗细胞毒素剂的癌症发展的药物中的用途。

69. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用

于在患有癌症的个体中增强对细胞毒素剂的敏感性的药物中的用途。

70. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在患有癌症的个体中延长癌症治疗剂敏感期的药物中的用途。

71. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在患有癌症的个体中延长对癌症治疗的反应持续时间的药物中的用途。

72. 根据权利要求65、66、68和70中任一项所述的用途,其中向所述个体施用有效量的细胞毒素剂。

73. 根据权利要求62-69或72中任一项所述的用途,其中所述细胞毒素剂为化疗剂。

74. 根据权利要求73所述的用途,其中所述治疗剂为紫杉烷。

75. 根据权利要求74所述的用途,其中所述紫杉烷为紫杉醇或多西他赛。

76. 根据权利要求73所述的用途,其中所述治疗剂为铂剂。

77. 根据权利要求62-69或72中任一项所述的用途,其中所述细胞毒素剂选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌代谢抑制剂。

78. 根据权利要求73所述的用途,其中所述治疗剂为EGFR拮抗剂。

79. 根据权利要求78所述的用途,其中所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药学上可接受的盐(例如,厄洛替尼)。

80. 根据权利要求73所述的用途,其中所述治疗剂为RAF抑制剂。

81. 根据权利要求80所述的用途,其中所述RAF抑制剂为BRAF和/或CRAF抑制剂。

82. 根据权利要求80所述的用途,其中所述RAF抑制剂为威罗菲尼。

83. 根据权利要求73所述的用途,其中所述治疗剂为PI3K抑制剂。

84. 如权利要求1-58中任一项描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在个体中治疗增生性病症的药物中的用途。

85. 根据权利要求62-83中任一项所述的用途,其中所述癌症为肺癌、黑素瘤、结直肠癌、胰腺癌和/或乳腺癌。

86. 根据权利要求84所述的用途,其中所述癌症为肺癌、黑素瘤、结直肠癌、胰腺癌和/或乳腺癌。

抗增生性化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求保护2013年9月5日提交的美国申请序列号61/874,310的优先权的权益,该申请通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用作组蛋白去甲基化酶,如KDM5的抑制剂的化合物。

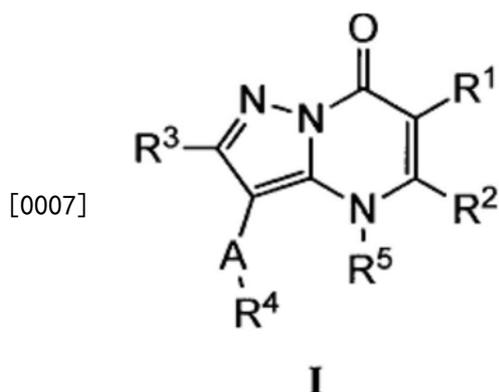
背景技术

[0004] 将人基因组的3亿核苷酸包装到细胞的核中需要巨大压缩。要实现这个壮举,我们染色体中的DNA包裹在称为组蛋白的蛋白质线轴周围形成称为染色质的密集重复蛋白/DNA聚合物。远非用作纯粹的包装模块,染色质模板形成新重视到且至关重要的一套称为表观遗传调控的基因控制机制的基础。通过赋予组蛋白和DNA各种特定的化学修饰,表观遗传调控因子调节我们基因组的结构、功能和可达性,从而对基因表达发挥巨大影响。最近已经鉴定了成百上千的表观遗传效应子,其中许多是结合染色质或修饰染色质的酶。明显地,越来越多数量的这些酶已经与各种病症如癌症相关。因此,针对这一新兴类别的基因调控酶的治疗剂为人类疾病的治疗承诺了新方法。

[0005] 另外,对癌症药物抗性相对快速的获得仍然是癌症成功治疗的主要障碍。为阐明此类药物抗性的分子基础的大量努力已经揭示了各种机制,包括药物外排、靶标的药物结合缺陷型突变体的获得、替代存活途径的衔接和表观遗传学变化。在药物治疗期间选择的肿瘤细胞群中已经发现罕见、随机、赋予抗性的遗传变化。参见Sharma等,Cell 141 (1) :69-80 (2010)。发现KDM5/JARID1家族的组蛋白去甲基化酶在癌症抗性中起作用。人类中的KDM5/JARID1家族的去甲基化酶含4个成员,KDM5A、KDM5B、KDM5C和KDM5D。KDM5家族成员含5个保守性结构域:JmjN、ARID、JmjC、PHD和C₅HC₂锌指。KDM5A、KDM5B、KDM5C和KDM5D的氨基酸序列已知并且公开可用,例如,参见UniProtKB/Swiss-Prot(参见例如,KDM5A(例如,P29375-1和P29375-2)、KDM5B(例如,Q9UGL1-1和Q9UGL1-2)、KDM5C(例如,P41229-1、P41229-2、P41229-3和41229-4)和KDM5D(例如,Q9BY66-1、Q9BY66-2和Q9BY66-3)。目前需要抑制KDM5去甲基化酶,用于治疗过度增生性疾病,预防药物抗性,和/或提高其它癌症治疗(例如,靶向治疗、化疗和放疗)的功效的化合物。

发明内容

[0006] 一方面包括一种式(I)的化合物:



[0008] 或其药学上可接受的盐用于增生性病症(例如癌症)的预防性或治疗性治疗的用途,其中:

[0009] R^1 和 R^2 各自独立地为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$,其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代;并且其中 R^1 和 R^2 各自均不为H;或 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基,所述碳环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

[0010] R^3 为H、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$,其中所述烷基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、 C_{1-3} 烷基基和 C_{1-3} 烷基的一个或多个基团任选取代;

[0011] R^4 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-C(O)N(R^g)_2$ 、 $-C(O)SR^g$ 、 $-C(O)C(O)R^g$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^g$ 、 $-C(S)N(R^g)_2$ 、 $-C(S)OR^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)C(O)R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)SO_2R^g$ 、 $-N(R^g)SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^g)C(=N(R^g))N(R^g)_2$ 、 $-C(=N)N(R^g)_2$ 、 $-C=NOR^g$ 、 $-C(=N(R^g))N(R^g)_2$ 、 $-OC(O)R^g$ 或 $-OC(O)N(R^g)_2$,其中 R^4 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

[0012] R^5 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^m$ 、 $-OR^m$ 、 $-C(=O)OR^m$ 和 $-OC(=O)R^m$ 的一个或多个基团任选取代;或 R^5 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成杂环基;

[0013] 每个 R^a 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;

[0014] 每个 R^f 独立地选自H、 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基和3-6元杂环基;或两个 R^f 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

[0015] 每个 R^g 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基,其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代;或两个 R^g 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

[0016] 每个 R^m 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、 C_{1-6} 烷酰

基、苯基和苄基,其中任何C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、碳环基、C₁₋₆烷酰基、苯基或苄基经独立地选自卤代基、-CN、-NO₂、-NR^yR^z和-OR^m的一个或多个基团任选取代;或两个R^m基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

[0017] A为单环或双环杂芳环,其经R⁴取代并且也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、-OR^t、-C(O)R^t、-CO₂R^t、-OC(O)R^t、-N(R^t)₂和碳环基的一个或多个基团任选取代;

[0018] 每个R^t独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈碳环基和杂环基,其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈碳环基和杂环基经一个或多个R^x基团任选取代;或两个R^t基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环;

[0019] 每个R^v独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、碳环基和杂环基,其中每个C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、氨基、羟基和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₆烷基的一个或多个基团任选取代;或两个R^v连同与之连接的氮一起形成杂环,所述杂环经独立地选自氧代基、卤代基和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₃烷基的一个或多个基团任选取代;

[0020] 每个R^w独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、苯基、苄基和苯乙基;

[0021] 每个R^x独立地选自氧代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、碳环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-OR^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂和-N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂,其中任何C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基和碳环基经独立地选自氧代基、卤代基、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₆烷基的一个或多个基团任选取代;并且

[0022] 每个R^y和R^z独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷氧羰基、苯基、苄基和苯乙基,或R^y和R^z连同与之连接的氮一起形成杂环基。

[0023] 另一方面包括一种组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的佐剂、载体或媒介物。

[0024] 另一方面包括用于治疗与KDM5活性相关的疾病、病症或病状的化合物和组合物。此类疾病、病症或病状包括本文描述的那些。

[0025] 另一方面包括式(I)的化合物及其盐。

[0026] 另一方面包括一种药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0027] 另一方面包括一种治疗与KDM5活性相关的疾病的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0028] 另一方面包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在治疗上的用途。另一方面包括含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗上的用途。

[0029] 另一方面包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在治疗与KDM5活性相关的疾

病中的用途。另一方面包括含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗与KDM5活性相关的疾病中的用途。

[0030] 另一方面包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药剂中的用途。另一方面包括含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在生产用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药剂中的用途。

[0031] 另一方面包括一种增强包含癌症治疗剂的癌症治疗的功效的方法,其包括向患者施用(a)有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)有效量的癌症治疗剂。

[0032] 另一方面包括一种治疗患有癌症,发展对癌症治疗剂的抗性的可能性增加的个体的方法,其包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)有效量的癌症治疗剂。

[0033] 另一方面包括用于研究组蛋白去甲基化酶(如KDM5),用于研究此类组蛋白去甲基化酶介导的细胞内信号转导途径,和用于比较评价这些去甲基化酶的调节剂的化合物。

[0034] 另一方面包括用于制备式I的化合物或其盐的方法。

具体实施方式

[0035] 化合物和定义

[0036] 下面更详细地描述了定义和术语。化学元素根据化学物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)CAS版本第75版的元素周期表鉴定。

[0037] 除非另作说明,否则式I的化合物包括给定结构的对映体、非对映体和几何(或构象)异构体形式。例如,包括对于每个非对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、Z和E构象异构体、单一立体化学异构体以及对映体、非对映体和几何(或构象)异构体混合物。除非另作说明,否则包括本文描绘的结构的所有互变异构形式。另外,除非另作说明,否则本文描绘的结构还意在包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上不同的化合物。例如,包括式I的化合物,其中以下的一个或多个的独立置换或富集:氢被氘或氚置换,碳被¹³C-或¹⁴C碳置换,氮被¹⁵N氮置换,硫被³³S、³⁴S或³⁶S硫置换,或氧被¹⁷O或¹⁸O置换。此类化合物用作,例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。

[0038] 描述特定对映体时,在某些实施方案中,可以基本上无相应的对映体而提供,并且也可称为“光学富集”。如本文中所述的“光学富集”,意为对映体的混合物由明显更大比例的一种对映体构成,并且可用对映体过量值(ee%)描述。在某些实施方案中,对映体的混合物由至少约90重量%的给定对映体(约90%ee)构成。在其它实施方案中,对映体的混合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%的给定对映体(约95%、98%或99%ee)构成。对映体和非对映体可通过本领域技术人员已知的任何方法从外消旋混合物中分离,包括从一种立体异构体比另一种更易溶的溶剂中重结晶;手性高压液相色谱法(HPLC);超临界流体色谱法(SFC);手性盐形成并重结晶,然后通过以上任何方法分离,或通过非对称合成制备并且任选进一步富集化。参见,例如,Jacques等,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。

[0039] 术语“杂原子”意指独立地选自除碳或氢以外的原子的任何原子,例如,氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;及任何氮的季铵化形式)中的一种或多种。

[0040] 如本文中所述的术语“卤代基”和“卤素”是指选自氟(氟代、-F)、氯(氯代、-Cl)、溴(溴代、-Br)和碘(碘代、-I)的原子。

[0041] 如本文中所述的术语“不饱和”,意指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[0042] 单独或作为较大部分的一部分使用的术语“碳环基”是指具有3-20个碳原子的饱和、部分饱和或芳香环系。在一个实施方案中,碳环基包括3-12个碳原子(C₃-C₁₂)。在另一个实施方案中,碳环基包括C₃-C₈、C₃-C₁₀或C₅-C₁₀。在其它实施方案中,碳环基,如单环,包括C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆。在另一个实施方案中,碳环基,如双环,包括C₇-C₁₂。在另一个实施方案中,碳环基,如螺环系,包括C₅-C₁₂。单环碳环基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、氘代环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、苯基和环十二烷基;具有7-12个环原子的双环碳环基包括[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环系,例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、萘和双环[3.2.2]壬烷;并且螺环碳环基包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷和螺[4.5]癸烷,其中每一个独立地经本文描述的一个或多个基团任选取代。术语碳环基包括如本文所定义的芳环系。

[0043] 如本文中所述的术语“烷基”,是指饱和直链或支链单价烃基。在一个实施方案中,烷基为1至18个碳原子(C₁-C₁₈)。在其它实施方案中,烷基为C₀-C₆、C₀-C₅、C₀-C₃、C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄或C₁-C₃。C₀烷基是指键。烷基的实例包括甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr, 正丙基, -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr, 异丙基, -CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu, 正丁基, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, 异丁基, -CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu, 仲丁基, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, 叔丁基, -C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0044] 如本文中所述的术语“烯基”,指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链单价烃基。烯基包括具有“顺式”和“反式”定向,或可选地,“E”和“Z”定向的基团。在一个实例中,烯基为2至18个碳原子(C₂-C₁₈)。在其它实例中,烯基为C₂-C₁₂、C₂-C₁₀、C₂-C₈、C₂-C₆或C₂-C₃。实例包括但不限于次乙基或乙烯基(-CH=CH₂)、丙-1-烯基(-CH=CHCH₃)、丙-2-烯基(-CH₂CH=CH₂)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-1,3-二烯基。

[0045] 如本文中所述的术语“炔基”,是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链单价烃基。在一个实例中,炔基为2至18个碳原子(C₂-C₁₈)。在其它实例中,炔基为C₂-C₁₂、C₂-C₁₀、C₂-C₈、C₂-C₆或C₂-C₃。实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、丙-1-炔基(-C≡CCH₃)、丙-2-炔基(炔

丙基, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0046] 术语“烷氧基”是指用式 $-\text{OR}$ 表示的直链或支链单价基团,其中R为烷基、烯基、炔基或碳环基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、单氟、二氟和三氟甲氧基和环丙氧基。

[0047] 如本文中所述的术语“卤代烷基”,是指如本文所定义的经一个或多个(例如1、2、3或4个)卤代基团取代的烷基。

[0048] 单独或作为较大部分的一部分,如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中使用的术语“芳基”是指单环、双环或三环碳环系,其包括稠环,其中所述体系中的至少一个环为芳香族。术语“芳基”可与术语“芳环”交换使用。在一个实施方案中,芳基包括具有6-18个碳原子的基团。在另一个实施方案中,芳基包括具有6-10个碳原子的基团。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、联苯基、菲基、萘并萘基、1,2,3,4-四氢萘基、1H-茛基、2,3-二氢-1H-茛基等,其可经本文描述的一个或多个取代基取代或独立地取代。特定的芳基为苯基。在另一个实施方案中芳基包括与一个或多个碳环稠合的芳环,如茛满基、邻苯二甲酰亚胺基、邻萘二甲酰亚胺基(naphthimidyl)、菲啶基或四氢萘基,其中连接的基团或点位于芳族环上。

[0049] 单独或作为较大部分,例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有5-14个环原子的单环、双环或三环环系,其中至少一个环为芳香族并且含有至少一个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基包括4-6元单环芳香族基团,其中一个或多个环原子为独立地经任选取代的氮、硫或氧。在另一个实施方案中,杂芳基包括5-6元单环芳香族基团,其中一个或多个环原子为独立地经任选取代的氮、硫或氧。示例性杂芳基包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑并[1,5-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、嘌呤基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吡啶基、1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基和吡啶-2-基N-氧化物。术语“杂芳基”还包括其中杂芳基与一个或多个芳基、碳环基或杂环基环稠合的基团,其中连接的基团或点位于杂芳环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环、双环或三环。

[0050] 如本文中所述,术语“杂环基”是指如本文所定义的“碳环基”,其中一个或多个(例如1、2、3或4个)碳原子已经被杂原子(例如,O、N或S)置换。杂环基可经独立地选自如本文所定义的取代基的一个或多个取代基任选取代。

[0051] 在一个实例中,杂环基包括3-12个环原子并且包括单环、双环、三环和螺环环系,其中所述环原子为碳,并且1-5个环原子为选自独立地经一个或多个基团任选取代的氮、硫或氧的杂原子。在一个实例中,杂环基包括1-4个杂原子。在另一个实例中,杂环基包括具有选自氮、硫或氧的一个或多个杂原子的3-7元单环。在另一个实例中,杂环基包括具有选自氮、硫或氧的一个或多个杂原子的4-6元单环。在另一个实例中,杂环基包括3元单环。在另一个实例中,杂环基包括4元单环。在另一个实例中,杂环基包括5-6元单环。在一个实例中,

杂环基包括0-3个双键。任何氮或硫杂原子可任选经氧化(例如NO、SO、SO₂),并且任何氮杂原子可任选经季铵化(例如[NR₄]⁺C1⁻、[NR₄]⁺OH⁻)。示例性杂环基包括环氧乙烷基、氮丙啶基(aziridinyl)、硫杂环丙烷基(thiiranyl)、氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧化-硫代吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、噻嗪烷基(thiazinanyl)、噁噻烷基(thioxanyl)、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧杂氮杂苜基(oxazepinyl)、氧氮杂环庚烷基(oxazepanyl)、二氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂苜基、硫杂苜基、硫氮杂庚烷基、四氢噻喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧化异噻唑烷酮基、噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、4,5,6,7-四氢[2H]吡唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、噻喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基(dioxanyl)、1,3-二氧环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑烷基咪唑啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂双环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、2-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷基、8-氮杂双环[2.2.2]辛烷基、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷基、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[2.5]壬烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸酮-2-基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吡啶基、八氢吡啶基、四氢异吡啶基、四氢吡唑基、1,1-二氧化六氢噻喃基。含一个硫或氧原子和1-3个氮原子的5元杂环的实例为噻唑基(包括噻唑-2-基和噻唑-2-基N-氧化物)、噻二唑基(包括1,3,4-噻二唑-5-基和1,2,4-噻二唑-5-基)、噁唑基(例如噁唑-2-基)和噁二唑基(例如1,3,4-噁二唑-5-基和1,2,4-噁二唑-5-基)。含2-4个氮原子的示例性5元环杂环基包括咪唑基,如咪唑-2-基;三唑基,如1,3,4-三唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基;和四唑基,如1H-四唑-5-基。示例性苯并稠合5元杂环基为苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。示例性6元杂环含有1-3个氮原子并且任选含有硫或氧原子,例如吡啶基,如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;嘧啶基,如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基;三嗪基,如1,3,4-三嗪-2-基和1,3,5-三嗪-4-基;哒嗪基,尤其是哒嗪-3-基,和吡嗪基。吡啶N-氧化物和哒嗪N-氧化物及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和1,3,4-三嗪-2-基是其它示例性杂环基。

[0052] 如本文中所示,术语“部分饱和”是指在环原子之间包括至少一个双键或三键的环部分,但是该环部分不是芳香族。

[0053] 如本文中所示,术语“抑制剂”是指以可测量的亲和力和活性结合并抑制KDM5酶的化合物。在某些实施方案中,抑制剂的IC₅₀和/或结合常数小于50μM,小于约1μM,小于约500nM,小于约100nM,或小于约10nM。

[0054] 如本文中所示的术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”,是指在以下两者之间KDM5酶的活性可测量的降低:(i)包含式I的化合物或其组合物和此类KDM5酶的样品;和

(ii) 包含此类KDM5酶,无所述化合物或其组合物的等效样品。

[0055] “药学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐两者。“药学上可接受的酸加成盐”是指保持游离碱的生物有效性和性质并非在生物上或在其它方面不合需要,与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等形成的那些盐,并且有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、碳环和磺酸类有机酸,如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、帕莫酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0056] “药学上可接受的碱加成盐”包括源自无机碱的那些盐如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。特别地碱加成盐为铵、钾、钠、钙和镁盐。源自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、经取代的胺(包括天然存在的经取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,如异丙基胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因(procaine)、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等的盐。特别地有机无毒碱为异丙基胺、二乙胺、醇胺、氨丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0057] 术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指不同能量的可经由低能量势垒相互转化的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子重组的相互转化。

[0058] “溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子和本发明的化合物的缔合或络合物。溶剂剂的实例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的络合物。

[0059] “治疗有效量”是指本发明的化合物(i)治疗特定疾病、病状或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文描述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状发作的量。在为癌症的情况下,治疗有效量的药物可减少癌细胞的数量;减小肿瘤尺寸;抑制(即,在一定程度上减缓并且优选终止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即,在一定程度上减缓并且优选终止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻癌症相关的一种或多种症状。对于癌症治疗而言,例如,可通过评估疾病进展时间(TTP)和/或测定反应率(RR)测量功效。在免疫病症的情况下,治疗有效量是足以减轻或缓和变态反应性病症、自身免疫性和/或炎症性疾病的症状或急性炎症反应(例如哮喘)的症状的量。在一些实施方案中,治疗有效量是本文描述的足以显著降低耐药或耐药持久性癌细胞的活性或数量的化学实体的量。

[0060] “治疗(Treatment)”(及其变型如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变受治个体或细胞的自然过程的临床干预,并且可以为预防或在临床病理学过程中进行。理想的治疗效果包括以下的一种或多种:预防疾病发生或复发、减轻症状、减少疾病的任何直接或间接病理后果、疾病状态稳定(即,不恶化)、预防转移、降低疾病进展速率、改善或减轻疾病状态、与不接受治疗时的预期存活期相比延长存活期和免除或改善预后。在某些实施方案中,式I的化合物用于延迟疾病或病症的发展或用于减缓疾病或病症的进展。需

要治疗的那些个体包括已经患有所述病状或病症的个体以及易于患上所述病状或病症的个体, (例如, 通过基因突变或基因或蛋白质的异常表达) 或要预防所述病状或病症的个体。

[0061] 示例值

[0062] 在一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物或其盐, 只要:

[0063] 当 $-A-R^4$ 为 2-吡啶基、3-吡啶基、4-哌啶基-3-吡啶基、4-羟基-3-吡啶基、4-甲氧基-3-吡啶基、4-吗啉代-3-吡啶基、4-吡咯烷-3-吡啶基、6-氟-2-吡啶基, 并且 R^3 为氢、甲基、乙基或甲氧基时, 则 R^1 不为 H;

[0064] 当 $-A-R^4$ 为 2-噻吩基并且 R^3 为三氟甲基时, 则 R^1 不为 H;

[0065] 当 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成 5 元碳环基并且 $-A-R^4$ 为 1-萘基时, 则 R^3 不为甲基;

[0066] 当 R^1 为 2-羟乙基, R^2 为甲基, 并且 R^3 为甲基时, 则 $-A-R^4$ 不为 6-(N,N-二甲氨基)-4-甲基-3-吡啶基;

[0067] 当 R^1 为 3-噻吩基, R^2 为氢, R^3 为氢时, 则 $-A-R^4$ 不为 2-吡啶基或 3-吡啶基;

[0068] 当 R^1 为氢, R^2 为 3-硝基苯基或 2,3,4,5-四氟苯基, 并且 R^3 为三氟甲基时, 则 $-A-R^4$ 不为 2-噻吩基;

[0069] 当 R^3 为甲硫基时, 则 $-A-R^4$ 不为经 4-甲基苯基、4-氯苯基、苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基或 2-噻吩基取代的 1,2,4-噁二唑-5-基; 并且

[0070] 当 R^2 为 H, R^3 为 H, 并且 $-A-R^4$ 为 3-噻吩基时, 则 R^1 不为苯基、3-噻吩基、2-噻吩基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-乙基-1H-吡啶-3-基或 1-乙基-1H-吡啶-5-基。

[0071] 在某些实施方案中, R^1 为 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$, 其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个任选取代。

[0072] 在某些实施方案中, R^1 为 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$, 其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^a 基团任选取代。

[0073] 在某些实施方案中 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成经任选取代的 4、5、6、7 或 8 元碳环基。

[0074] 在某些实施方案中 R^1 为 H、 C_{1-6} 烷基、碳环基、卤代基或 $-CN$, 其中任何 C_{1-6} 烷基或碳环基独立地经独立地选自碳环基、卤代基、 $-CN$ 和 $-OR^v$ 的一个或多个基团任选取代。

[0075] 在某些实施方案中 R^1 为 H、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、氟、氯或氰基; 或 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成经任选取代的 5 元碳环基。

[0076] 在某些实施方案中 R^2 为 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代

基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$ ，其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代。

[0077] 在某些实施方案中 R^2 为 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N)N(R^a)_2$ 、 $-C=NOR^a$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$ ，其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代。

[0078] 在某些实施方案中 R^2 为H、 C_{1-6} 烷基或芳基，其中每个 C_{1-6} 烷基经独立地选自 $-O-R^v$ 的一个或多个基团任选取代。

[0079] 在某些实施方案中 R^2 为H、甲基、乙基、异丙基、羟甲基或苯基；或 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成经任选取代的5元碳环基。

[0080] 在某些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个不为H。

[0081] 在某些实施方案中 R^3 为H。

[0082] 在某些实施方案中 R^3 为 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、3-6(例如3、4、5或6)元碳环基、3-6(例如，3、4、5或6)元杂环基、卤代基、羟基、 $-OR^f$ 、 $-SH$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ 。

[0083] 在某些实施方案中A为5或6元单环杂芳环，其经 R^4 取代并且也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代。

[0084] 在某些实施方案中A为9或10元双环杂芳环，其经 R^4 取代并且也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代。

[0085] 在某些实施方案中A为包含1、2、3或4个杂原子的5元杂芳环，其经 R^4 取代并且也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代。

[0086] 在某些实施方案中A为包含1、2、3或4个氮原子的5元杂芳环，所述环经 R^4 取代并且所述所述环也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代。

[0087] 在某些实施方案中A为包含1个杂原子的5元杂芳环，所述环经 R^4 取代并且所述环也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代。

[0088] 在某些实施方案中A为包含2个杂原子的5元杂芳环，所述环经 R^4 取代并且所述环也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代。

[0089] 在某些实施方案中A为包含3个杂原子的5元杂芳环，所述环经 R^4 取代并且所述环也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)$

R^t 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代。

[0090] 在某些实施方案中A为吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环,所述吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环经 R^4 取代并且所述吡唑、咪唑、噁二唑或异噁唑环也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

[0091] 在某些实施方案中A为吡唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

[0092] 在某些实施方案中A为咪唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

[0093] 在某些实施方案中A为噁二唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

[0094] 在某些实施方案中A为异噁唑环,其经 R^4 取代并且其也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 碳环基和 $-N(R^t)_2$ 的一个或多个基团任选取代。

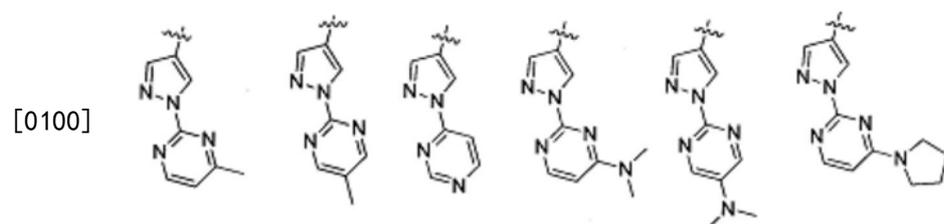
[0095] 在某些实施方案中 R^4 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基、杂环基、 $-C(O)R^g$ 、 $-CO_2R^g$ 或 $-C(O)N(R^g)_2$,其中 R^4 的每个 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代。

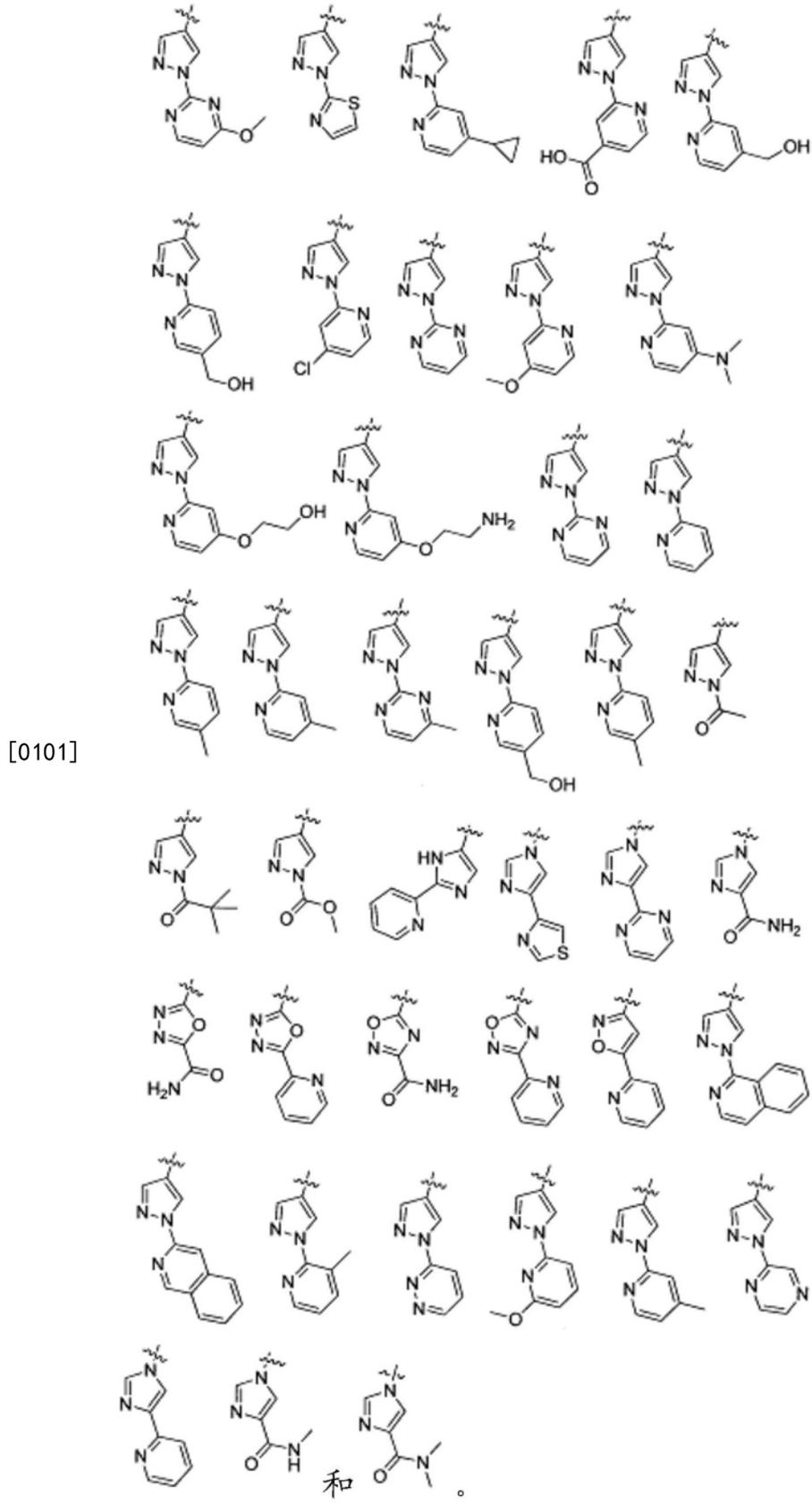
[0096] 在某些实施方案中 R^4 为经独立地选自 R^x 的一个或多个基团任选取代的杂芳基。

[0097] 在某些实施方案中 R^4 为经独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-OR^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 和 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 的一个或多个基团任选取代的杂芳基。

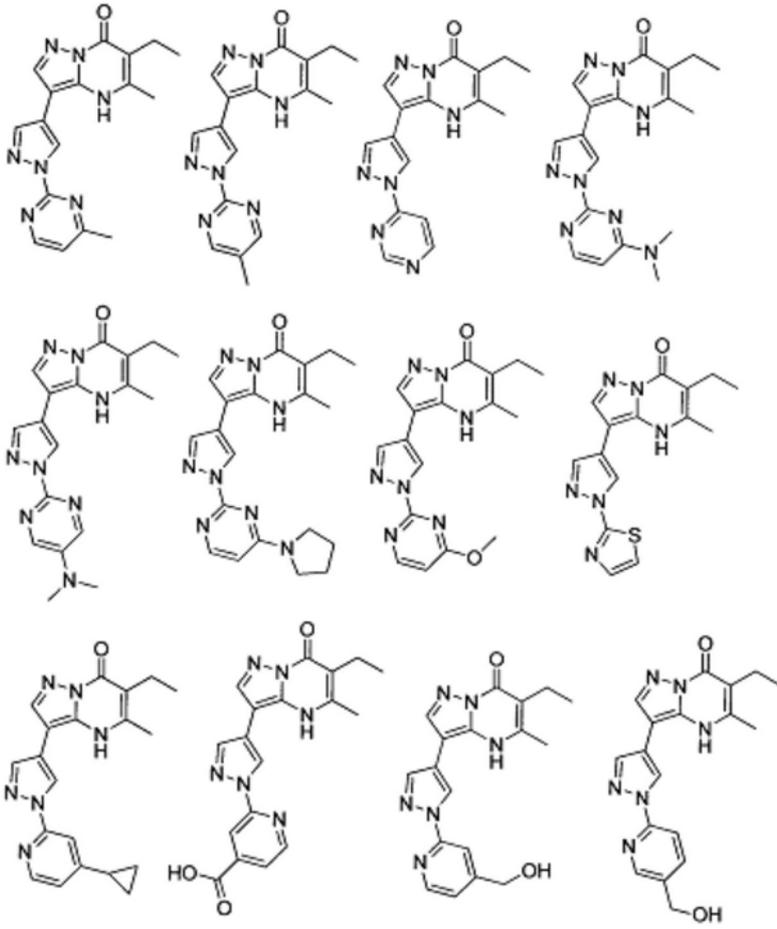
[0098] 在某些实施方案中 R^4 为嘧啶、噻唑、吡啶、异喹啉或哒嗪环,所述环经独立地选自 C_{1-6} 烷基、碳环基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-OR^v$ 和 $-C(O)-O-R^v$ 的一个或多个基团任选取代。

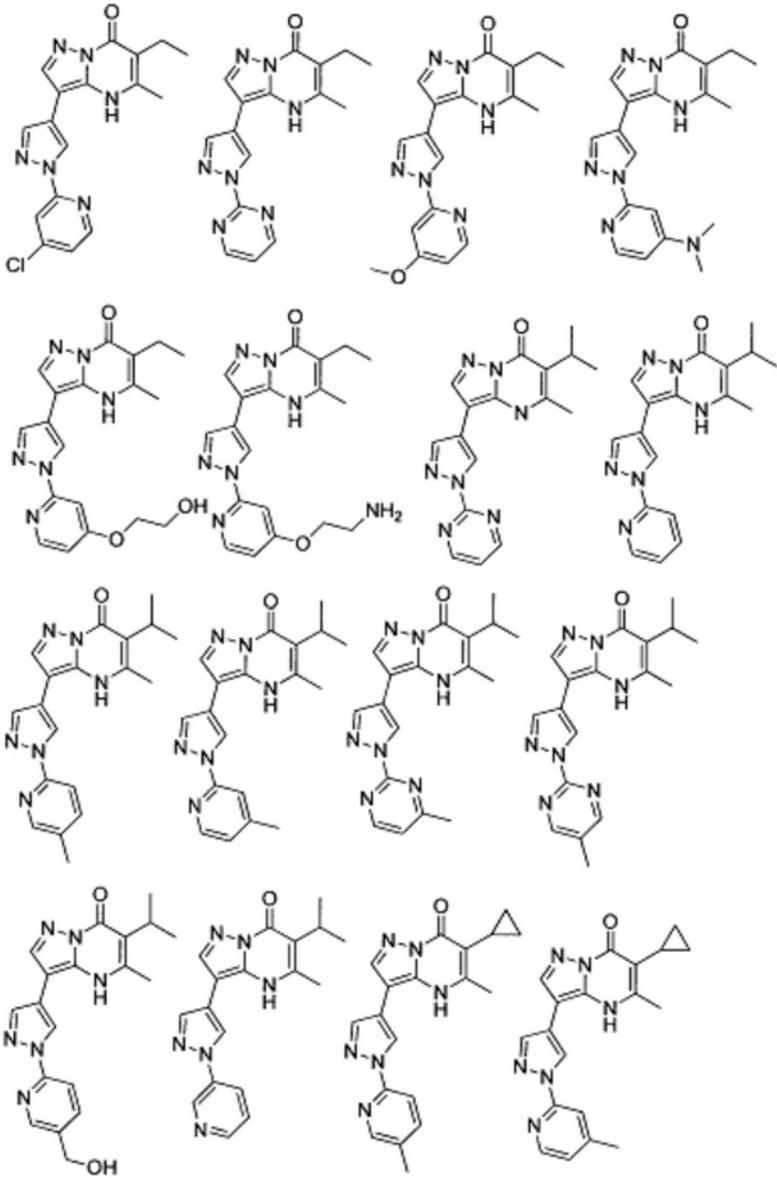
[0099] 在某些实施方案中 $-A-R^4$ 一起选自:



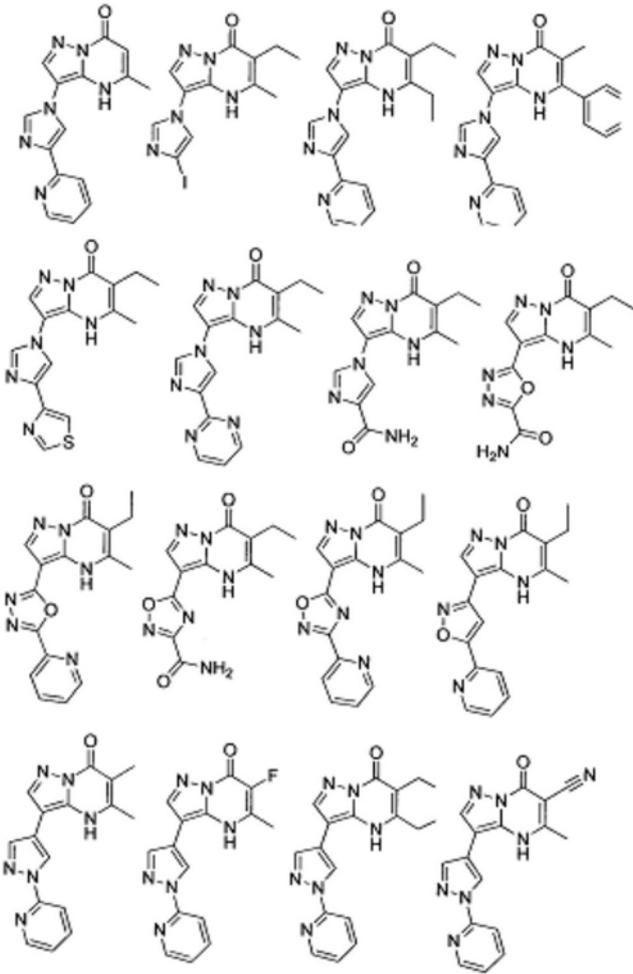


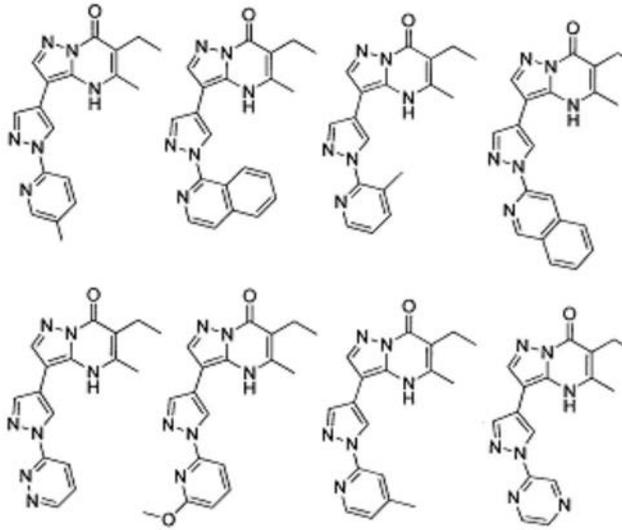
[0103]



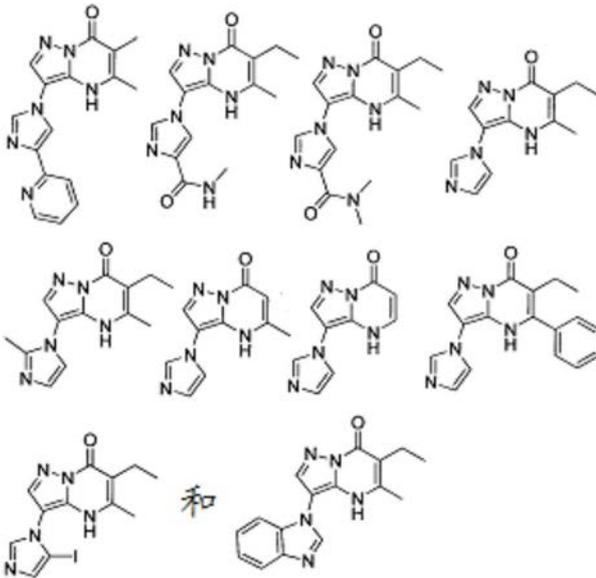


[0106]



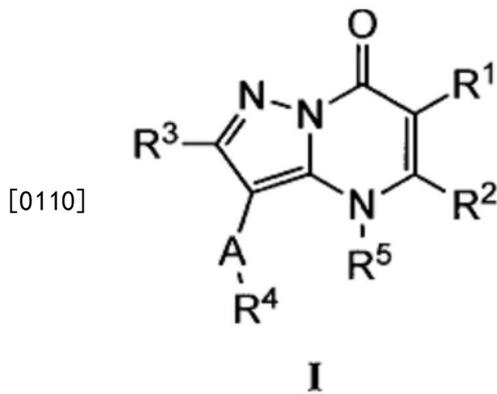


[0107]



[0108] 及其盐。

[0109] 一个实施方案提供了一种式 (I) 的化合物：



[0111] 或其盐用于增生性病症的预防性或治疗性治疗的用途，其中：

[0112] R^1 和 R^2 各自独立地为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^a$ 、 $-C(S)N(R^a)_2$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N$

$(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)SO_2R^a$ 、 $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)R^a$ 或 $-OC(O)N(R^a)_2$ ，其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个 R^x 基团任选取代；并且其中 R^1 和 R^2 各自均不为H；或 R^1 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成4、5、6、7或8元碳环基，所述碳环基经一个或多个 R^x 基团任选取代；

[0113] R^3 为H、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基、3-6元杂环基、卤代基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ，其中所述烷基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基的一个或多个基团任选取代；

[0114] R^4 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-C(O)N(R^g)_2$ 、 $-C(O)SR^g$ 、 $-C(O)C(O)R^g$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^g$ 、 $-C(S)N(R^g)_2$ 、 $-C(S)OR^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)C(O)R^g$ 、 $-N(R^g)C(O)N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)SO_2R^g$ 、 $-N(R^g)SO_2N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^g)C(=N(R^g))N(R^g)_2$ 、 $-C(=N)N(R^g)_2$ 、 $-C(=N)N(R^g)_2$ 、 $-C(=N)N(R^g)_2$ 、 $-C(=N)N(R^g)_2$ 、 $-C(=N)N(R^g)_2$ 、 $-C(=N)N(R^g)_2$ 、 $-OC(O)R^g$ 或 $-OC(O)N(R^g)_2$ ，其中 R^4 的每个 C_{1-12} 烷基、 C_{3-12} 烯基、 C_{3-12} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代；

[0115] R^5 为H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基，其中每个 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、碳环基、杂环基、卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^m$ 、 $-OR^m$ 、 $-C(=O)OR^m$ 和 $-OC(=O)R^m$ 的一个或多个基团任选取代；或 R^5 和 R^2 连同与之连接的原子一起形成杂环基；

[0116] 每个 R^a 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代；

[0117] 每个 R^f 独立地选自H、 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、3-6元碳环基和3-6元杂环基；或两个 R^f 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环；

[0118] 每个 R^g 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代；或两个 R^g 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环；

[0119] 每个 R^m 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、 C_{1-6} 烷酰基、苯基和苄基，其中任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、碳环基、 C_{1-6} 烷酰基、苯基或苄基经独立地选自卤代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^v$ 和 $-OR^v$ 的一个或多个基团任选取代；或两个 R^m 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环；

[0120] A为单环或双环杂芳环，其经 R^4 取代并且也经独立地选自卤代基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^t$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-CO_2R^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-N(R^t)_2$ 和碳环基的一个或多个基团任选取代；

[0121] 每个 R^t 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-8} 碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代；或两个 R^t 基团连同与之连接的氮一起形成3-6元杂环；

[0122] 每个 R^v 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基，其中每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基经独立地选自氧代基、卤代基、氨基、羟基和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的 C_{1-6} 烷基的一个或多个基团任选取代；或两个 R^v 连同与之连接的氮一起形成杂环基，所述杂环基经独立地选自氧代基、卤代基

和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₃烷基的一个或多个基团任选取代；

[0123] 每个R^w独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、苯基、苄基和苯乙基；

[0124] 每个R^x独立地选自氧代基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、碳环基、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-O-R^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂和-N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂，其中任何C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基和碳环基经独立地选自氧代基、卤代基、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v和经独立地选自氧代基和卤代基的一个或多个基团任选取代的C₁₋₆烷基的一个或多个基团任选取代；并且

[0125] 每个R^y和R^z独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷氧羰基、苯基、苄基和苯乙基，或R^y和R^z连同与之连接的氮一起形成杂环基。

[0126] 在某些实施方案中，R¹为H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂，其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

[0127] 在某些实施方案中，R¹为C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂，其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

[0128] 在某些实施方案中，R²为H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂，其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

[0129] 在某些实施方案中，R²为C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基、杂环基、卤代基、-OR^a、-SR^a、-N(R^a)₂、-CN、-NO₂、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-C(O)N(R^a)₂、-C(O)SR^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)CH₂C(O)R^a、-C(S)N(R^a)₂、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)SO₂R^a、-N(R^a)SO₂N(R^a)₂、-N(R^a)N(R^a)₂、-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)₂、-C=NOR^a、-C(=N(R^a))N(R^a)₂、-OC(O)R^a或-OC(O)N(R^a)₂，其中R¹和R²的每个C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、碳环基和杂环基独立地经一个或多个R^x基团任选取代。

[0130] 在某些实施方案中, R^4 为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基、杂环基、 $-C(O)R^g$ 、 $-CO_2R^g$ 或 $-C(O)N(R^g)_2$, 其中 R^4 的每个 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基和杂环基经一个或多个 R^x 基团任选取代。

[0131] 用途、制剂和施用

[0132] 药学上可接受的组合物

[0133] 另一方面包括一种药物组合物, 其包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中, 所述组合物还包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在另一个实施方案中, 所述组合物还包含一定量的有效可测量地抑制 KDM5 的化合物。在某些实施方案中, 配制所述组合物向有需要的患者施用。

[0134] 如本文中所述的术语“患者”或“个体”是指动物, 如哺乳动物, 如人。在一个实施方案中, 患者或个体是指人。

[0135] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或媒介物”是指不破坏与之一起配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒介物。可用于本发明的组合物中的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白 (如人血清白蛋白)、缓冲物质 (如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0136] 包含式 I 的化合物或其盐的组合物可经口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、经皮、直肠、鼻部、颊部、舌下、阴道、腹腔内、肺内、皮内、硬膜外或经由植入式贮库施用。如本文中所述的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉、关节内、滑膜内、胸骨内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0137] 在一个实施方案中, 将包含式 I 的化合物或其盐的组合物配制为供口服施用的固体剂型。供口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在某些实施方案中, 包含式 (I) 的化合物或其盐的固体口服剂型还包含以下的一种或多种: (i) 药学上可接受的惰性赋形剂或载体, 如柠檬酸钠或磷酸二钙, 和 (ii) 填料或增容剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇或硅酸, (iii) 粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯树胶, (iv) 保湿剂如甘油, (v) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐或碳酸钠, (vi) 溶液阻断剂如石蜡, (vii) 吸收加速剂如季铵盐, (viii) 湿润剂如鲸蜡醇或单硬脂酸甘油酯, (ix) 吸收剂如高岭土或膨润土, 和 (x) 润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇或硫酸月桂酯钠。在某些实施方案中, 固体口服剂型配制为胶囊、片剂或丸剂。在某些实施方案中, 固体口服剂型还包含缓冲剂。在某些实施方案中, 用于固体口服剂型的此类化合物可配制为在包含一种或多种赋形剂如乳糖或奶糖、聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填料。

[0138] 在某些实施方案中, 包含式 I 的化合物或其盐的组合物片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒还任选包含包衣或壳如肠溶包衣。它们可任选包含遮光剂并且还可以具有其仅释放活性成分, 或优选, 在肠道的某一部分, 任选以延迟方式释放的组合物。嵌入组合物的实例包括聚合物物质和蜡, 其也可以在使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中用作填料。

[0139] 在另一个实施方案中,组合物包含式(I)的微囊化合物或其盐,且任选地,还包含一种或多种赋形剂。

[0140] 在另一个实施方案中,组合物包括含式I的化合物或其盐,供口服施用的液体剂型制剂,并且任选地还包含药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酞剂中的一种或多种。在某些实施方案中,液体剂型任选地还包含以下的一种或多种:惰性稀释剂(如水或其它溶剂)、增溶剂和乳化剂(如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇或山梨聚糖的脂肪酸酯)及其混合物。在某些实施方案中,液体口服组合物任选地还包含一种或多种佐剂,如湿润剂、助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0141] 可根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂配制注射制剂,例如无菌注射水性或油性悬浮液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌注射液、混悬液或乳液,例如为在1,3-丁二醇中的溶液。其中可采用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.和氯化钠等渗溶液。另外,无菌不挥发油照惯例用作溶剂或助悬介质。为了这个目的,可采用任何无味的不挥发油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸用于注射剂的制备中。

[0142] 例如,可通过细菌截留过滤器过滤,或通过并入呈可以在使用之前溶解或分散于无菌水或其它无菌注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂,对注射制剂灭菌。

[0143] 为了延长式(I)的化合物的作用,常常希望减缓来自于皮下或肌肉注射的化合物的吸收。这可通过利用水溶性较差的晶形或非晶形物质的液体悬浮液而实现。则化合物的吸收速率取决于其溶解速率,其溶解速率又可取决于晶体大小和晶形。可选地,肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收可通过将化合物溶于或悬浮于油媒介物中实现。可通过在生物可降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质而制成注射贮库形式。根据化合物与聚合物的比率和采用的特定聚合物的性质,可以控制化合物释放的速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也可通过使化合物陷入与身体组织相容的脂质体或微乳剂中制备贮库型注射制剂。

[0144] 在某些实施方案中,供直肠或阴道施用的组合物配制为栓剂,栓剂可通过将式(I)的化合物或其盐与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡,例如在环境温度下为固体,但是在体温下为液体并且因此在直肠或阴道腔内融化并且释放式(I)的化合物的那些混合而制备。

[0145] 用于局部或经皮施用式(I)的化合物的示例性剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾、吸入剂或贴剂。式(I)的化合物或其盐在无菌条件下与药学上可接受的载体和任选防腐剂或缓冲液混合。另外的制剂实例包括眼用制剂、滴耳剂、滴眼剂、透皮贴剂。透皮剂型可通过将式(I)的化合物或其盐溶于或分散于介质,例如乙醇或二甲亚砜中制成。吸收增强剂也可用于增加化合物穿过皮肤的流量。可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中控制速率。

[0146] 可采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规助溶剂或分散剂将式(I)的化合物或其盐的鼻气雾剂或吸入制剂制备成于盐水中的溶液。

[0147] 在某些实施方案中,药物组合物可随或不随食物一起施用。在某些实施方案中,药学上可接受的组合物不随食物一起施用。在某些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物随食物一起施用。

[0148] 对于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括年龄、体重、总体状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、主治医师的判断和治疗的特定疾病的严重程度。组合物中提供的式I的化合物或其盐的量也将取决于组合物中的特定化合物。

[0149] 在一个实施方案中,每个剂量经肠胃外施用的本发明的化合物的治疗有效量将在每日约0.01-100mg/kg,可选地约0.1-20mg/kg患者体重的范围内,所用化合物的典型初始范围在0.3-15mg/kg/日。在另一个实施方案中,口服单位剂型,如片剂和胶囊,含有约5至约100mg的本发明的化合物。

[0150] 示例性片剂口服剂型包含约2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg或500mg的式(I)的化合物或其盐,并且还包含约95-30mg无水乳糖、约5-40mg交联羧甲基纤维素钠(sodium croscarmellose)、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30和约1-10mg硬脂酸镁。配制片剂的方法包括将粉状成分混在一起并且还与PVP溶液进一步混合。所得组合物可经干燥、制粒,与硬脂酸镁混合并使用常规设备压成片剂形式。气雾剂制剂的实例可通过将约2-500mg的式I的化合物或其盐溶于合适的缓冲液,例如磷酸盐缓冲液中,并且若需要,添加张力剂,例如盐如氯化钠制备而成。例如可使用0.2微米过滤器过滤溶液,以去除杂质和污染物。

[0151] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0152] 另一方面包括式(I)的化合物或其盐用于抑制KDM5的用途。式(I)的化合物也可用于抑制组蛋白赖氨酸残基上甲基标记的去除,包括抑制由组蛋白H1、H2A、H2B、H3和H4的单-、二-或三-甲基化,如H3K4(包括例如KDM5底物H3K4me3)的甲基标记去除,从而改变这些组蛋白与DNA和/或其它蛋白质之间的相互作用,并且改变某些后续基因或蛋白质表达。式(I)的化合物也可用于抑制KDM5和减少耐药性细胞,从而治疗或预防抗药性疾病,如抗药性癌症。在某些实施方案中,所述疾病可使用式(I)的化合物治疗以例如在化疗靶标突变而赋予对此类化疗的抗性之前,预防抗性形成。

[0153] 在某些实施方案中,式(I)的化合物的结合或抑制活性可通过进行竞争实验而测定,其中用与已知放射性配体结合的KDM5酶温育式(I)的化合物。测定式(I)的化合物为KDM5或其突变体的抑制剂的详细条件在下面的实施例中有阐述。

[0154] 在某些实施方案中,KDM5活性的检测经体外测定实现,体外测定可为直接结合(非催化)或酶(催化)测定。用于此类测定的底物类型可包括:与来自于包含靶赖氨酸残基的组蛋白序列N-端的许多残基相对应的合成短肽,单一重组组蛋白多肽、与重组组蛋白重构的组蛋白八聚体和重构核小体(使用重构八聚体和特异性重组DNA片段)。重构核小体可为单核小体或寡聚核小体。

[0155] 另一方面包括一种在患者中治疗或预防对抑制KDM5活性起反应的疾病的方法。所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其盐。

[0156] 另一方面包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在治疗上的用途。另一方面包括含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗上的用途。

[0157] 另一方面包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在治疗与KDM5活性相关的疾病中的用途。另一方面包括含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在治疗

与KDM5活性相关的疾病中的用途。

[0158] 另一方面包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药剂中的用途。另一方面包括含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在生产用于治疗与KDM5活性相关的疾病的药剂中的用途。

[0159] 在某些实施方案中,所述疾病或病状为过度增生性疾病、癌症、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病、多发性硬化、阿耳茨海默氏病(Alzheimer's disease)、囊肿性纤维化、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、牛皮癣、类风湿性关节炎、炎症性肠病、哮喘、变态反应性疾病、炎症、神经紊乱、激素相关疾病、器官移植相关的病状、免疫缺陷病症、破坏性骨骼病症、增生性病症、传染病、细胞死亡相关的病状、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、牵涉T细胞活化的病理免疫性病状、CNS病症或骨髓增生性病症。

[0160] 在某些实施方案中,治疗可在已经发展一种或多种症状之后施用。在其它实施方案中,治疗可在没有症状时施用。例如,可在症状发作之前(例如,根据症状史和/或根据遗传或其它易感性因素)向易感个体施用治疗。治疗也可在症状已经消退之后继续,例如以预防或延迟其复发。

[0161] 另一方面包括通过向需要此类治疗的哺乳动物,例如人施用有效量的式(I)的化合物或其盐,治疗、改善或预防癌症、抗药性癌症或另一种增生性病状的方法。在某些实施方案中,要治疗的疾病为癌症或抗药性癌症。

[0162] 可使用本文描述的化合物和方法治疗的癌症的实例包括但不限于副肾癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑痣样黑素瘤、顶端螺旋瘤、急性嗜酸细胞性白血病、急性红白血病、急性淋巴母细胞性白血病、急性成巨核细胞白血病、急性单核细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、腺癌、囊性腺样癌、腺瘤、牙源性腺瘤样瘤、腺鳞癌、脂肪组织肿瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、雄激素依赖性癌症、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样肿瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、基细胞癌、胆道癌、膀胱癌、胚细胞瘤、骨癌、布伦纳氏瘤(Brenner tumor)、棕色瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、乳腺癌、脑癌、癌瘤、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、牙骨质瘤、髓样肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结直肠癌、Degos病、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮瘤、无性细胞瘤、胚性癌、内分泌腺肿瘤、内胚窦瘤、肠病相关性T细胞淋巴瘤、食管癌、胎中胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡淋巴瘤、滤泡状甲状腺癌、神经节瘤、胃肠癌、胚细胞瘤、妊娠性绒毛膜癌、巨细胞纤维母细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤、脑神经胶质瘤、高血糖素瘤、性腺母细胞瘤、粒膜细胞瘤、两性母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、成血管细胞瘤、头颈癌、血管外皮细胞瘤、恶性血液病、肝母细胞瘤、肝脾T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、侵袭性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、白血病、莱迪希细胞瘤(leydig cell tumor)、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮癌、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B

细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞肿瘤、乳腺髓样癌、甲状腺髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、梅克尔细胞癌(merkel cell cancer)、间皮瘤、转移性尿路上皮癌、中胚叶混合瘤、黏液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织性肿瘤、蕈样霉菌病、粘液性脂肪瘤、粘液瘤、粘液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑素瘤、眼癌、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、嗜酸粒细胞腺瘤、视神经鞘膜瘤、视神经瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、肺上沟瘤(Pancoast tumor)、乳头状甲状腺癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、松果体瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚胎瘤、前体T-淋巴母细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、鼻咽癌、腹膜假性黏液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里克特转化(Richter's transformation)、直肠癌、肉瘤、神经鞘纤维瘤(Schwannomatosis)、精原细胞瘤、支持细胞瘤(Sertoli cell tumor)、性腺间质肿瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小圆蓝细胞瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑制素瘤、煤烟疣、脊髓肿瘤、脾脏边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞泽里病(Sezary's disease)、小肠癌、胃癌、T-细胞淋巴瘤、睾丸癌、泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉通路神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、沃辛瘤(Warthin's tumor)和威尔姆氏瘤(Wilms' tumor)。

[0163] 另一个实施方案包括一种治疗良性增生性病征的方法。良性增生性病征的实例包括但不限于良性软组织瘤、骨瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤、肉芽肿、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤、鼻息肉、垂体瘤、催乳素瘤、假性脑瘤、脂溢性角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性肿瘤、血管瘤、声带小结、息肉和囊肿、卡斯特莱曼病(Castleman disease)、慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿和幼年性息肉综合征。

[0164] 另一个实施方案包括用于在以上提到的疾病,尤其是癌症中调节体内蛋白质甲基化、基因表达、细胞增殖、细胞分化和/或凋亡的治疗方法,其包括向需要此类治疗的患者施用药理活性且治疗有效量的一种或多种式(I)的化合物。

[0165] 另一个实施方案包括通过使细胞与式(I)的化合物接触调节内源或异源启动子活性的方法。

[0166] 另一个实施方案包括式I的化合物或其盐用于生产用于治疗 and/或预防和/或改善如本文所提到的疾病、病症、疾患和/或病状的药物组合物的用途。

[0167] 另一个实施方案包括式I的化合物或其盐用于生产用于治疗 and/或预防对抑制组蛋白去甲基化酶起反应或敏感的疾病和/或病症,特别是上面提到的那些疾病,如癌症的的药物组合物的用途。

[0168] 可使用对治疗或减轻所述病症的严重程度有效的任何量和任何施用途径施用式(I)的化合物或其盐。所需确切的量将根据患者的物种、年龄和总体状况,例如病症的严重程度、特定化合物、其施用模式等,因患者不同而不同。指定患者对式(I)的化合物的日总使用率将由主治医生在合理的医疗判断范围之内决定。对于任何特定患者的具体有效剂量水平将取决于各种因素,包括治疗的病症和病症的严重程度;采用的特定化合物的活性;采用的特定组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;采用的特定化合物的施用时间、施用途径和排泄率;治疗持续时间;与采用的特定化合物组合或随附使用的药物,及医

疗领域公知的类似因素。

[0169] 另一个实施方案包括抑制生物样品中的KDM5活性的方法,其包括使所述生物样品与式I的化合物或其盐接触。

[0170] 如本文中所述的术语“生物样品”,包括但不限于细胞、细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活检材料或其提取物;和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪或其它体液或其提取物。

[0171] 化合物和其它试剂的联合施用

[0172] 式(I)的化合物或其盐可单独地或与其它试剂组合用于治疗。例如,药物组合制剂或给药方案的第二试剂可具有与式(I)的化合物互补的活性,使其不会相互产生不良影响。化合物可一起在单一药物组合中或单独施用。在一个实施方案中化合物或其药学上可接受的盐可与细胞毒素剂联合施用以治疗增生性疾病和癌症。

[0173] 术语“联合施用”是指式(I)的化合物或其盐与另一种活性药物成分或多种成分(包括细胞毒素剂和放射治疗)的同时施用,或任何单独依次施用方式。如果不同时施用,则在彼此接近的时间内施用化合物。此外,即使化合物呈相同剂型施用也不要紧,例如一种化合物可局部施用而另一种化合物可口服施用。

[0174] 通常,对治疗的疾病或病状有活性的任何试剂均可联合施用。可以在Lippincott Williams&Wilkins Publishers,V.T.Devita和S.Hellman(编辑)的《癌-肿瘤学原理与实践》(Cancer Principles and Practice of Oncology),第6版(2001年2月15日)中找到此类试剂的实例。本领域的普通技术人员将能够基于所涉药物和疾病的具体特征辨别哪些试剂组合将会有用。

[0175] 在一个实施方案中,治疗方法包括联合施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种细胞毒素剂。如本文中所述的术语“细胞毒素剂”是指抑制或防止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒素剂包括但不限于放射性同位素(例如,At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu的放射性同位素);化疗剂;生长抑制剂;酶及其片段如溶核酶;和毒素如小分子毒素或细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素,包括其片段和/或变体。

[0176] 示例性细胞毒素剂可选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌代谢抑制剂。

[0177] “化疗剂”包括用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的实例包括厄洛替尼(erlotinib)(**TARCEVA**[®], Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib)(**VELCADE**[®], Millennium Pharm.)、戒酒硫(disulfiram)、表没食子儿茶素没食子酸酯、salinosporamide A、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG(格尔德霉素(geldanamycin))、根赤壳菌素(radicalcol)、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(fulvestrant)(**FASLODEX**[®], AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib)(**SUTENT**[®], Pfizer/Sugen)、来曲唑(letrozole)(**FEMARA**[®], Novartis)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(**GLEEVEC**[®],

Novartis)、finasunate (**VATALANIB**[®], Novartis)、奥沙利铂 (oxaliplatin) (**ELOXATIN**[®], Sanofi)、5-FU (5-氟尿嘧啶)、亚叶酸 (leucovorin)、雷帕霉素 (Rapamycin) (西罗莫司 (Sirolimus), **RAPAMUNE**[®], Wyeth)、拉帕替尼 (Lapatinib) (**TYKERB**[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼 (Lonafamib) (SCH 66336)、索拉非尼 (sorafenib) (**NEXAVAR**[®], Bayer Labs)、吉非替尼 (gefitinib) (**IRESSA**[®], AstraZeneca)、AG1478、烷化剂如噻替派 (thiotepa) 和 **CYTOXAN**[®] 环磷酰胺; 烷基磺酸酯类如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (piposulfan); 氮丙啶类如苯佐替派 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替派 (uredopa); 乙烯亚胺和甲基三聚氰胺类 (methylamelamine), 包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺; 多聚乙酰 (acetogenin) (特别是布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (包括拓扑替康 (topotecan) 和伊立替康 (irinotecan)); 苔藓抑素 (bryostatins); 海绵他汀 (callystatin); CC-1065 (包括其阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成类似物); 念珠藻素 (cryptophycin) (特别是念珠藻素1和念珠藻素8); 肾上腺皮质类固醇 (包括强的松 (prednisone) 和强的松龙 (prednisolone)); 醋酸环丙孕酮; 5 α -还原酶, 包括非那雄胺 (finasteride) 和度他雄胺 (dutasteride)); 伏立诺他 (vorinostat)、罗米地辛 (romidepsin)、帕比司他 (panobinostat)、丙戊酸、莫西司他海兔毒素 (mocetinostat dolastatin); 阿地白介素 (aldesleukin)、滑石倍癌霉素 (talcdudocarmycin) (包括合成类似物, KW-2189和CB1-TM1); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin); 海绵素 (spongistatin); 氮芥如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、萘氮芥 (chlomaphazine)、氯磷酰胺 (chlorophosphamide)、雌莫司汀 (estramustine)、异环磷酰胺、甲氮芥 (mechlorethamine)、盐酸甲氧氮芥、美法仑 (melphalan)、新氮芥 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 亚硝基脲类例如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素类如烯二炔抗生素类 (例如, 卡奇霉素 (calicheamicin), 尤其是卡奇霉素 γ 1I 和卡奇霉素 ω 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186)); 达内霉素 (dynemicin), 包括达内霉素A; 双膦酸盐类, 如氯膦酸盐 (clodronate); 埃斯培拉霉素 (esperamicin); 以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放线菌素 (actinomycin)、安曲霉素 (authramycin)、重氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 (cactinomycin)、卡柔比星 (carabycin)、洋红霉素 (caminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycinis)、放线菌素 (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氨基-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN**[®] (多柔比星 (doxorubicin))、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素类 (mitomycin) 如丝裂霉素

C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫代鸟嘌呤;嘧啶类似物如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷;雄激素如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺类如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂如亚叶酸;醋葡醒内酯(aceglatone);丙醒磷酸胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene)、依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱类(maytansinoid)如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脘(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamnol);尼曲吡啶(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨酸芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙酰肼;甲苄肼(procarbazine);**PSK**[®]多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Oreg.);雷佐生(razoxane);利索新(rhizoxin);西佐喃(sizofuran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢霉烯类(trichothecene)(特别是T-2毒素、粘液霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类(taxoid),例如TAXOL(紫杉醇(paclitaxel);Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、**ABRAXANE**[®](Cremophor-free)、紫杉醇的白蛋白工程改造的纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumburg,Ill.)和**TAXOTERE**[®](多西他赛(docetaxel)、多西紫杉醇(doxetaxel);Sanofi-Aventis);瘤可宁(chlorambucil);**GEMZAR**[®](吉西他滨(gemcitabine));6-硫代鸟嘌呤;巯嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物如顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin);长春碱(vinblastine);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);**NAVELBINE**[®](长春瑞滨(vinorelbine));诺消灵(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨蝶呤(aminopterin);卡培他滨(capecitabine)

(XELODA[®]); 伊班膦酸盐 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 维甲酸类如视黄酸; 及上述任一种的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0178] 化疗剂还包括: (i) 用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如他莫昔芬 (tamoxifen) (包括 NOLVADEX[®]; 柠檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、艾多昔芬 (iodoxyfene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和 FARESTON[®] (柠檬酸托瑞米芬 (toremifine citrate)); (ii) 抑制调节肾上腺中的雌激素生成的芳香酶的芳香酶抑制剂, 例如 4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE[®] (醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、AROMASIN[®] (依西美坦 (exemestane); Pfizer)、福美司坦 (formestane)、法曲唑 (fadrozole)、RIVISOR[®] (伏罗唑 (vorozole))、FEMARA[®] (来曲唑 (letrozole); Novartis) 和 ARIMIDEX[®] (阿那曲唑 (anastrozole); AstraZeneca); (iii) 抗雄激素类, 如氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin); 布舍瑞林 (buserelin)、曲普瑞林 (tripterelin)、醋酸甲羟孕酮、己烯雌酚、倍美力 (premarin)、氟甲睾酮、全反视黄酸、维甲酰胺 (fenretinide) 以及曲沙他滨 (troxacitabine) (1,3-二氧戊环胞嘧啶核苷类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂; (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 特别是抑制异常细胞增殖所涉及的信号传导途径中的基因例如 PKC- α 、Raf 和 H-Ras 表达的那些; (vii) 核酶如 VEGF 表达抑制剂 (例如 ANGIOZYME[®]) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗如基因治疗疫苗, 例如 ALLOVECTIN[®]、LEUVECTIN[®] 和 VAXID[®]; PROLEUKIN[®], rIL-2; 拓扑异构酶 I 抑制剂如 LURTOTECAN[®]; ABARELIX[®] rmRH; (ix) 上述任一种的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0179] 化疗剂还包括抗体, 如阿仑珠单抗 (alemtuzumab) (Campath)、贝伐珠单抗 (bevacizumab) (AVASTIN[®], Genentech); 西妥昔单抗 (cetuximab) (ERBITUX[®], Imclone); 帕木单抗 (panitumumab) (VECTIBIX[®], Amgen)、利妥昔单抗 (rituximab) (RITUXAN[®], Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗 (pertuzumab) (OMNITARG[®], 2C4, Genentech)、曲司珠单抗 (trastuzumab) (HERCEPTIN[®], Genentech)、托西莫单抗 (tositumomab) (Bexxar, Corixa) 和抗体药物偶联物, 吉妥珠单抗奥加米星 (gemtuzumab ozogamicin) (MYLOTARG[®], Wyeth)。作为与本发明的化合物组合的试剂, 具有治疗潜力的另外的人源化单克隆抗体包括: 阿泊珠单抗 (apolizumab)、阿塞珠单抗 (aselizumab)、atlizumab、巴匹珠单抗 (bapineuzumab)、贝伐珠单抗美登素 (bivatuzumab mertansine)、坎珠单抗美登素 (cantuzumab mertansine)、西利珠单抗 (cedelizumab)、聚乙二醇化赛妥珠单抗 (certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗 (daclizumab)、依库珠单抗 (eculizumab)、依法珠单抗 (efalizumab)、依帕珠单抗 (epratuzumab)、厄利珠单抗 (erlizumab)、泛维珠单抗 (felvizumab)、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、吉妥珠单抗奥加米星、伊珠单抗奥佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗 (ipilimumab)、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗 (lintuzumab)、马妥珠单抗 (matuzumab)、美泊珠单抗

(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗(natalizumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、nolovizumab、numavizumab、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕考珠单抗(pascalizumab)、pecfusituzumab、帕妥珠单抗(pectuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、ralivizumab、雷珠单抗(ranibizumab)、reslivizumab、瑞利珠单抗(reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、西利珠单抗(siplizumab)、松妥珠单抗(sontuzumab)、他珠单抗替塞坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab celmoleukin)、tucusituzumab、umavizumab、乌珠单抗(urtoxazumab)、优特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗(visilizumab)和抗白细胞介素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), 抗白细胞介素-12是经基因修饰为识别白细胞介素-12p40蛋白的重组专有人序列、全长IgG₁λ抗体。

[0180] 化疗剂还包括“EGFR抑制剂”, 这是指与EGFR结合或以其它方式直接相互作用并且防止或降低其信号传导活性, 并且可选地称为“EGFR拮抗剂”。此类试剂的实例包括与EGFR结合的抗体和小分子。与EGFR结合的抗体的实例包括MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (参见美国专利第4,943,533号, Mendelsohn等) 及其变体, 如嵌合225 (C225或西妥昔单抗; **ERBUTIX**[®]) 和改型人225 (H225) (参见, WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 全人、EGFR靶向抗体 (Imclone); 结合II型突变体EGFR的抗体 (美国专利第5,212,290号); 如美国专利第5,891,996号中描述的结合EGFR的人源化和嵌合抗体; 及结合EGFR的人抗体, 如ABX-EGF或帕木单抗 (参见W098/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto等, Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (马妥珠单抗), 针对EGFR与EGF和TGF-α竞争结合EGFR的人源化EGFR抗体 (EMD/Merck); 人EGFR抗体, HuMax-EGFR (GenMab); 称为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3并且在US 6,235,883中有描述的全人抗体; MDX-447 (Medarex Inc); 和mAb 806或人源化mAb 806 (Johns等, J. Biol. Chem. 279 (29): 30375-30384 (2004))。抗EGFR抗体可与细胞毒素剂偶联, 从而生成免疫偶联物 (参见, 例如, EP659,439A2, Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子如美国专利: 5,616,582号、5,457,105号、5,475,001号、5,654,307号、5,679,683号、6,084,095号、6,265,410号、6,455,534号、6,521,620号、6,596,726号、6,713,484号、5,770,599号、6,140,332号、5,866,572号、6,399,602号、6,344,459号、6,602,863号、6,391,874号、6,344,455号、5,760,041号、6,002,008和5,747,498号, 以及以下PCT公布: W098/14451、W098/50038、W099/09016和W099/24037中描述的化合物。特定的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774 (CP-358774、厄洛替尼、**TARCEVA**[®] Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033、2-丙烯酰胺、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-二盐酸盐, Pfizer Inc.); ZD1839、吉非替尼(**IRESSA**[®]) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-氨基-4-(3-甲基苯基)-氨基)-喹唑啉, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二

胺,Boehringer Ingelheim);PKI-166((R)-4-[4-[(1-苯乙基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚);(R)-6-(4-羟苯基)-4-[(1-苯乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶);CL-387785(N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺);EKB-569(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲氨基)-2-丁烯酰胺)(Wyeth);AG1478(Pfizer);AG1571(SU 5271;Pfizer);双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼(lapatinib)(**TYKERB®**、GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[[[2-甲磺酰基]乙基]氨基]甲基]-2-咪唑基]-4-喹唑啉胺)。

[0181] 化疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂”,包括在前一段落中指出的EGFR靶向药物;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂如可从Takeda得到的TAK165;CP-724,714,ErbB2受体酪氨酸激酶的一种口服选择性抑制剂(Pfizer和OSI);优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达细胞的双重HER抑制剂,如EKB-569(可从Wyeth得到);拉帕替尼(GSK572016;可从Glaxo-SmithKline得到),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(可从Novartis得到);pan-HER抑制剂如卡奈替尼(canertinib)(CI-1033;Pharmacia);Raf-1抑制剂如可从ISIS Pharmaceuticals得到的抑制Raf-1信号传导的反义药物ISIS-5132;非HER靶向的TK抑制剂如甲磺酸伊马替尼(**GLEEVEC®**,可从Glaxo SmithKline得到);多靶酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼(sunitinib)(**SUTENT®**,可从Pfizer得到);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787/ZK222584,可从Novartis/Schering AG得到);MAPK细胞外调节激酶I抑制剂CI-1040(可从Pharmacia得到);喹唑啉类,如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶类;嘧啶并嘧啶类;吡咯并嘧啶类,如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706;吡啶并嘧啶类,4-(苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二阿魏酰甲烷,4,5-双(4-氟苯胺基)苯邻二甲酰亚胺);含硝基噻吩部分的酪弗斯汀(tryphostine);PD-0183805(Wamer-Lamber);反义分子(例如与编码HER的核酸结合的反义分子);喹啉类(美国专利第5,804,396号);tryphostin(美国专利第5,804,396号);ZD6474(Astra Zeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);pan-HER抑制剂如CI-1033(Pfizer);Affinitac(ISIS 3521;Isis/Lilly);甲磺酸伊马替尼(**GLEEVEC®**);PKI 166(Novartis);GW2016(Glaxo SmithKline);CI-1033(Pfizer);EKB-569(Wyeth);司马沙尼(Semaxanib)(Pfizer);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);INC-1C11(Imclone)、雷帕霉素(西罗莫司,**RAPAMUNE®**);或如以下任何专利公布所述:美国专利第5,804,396号;WO 1999/09016(American Cyanamid);WO 1998/43960(American Cyanamid);WO 1997/38983(Warner Lambert);WO 1999/06378(Warner Lambert);WO 1999/06396(Warner Lambert);WO 1996/30347(Pfizer,Inc);WO 1996/33978(Zeneca);WO 1996/3397(Zeneca)和WO 1996/33980(Zeneca)。

[0182] 化疗剂还包括地塞米松(dexamethasone)、干扰素、秋水仙碱(colchicine)、氯苯氨啉(metoprine)、环孢霉素(cyclosporine)、两性霉素(amphotericin)、甲硝唑(metronidazole)、阿仑珠单抗、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌醇(allopurinol)、氨磷汀(amifostine)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、活卡介苗(BCG live)、贝伐珠单抗(bevacuzimab)、贝沙罗汀(bexarotene)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉宾(clofarabine)、阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、地尼白介素(denileukin)、右雷佐生

(dexrazoxane)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、厄洛替尼(elotinib)、非格司亭(filgrastim)、醋酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、来那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑(levamisole)、美司那(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、普卡霉素(plicamycin)、吡吩姆钠(porfimer sodium)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑来膦酸盐(zoledronate)和唑来膦酸(zoledronic acid)及其药学上可接受的盐。

[0183] 化疗剂还包括氢化可的松(hydrocortisone)、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、特戊酸硫氢可的松、去炎松缩酮(triamcinolone acetonide)、去炎松醇、莫米松(mometasone)、安西缩松(amcinonide)、布地缩松(budesonide)、地奈德(desonide)、氟轻松醋酸酯(fluocinonide)、氟轻松(fluocinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙(fluocortolone)、17-丁酸氢化可的松、17-戊酸氢化可的松、阿氯米松双丙酸酯(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松、倍他米松二丙酸酯、泼尼卡酯(prednicarbate)、17-丁酸氯倍他松、17-丙酸氯倍他松、己酸氟可龙(fluocortolone)、特戊酸氟可龙和醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate);选择性抗炎免疫肽(ImSAID)如苯丙氨酸-谷氨酸-甘氨酸(FEG)及其D-异构形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics, LLC);抗风湿药物如咪唑硫嘌呤(azathioprine)、环孢素(ciclosporin)(环孢霉素A)、D-青霉胺、金盐、羟化氯喹、leflunomideminocycline、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine);肿瘤坏死因子 α (TNF α)阻断剂如依那西普(etanercept)(Enbrel)、英夫利昔(infliximab)(Remicade)、阿达木单抗(adalimumab)(Humira)、赛妥珠单抗(Cimzia)、戈利木单抗(golimumab)(Simponi);白细胞介素1(IL-1)阻断剂如阿那白滞素(anakinra)(Kineret);T细胞共刺激阻断剂如阿巴西普(abatacept)(Orencia);白细胞介素6(IL-6)阻断剂如托珠单抗(**ACTEMERA®**);白细胞介素13(IL-13)阻断剂如罗氏单抗(lebrikizumab);干扰素 α (IFN)阻断剂如罗塔利珠单抗(Rontalizumab); β 7整合素阻断剂(如rhuMAb β 7);IgE通道阻断剂如抗-M1prime;分泌同型三聚体LTa3和膜结合异三聚体LTa1/ β 2阻断剂如抗淋巴毒素 α (LTa);放射性同位素(例如,At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu的放射性同位素);各种各样的试验剂如硫代铂(thioplantin)、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH₃或法尼基转移酶抑制剂(L-739749、L-744832);多酚类如槲皮素(quercetin)、白藜芦醇(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、表没食子儿茶素没食子酸酯、茶黄素(theaflavin)、黄烷醇(flavanol)、原花青素(procyanidin)、桦木酸(betulinic acid)及其衍生物;自噬抑制剂如氯喹(chloroquine); δ -9-四氢大麻酚(屈大麻酚(dronabinol), **MARINOL®**); β -拉帕醌(beta-lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙碱;桦木酸;乙酰喜树碱、司克来亭(scopolectin)和9-氨基喜树碱;鬼臼毒素(podophyllotoxin);替加氟(tegafur)(**UFTORAL®**);贝沙罗汀(**TARGRETIN®**);双膦

酸盐类如氯膦酸盐(例如, **BONEFOS®**或**OSTAC®**)、依替膦酸盐(etidronate) (**DIDROCAL®**)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(**ZOMETA®**)、阿仑膦酸盐(alendronate) (**FOSAMAX®**)、帕米膦酸盐(pamidronate) (**AREDIA®**)、替鲁膦酸盐(tiludronate) (**SKELID®**)或利塞膦酸盐(risedronate) (**ACTONEL®**);和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗如**THERATOPE®**疫苗;哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制剂(例如塞来昔布(celecoxib)或依托昔布(eticoxib))、蛋白酶体抑制剂(例如PS341);CCI-779;替吡法尼(tipifamib) (R11577);索拉非尼(orafenib)、ABT510;Bcl-2抑制剂如奥利默森钠(oblimersen sodium) (**GENASENSE®**);匹杉琼(pixantrone);法尼基转移酶抑制剂如洛那法尼(lonafamib) (SCH 6636、SARASAR™);和以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物;以及以上两种或更多种的组合,如CHOP是环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松龙的联合疗法的缩写;及FOLFOX是奥沙利铂(ELOXATIN™)联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写。

[0184] 化疗剂还包括具有止痛、退热和抗炎效果的非类固醇抗炎药物。NSAID包括环氧合酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体实例包括阿司匹林(aspirin)、丙酸衍生物(如布洛芬(ibuprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酪洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奥沙普秦(oxaprozin)和萘普生(naproxen))、乙酸衍生物(如消炎痛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依托度酸(etodolac)、双氯芬酸(diclofenac))、烯醇酸衍生物(如吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、屈昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)和伊索昔康(isoxicam))、芬那酸(fenamic acid)衍生物(如甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid))和COX-2抑制剂(如塞来昔布、依托昔布、罗美昔布(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、罗非昔布和伐地昔布(valdecoxib))。NSAID可适用于病状的症状缓解,如类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性关节病、强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、急性痛风、痛经、转移性骨痛、头痛和偏头痛、术后疼痛、由于炎症和组织损伤的轻度至中度疼痛、发热、肠梗阻和肾绞痛。

[0185] 化疗剂还包括用于阿耳茨海默氏病的治疗剂如盐酸多奈哌齐(donepezil hydrochloride)和卡巴拉汀(rivastigmine);用于帕金森氏病(Parkinson's Disease)的治疗剂如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼罗(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexyphenidyl)及金刚烷胺(amantadine);治疗多发性硬化症(MS)的药剂如 β 干扰素(例如, **Avonex®**和**Rebif®**)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)和米托蒽醌;用于气喘的治疗剂,如沙丁胺醇(albuterol)和孟鲁司特钠(montelukast sodium);治疗精神分裂症的药剂,如再普乐(zyprexa)、维思通(risperdal)、喹硫平(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);抗炎剂如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶;免疫调节和免疫抑制剂如环孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤及柳氮磺吡啶;神经因子如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗痉挛剂、离子通道阻断剂、利鲁唑

(riluzole) 和抗帕金森氏症药剂;治疗心血管疾病的药剂如 β -阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻断剂和他汀类(statins);治疗肝病的药剂如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;治疗血液病的药剂,如皮质类固醇、抗白血病药剂和生长因子;及治疗免疫缺陷病症的药剂如 γ 球蛋白。

[0186] 另外,化疗剂包括本文描述的任何化疗剂的药学上可接受的盐、酸或衍生物以及其中两种或更多种的组合。

[0187] 可与载体材料组合以产生单一剂型的式(I)的化合物或其盐和附加试剂(在包含如上所述的附加治疗剂的那些组合中)的量将根据治疗的宿主和特定施用模式而改变。在某些实施方案中,本发明的组合物配制为使得可以施用本发明的介于0.01-100mg/kg体重/日的剂量。

[0188] 附加治疗剂和式(I)的化合物可协同作用。因此,此类组合物中附加治疗剂的量可低于仅利用该治疗剂的单一疗法中所需的量,或假定使用较低剂量,对于患者而言可能存在更少的副作用。在某些实施方案中,在此类组合物中可以施用介于0.01-1,000 μ g/kg体重/日剂量的附加治疗剂。

[0189] 另一方面包括在患者中使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐治疗或预防药物抗性。例如,在患者中治疗或预防抗药性癌症的方法包括单独地或与细胞毒素剂组合,向患者施用治疗有效量的式(I)的化合物。在某些实施方案中,选择个体用细胞毒素剂(例如,靶向疗法、化疗和/或放疗)治疗。在某些实施方案中,个体在用细胞毒素剂治疗之前开始包括施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗。在某些实施方案中,个体同时接受包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒素剂的治疗。在某些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐增加癌症敏感期和/或延迟癌症抗性发展。

[0190] 具体而言,本文提供了在个体中治疗癌症的方法,其包括向个体施用(a)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和(b)细胞毒素剂(例如,靶向疗法、化疗和/或放疗)。在某些实施方案中,相应量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒素剂对增加癌症敏感期和/或延迟对癌症治疗剂的癌细胞抗性发展有效。在某些实施方案中,相应量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒素剂对增强包含癌症治疗剂的癌症治疗的功效有效。例如,在某些实施方案中,在某些实施方案中,与包括施用有效量的癌症治疗剂,而无(缺乏)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗(例如,标准护理治疗)(例如,标准护理治疗)相比,相应量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒素剂对增强功效有效。在某些实施方案中,与包括施用有效量的细胞毒素剂,而无(缺乏)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗(例如,标准护理治疗)相比,相应量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和细胞毒素剂对增强反应(例如,完全反应)有效。

[0191] 本文还提供了在个体中增强包含细胞毒素剂的癌症治疗的功效的方法,其包括向个体施用(a)有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒素剂。

[0192] 本文提供了在个体中治疗癌症的方法,其中癌症治疗包括向个体施用(a)有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒素剂,其中与包括施用有效量的细胞毒素剂,而无(缺乏)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗(例如,标准护理治疗)相比,所述癌症治疗的功效增强。

[0193] 另外,本文提供了在个体中延迟和/或预防抗癌治疗剂的癌症发展的方法,其包

括向个体施用 (a) 有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 (b) 有效量的细胞毒素剂。

[0194] 本文提供了治疗患有癌症,发展对癌症治疗剂的抗性的可能性增加的个体的方法,其包括向个体施用 (a) 有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 (b) 有效量的细胞毒素剂。

[0195] 本文还提供了在患有癌症的个体中增强对癌症治疗剂的敏感性的方法,其包括向个体施用 (a) 有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 (b) 有效量的细胞毒素剂。

[0196] 本文还提供了在患有癌症的个体中延长癌症治疗剂敏感期的方法,其包括向个体施用 (a) 有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 (b) 有效量的细胞毒素剂。

[0197] 本文提供了在患有癌症的个体中延长对细胞毒素剂的反应持续时间的方法,其包括向个体施用 (a) 有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和 (b) 有效量的细胞毒素剂。

[0198] 在所述任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂为靶向疗法。在某些实施方案中,靶向疗法为EGFR拮抗剂、RAF抑制剂和/或PI3K抑制剂中的一种或多种。

[0199] 在所述任何方法的某些实施方案中,靶向疗法为EGFR拮抗剂。在所述任何方法的某些实施方案中,EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺和/或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。在某些实施方案中,EGFR拮抗剂为N-(4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯基)-6-(5-((2-(甲磺酰基)乙氨基)甲基)咪唑-2-基)喹唑啉-4-胺、二4-甲基苯磺酸盐或其药学上可接受的盐(例如,拉帕替尼)。

[0200] 在所述任何方法的某些实施方案中,靶向疗法为RAF抑制剂。在某些实施方案中,RAF抑制剂为BRAF抑制剂。在某些实施方案中,RAF抑制剂为CRAF抑制剂。在某些实施方案中,BRAF抑制剂为威罗菲尼(vemurafenib)。在某些实施方案中,RAF抑制剂为3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺或其药学上可接受的盐(例如,AZ628(CAS#878739-06-1))。

[0201] 在所述任何方法的某些实施方案中,靶向疗法为PI3K抑制剂。

[0202] 在所述任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂为化疗。在所述任何方法的某些实施方案中,化疗为紫杉烷。在某些实施方案中,紫杉烷为紫杉醇。在某些实施方案中,紫杉烷为多西他赛。

[0203] 在所述任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂为铂剂。在某些实施方案中,铂剂为卡铂。在某些实施方案中,铂剂为顺铂。在所述任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂为紫杉烷和铂剂。在某些实施方案中,紫杉烷为紫杉醇。在某些实施方案中,紫杉烷为多西他赛。在某些实施方案中,铂剂为卡铂。在某些实施方案中,铂剂为顺铂。

[0204] 在所述任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂为长春花属生物碱(vinca alkylid)。在某些实施方案中,长春花属生物碱为长春瑞滨。在所述任何方法的某些实施方案中,化疗为核苷类似物。在某些实施方案中,核苷类似物为吉西他滨。

[0205] 在所述任何方法的某些实施方案中,细胞毒素剂为放疗。

[0206] 在所述任何方法的某些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐与细胞毒素剂(例如,靶向疗法、化疗和/或放疗)相伴施用。在某些实施方案中,式 (I) 的化合物

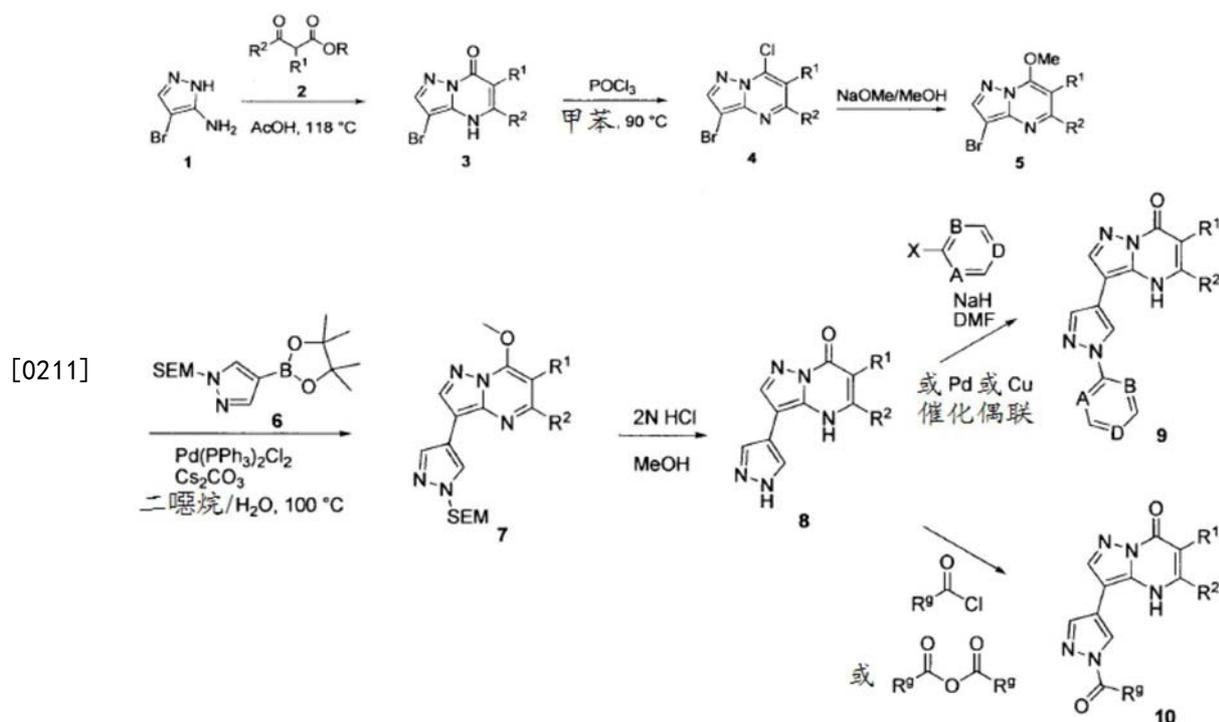
或其药学上可接受的盐在细胞毒素剂(例如,靶向疗法、化疗和/或放疗)之前和/或同时施用。

[0207] 在所述任何方法的某些实施方案中,癌症为肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌和/或黑素瘤。在某些实施方案中,癌症为肺癌。在某些实施方案中,肺癌为NSCLC。在某些实施方案中,癌症为乳腺癌。在某些实施方案中,癌症为黑素瘤。

[0208] 范例

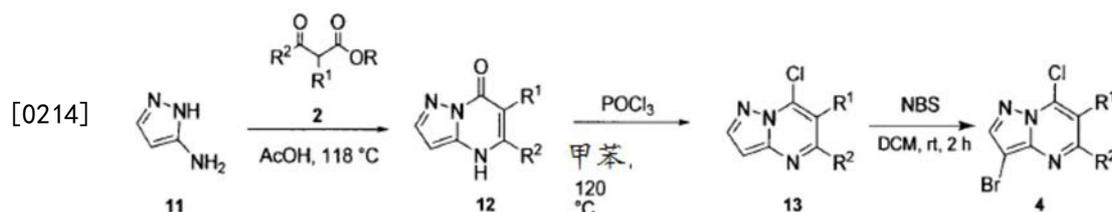
[0209] 如下面的实施例中所述,在某些示例性实施方案中,化合物根据以下通用程序制备,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如同对式I及其替代实施方案所定义;X为卤素;A、B和D独立地选自碳和杂原子,在一个实例中为碳或氮;R为 C_{1-6} 烷基;并且M为 $-C(O)H$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-C(O)O$ (C_{1-6} 烷基)。应认识到,虽然通用方法描绘的是本发明某些化合物的合成,但是以下通用方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可适用于如本文所述的所有化合物及这些化合物的每一种的亚类和种类。

[0210] 方案1(方法A)



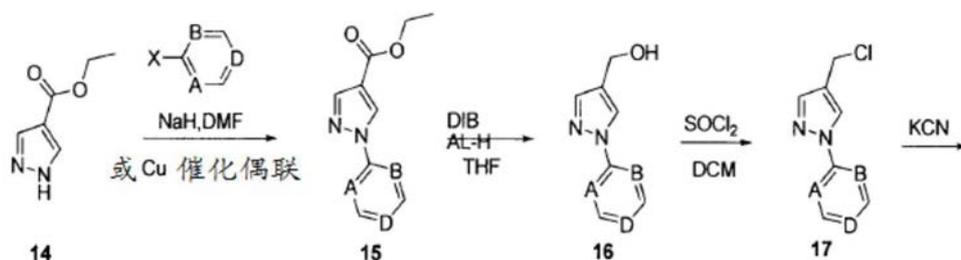
[0212] 在方案1中说明了目标9和10的一般合成。在回流乙酸中4-溴-1H-吡唑-5-胺(1)与β-酮酸酯2缩合产生中间体3。这之后与磷酰氯反应,产生中间体4,当其在甲醇中用甲醇钠处理时形成溴化物5。溴化物5与SEM保护的吡唑硼酸酯(6)的铃木偶联(Suzuki coupling)提供了中间体7。在SEM基团去保护后,所得吡唑8与杂芳基卤化物进一步偶联以产生目标9。中间体8也可以与酸性氯化物或酸酐反应以产生目标10。

[0213] 方案2(4的替代合成)

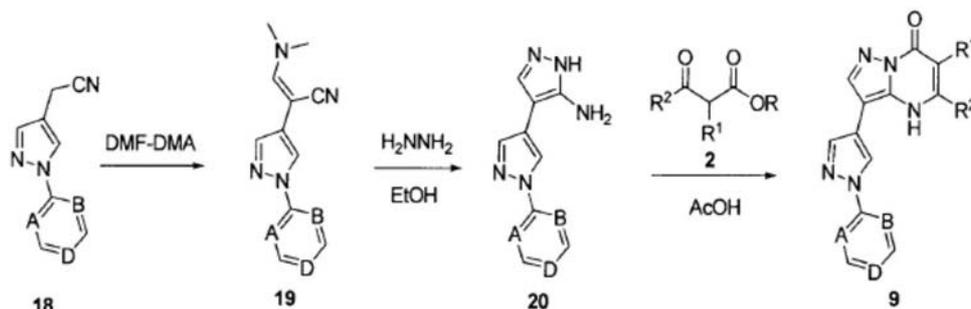


[0215] 在方案2中概述了中间体4的替代合成。1H-吡唑-5-胺(11)缩合产生吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(12)。这之后与磷酰氯反应,产生中间体13,其在经NBS溴化之后也提供溴化物4。

[0216] 方案3(9的替代合成,方法B)

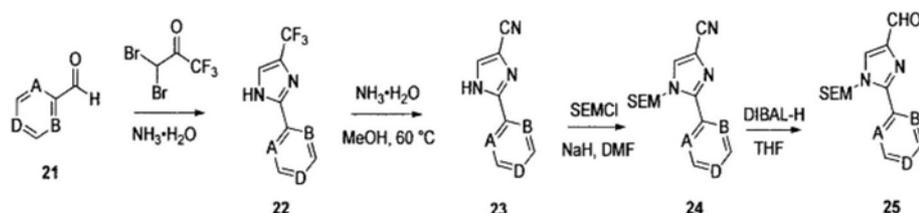


[0217]

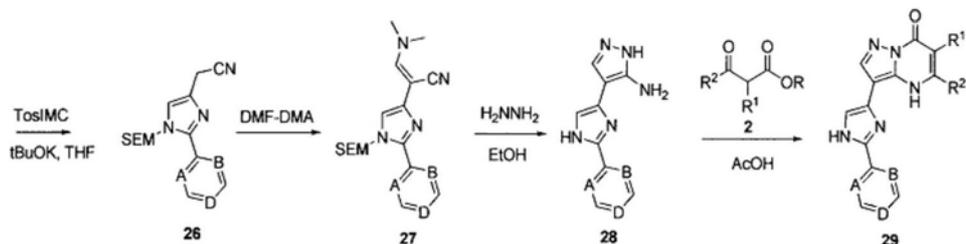


[0218] 在方案3中概述了目标9的替代合成(方法B)。1H-吡唑-4-羧酸酯在碱性或Cu催化条件下与杂芳基卤化物偶联。然后用DIBAL-H还原乙基酯15产生伯醇16,其经亚硫酰氯转化为氯化物16。氯化物经氰化钾置换产生18。当用N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA)处理时,形成中间体19。与肼反应产生氨基-吡唑20,其可在与β-酮酸酯2缩合后转化为目标9。

[0219] 方案4(方法C)

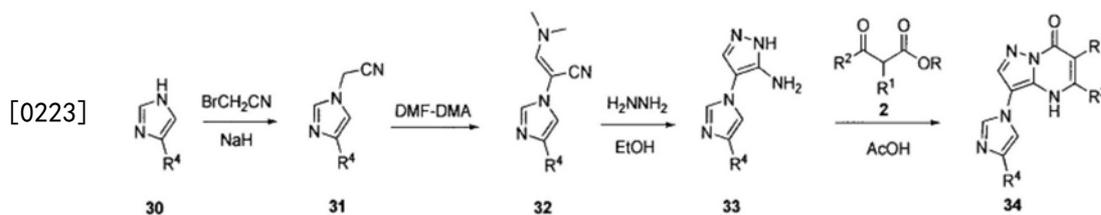


[0220]



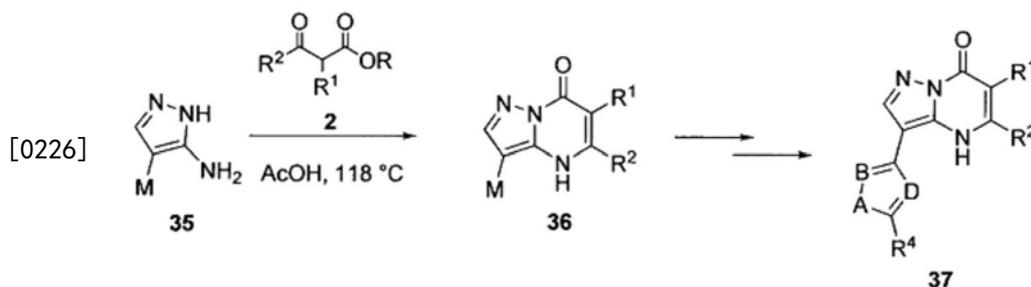
[0221] 在方案4(方法C)中示出了目标29的合成。醛(21)与3,3-二溴-1,1,1-三氟丙-2-酮缩合产生咪唑22,其经氢氧化铵处理后产生化合物腈23。经SEM基团保护,接着腈经DIBAL-H还原提供醛25。当醛在叔丁醇钾的存在下用TosMIC处理时,形成腈26。26与DMF-DMA反应,接着与肼缩合,产生氨基-吡唑28。然后化合物28与β-酮酸酯2的后续反应提供目标29。

[0222] 方案5(方法D)



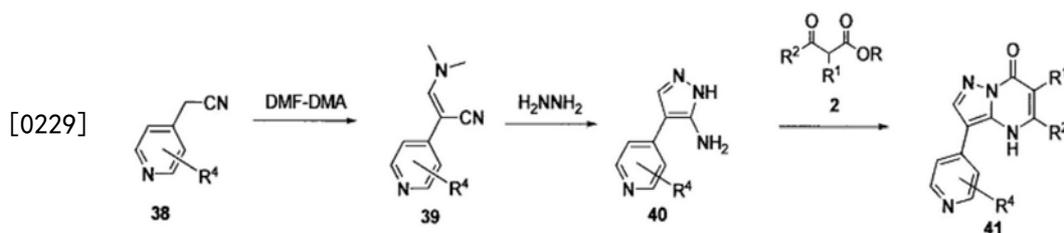
[0224] 在方案5(方法D)中示出了目标34的合成。咪唑(30)经2-溴乙腈烷基化产生化合物31。31与DMF-DMA反应,接着与肼缩合,提供氨基-吡唑33。然后化合物33与 β -酮酸酯2的后续反应提供目标34。

[0225] 方案6(方法E)



[0227] 类似地,其中R基团为醛或腈或乙基的氨基-吡唑35也可与 β -酮酸酯2缩合产生化合物36。然后R基团可进一步转化成各种其它5元杂环基。

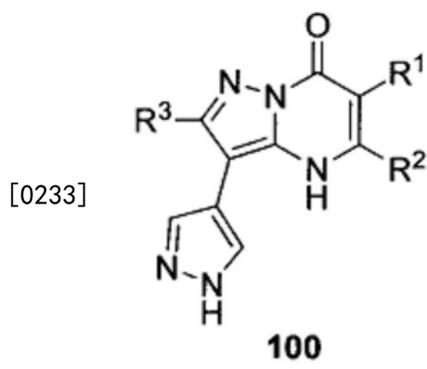
[0228] 方案7(方法F)



[0230] 在方案7中描述了具有6元杂环基的目标41的通用合成方案。腈38与DMF-DMA反应,接着与肼缩合,提供氨基吡唑40。然后氨基吡唑40与 β -酮酸酯2的后续反应提供目标41。

[0231] 在一个实施方案中本发明提供了一种制备式(I)的化合物的方法,其包括:

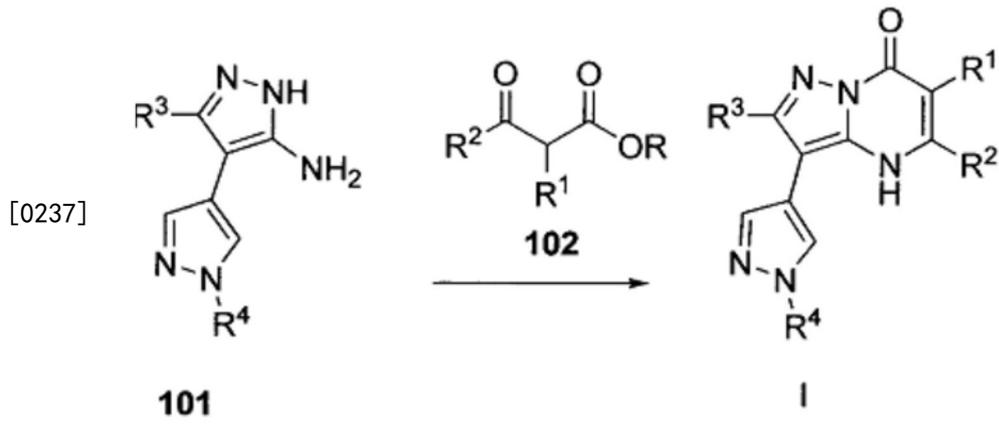
[0232] a) 使式100的化合物或其盐:



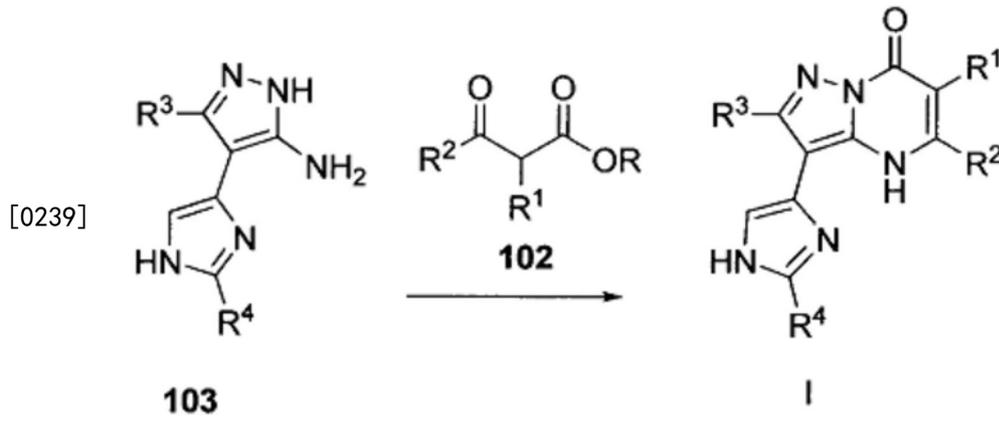
[0234] 与式 R^4-X 的化合物偶联,其中X为卤素;

[0235] b) 用式 R^4-X 的化合物使式100的化合物或其盐酰化,其中X为合适的离去基团;

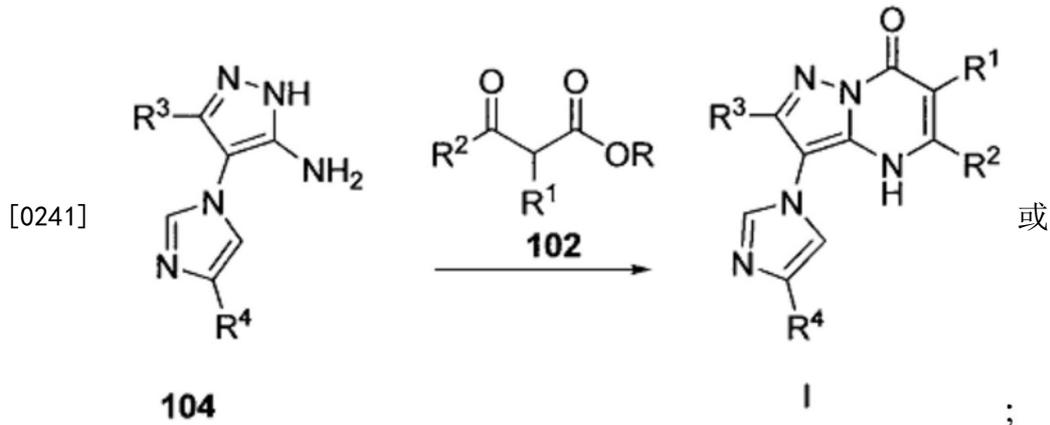
[0236] c) 在合适的酸的存在下用式102的化合物处理式101的化合物或其盐以提供式(I)的化合物:



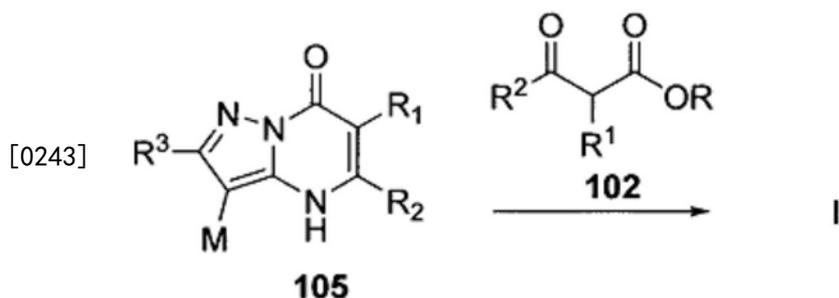
[0238] d) 在合适的酸的存在下用式102的化合物处理式103的化合物或其盐以提供式(I)的化合物:



[0240] e) 在合适的酸的存在下用式102的化合物处理式104的化合物或其盐以提供式(I)的化合物:



[0242] f) 在合适的酸的存在下用式102的化合物处理式105的化合物或其盐以提供式(I)的化合物,其中M为-C(O)H、-CN、-C(O)OH或-C(O)O(C₁₋₆烷基):



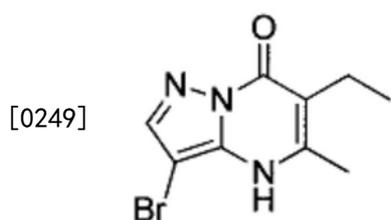
[0244] 另一方面包括用于制备式(I)的化合物的式101-105的化合物及其盐。

[0245] 通过以下实施例说明实施方案。

[0246] 实施例

[0247] 实施例1:

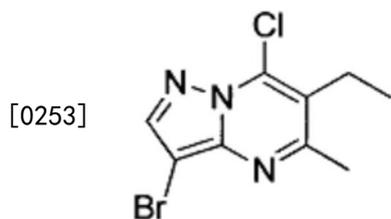
[0248] 步骤1



[0250] 3-溴-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0251] 回流加热4-溴-1H-吡唑-5-胺(16.1g, 100.0mmol)和2-乙基-3-氧代丁酸乙酯(19.0g, 120.0mmol)于AcOH(300mL)中的混合物4h。溶剂蒸发之后,用MTBE(200mLx3)洗涤残留物。通过过滤收集所得固体并且干燥以产生粗标题化合物(17.0g, 67%产率)。其直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS(ESI) m/z: 255.9[M+H⁺]。

[0252] 步骤2

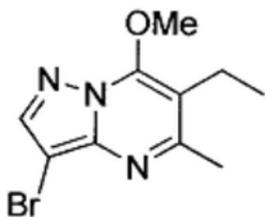


[0254] 3-溴-7-氯-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0255] 将POCl₃(60.8g, 400.0mmol)滴加到3-溴-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(25.6g, 100.0mmol)和DIPEA(51.6g, 400.0mmol)于甲苯(500mL)中搅拌并冷却(0℃)的混合物中。添加之后,使混合物升温至90℃并且继续搅拌4h,此时LC-MS显示转化完成。减压去除溶剂并且通过添加NaHCO₃水溶液将残留物调至pH=9。用EtOAc(300mLx3)萃取所得混合物。干燥(Na₂SO₄)并蒸发合并的有机层。通过快速色谱法(PE/EtOAc=10:1)纯化残留物以产生呈黄色固体的标题化合物(15.0g, 55%产率)。LCMS(ESI) m/z: 273.9[M+H⁺]。

[0256] 步骤3

[0257]

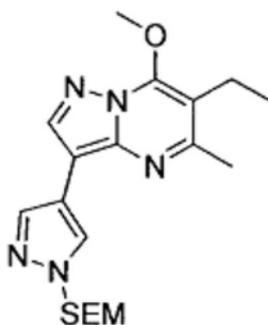


[0258] 3-溴-6-乙基-7-甲氧基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0259] 将NaOMe (2.70g, 50.0mmol) 逐份添加到3-溴-7-氯-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (2.74g, 10.0mmol) 于甲醇 (50mL) 中搅拌的溶液中。添加之后, 在室温下搅拌反应混合物4h, 此时LC-MS显示反应完成。减压蒸发溶剂, 并且用水 (50mL) 稀释残留物。用EtOAc (100mLx3) 萃取所得混合物。干燥并浓缩合并的有机层以产生粗标题化合物 (2.40g, 89%产率)。这种粗产物用于下一步骤, 无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 269.9 [M+H⁺]

[0260] 步骤4

[0261]

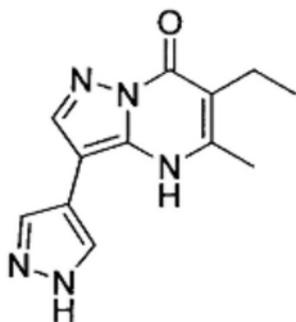


[0262] 6-乙基-7-甲氧基-5-甲基-3-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0263] 在氮气保护下回流加热3-溴-6-乙基-7-甲氧基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (2.70g, 10.0mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (4.86g, 15.0mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.50g, 0.7mmol) 和CS₂CO₃ (6.50g, 20.0mmol) 于二噁烷/H₂O (50mL/10mL) 中的混合物10h。减压去除有机溶剂, 并且用EtOAc (50mLx3) 萃取残留物。干燥并蒸发合并的有机层。通过快速柱 (PE/EtOAc=10:1) 纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (1.30g, 34%产率)。LCMS (ESI) m/z: 388.0 [M+H⁺]

[0264] 步骤5

[0265]



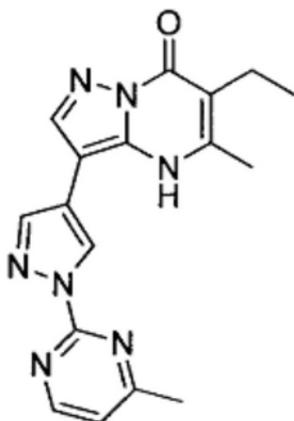
[0266] 6-乙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0267] 回流加热6-乙基-7-甲氧基-5-甲基-3-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (3.87g, 10.0mmol) 于MeOH (50mL) 和HCl (2N, 10mL, 20.0mmol) 中的混合物2h。减压去除溶剂, 并且通过添加饱和NaHCO₃饱和水溶液稀释残留

物。用EtOAc (100mLx3) 萃取所得混合物。干燥并蒸发合并的有机层。通过快速柱 (DCM/MeOH = 10:1) 纯化残留物以产生呈黄色固体的标题化合物 (1.90g, 78% 产率)。LCMS (ESI) m/z: 243.9 [M+H⁺]

[0268] 步骤6

[0269]

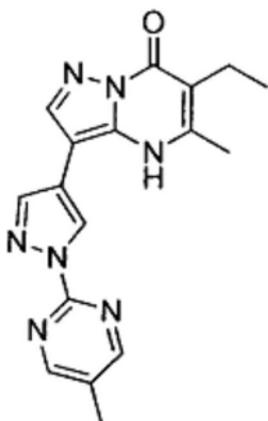


[0270] 6-乙基-5-甲基-3-(1-(4-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0271] 将NaH (60%, 40mg, 1.0mmol) 添加到6-乙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (122mg, 0.5mmol) 于DMF (5ml) 中搅拌并冷却 (0°C) 的溶液中。在添加2-氯-4-甲基咪唑 (128mg, 1.0mmol) 之前, 在室温下继续搅拌1h。然后在室温下搅拌反应混合物12h并通过添加NH₄Cl饱和水溶液 (0.1mL) 猝灭。蒸发溶剂, 并通过制备HPLC纯化残留物以得到呈黄色固体的标题化合物 (22mg, 13% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.06 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.70 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46-2.48 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS (方法C): Rt=0.711min, m/z: 335.9 [M+H⁺]

[0272] 实施例2:

[0273]

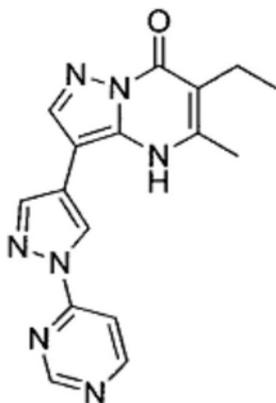


[0274] 6-乙基-5-甲基-3-(1-(5-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0275] 在实施例1所示的类似程序中, 由2-氯-5-甲基咪唑以15% 产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.43 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 2.45-2.47 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.721min, m/z: 335.9 [M+H⁺]

[0276] 实施例3:

[0277]

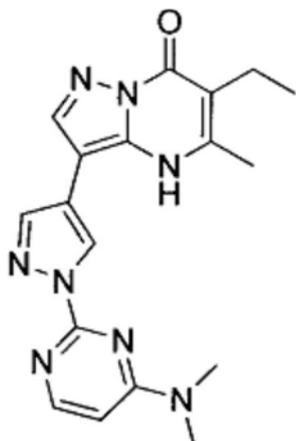


[0278] 6-乙基-5-甲基-3-(1-(咪唑-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0279] 在实施例1所示的类似程序中,由4-氯咪唑以19%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.87 (d, J=5.210Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.03 (t, J=6.8Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.713min, m/z: 321.8, 665.1 [M+H⁺, 2M+1]。

[0280] 实施例4:

[0281]

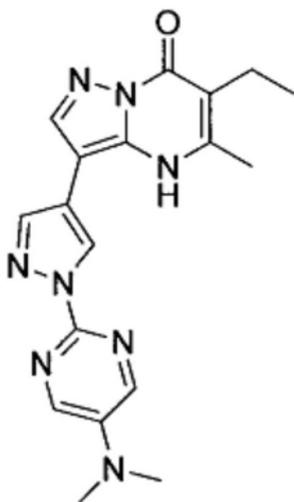


[0282] 3-(1-(4-(二甲氨基)咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0283] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氯-4-二甲氨基咪唑以22%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.44-11.48 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.08-8.19 (m, 3H), 6.60 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.671min, m/z: 364.9 [M+H⁺]。

[0284] 实施例5:

[0285]

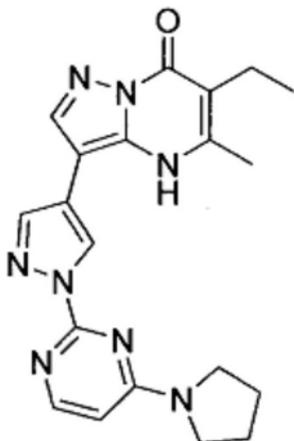


[0286] 3-(1-(5-(二甲氨基)咪唑-2-基)-1H-咪唑-4-基)-6-乙基-5-甲基咪唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0287] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氯-5-二甲氨基咪唑以15%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.43 (s, 1H), 8.90 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J=0.8Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.729min, m/z: 364.9 [M+H⁺]。

[0288] 实施例6:

[0289]

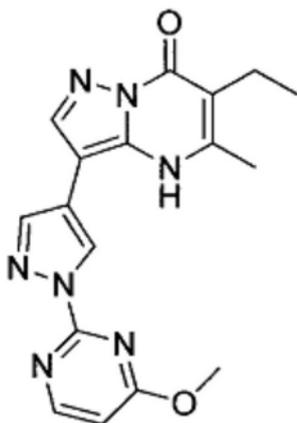


[0290] 6-乙基-5-甲基-3-(1-(4-(吡咯烷-1-基)咪唑-2-基)-1H-咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0291] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氯-4-(吡咯烷-1-基)咪唑以10%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.50 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.13-8.12 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 4H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 4H), 1.01-1.00 (m, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.709min, m/z: 390.9 [M+H⁺]。

[0292] 实施例7:

[0293]

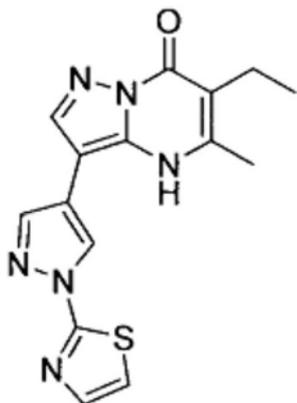


[0294] 6-乙基-3-(1-(4-甲氧基咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0295] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氯-4-甲氧基咪唑以38%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.05 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.45 (q, J=1.6Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.724min, m/z: 351.8 [M+H⁺]。

[0296] 实施例8:

[0297]



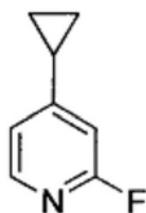
[0298] 6-乙基-5-甲基-3-(1-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0299] 在实施例1所示的类似程序中,由2-溴噻唑以10%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.44 (s, 1H), 9.02 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.24 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.6Hz, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.756min, m/z: 326.9 [M+H⁺]。

[0300] 实施例9:

[0301] 步骤1

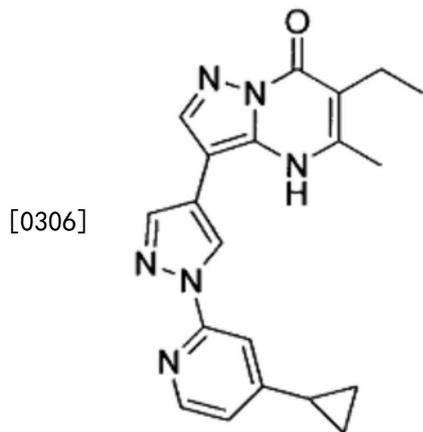
[0302]



[0303] 4-环丙基-2-氟吡啶

[0304] 在微波条件下(具有氮气保护)在120℃下加热4-溴-2-氟吡啶(500mg,2.81mmol)、环丙基硼酸(295mg,3.47mmol)、Pd(dppf)Cl₂(223mg,0.30mmol)和CS₂CO₃(1.86g,5.72mmol)于二噁烷/H₂O(16mL/4mL)中的混合物30min。冷却后,过滤混合物。蒸发滤液并且在硅胶上通过快速色谱法纯化残留物以产生呈油的标题化合物(100mg,26%产率),将其用于下一步骤,无需纯化。

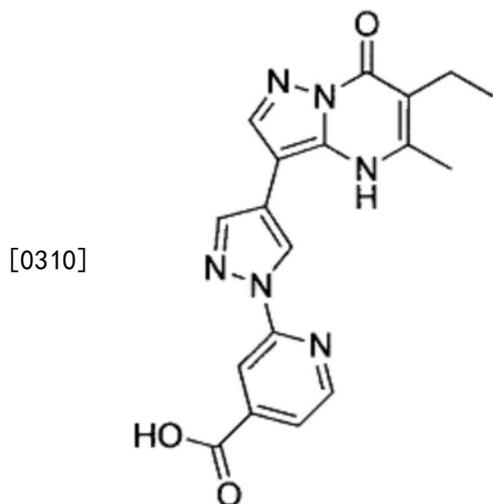
[0305] 步骤2



[0307] 3-(1-(4-环丙基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0308] 在实施例1所示的类似程序中,由4-环丙基-2-氟吡啶以6.5%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.06(d,J=0.8Hz,1H),8.31(d,J=5.6Hz,1H),8.19-8.18(m,2H),7.70(d,J=1.2Hz,1H),7.04(dd,J=1.6,5.2Hz,1H),2.52-2.51(m,2H),2.43(s,3H),2.14-2.07(m,1H),1.15-1.13(m,2H),1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.90-0.89(m,2H)。LCMS(方法C):RT=0.816min,m/z:360.9[M+H⁺]。

[0309] 实施例10:

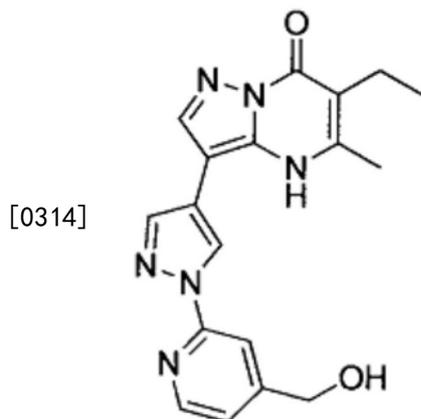


[0311] 2-(4-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)异烟酸

[0312] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氟异烟酸以6.6%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.50(br.s,1H),9.15(s,1H),8.68(d,J=5.2Hz,1H),8.36(s,1H),8.28-8.22(m,3H),7.77(d,J=4.8Hz,1H),2.51-2.50(m,2H),2.44(s,3H),1.05(m,3H)。

LCMS (方法C) :RT=0.736min,m/z:364.9[M+H⁺].

[0313] 实施例11:

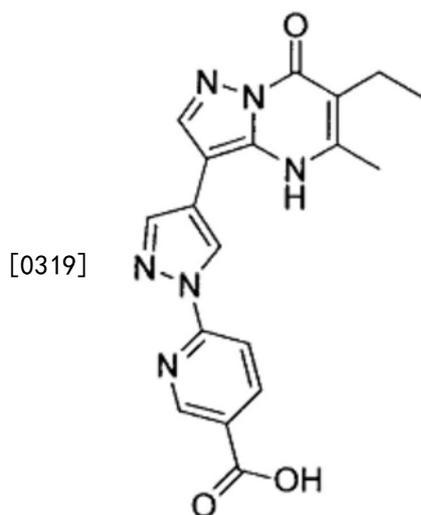


[0315] 6-乙基-3-(1-(4-(羟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0316] 将硼烷(1M于THF中,0.2mL,0.2mmol)滴加到2-(4-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)异烟酸(40mg,0.11mmol)于THF(5mL)中搅拌并冷却(0℃)的溶液中。添加之后,使反应混合物升温至室温并且继续搅拌48h,此时LC-MS显示反应完成。通过添加MeOH(5mL)猝灭反应,然后蒸发。通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物(7mg,18.2%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.52(br.s,1H),9.10(s,1H),8.43(d,J=4.8Hz,1H),8.21(d,J=8.8Hz,2H),7.97(s,1H),7.28(d,J=4.8Hz,1H),5.61(t,J=6.0Hz,1H),4.65(d,J=5.6Hz,2H),2.52-2.50(m,2H),2.44(s,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(方法C):RT=0.716min,m/z:350.9[M+H⁺].

[0317] 实施例12:

[0318] 步骤1

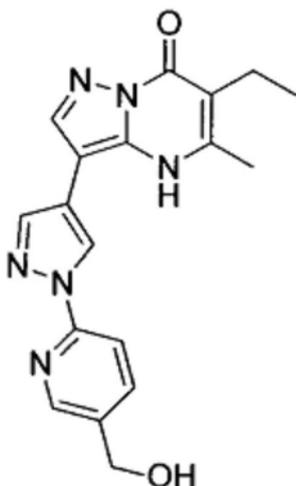


[0320] 6-(4-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)烟酸

[0321] 在实施例1所示的类似程序中,由6-氟烟酸以34%产率制备粗标题化合物。将粗材料应用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0322] 步骤2

[0323]

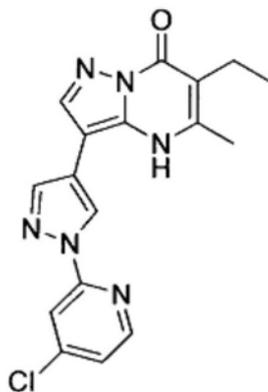


[0324] 6-乙基-3-(1-(5-(羟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0325] 在实施例11所示的类似程序中,由6-(4-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)烟酸以8%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.2Hz, 2H), 5.37 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.709min, m/z: 350.8 [M+H⁺]。

[0326] 实施例13:

[0327]

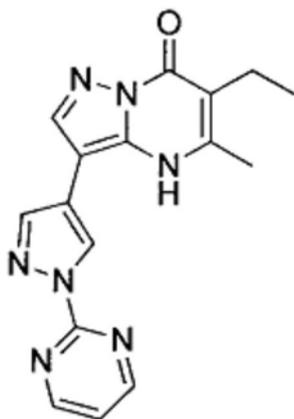


[0328] 3-(1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0329] 将6-乙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(100mg, 0.41mmol)、2-溴-4-氯吡啶(117mg, 0.62mmol)、Pd₂(dba)₃(38mg, 0.04mmol)、Xantphos(47mg, 0.08mmol)和Cs₂CO₃(268mg, 0.82mmol)于二噁烷(4mL)中的混合物密封在微波瓶中,用氮气吹洗并且在微波条件下在140℃下照射1h。冷却之后,反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。用盐水洗涤有机层,在Na₂SO₄上干燥并蒸发。通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物(40mg, 28%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.49 (br. s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (d, J=4.4Hz, 1H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.805min, m/z: 354.8, 709.1 [M+H⁺, 2M+1]。

[0330] 实施例14:

[0331]



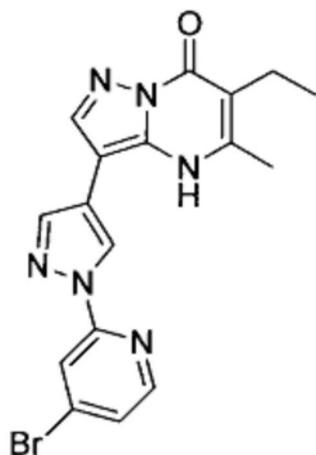
[0332] 6-乙基-5-甲基-3-(1-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0333] 在氮气气氛下在110℃下搅拌6-乙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(120mg, 0.49mmol)、2-氯嘧啶(84mg, 0.74mmol)、CuI(47mg, 0.25mmol)、N,N-二甲基乙二胺(22mg, 0.25mmol)和Cs₂CO₃(241mg, 0.74mmol)于二噁烷(6mL)中12h。冷却之后,反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。用氨水(5%, 5mLx2)、盐水(10mLx2)洗涤有机层,干燥(Na₂SO₄)并蒸发。通过制备HPLC纯化残留物以得到呈白色固体的标题化合物(31mg, 20%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.47-11.44(m, 1H), 9.12(s, 1H), 8.89(d, J=4.8Hz, 2H), 8.26(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.48(t, J=4.8Hz, 1H), 2.48-2.47(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.03(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS(方法C): RT=0.690min, m/z: 321.8, 665.1[M+H⁺, 2M+1]。

[0334] 实施例15:

[0335] 步骤1

[0336]

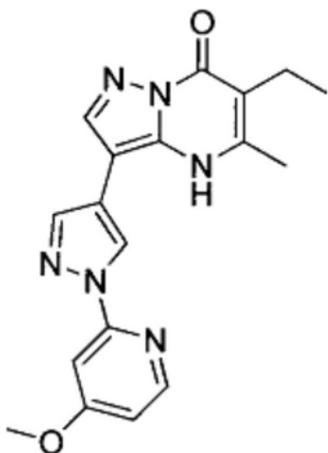


[0337] 3-(1-(4-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0338] 将6-乙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(400mg, 1.65mmol)于DMF(5mL)中的溶液滴加到NaH(60%, 99mg, 2.47mmol)于DMF(3mL)中的冷却(0℃)悬浮液中。继续搅拌30min,然后按份添加4-溴-2-氟吡啶(432mg, 2.47mmol)。添加之后,在室温下搅拌所得混合物8h,然后倒入水中(20mL)。过滤之后,干燥固体滤饼以产生呈白色固体的标题化合物(480mg, 73%产率)。这直接用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0339] 步骤2

[0340]

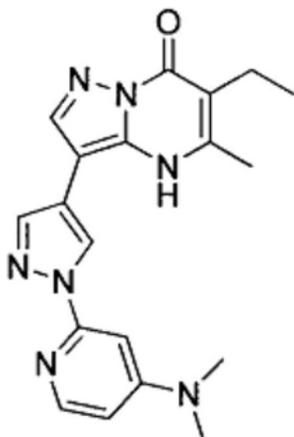


[0341] 6-乙基-3-(1-(4-甲氧基吡唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0342] 将NaOMe (33mg, 0.61mmol) 添加到3-(1-(4-溴吡唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (80mg, 0.20mmol) 于DMF (3mL) 中搅拌的溶液中。在135℃下加热混合物12h, 然后通过添加NH₄Cl饱和水溶液 (1mL) 猝灭。过滤混合物并蒸发滤液。通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物 (10mg, 14% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ8.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.17 (t, J=6.8Hz, 3H)。LCMS (方法C) : RT=0.757min, m/z: 350.9, 701.1 [M+H⁺, 2M+1]。

[0343] 实施例16:

[0344]

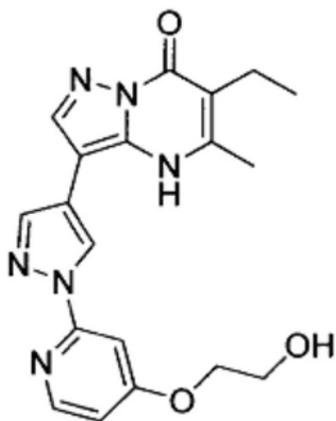


[0345] 3-(1-(4-(二甲氨基)吡唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0346] 用DIPEA (1.46g, 11.31mmol) 处理3-(1-(4-溴吡唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (300mg, 0.75mmol) 和二甲胺盐酸盐 (916mg, 11.30mmol) 于DMF (10.0mL) 中的混合物, 然后在微波条件下在150℃下加热30min。过滤所得混合物并蒸发滤液。通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物 (22.8mg, 8.4% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.97 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.59 (dd, J=2.4, 6.0Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.48 (t, J=1.6Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C) : RT=0.668min, m/z: 364.1 [M+H⁺]。

[0347] 实施例17:

[0348]

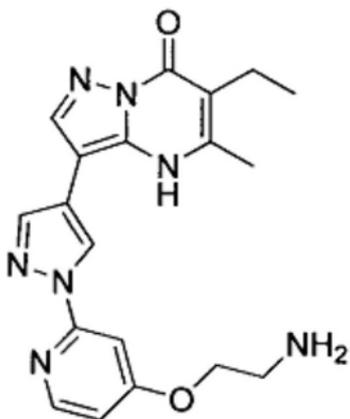


[0349] 6-乙基-3-(1-(4-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0350] 将NaH(于矿物油中的60%分散体,24mg,0.6mmol)添加到乙烷-1,2-二醇(25mg,0.4mmol)于DMF(2ml)中搅拌的溶液中。在室温下搅拌混合物30min,然后添加3-(1-(4-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(80mg,0.2mmol)。然后在100℃下加热反应混合物1h。冷却后,通过添加NH₄Cl饱和水溶液(0.2mL)猝灭混合物。蒸发溶剂并通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物(13mg,17.0%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.59(s,1H),9.16(s,1H),8.31(d,J=6.0Hz,1H),8.24(s,1H),8.21(s,1H),7.51(d,J=2.0Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),4.22(t,J=4.8Hz,2H),3.77(t,J=4.8Hz,2H),2.51-2.50(m,2H),2.45(s,3H),1.04(t,J=7.4Hz,3H)。LCMS(方法C):RT=0.719min,m/z:380.9[M+H⁺]。

[0351] 实施例18:

[0352]



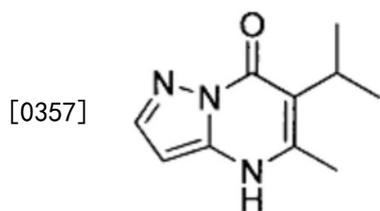
[0353] 3-(1-(4-(2-氨基乙氧基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0354] 将NaH(60%,24mg,0.60mmol)添加到(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.50mmol)于DMF(2ml)中搅拌的溶液中。在室温下搅拌混合物30min,然后添加3-(1-(4-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-乙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(100mg,0.25mmol)。然后在100℃下加热反应混合物1h。溶剂蒸发后,用HCl(2M于EtOAc中,2mL)稀释残留物并搅拌2h。浓缩混合物并通过制备HPLC纯化残留物以产生呈油的标题化合物(18mg,18.7%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.52(br.s,1H),9.10(s,1H),8.37(d,J=5.6Hz,1H),8.23-8.21(m,5H),7.51(d,J=3.2Hz,1H),7.02-7.00(m,1H),4.40(d,J=

5.2Hz, 1H), 3.27 (q, J=5.2Hz, 1H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.668min, m/z: 379.9 [M+H⁺]。

[0355] 实施例19:

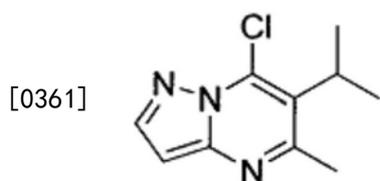
[0356] 步骤1:



[0358] 6-异丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0359] 在140℃下加热1H-吡唑-5-胺 (5.0g, 60.2mmol) 和2-乙酰基-3-甲基丁酸酯 (9.1g, 52.8mmol) 于AcOH (50mL) 中的混合物5h。溶剂蒸发后, 用PE和EtOAc的混合物 (200mL, 5:1) 洗涤残留物以产生呈白色固体的粗标题化合物 (4.1g, 36%产率)。LCMS (ESI) m/z: 192.0 [M+H⁺]。

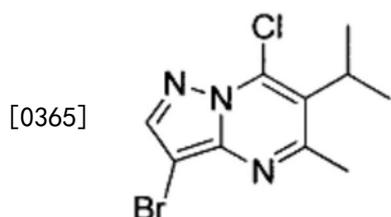
[0360] 步骤2



[0362] 7-氯-6-异丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0363] 将POCl₃ (3.2g, 21.3mmol) 滴加到6-异丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (1.0g, 5.2mmol) 和DIPEA (2.7, 21.3mmol) 于甲苯 (15mL) 中搅拌并冷却(0℃) 的混合物中。添加之后, 使混合物升温至120℃并且继续搅拌12h, 此时LC-MS显示完全转化。减压去除溶剂并且通过添加NaHCO₃水溶液将残留物调至pH=9。用EtOAc (30ml x3) 萃取所得混合物。在Na₂SO₄上干燥合并的有机层并蒸发。通过快速色谱法 (PE/EtOAc=15:1) 纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (0.9g, 82%产率)。LCMS (ESI) m/z: 210.0 [M+H⁺]。

[0364] 步骤3

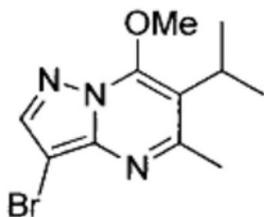


[0366] 3-溴-7-氯-6-异丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0367] 在室温下经30min按份将于CH₃CN (10mL) 中的NBS (710mg, 4.0mmol) 添加到7-氯-6-异丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (800mg, 3.8mmol) 于DCM (10mL) 中搅拌的溶液中。添加之后, 在室温下再搅拌混合物1h, 此时TLC显示完全转化。蒸发溶剂并通过硅胶色谱法, 用PE/EtOAc (20:1) 洗脱纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (900mg, 82%产率)。LCMS (ESI) m/z: 287.9, 289.9 [M+H⁺]。

[0368] 步骤4

[0369]

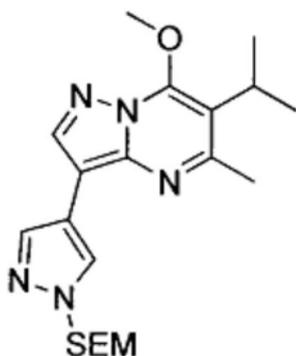


[0370] 3-溴-6-异丙基-7-甲氧基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0371] 将NaOMe (810mg, 15.0mmol) 逐份添加到3-溴-7-氯-6-异丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (900mg, 3.1mmol) 于甲醇 (10mL) 中搅拌的溶液中。添加之后, 在室温下搅拌反应混合物4h, 此时LCMS显示反应完成。减压蒸发溶剂, 并且用水 (50mL) 稀释残留物。用EtOAc (30mLx3) 萃取所得混合物。干燥并浓缩合并的有机层以产生呈黄色油的标题化合物 (800mg, 90% 产率)。这种粗产物用于下一步骤, 无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 284.0, 286.0 $[M+H]^+$ 。

[0372] 步骤5

[0373]

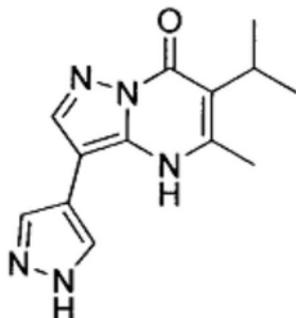


[0374] 6-异丙基-7-甲氧基-5-甲基-3-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0375] 在氮气保护下回流加热3-溴-6-异丙基-7-甲氧基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (800mg, 2.8mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.40g, 4.2mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50mg, 0.1mmol) 和Cs₂CO₃ (2.00g, 6.2mmol) 于二噁烷/H₂O (20mL/40mL) 中的混合物12h。减压去除有机溶剂, 并用EtOAc (20mLx3) 萃取残留物。干燥并蒸发合并的有机层。在硅胶上通过快速柱 (PE/EtOAc = 10:1) 纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (300mg, 27% 产率)。LCMS (ESI) m/z : 402.0 $[M+H]^+$ 。

[0376] 步骤6

[0377]

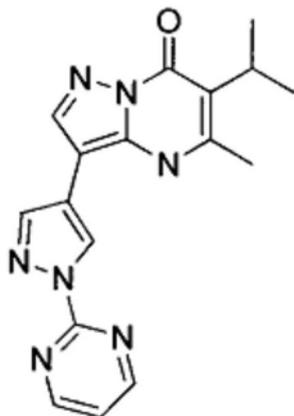


[0378] 6-异丙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0379] 回流加热6-异丙基-7-甲氧基-5-甲基-3-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(300mg, 0.8mmol)于MeOH(20mL)和HCl(2N, 2mL, 4.0mmol)中的混合物2h。减压去除溶剂,并添加NaHCO₃饱和水溶液稀释残留物。用EtOAc(20mLx3)萃取所得混合物。干燥并蒸发合并的有机层。通过快速柱(DCM/MeOH=10:1)纯化残留物以产生呈黄色固体的标题化合物(120mg, 65%产率)。LCMS(ESI)m/z:258.0[M+H⁺]

[0380] 步骤7

[0381]

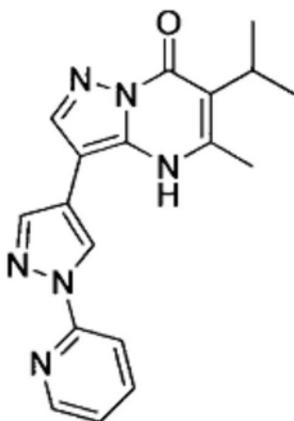


[0382] 6-异丙基-5-甲基-3-(1-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0383] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氯嘧啶以13%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.40(br. s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.90(d, J=4.4Hz, 2H), 8.27(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.49(d, J=4.0Hz, 1H), 3.06-3.03(m, 1H), 2.46(s, 3H), 1.31(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(方法C):RT=0.746min, m/z:335.9[M+H⁺]

[0384] 实施例20:

[0385]

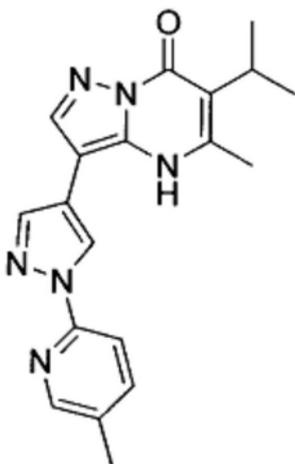


[0386] 6-异丙基-5-甲基-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0387] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氟吡啶以80%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.33(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.49(d, J=4.0Hz, 1H), 8.16(d, J=10.4Hz, 2H), 8.01-7.93(m, 2H), 7.37-7.34(m, 1H), 3.08-3.01(m, 1H), 2.43(s, 3H), 1.28(d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS(方法C):RT=0.806min, m/z:334.9[M+H⁺]

[0388] 实施例21:

[0389]

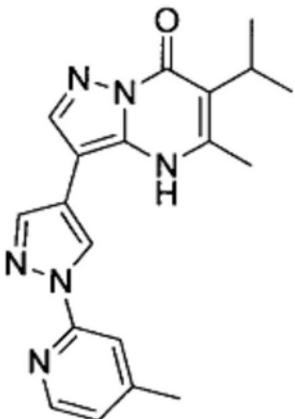


[0390] 6-异丙基-5-甲基-3-(1-(5-甲基吡唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0391] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氟-5-甲基吡唑以3%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.35 (br. s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 2H), 7.89-7.82 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (方法C): RT=0.824min, m/z: 348.9 [M+H⁺]。

[0392] 实施例22:

[0393]

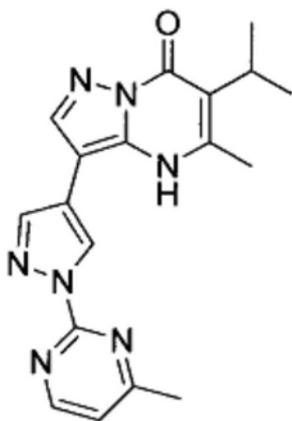


[0394] 6-异丙基-5-甲基-3-(1-(4-甲基吡唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0395] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氟-4-甲基吡唑以6%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.41 (br. s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.21 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (方法C): RT=0.825min, m/z: 348.9 [M+H⁺]。

[0396] 实施例23:

[0397]

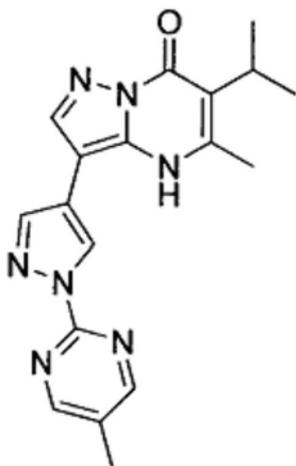


[0398] 6-异丙基-5-甲基-3-(1-(4-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0399] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氯-4-甲基咪唑以8%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.41 (br. s, 1H), 9.07 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.24 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.37 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (d, J=7.2Hz, 6H)。LCMS (方法C): RT=0.753min, m/z: 349.8 [M+H⁺]。

[0400] 实施例24:

[0401]

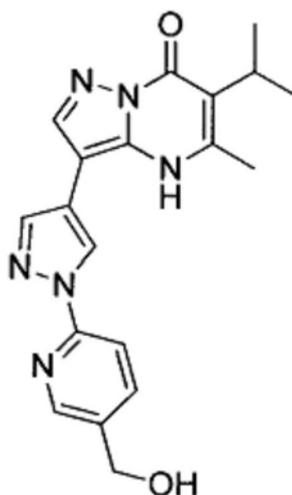


[0402] 6-异丙基-5-甲基-3-(1-(5-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]咪唑-7(4H)-酮

[0403] 在实施例1所示的类似程序中,由2-氯-5-甲基咪唑以4%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.38 (br. s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.23-8.20 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (方法C): RT=0.760min, m/z: 349.9 [M+H⁺]。

[0404] 实施例25:

[0405]

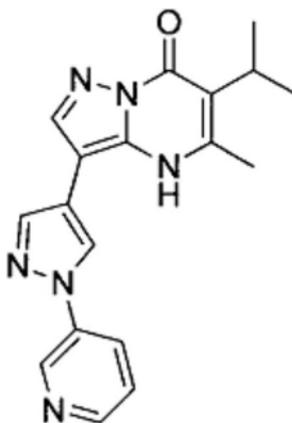


[0406] 3-(1-(5-(羟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-异丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0407] 在实施例12所示的类似程序中,由6-氟烟酸(2个步骤)以29%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.37(br.s,1H),9.08(s,1H),8.44(s,1H),8.18(d,J=8.0Hz,2H),7.94-7.93(m,2H),5.40(br.s,1H),4.58(s,2H),3.09-3.00(m,1H),2.45(s,3H),1.32(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS(方法C):RT=0.760min,m/z:364.9[M+H⁺]。

[0408] 实施例26:

[0409]



[0410] 6-异丙基-5-甲基-3-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0411] 在氮气气氛下在120℃下加热6-异丙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(257mg,1.00mmol)、3-溴吡啶(316mg,2.00mmol)、CuI(10mg,0.05mmol)、L-脯氨酸(12mg,0.10mmol)和K₂CO₃(138mg,1.00mmol)于DMSO(5mL)中的混合物12h。冷却后,过滤混合物并蒸发滤液。通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物(130mg,37%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.40(br.s,1H),9.15(s,1H),8.90(s,1H),8.54(d,J=4.0Hz,1H),8.26-8.24(m,1H),8.17(s,1H),8.07(s,1H),7.61-7.58(m,1H),3.08-3.01(m,1H),2.45(s,3H),1.32(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS(方法C):RT=0.723min,m/z:334.9[M+H⁺]。

[0412] 实施例27:

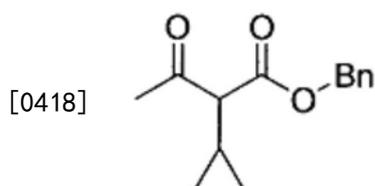
[0413] 步骤1



[0415] 2-环丙基乙酸苄酯

[0416] 将 K_2CO_3 (110.4g, 0.80mol) 逐份添加到2-环丙基乙酸 (40.0g, 0.40mol) 于DMF (200mL) 中搅拌的混合物中,接着添加BnBr (75.2g, 0.44mol)。添加之后,在室温下搅拌所得混合物16h。减压蒸发溶剂,并且用EtOAc (1000mL) 稀释残留物。然后用HCl (1N水溶液, 100mLx3) 洗涤该溶液,干燥并蒸发以产生呈无色油的粗标题化合物 (65.0g, 86%产率)。该粗产物用于下一步骤,无需进一步纯化。

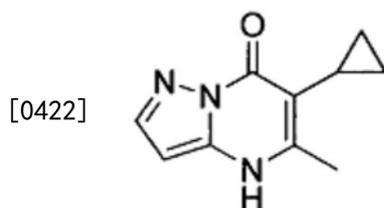
[0417] 步骤2



[0419] 2-环丙基-3-氧代丁酸苄酯

[0420] 将LiHMDS (1M于THF中, 410.5mL, 410.5mmol) 滴加到2-环丙基乙酸苄酯 (65.0g, 342.1mmol) 于THF (600mL) 中搅拌并冷却 (-78°C) 的溶液中。在-78°C下继续搅拌20min,之后滴加乙酰氯 (410.5mmol)。在-78°C下再搅拌所得混合物2h,此时TLC (PE/EtOAc=10:1) 显示完全转化。通过添加 NH_4Cl (200mL) 饱和水溶液猝灭混合物,然后用EtOAc (300mLx3) 萃取。干燥并蒸发合并的有机层。通过快速色谱法 (PE/EtOAc=100:1) 纯化残留物以产生呈无色油的标题化合物 (30.0g, 38%产率)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.17 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 2.60 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.30-1.22 (m, 1H), 0.66-0.57 (m, 2H), 0.28-0.18 (m, 2H)。

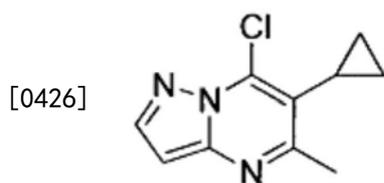
[0421] 步骤3



[0423] 6-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0424] 在130°C下加热1H-吡唑-5-胺 (11.3g, 136.0mmol) 和2-环丙基-3-氧代丁酸苄酯 (30.0g, 129.3mmol) 于AcOH (80mL) 中的混合物2h。溶剂蒸发后,用PE和EtOAc的混合物 (200mL, 10:1) 洗涤残留物以产生呈灰色固体的粗标题化合物 (24.0g, 98%产率)。这种粗产物用于下一步骤中,无需进一步纯化。

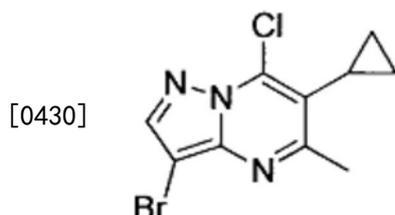
[0425] 步骤4



[0427] 7-氯-6-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0428] 在130℃下加热6-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(20.5g,106mmol)于POCl₃(110.0g,720mmol)中的悬浮液2h。反应完成后,减压去除过量POCl₃,并且将残留物倒入冰水中。通过添加Na₂CO₃水溶液将溶液调至pH=9,然后用EtOAc(200mLx3)萃取。干燥(Na₂SO₄)并蒸发合并的有机层。在硅胶上通过快速色谱法(PE/EtOAc=50:1-20:1)纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物(10.0g,44%产率)。

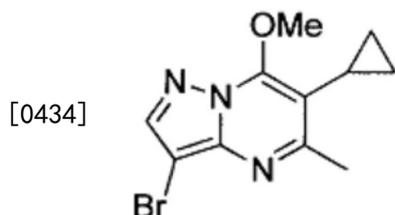
[0429] 步骤5



[0431] 3-溴-7-氯-6-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0432] 在室温下在30min内将于CH₃CN(50mL)中的NBS(8.9g,50.0mmol)按份添加到7-氯-6-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(10.0g,48.3mmol)于DCM(80mL)中搅拌的溶液中。添加之后,在室温下再搅拌混合物1h,此时TLC显示完全转化。蒸发溶剂;通过硅胶色谱法,用PE/EtOAc(50:1-20:1)洗脱纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物(12.5g,91%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.08(s,1H),2.78(s,3H),1.83(m,1H),1.26-1.19(m,2H),0.80-0.79(m,2H)。

[0433] 步骤6

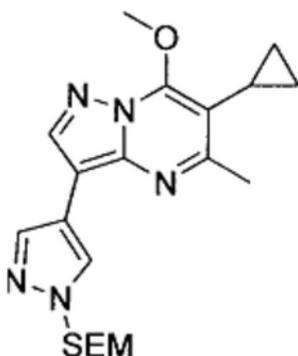


[0435] 3-溴-6-环丙基-7-甲氧基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0436] 将NaOMe(7.6g,141.0mmol)逐份添加到3-溴-7-氯-6-环丙基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(10.0g,35.0mmol)于甲醇(80mL)中搅拌的溶液中。添加之后,在室温下搅拌反应混合物4h,此时LCMS显示反应完成。减压蒸发溶剂,并且用水(100mL)稀释残留物。用EtOAc(80mLx3)萃取所得混合物。干燥并浓缩合并的有机层以产生呈黄色油的标题化合物(10.0g,100%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.98(s,1H),4.33(s,3H),2.72(s,3H),1.72-1.66(m,1H),1.16-1.06(m,2H),0.78-0.69(m,2H)。

[0437] 步骤7

[0438]

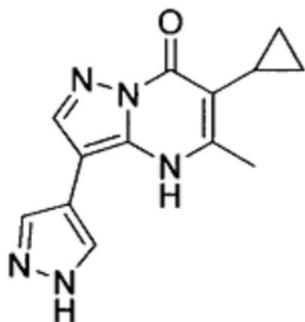


[0439] 6-环丙基-7-甲氧基-5-甲基-3-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0440] 在氮气保护下在120℃下加热3-溴-6-环丙基-7-甲氧基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(6.6g, 23.4mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(11.4g, 35.2mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.6g, 2.4mmol)和Na₂CO₃(5.0g, 46.8mmol)于二噁烷/H₂O(125mL/25mL)中的混合物16h。冷却之后,通过硅藻土短垫过滤混合物,然后用EtOAc(100mLx3)萃取。干燥并蒸发合并的有机层。在硅胶上通过快速柱(PE/EtOAc=10:1-3:1)纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物(3.8g, 41%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.19(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.99(s, 1H), 5.49(s, 2H), 4.36(s, 3H), 3.66-3.58(m, 2H), 2.74(s, 3H), 1.75-1.68(m, 1H), 1.15-1.09(m, 2H), 0.98-0.91(m, 2H), 0.79-0.73(m, 2H), -0.01-0.02(s, 9H)。

[0441] 步骤8

[0442]

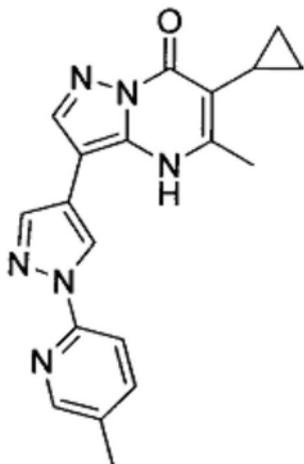


[0443] 6-环丙基-5-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0444] 回流加热6-环丙基-7-甲氧基-5-甲基-3-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(2.8g, 7.0mmol)于MeOH(40mL)和HCl(6N, 6mL, 36.0mmol)中的混合物2h。减压去除溶剂,并且通过添加Na₂CO₃饱和水溶液稀释残留物。用CH₂Cl₂(80mLx3)萃取所得混合物。干燥并蒸发合并的有机层。通过快速柱(DCM/MeOH=9:1)纯化残留物以产生呈黄色固体的标题化合物(1.3g, 73%产率)。LCMS(ESI) m/z: 256.0[M+H⁺]

[0445] 步骤9

[0446]

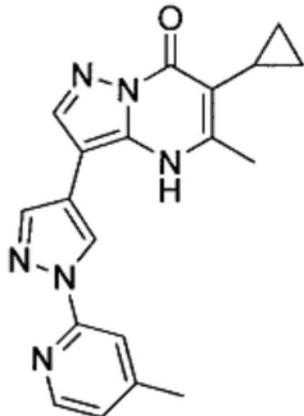


[0447] 6-环丙基-5-甲基-3-(1-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0448] 在实施例26中所示的类似程序中,由2-溴-5-甲基吡啶以23%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H)。LCMS (方法C): RT=0.803min, m/z: 345.8 [M+H⁺]。

[0449] 实施例28:

[0450]

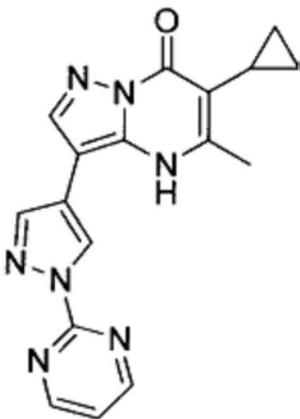


[0451] 6-环丙基-5-甲基-3-(1-(4-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(6H)-酮

[0452] 在实施例26中所示的类似程序中,由2-溴-4-甲基吡啶以13%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.56 (br. s, 1H), 9.07 (br. s, 1H), 8.36 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=0.4Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.50-1.48 (m, 1H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.65-0.63 (m, 2H)。LCMS (方法C): RT=0.797min, m/z: 346.9 [M+H⁺]。

[0453] 实施例29:

[0454]

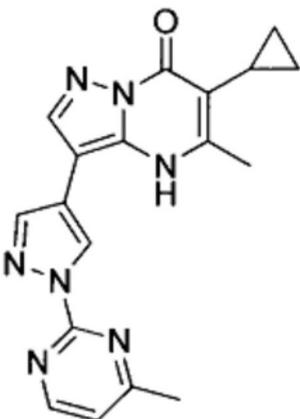


[0455] 6-环丙基-5-甲基-3-(1-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(6H)-酮

[0456] 在实施例1中所示的类似程序中,由2-氯嘧啶以34%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.53 (br. s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.89 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (t, J=4.8Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.52-1.47 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.66-0.64 (m, 2H)。LCMS (方法C): RT=0.724min, m/z: 339.9 [M+H⁺]。

[0457] 实施例30:

[0458]

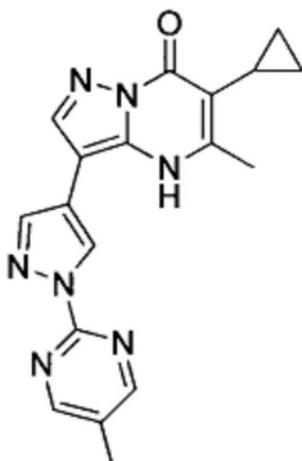


[0459] 6-环丙基-5-甲基-3-(1-(4-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(6H)-酮

[0460] 在实施例1中所示的类似程序中,由2-氯-4-甲基嘧啶以29%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.05 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.53-1.46 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)。LCMS (方法C): RT=0.738min, 10m/z: 347.9 [M+H⁺]。

[0461] 实施例31:

[0462]

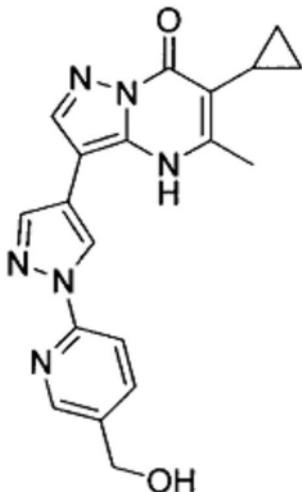


[0463] 6-环丙基-5-甲基-3-(1-(5-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]咪唑-7(6H)-酮

[0464] 在实施例1中所示的类似程序中,由2-氯-5-甲基咪唑以26%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.52(br.s,1H),9.10(s,1H),8.74(s,2H),8.23(s,1H),8.19(s,1H),2.53(s,3H),2.33(s,3H),1.52-1.47(m,1H),0.90-0.85(m,2H),0.66-0.64(m,2H)。LCMS(方法C):RT=0.743min,m/z:347.9[M+H⁺]。

[0465] 实施例32:

[0466]

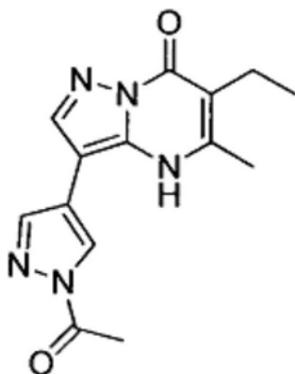


[0467] 6-环丙基-3-(1-(5-(羟甲基)咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]咪唑-7(6H)-酮

[0468] 在实施例11中所示的类似程序中,由6-氟烟酸(2个步骤)以11%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.51(br.s,1H),9.08-9.05(m,1H),8.41(s,1H),8.16-8.13(m,2H),7.91-7.90(m,2H),5.38-5.35(m,1H),4.55(d,J=5.6Hz,2H),2.50(s,3H),1.48-1.46(m,1H),0.88-0.82(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。LCMS(方法C):RT=0.724min,m/z:362.9[M+H⁺]。

[0469] 实施例33:

[0470]

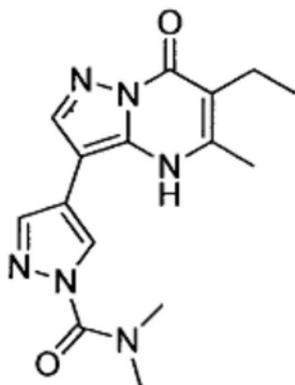


[0471] 3-(1-乙酰基-1H-吡啶-4-基)-6-乙基-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0472] 将Ac₂O (102mg, 1.0mmol) 添加到6-乙基-5-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (120mg, 0.49mmol) 于吡啶 (5ml) 中搅拌并冷却 (0°C) 的溶液中。添加后, 在 0°C 下搅拌混合物 1h, 然后浓缩。通过制备HPLC纯化残留物以产生呈黄色固体的标题化合物 (30mg, 21% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.40 (s, 1H), 8.95 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (q, J=1.6Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.703min, m/z: 285.8 [M+H⁺]

[0473] 实施例34:

[0474]

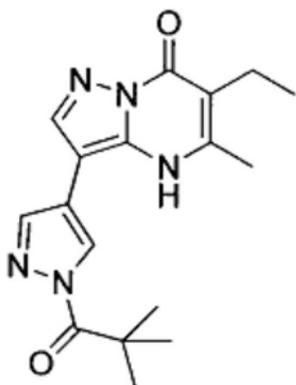


[0475] 4-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N,N-二甲基-1H-吡啶-1-羧酰胺

[0476] 在实施例33所示的类似程序中, 由二甲基氨基甲酰氯以84% 产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 3.13 (s, 6H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.700min, m/z: 314.9 [M+H⁺]

[0477] 实施例35:

[0478]

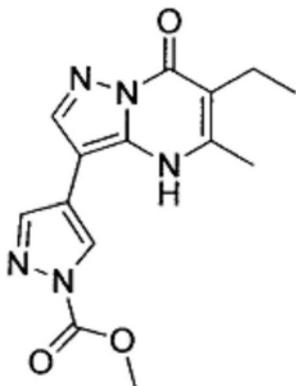


[0479] 6-乙基-5-甲基-3-(1-特戊酰基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0480] 在实施例33所示的类似程序中,由特戊酰基氯以23.9%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.45 (s, 1H), 8.85 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 2.50 (q, J=1.6Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.848min, m/z: 327.9 [M+H⁺]。

[0481] 实施例36:

[0482]



[0483] 4-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-1-羧酸甲酯

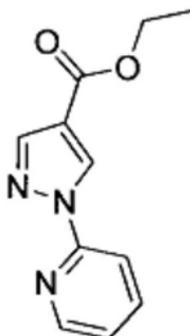
[0484] 在实施例33所示的类似程序中,由氯甲酸甲酯以4.1%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.40 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.50 (q, J=1.6Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.687min, m/z: 301.8 [M+H⁺]。

[0485] 方法B

[0486] 实施例37:

[0487] 步骤1

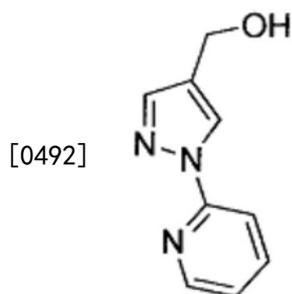
[0488]



[0489] 1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0490] 将1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.2g, 8.6mmol)于DMF(5mL)中的溶液滴加到NaH(60%, 410mg, 10.3mmol)于DMF(5mL)中搅拌并冷却(0℃)的悬浮液中。在0℃下继续搅拌30min,之后添加2-氟吡啶(915mg, 9.4mmol)。添加之后,去除冰浴并且在80℃下加热反应混合物3h。冷却后,通过添加NH₄Cl饱和水溶液猝灭混合物并用EtOAc(40mLx3)萃取。干燥并蒸发合并的有机层。通过硅胶快速色谱法(PE/EtOAc=5:1)纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物(1.2g, 65%产率)。

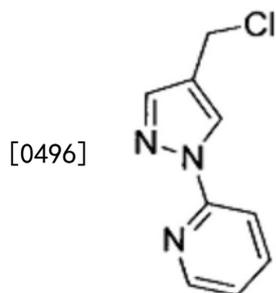
[0491] 步骤2



[0493] (1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇

[0494] 将DIBAL-H(1M于THF中, 11.0mL, 11.0mmol)滴加到1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.2g, 5.5mmol)于THF(20mL)中搅拌并冷却(0℃)的溶液中。添加之后,在0℃下继续搅拌3h,之后通过添加1M NH₄Cl(20mL)猝灭反应混合物。然后用EtOAc(40mLx3)萃取混合物。干燥并蒸发合并的有机层以得到呈无色油的粗标题化合物(0.9g, 93%产率)。这种粗产物用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0495] 步骤3

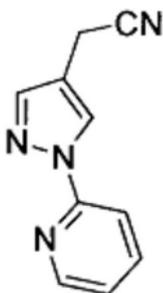


[0497] 2-(4-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶

[0498] 在室温下向(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(0.9g, 5.1mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加二氯化硫(1.84g, 15.3mmol)。添加之后,搅拌反应混合物2h,然后浓缩。用EtOAc(30mL)稀释残留物并且通过添加1M K₂CO₃水溶液调节到pH=9。分离有机层并且用EtOAc(30mLx3)萃取水层。干燥并蒸发合并的有机层。通过快速色谱法(PE/EtOAc=5:1)纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物(0.9g, 90%产率)。

[0499] 步骤4

[0500]

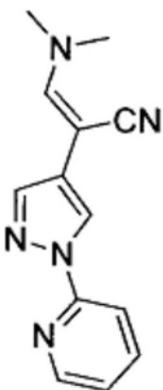


[0501] 2-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)乙腈

[0502] 按份将KCN (1.0g, 15.4mmol) 添加到2-(4-(氯甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶 (0.9g, 4.6mmol) 于DMSO/H₂O (10mL/3mL) 中搅拌的溶液中。在50℃下加热所得混合物5h, 此时TLC显示完全转化。冷却反应混合物并用EtOAc (50mL) 稀释。分离有机层并且用EtOAc (30mLx3) 萃取水层。干燥、浓缩合并的有机层以得到呈黄色油的粗标题化合物 (0.8g, 93% 产率)。将其用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0503] 步骤5

[0504]

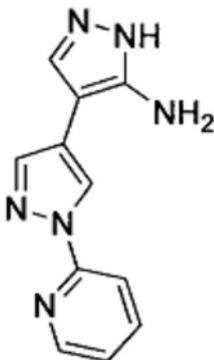


[0505] 3-(二甲氨基)-2-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)丙烯腈

[0506] 在微波照射下在140℃下加热2-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)乙腈 (0.8g, 4.3mmol) 于DMF-DMA (2.0mL) 中的混合物30min。浓缩混合物以得到粗标题化合物, 将其用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0507] 步骤6

[0508]

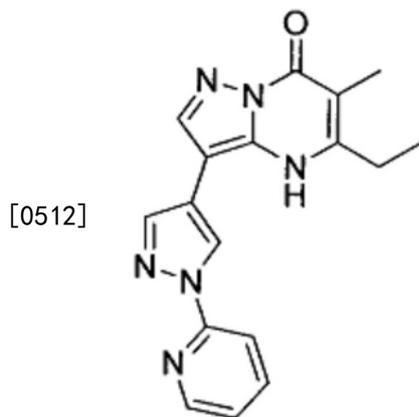


[0509] 1'-(吡啶-2-基)-1H,1'H-[4,4'-联吡啶]-5-胺

[0510] 将浓HCl (15mL) 缓慢地添加到一水合肼 (2.0mL) 于EtOH (20mL) 中搅拌的溶液中, 接着添加3-(二甲氨基)-2-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)和丙烯腈 (11.1g, 4.6mmol)。回流加热所得黄色溶液2h。冷却后, 通过添加1M K₂CO₃水溶液将混合物调节至pH=9。然后用

EtOAc (40mLx3) 萃取所得混合物。干燥并蒸发合并的有机层。通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10:1) 纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (1.0g, 96% 产率)。LCMS (方法C) : RT=0.427min, m/z: 226.8 [M+H⁺]。

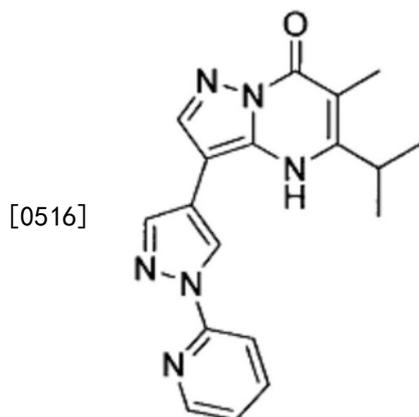
[0511] 步骤7



[0513] 5-乙基-6-甲基-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0514] 在160℃下加热1'-(吡啶-2-基)-1H,1H'-[4,4'-联吡唑]-5-胺 (150mg, 0.66mmol) 和2-甲基-3-氧代戊酸乙酯 (209mg, 1.32mmol) 于AcOH (10mL) 中的混合物1h。溶剂蒸发后, 通过制备HPLC纯化粗产物以产生呈白色固体的标题化合物 (10.6mg, 5% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.49 (br. s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.37 (t, J=5.6Hz, 1H), 2.75 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C) : RT=0.754min, m/z: 320.8 [M+H⁺]。

[0515] 实施例38:

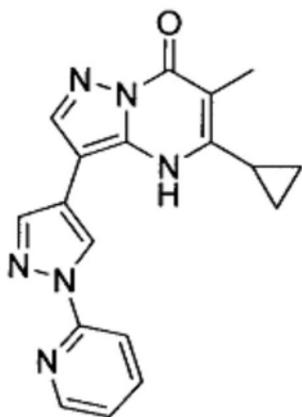


[0517] 5-异丙基-6-甲基-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0518] 在实施例37所示的类似程序中, 由2,4-二甲基-3-氧代戊酸乙酯以7% 产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ10.90 (br. s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.16-7.90 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 6H)。LCMS (方法C) : RT=0.782min, m/z: 334.9 [M+H⁺]。

[0519] 实施例39:

[0520]

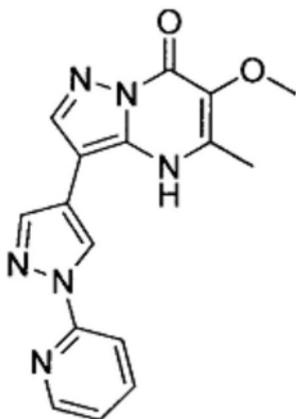


[0521] 5-环丙基-6-甲基-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0522] 在实施例37所示的类似程序中,由3-环丙基-2-甲基-3-氧代丙酸乙酯以4%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.16 (br. s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 2.19-2.14 (m, 4H), 1.04-0.99 (m, 4H)。LCMS (方法C): RT=0.761min, m/z: 332.9 [M+H⁺]。

[0523] 实施例40:

[0524]



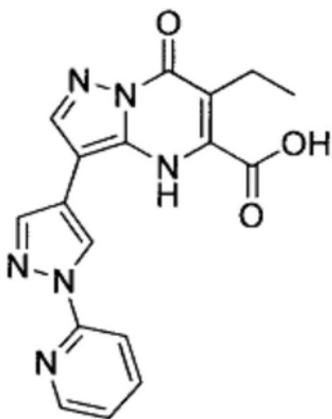
[0525] 6-甲氧基-5-甲基-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0526] 在实施例37所示的类似程序中,由2-甲氧基-3-氧代丁酸乙酯以12%产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.58 (br. s, 1H), 9.10 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.717min, m/z: 322.8 [M+H⁺]。

[0527] 实施例41:

[0528] 步骤1

[0529]

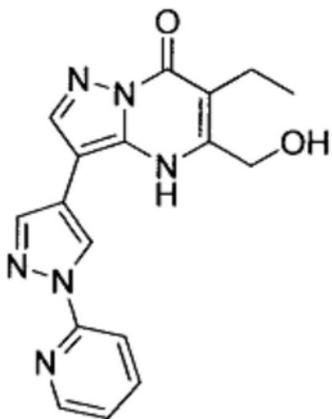


[0530] 6-乙基-7-氧代-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸

[0531] 回流加热1'-(吡啶-2-基)-1H,1'H-[4,4'-联吡唑]-5-胺(300mg,1.33mmol)、TsOH(228mg,1.33mmol)和2-乙基-3-氧代琥珀酸二甲酯(299mg,1.59mmol)与丁-1-醇(10mL)中的混合物2h。过滤收集固体以产生粗标题化合物(200mg,43%产率),将其用于下一步骤,无需纯化。

[0532] 步骤2

[0533]

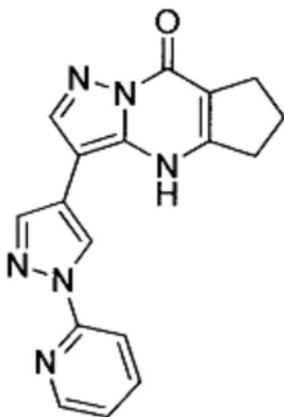


[0534] 6-乙基-5-(羟甲基)-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0535] 将硼烷(1M于THF中,5.4mL,5.4mmol)滴加到6-乙基-7-氧代-3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸(105mg,0.3mmol)于THF(10mL)中搅拌的悬浮液中。回流加热所得混合物16h,然后通过添加MeOH(1mL)猝灭。蒸发溶剂并通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物(8.2mg,9%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.35(br.s,1H),9.11(s,1H),8.51(d,J=4.4Hz,1H),8.25-8.22(m,2H),8.04-7.97(m,2H),7.38(t,J=5.2Hz,1H),5.68(br.s,1H),4.59(s,2H),2.54(q,J=7.2Hz,2H),1.08(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(方法A):RT=1.121min,m/z:337.1[M+H⁺]。

[0536] 实施例42:

[0537]

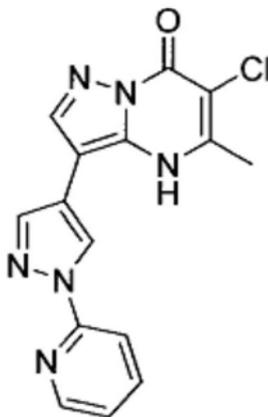


[0538] 3-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-4H-环戊并[d]吡啶并[1,5-a]嘧啶-8(5H)-酮

[0539] 在120℃下加热4-[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]-1H-吡唑-5-胺(50mg,0.221mmol)和2-氧代环戊烷羧酸乙酯(41mg,0.265mmol)于乙酸(2mL)中的混合物2h。然后将反应混合物冷却至室温。通过过滤收集沉淀,用EtOH洗涤,然后用EtOAc洗涤,并且干燥以产生呈灰白色固体的标题化合物(38mg,54%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.14(s,1H),9.12(d,J=1.0Hz,1H),8.52(ddd,J=4.9,1.8,0.9Hz,1H),8.31-8.19(m,2H),8.09-7.90(m,2H),7.44-7.32(m,1H),3.10-2.95(m,2H),2.72(t,J=7.3Hz,2H),2.12(p,J=7.7Hz,2H)。LCMS(ESI)(方法D):RT=4.47min,m/z 319.1[M+H⁺]。

[0540] 实施例43:

[0541]



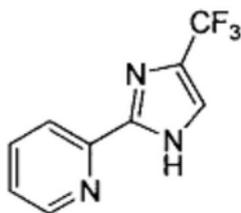
[0542] 6-氯-5-甲基-3-[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮

[0543] 在实施例42所示的类似程序中,以66%产率制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.18(s,1H),9.12(d,J=0.9Hz,1H),8.52(ddd,J=4.8,1.8,0.9Hz,1H),8.30(s,1H),8.22(d,J=0.8Hz,1H),8.08-7.94(m,2H),7.43-7.33(m,1H),2.56(s,3H)。LCMS(方法A):RT=4.38min,m/z:327[M+H⁺]。

[0544] 实施例44:

[0545] 步骤1

[0546]

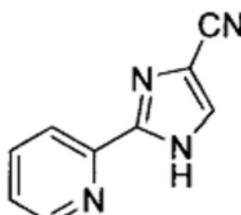


[0547] 2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶

[0548] 按份将3,3-二溴-1,1,1-三氟丙烷-2-酮(59.0g,0.22mol)添加到乙酸钠(36.8g,0.44mol)于水(100mL)中搅拌的混合物中。在100℃加热所得混合物30min并冷却至室温,然后滴加皮考啉醛(20.0g,0.20mol)于氢氧化铵(35%,200mL)和MeOH(600mL)中的溶液。在室温下继续搅拌12h并且浓缩混合物。通过过滤收集固体并用水洗涤以产生呈褐色固体的粗标题化合物(23.0g,55%)。将其直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS(方法C):RT=0.605min,m/z:213.7[M+H⁺]。

[0549] 步骤2

[0550]

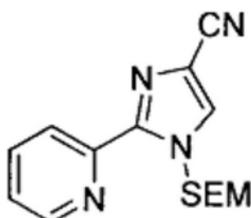


[0551] 2-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈

[0552] 加热2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(21.0g,100mmol)于MeOH(800mL)和NH₄OH(5%,1000mL)中的溶液10h至60℃。蒸发溶剂。收集固体,用水洗涤并干燥以产生呈褐色固体的粗标题化合物(8.7g,51%产率)。将其直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS(方法C):RT=0.390min,m/z:170.7[M+H⁺]。

[0553] 步骤3

[0554]

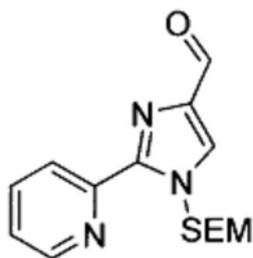


[0555] 2-(吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈

[0556] 将2-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈(6.8g,40mmol)于DMF(50mL)中的溶液滴加到NaH(60%,3.2g,80mmol)于DMF(50mL)中搅拌并冷却(0℃)的悬浮液中。继续搅拌30min,然后添加SEMCl(10.0g,60mmol)。在室温下搅拌反应混合物5h,并通过添加NH₄Cl饱和水溶液(20mL)猝灭。用EtOAc(200mLx3)萃取所得溶液。干燥并蒸发合并的有机层。通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=5:1)纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物(7.7g,64%产率)。LCMS(方法C):RT=0.958min,m/z:300.8[M+H⁺]。

[0557] 步骤4

[0558]

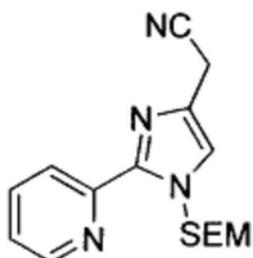


[0559] 2-(吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0560] 将DIBAL-H (1M, 15.0mL, 15.0mmol) 滴加到2-(吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈 (3.0g, 10mmol) 于THF (50mL) 中搅拌并冷却(-78℃) 的溶液中。添加之后, 在-45℃下搅拌混合物30min并且在0℃下搅拌1h。添加EtOH (5mL) 并且在0℃下搅拌混合物1h。蒸发溶剂并通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=2:1) 纯化残留物以产生呈黄色固体的标题化合物 (1.7g, 57%产率)。LCMS (方法C): RT=0.896min, m/z: 303.8 [M+H⁺]

[0561] 步骤5

[0562]

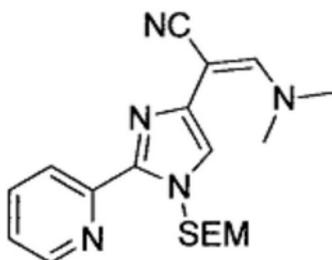


[0563] 2-(2-(吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙腈

[0564] 向TosMIC (2.2g, 11.0mmol) 于THF (20mL) 中搅拌并冷却(-78℃) 的溶液按份添加 tBuOK (1M于THF中, 22.0mL, 22.0mmol), 接着添加2-(吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲醛 (3.0g, 10mmol) 于THF (5mL) 中的溶液。添加之后, 在-55℃下搅拌反应混合物45min, 通过添加MeOH (50mL) 猝灭, 然后回流加热2.5h。蒸发溶剂并用AcOH (10mL) 稀释残留物。用EtOAc (80mLx3) 萃取混合物。干燥并蒸发合并的有机层。通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=2:1) 纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (1.3g, 42%产率)。LCMS (方法A): RT=0.725min, m/z: 314.9 [M+H⁺]

[0565] 步骤6

[0566]

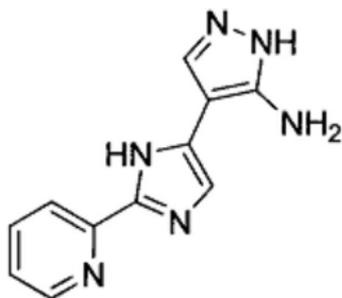


[0567] 3-(二甲氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)丙烯腈

[0568] 回流加热于DMF-DMA (5mL) 中的2-(2-(吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙腈 (625mg, 2.0mmol) 12h, 然后浓缩以产生粗标题化合物 (738mg, 100%产率)。这种粗产物直接用于下一步骤。LCMS (方法C): RT=0.706min, m/z: 369.9 [M+H⁺]

[0569] 步骤7

[0570]

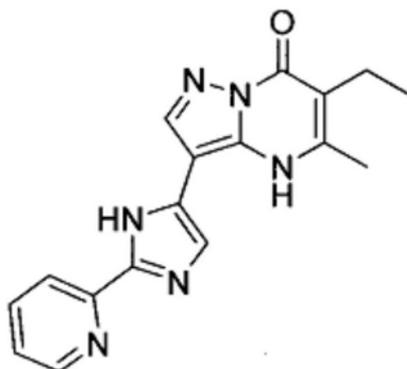


[0571] 4-(2-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡唑-5-胺

[0572] 将浓HCl (0.2mL) 缓慢地添加到一水合肼 (0.2mL) 于EtOH (10mL) 中搅拌的溶液中, 接着添加3-(二甲氨基)-2-(2-(吡啶-2-基)-1-((2-三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)丙烯腈 (369mg, 1mmol)。回流加热所得溶液2h。冷却后, 通过添加1M K₂CO₃水溶液将混合物调节至pH=9。然后用EtOAc (10mLx3) 萃取所得混合物。干燥并蒸发合并的有机层以产生呈黄色油的粗标题化合物 (110mg, 49%产率)。这种粗产物用于下一步骤, 无需进一步纯化。LCMS (方法C): RT=0.200min, m/z: 226.7 [M+H⁺]。

[0573] 步骤8

[0574]



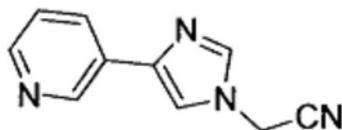
[0575] 6-乙基-5-甲基-3-(2-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0576] 在160℃下加热4-(2-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)-1H-吡唑-5-胺 (150mg, 0.66mmol) 和2-乙基-3-氧代丁酸乙酯 (209mg, 1.32mmol) 于AcOH (10mL) 中的混合物1h。蒸发溶剂并且通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物 (10.6mg, 5%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.99 (br. s., 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 8.11 (s, 0.3H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 2H)。LCMS (方法A): RT=0.932min, m/z: 321.0 [M+H⁺]。

[0577] 实施例45:

[0578] 步骤1

[0579]

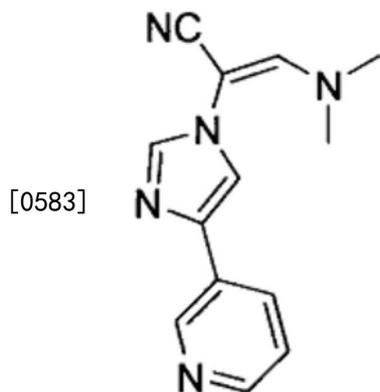


[0580] 2-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)乙腈

[0581] 将3-(1H-咪唑-4-基)吡啶 (8.0g, 55.0mmol) 于四氢呋喃 (100mL) 中的溶液添加到

NaH (60%于矿物油中的分散体, 3.0g, 75.0mmol) 于THF (50mL) 中搅拌并冷却(0℃)的悬浮液中。继续搅拌30min, 并添加2-溴乙腈(6.5g, 55.0mmol)。添加之后, 在室温下搅拌反应混合物1h, 然后通过蒸发浓缩。通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化残留物以产生标题化合物(7.5g, 80%产率)。

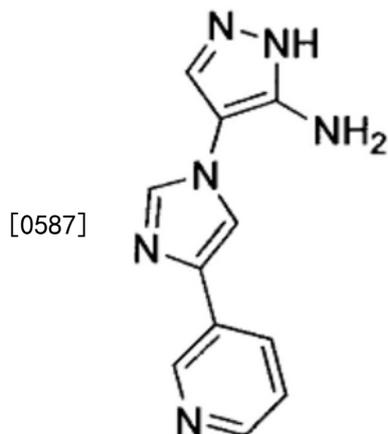
[0582] 步骤2



[0584] 3-(二甲氨基)-2-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)丙烯腈

[0585] 在微波照射下在140℃下加热2-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)乙腈(6.0g, 35.2mmol)于DMF-DMA(15mL)中的混合物30min并浓缩以产生粗标题化合物(6.0g, 71%产率), 其直接用于下一步骤。

[0586] 步骤3

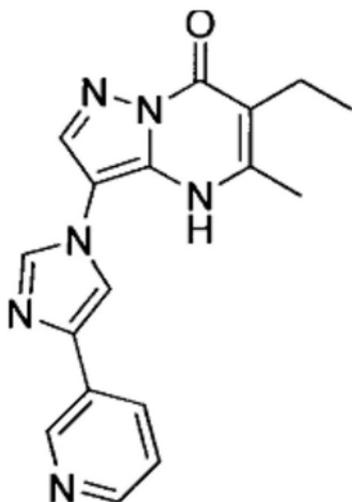


[0588] 4-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-5-胺

[0589] 将浓HCl(20mL)缓慢地添加到一水合肼(2.0mL)于EtOH(100mL)中搅拌的溶液中, 接着添加3-(二甲氨基)-2-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)丙烯腈(6.0g, 25.1mmol)。回流加热所得溶液2h。冷却后, 通过添加1M K₂CO₃水溶液将混合物调节至pH=9。然后用EtOAc(100mLx3)萃取所得混合物。通过蒸发干燥并浓缩合并的有机层。通过快速色谱法(DCM/MeOH=5:1)纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物(4.8g, 85%产率)。

[0590] 步骤4

[0591]



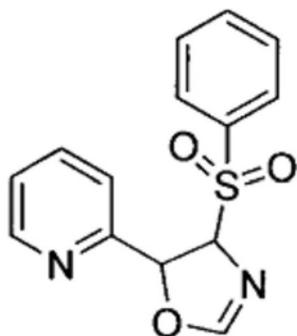
[0592] 6-乙基-5-甲基-3-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0593] 回流加热4-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)-1H-吡唑-5-胺(4.8g, 28.5mmol)和2-乙基-3-氧代丁酸乙酯(5.9g, 34mmol)于AcOH(100mL)中的混合物2h。蒸发溶剂并通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物(623mg, 9.2%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.04-9.03(m, 1H), 8.43-8.41(m, 1H), 8.17-8.13(m, 3H), 8.01(s, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 2.50-2.48(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.02(t, J=7.2Hz, 6H)。LCMS(方法A): RT=0.933min, m/z: 320.9[M+H⁺]。

[0594] 实施例46:

[0595] 步骤1

[0596]

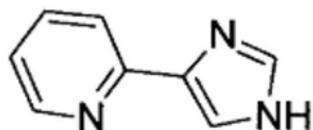


[0597] 4-(苯磺酰基)-5-(吡啶-2-基)-4,5-二氢噁唑

[0598] 将KCN(2.7g, 41.5mmol)逐份添加到皮考啉醛(10.0g, 93.5mmol)和1-((异氰基甲基)磺酰基)-4-甲苯(18.0g, 92.3mmol)于乙醇(100mL)中搅拌的溶液中。在室温下搅拌所得混合物2h, 然后过滤。收集固体以得到粗标题化合物(20.0g, 72%产率)。

[0599] 步骤2

[0600]

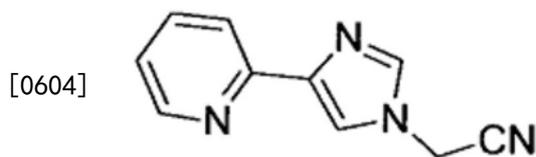


[0601] 2-(1H-咪唑-4-基)吡啶

[0602] 在100℃下加热4-(苯磺酰基)-5-(吡啶-2-基)-4,5-二氢噁唑(20.0g, 65.8mmol)和氨水(70mL, 7N于甲醇中)的溶液20h。蒸发溶剂并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化

残留物以产生呈白色固体的标题化合物 (7.5g, 79% 产率)。

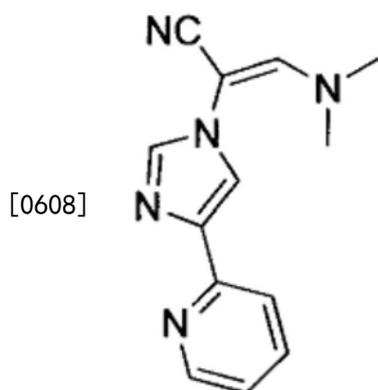
[0603] 步骤3



[0605] 2-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙腈

[0606] 将2-(1H-咪唑-4-基)吡啶 (7.5g, 51.7mmol) 于四氢呋喃 (80mL) 中的溶液添加到 NaH (60%, 2.5g, 62.5mmol) 于 THF (20mL) 中搅拌并冷却 (0°C) 的悬浮液中。继续搅拌 30min, 并添加 2-溴乙腈 (6.2g, 51.7mmol)。添加之后, 在室温下搅拌反应混合物 1h, 然后蒸发至干。通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10:1) 纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (10.0g, 105% 产率)。

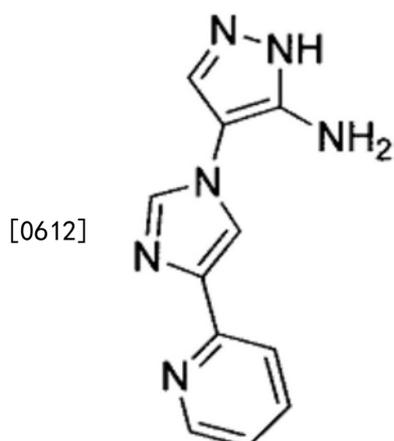
[0607] 步骤4



[0609] 3-(二甲氨基)-2-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)丙烯腈

[0610] 在微波条件下在 140°C 下加热 2-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)乙腈 (10.0g, 54.3mmol) 于 DMF-DMA (15mL) 中的混合物 30min。蒸发溶剂以产生粗标题化合物 (11.0g, 100%)。其直接用于下一步骤。LCMS (方法 C): RT=1.85min, m/z: 240.1 [M+H⁺]。

[0611] 步骤5

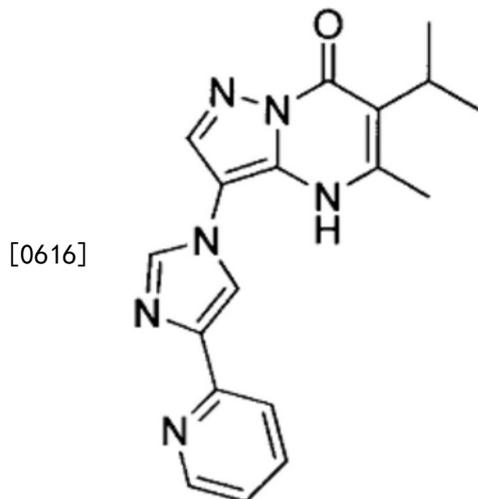


[0613] 4-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-5-胺

[0614] 将浓 HCl (15mL) 缓慢地添加到一水合肼 (6.0mL) 于 EtOH (100mL) 中搅拌的溶液中, 接着添加 3-(二甲氨基)-2-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)丙烯腈 (11.0g, 46.0mmol)。回

流加热所得溶液2h。冷却后,通过添加1M K_2CO_3 水溶液将混合物调节至pH=9。然后用EtOAc (200mLx3) 萃取所得混合物。干燥并蒸发合并的有机层。通过快速色谱法 (DCM/MeOH=10:1) 纯化残留物以产生呈黄色油的标题化合物 (7.0g, 67% 产率)。LCMS (方法C) :RT=0.479min, m/z: 226.8 [M+H⁺]。

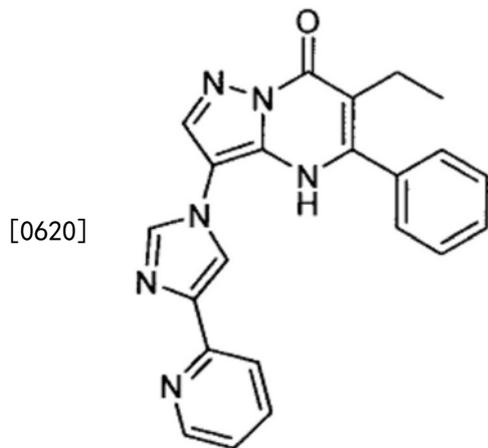
[0615] 步骤6



[0617] 6-异丙基-5-甲基-3-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0618] 回流加热4-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-5-胺 (600mg, 2.6mmol) 和 2-乙酰基-3-甲基丁酸乙酯 (600mg, 3.5mmol) 于AcOH (6mL) 中的混合物2h。蒸发溶剂并通过制备HPLC纯化残留物以产生呈白色固体的标题化合物 (100mg, 11% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 12.04 (br. s., 1H), 8.50 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS (方法C) :RT=0.657min, m/z: 335.0 [M+H⁺]。

[0619] 实施例47:

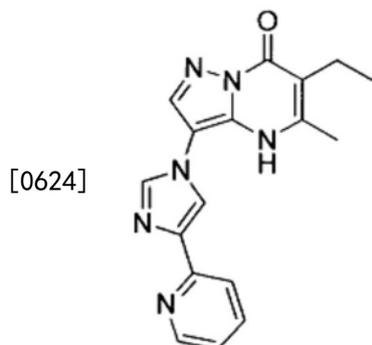


[0621] 6-乙基-5-苯基-3-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0622] 在实施例46所示的类似程序中,由2-苯甲酰基丁酸乙酯以7.5% 产率制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 12.66 (br. s., 1H), 8.05 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.22 (s, 1H),

7.94-7.82 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 5H), 7.22-7.19 (m, 1H), 2.31 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法C): RT=0.710min, m/z: 382.9 [M+H⁺]。

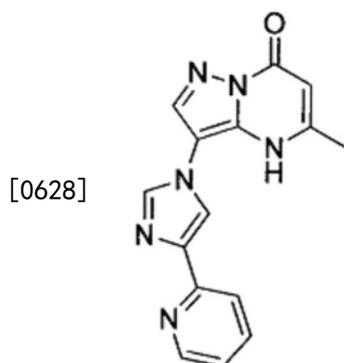
[0623] 实施例48:



[0625] 6-乙基-5-甲基-3-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0626] 在实施例46所示的类似程序中,由2-乙基-3-氧代丁酸乙酯以16%产率制备标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ8.54-8.52 (m, 1H), 8.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.18 (d, J=7.8Hz, 1H)。MS m/z: 279 [M+H⁺]。

[0627] 实施例49:

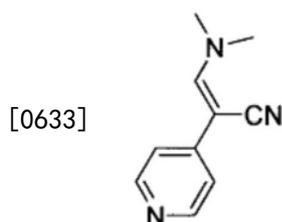


[0629] 5-甲基-3-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0630] 在实施例46所示的类似程序中,由3-氧代丁酸乙酯以46%产率制备标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ8.59-8.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)。MS m/z: 293 [M+H⁺]。

[0631] 实施例50

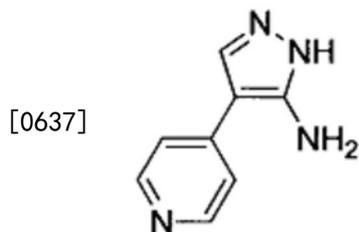
[0632] 步骤1



[0634] (Z)-3-(二甲氨基)-2-(4-吡啶基)丙-2-烯腈

[0635] 在125℃下加热2-(4-吡啶基)乙腈(1.0g, 8.46mmol)于DMF-DMA(11.3mL)和DMF中的混合物18h。用冰水稀释反应混合物,用EtOAc(6x)萃取。干燥(Na₂SO₄)、过滤并浓缩合并的有机物。通过硅胶快速色谱法(0-5%MeOH/DCM)纯化粗产物以产生呈黄色固体的标题化合物(1.236g, 84.3%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.38-8.27(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.32-7.22(m, 2H), 3.26(s, 6H)。LCMS(ESI)m/z 174[M+H⁺]

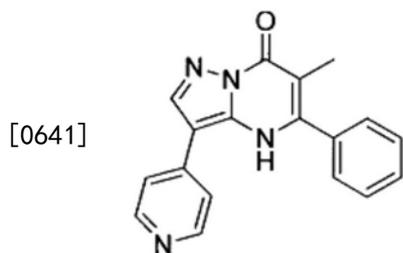
[0636] 步骤2



[0638] 4-(4-吡啶基)-1H-吡唑-5-胺

[0639] 向(Z)-3-(二甲氨基)-2-(4-吡啶基)丙-2-烯腈(1.235g, 7.130mmol)于EtOH(30mL)中的溶液添加水合肼(80质量%于水中)(2.856g, 71.30mmol),接着添加浓HCl溶液,直至pH达到3.0(约3.5mL)。在90℃下加热混合物30min。将反应混合物冷却至室温,用1M Na₂CO₃中和,用EtOAc(3x)萃取。干燥(Na₂SO₄)、过滤并浓缩合并的有机物以产生呈黄色固体的标题化合物(1.0g, 87.6%产率),将其用于下一步骤,无需纯化。LCMS(ESI)m/z 161[M+H⁺]

[0640] 步骤3

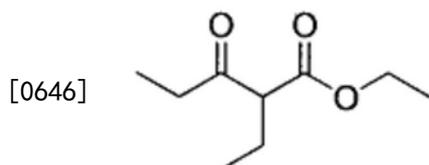


[0642] 6-甲基-5-苯基-3-(4-吡啶基)-4H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮

[0643] 在80℃下加热4-(4-吡啶基)-1H-吡唑-5-胺(100mg, 0.624mmol)、2-甲基-3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯(193mg, 0.936mmol)和H₂SO₄(191mg, 1.87mmol)于EtOH(2mL)中的混合物24h。将混合物冷却至室温。形成沉淀并通过过滤收集。用乙醚洗涤滤饼,在真空下干燥以产生呈黄色固体的标题化合物(112mg, 59.4%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.50(s, 1H), 8.40(d, J=6.35Hz, 2H), 8.20(s, 2H), 7.62-7.54(m, 2H), 7.53-7.39(m, 3H), 6.54(s, 1H), 1.99(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 303[M+H⁺]

[0644] 实施例51:

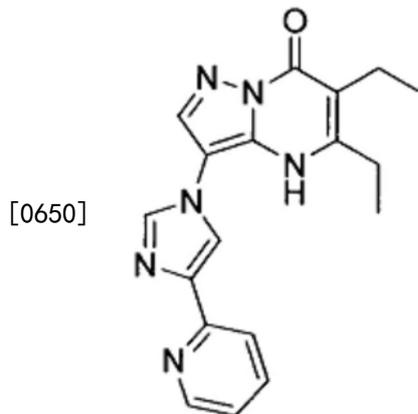
[0645] 步骤1



[0647] 2-乙基-3-氧代戊酸乙酯

[0648] 在添加氢化钠(60%于矿物油中的分散体,0.64g,16.0mmol),将3-氧代戊酸乙酯(2.0g,14mmol)于THF(20mL)中的溶液冷却至0°C。在室温下搅拌所得混合物0.5h,之后缓慢添加溴乙烷(1.7g,16mmol)。在室温下搅拌混合物1h,之后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯萃取反应混合物(100mL)并且在Na₂SO₄上干燥合并的有机物,过滤并浓缩以得到呈黄色油的粗2-乙基-3-氧代戊酸乙酯(1.2g)。

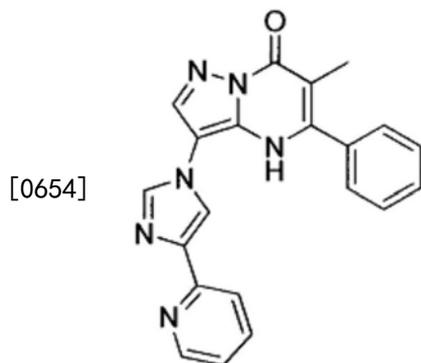
[0649] 步骤2



[0651] 5,6-二乙基-3-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0652] 在实施例46所示的类似程序中,由2-乙基-3-氧代戊酸乙酯以4%产率制备标题化合物。¹H NMR(300MHz,CD₃OD): δ 8.50(d,J=3.9Hz,1H),8.09(s,1H),7.95-7.83(m,4H),7.30(s,1H),4.92(s,1H),3.32-2.61(m,4H),1.18(t,J=7.2Hz,3H),1.28(t,J=7.5Hz,1H)。MS m/z:335[M+H⁺]。

[0653] 实施例52:



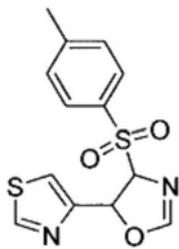
[0655] 6-甲基-5-苯基-3-(4-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0656] 在实施例46所示的类似程序中,由2-甲基-3-氧代3-苯基丙酸乙酯以6%产率制备标题化合物。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.52(s,1H),8.25(s,1H),7.82-7.99(m,4H),7.55(s,5H),7.23(s,1H),1.94(s,3H)。MS m/z:369[M+H⁺]。

[0657] 实施例53:

[0658] 步骤1

[0659]

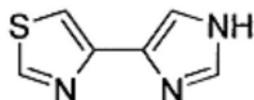


[0660] 5-(噻唑-4-基)-4-甲苯磺酰基-4,5-二氢噁唑

[0661] 向噻唑-4-甲醛 (3.2g, 28.0mmol) 和1-(异氰基甲磺酰基)-4-甲苯 (5.0g, 25.6mmol) 于乙醇 (75mL) 中的溶液添加氰化钾细粉 (0.17g, 2.6mmol)。在室温下搅拌所得混合物2h, 之后通过过滤收集固体。用乙醚 (100mL) 洗涤固体并干燥以得到呈黄色固体 (5.5g, 65%产率) 的5-(噻唑-4-基)-4-甲苯磺酰基-4,5-二氢噁唑。

[0662] 步骤2

[0663]

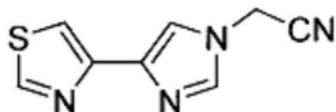


[0664] 4-(1H-咪唑-5-基)噻唑

[0665] 向压力管中添加5-(噻唑-4-基)-4-甲苯磺酰基-4,5-二氢噁唑 (5.0g, 16mmol)、氨水 (150mL) 和甲醇 (150mmol)。在120℃下搅拌所得混合物20h。冷却至室温后, 浓缩混合物并且在硅胶 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 上纯化残留物以得到呈固体 (2.0g, 86%产率) 的4-(1H-咪唑-5-基)噻唑。MS m/z : 152 $[M+H]^+$ 。

[0666] 步骤3

[0667]

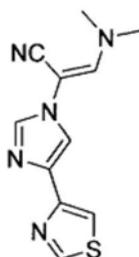


[0668] 2-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)乙腈

[0669] 在0℃下向溶于THF (150mL) 中的4-(1H-咪唑-5-基)噻唑 (1.5g, 10.3mmol) 的溶液添加氢氧化钠 (250mg, 10.3mmol)。搅拌混合物30min, 之后滴加2-溴乙腈 (1.24g, 10.3mmol)。在室温下搅拌所得混合物3h, 之后用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。在硅胶 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 上纯化粗残留物以得到呈黄色固体的2-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)乙腈 (1.0g, 53%产率)。MS m/z : 191 $[M+H]^+$ 。

[0670] 步骤4

[0671]

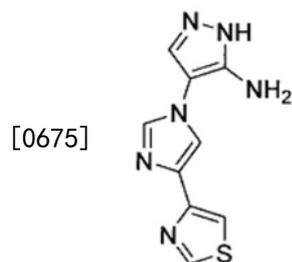


[0672] (E)-3-(二甲氨基)-2-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)丙烯腈

[0673] 加热2-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)乙腈 (200mg, 1.1mmol) 和二甲基甲酰胺二甲缩醛 (260mg, 2.2mmol) 于乙腈 (10mL) 中的溶液2h至回流。在真空中蒸发溶剂并向混合物

中添加乙酸乙酯。经过滤收集固体以得到呈黄色固体 (110mg, 65% 产率) 的 (E)-3-(二甲氨基)-2-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基) 丙烯腈。MS m/z : 246 $[M+H]^+$ 。

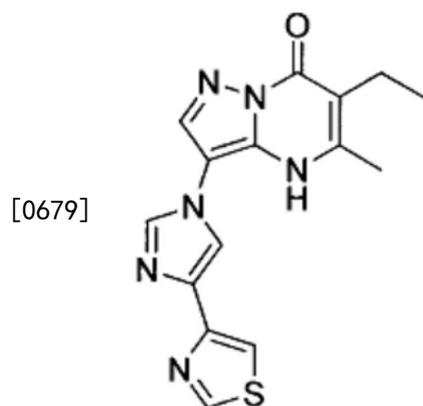
[0674] 步骤5



[0676] 4-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1H-吡唑-5-胺

[0677] 在 0°C 下向 (E)-3-(二甲氨基)-2-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基) 丙烯腈 (100mg, 0.41mmol) 和水合肼 (0.2mL, 1mmol) 于乙醇 (10mL) 中的溶液添加盐酸水溶液, 直至 pH=1-2。加热反应混合物 2h 至回流, 之后冷却至室温并用水稀释。用乙酸乙酯萃取混合物并且用盐水洗涤合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。然后在硅胶 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 上纯化粗残留物以得到呈灰白色固体 (60mg, 58% 产量) 的 4-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1H-吡唑-5-胺。MS m/z : 233 $[M+H]^+$ 。

[0678] 步骤6

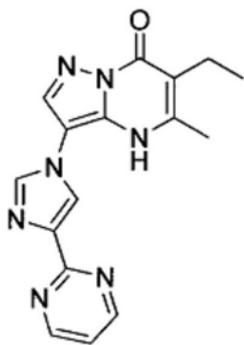


[0680] 6-乙基-5-甲基-3-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-7(4H)-酮

[0681] 在微波加热下在 150°C 下搅拌 4-(4-(噻唑-4-基)-1H-咪唑-1-基)-1H-吡唑-5-胺 (60mg, 0.26mmol) 和 2-乙基-3-氧代丁酸乙酯 (61mg, 0.38mmol) 于乙酸 (10mL) 中的混合物 2h。然后将溶液冷却至室温并浓缩。将粗残留物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。在硅胶 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 上纯化粗残留物以得到呈灰白色固体 (30mg, 30% 产率) 的所需产物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.63 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS m/z : 327 $[M+H]^+$ 。

[0682] 实施例54:

[0683]



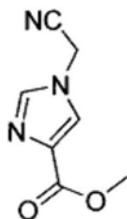
[0684] 6-乙基-5-甲基-3-(4-(嘧啶-2-基)-1H-咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0685] 按照如同实施例53中所示的类似程序制备这种化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.82-8.80 (m, 3H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 2.52-2.50 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.04-0.99 (t, J=7.5Hz, 3H)。MS m/z: 322 [M+H⁺]。

[0686] 实施例55:

[0687] 步骤1

[0688]

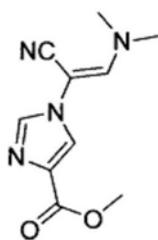


[0689] 1-(氰基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

[0690] 向1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (3.78g, 30mmol) 于无水THF (60mL) 中的溶液添加氢化钠 (0.72g, 30mmol)。然后在室温下搅拌溶液1h, 之后添加2-溴乙腈 (4.2g, 35mmol)。在室温下搅拌反应物2h, 之后在真空下浓缩。在硅胶 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 上纯化粗残留物以得到所需产物 (2.48g, 50%产率)。MS m/z: 166 [M+H⁺]。

[0691] 步骤2

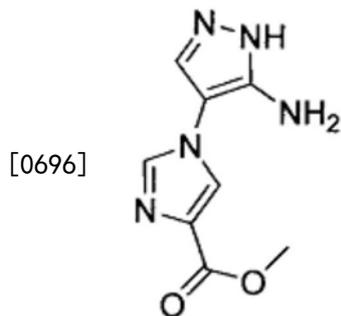
[0692]



[0693] (E)-1-(1-氰基-2-(二甲氨基)乙烯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

[0694] 向1-(氰基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (2.48g, 15mmol) 于无水DMF (30mL) 中的溶液添加二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (7.2g, 60mmol)。然后将溶液加热至100℃并搅拌3h。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩以得到所需粗产物 (3.3g, 100%产率)。

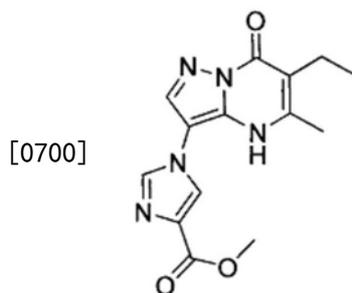
[0695] 步骤3



[0697] 1-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

[0698] 向(E)-1-(1-氰基-2-(二甲氨基)乙烯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(3.3g,15mmol)于乙醇(50mL)中的溶液添加一水合肼(10mL)。然后回流搅拌反应物2h,之后浓缩至干。在硅胶上(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化粗残留物以得到所需产物(1.86g,60%产率)。MS m/z:208 [M+H⁺]。

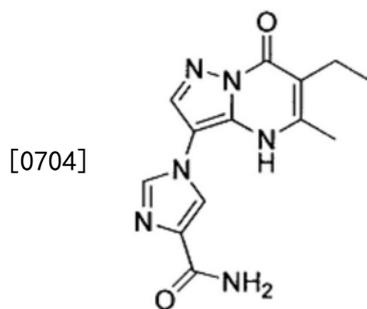
[0699] 步骤4



[0701] 1-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

[0702] 向1-(5-氨基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(1.86g,9mmol)于乙酸(20mL)中的溶液添加2-乙基-3-氧代丁酸乙酯(2.37g,15mmol)。然后加热反应物至回流并搅拌4h。将反应混合物冷却至室温并在真空下浓缩。在硅胶上(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化粗残留物以得到所需产物(1.35g,50%产率)。MS m/z:302 [M+H⁺]。

[0703] 步骤5



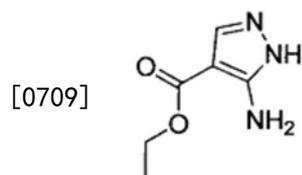
[0705] 1-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-咪唑-4-羧酰胺

[0706] 在150℃下搅拌1-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(301mg,1mmol)溶于甲醇氨(7M,20mL)中的溶液12h。将反应混合物冷却至室温并且在真空下浓缩。在硅胶上(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化粗残留物以得到所需产物(143mg,50%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ12.20(s,1H),8.10(s,1H),7.90(s,

1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.48 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS m/z: 287 [M+H⁺]。

[0707] 实施例56:

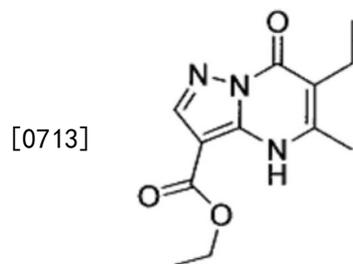
[0708] 步骤1



[0710] 5-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0711] 向2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 (10g, 59mmol) 于乙醇 (100mL) 中的混合物加入水合肼 (3.6g, 71mmol)。回流搅拌混合物3h, 之后在真空下浓缩以得到粗产物。这种材料用于后续反应中, 无需进一步纯化。MS m/z: 156 [M+H⁺]。

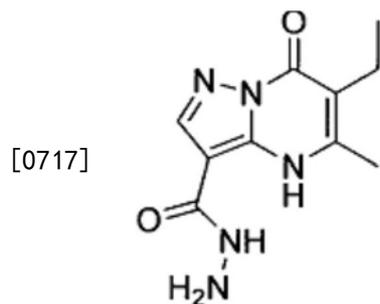
[0712] 步骤2



[0714] 6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

[0715] 向5-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (100mg, 0.65mmol) 于乙酸 (5mL) 中的混合物添加2-乙基-3-氧代丁酸乙酯 (102mg, 0.65mmol)。在氮气下回流搅拌混合物12h, 之后冷却至室温。在真空下去除溶剂以得到粗残留物。在硅胶上 (石油醚: 乙酸乙酯=8:5) 纯化粗产物以得到所需产物 (110mg, 70% 产率)。MS m/z: 250 [M+H⁺]。

[0716] 步骤3

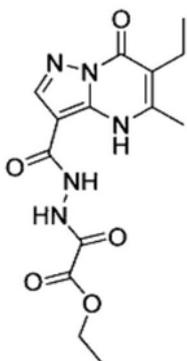


[0718] 6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳酰肼

[0719] 向6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (100mg, 0.4mmol) 于乙醇 (10mL) 中的混合物添加水合肼 (401mg, 20mmol)。回流搅拌混合物12h, 之后使反应物冷却至室温并浓缩。通过HPLC纯化粗残留物以得到6-乙基-5-所需产物 (30mg, 32% 产率)。MS m/z: 236 [M+H⁺]。

[0720] 步骤4

[0721]

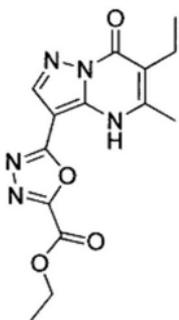


[0722] 2-(2-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)肼基)-2-氧代乙酸乙酯

[0723] 向6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳酰肼(500mg, 2.13mmol)于二氯甲烷:DMF(10mL:10mL)中的混合物添加三乙胺(430mg, 4.26mmol)。然后添加氯-氧代-乙酸乙酯(579mg, 4.26mmol)并且在室温下搅拌混合物4h。蒸发溶剂并且在硅胶上(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化粗残留物以得到呈白色固体的所需产物(700mg, 82%产率)。MS m/z:336[M+H⁺]。

[0724] 步骤5

[0725]

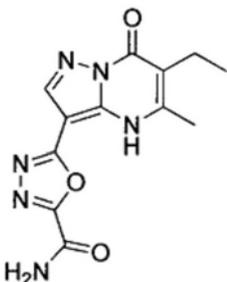


[0726] 5-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯

[0727] 向2-(2-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)肼基)-2-氧代乙酸酯(100mg, 0.3mmol)于二氯甲烷:DMF(5mL:5mL)中的溶液添加4-甲苯-1-磺酰氯(171mg, 0.9mmol)和三乙胺(91mg, 0.9mmol)。在浓缩溶液之前,在室温下搅拌混合物5h。在硅胶上(二氯甲烷:甲醇=25:1)纯化粗残留物以得到呈白色固体的所需产物(50mg, 52%产率)。MS m/z:318[M+H⁺]。

[0728] 步骤6

[0729]

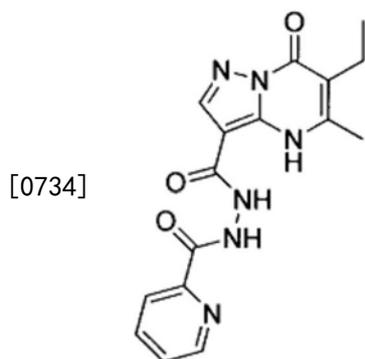


[0730] 5-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酰胺

[0731] 将5-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(50mg,0.16mmol)溶于氢氧化铵(7mL)中。浓缩之前在室温下搅拌混合物12h。经HPLC纯化粗残留物以得到呈白色固体的所需产物(15mg,33%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 12.03(s,1H),8.63(s,1H),8.40(s,1H),8.29(s,1H),4.05(s,1H),2.53(t,J=7.8Hz,2H),2.44(s,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H)。MS m/z:289[M+H⁺]。

[0732] 实施例57

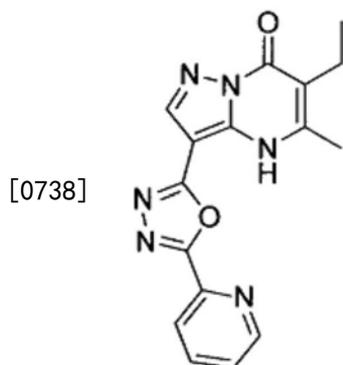
[0733] 步骤1



[0735] 6-乙基-5-甲基-7-氧代-N'-吡啶-2-基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳酰肼

[0736] 向吡啶-2-羧酸(170mg,1.4mmol)于DMF(10mL)中的混合物添加1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(480mg,2.5mmol)和N-羟基苯并三唑(420mg,2.5mmol)。在室温下搅拌混合物1h,之后添加6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳酰肼(300mg,1.3mmol)。在浓缩之前,在40℃下搅拌混合物12h。经制备TLC纯化粗残留物以产生所需产物(85mg,18%产率)。MS m/z:341[M+H⁺]。

[0737] 步骤2

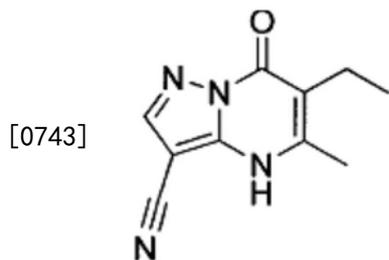


[0739] 6-乙基-5-甲基-3-(5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0740] 向6-乙基-5-甲基-7-氧代-N'-吡啶-2-基-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳酰肼(78mg,0.23mmol)于二氯甲烷:DMF(5mL:5mL)中的溶液添加4-甲苯-1-磺酰氯(130mg,0.69mmol)和三乙胺(70mg,0.69mmol)。在浓缩之前,在室温下搅拌混合物5h。通过HPLC纯化粗残留物以得到所需产物(5mg,6%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 8.81(d,J=5.6Hz,1H),8.39(s,1H),8.24(d,J=7.9Hz,1H),8.08(t,J=9.0Hz,1H),7.64(dd,J=7.4,4.8Hz,1H),2.55(t,J=7.5Hz,2H),2.48(s,3H),1.06(t,J=7.3Hz,3H)。MS m/z:323[M+H⁺]。

[0741] 实施例58

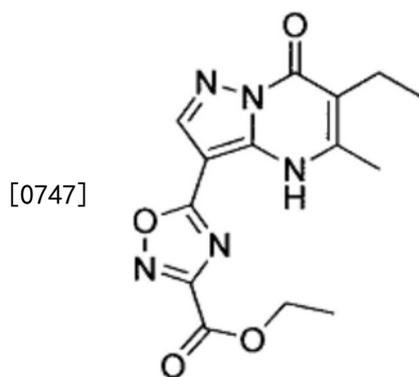
[0742] 步骤1



[0744] 6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈

[0745] 在120℃下搅拌5-氨基-1H-吡唑-4-甲腈(4.0g,37mmol)和2-乙基-3-氧代丁酸乙酯(5.8g,27mmol)于乙酸(40mL)中的混合物3h。浓缩混合物,溶于水中,然后向溶液中添加1N氢氧化钠直至形成沉淀。经过滤收集沉淀并干燥以得到所需产物(5.0g,67%产率)。MS m/z :203[M+H⁺]。

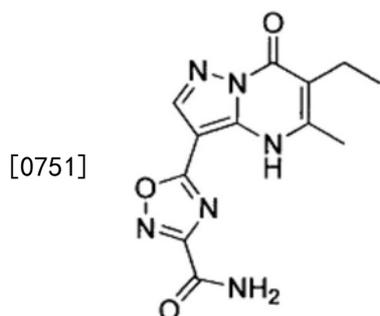
[0746] 步骤2



[0748] 5-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯

[0749] 向6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(0.5g,2.47mmol)和(Z)-2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(0.37g,2.47mmol)于丙酮(50mL)中的混合物添加三乙胺(0.5g,4.94mmol)。在60℃下搅拌混合物16h,然后浓缩。在硅胶(二氯甲烷:甲醇=3:1)上纯化粗产物以得到呈白色固体的所需产物(230mg,30%产率)。MS m/z :318[M+H⁺]。

[0750] 步骤3



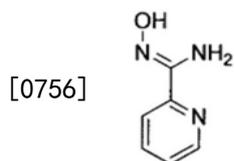
[0752] 5-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酰胺

[0753] 在40℃下搅拌5-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-

1,2,4-噁二唑-3-羧酸酯(60mg,0.19mmol)于氢氧化铵(5mL)中的混合物48h,之后浓缩混合物。在硅胶(二氯甲烷:甲醇=3:1)上纯化粗残留物以得到呈白色固体的所需产物(8mg,14%产率)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD): δ 8.21(s,1H),2.73~2.66(m,2H),2.27(s,3H),1.15(t,J=7.5Hz,3H)。MS m/z:289[M+H⁺]。

[0754] 实施例59

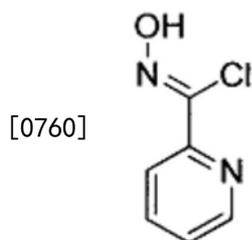
[0755] 步骤1



[0757] (Z)-N'-羟基皮考啉脒

[0758] 向氢氧化铵(840mg,12mmol)于甲醇(50mL)中的溶液添加碳酸氢钠(1.1g,13mmol)和吡啶-2-甲腈(1g,9.6mmol)。加热混合物2h至60℃。然后蒸发溶剂并用水洗涤粗残留物以得到所需产物(1g,77%产率)。MS m/z:138[M+H⁺]。

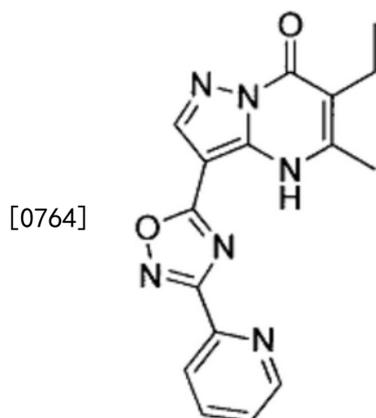
[0759] 步骤2



[0761] (Z)-N-羟基皮考啉亚氨酰氯

[0762] 在0℃下将(Z)-N'-羟基皮考啉脒(170mg,1.24mmol)溶于浓HCl(1mL)和水(5mL)的混合物中。向该溶液中添加溶于水(2mL)中的亚硝酸钠(85mg,1.24mmol)并且在0℃下搅拌混合物1h。用碳酸氢钠饱和溶液调节反应物的pH直至达到pH=3。过滤沉淀并用冰冷水洗涤以得到所需产物(120mg,62%产率)。MS m/z:157[M+H⁺]。

[0763] 步骤3



[0765] 6-乙基-5-甲基-3-(3-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

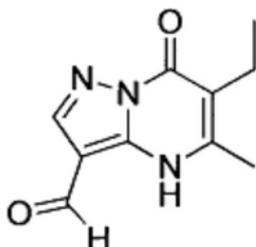
[0766] 向6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(26mg,0.13mmol)和(Z)-N-羟基皮考啉亚氨酰氯(20mg,0.13mmol)于丙酮(5mL)中的混合物添加三

乙胺(2mL)。加热混合物至70℃并搅拌2h。在浓缩至干之前,将反应物冷却至室温。经HPLC纯化粗残留物以得到所需产物(5mg,12%产率)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD):δ 8.48(d,J=4.5Hz,1H),8.23(d,J=8.1Hz,1H),8.17(s,1H),7.96(t,J=8.6Hz,1H),7.48(dd,J=7.1,4.5Hz,1H),2.73(q,J=7.4Hz,2H),2.26(s,3H),1.19(t,J=7.4Hz,3H)。MS m/z:323[M+H⁺]

[0767] 实施例60

[0768] 步骤1

[0769]

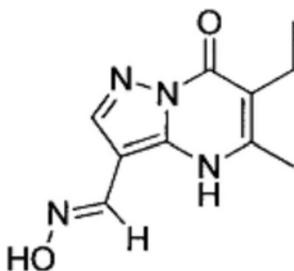


[0770] 6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛

[0771] 向圆底烧瓶添加6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(3.7g,18.3mmol)、水(8mL)和甲酸(8mL)。将该混合物置于惰性气氛下,之后添加雷尼镍(Raney nickel)(1.074g,18.3mmol)。在添加雷尼镍(1.074g,18.3mmol)之前,加热反应物至70℃过夜。再加热溶液4h至70℃,之后冷却至室温并过滤出固体。用水洗涤固体并用DCM萃取滤液。在Na₂SO₄上干燥合并的有机层,过滤并浓缩。在硅胶(乙酸乙酯:甲醇)上纯化粗残留物以得到呈黄色固体的所需化合物(1.125g,30%产率)。MS m/z:206[M+H⁺]

[0772] 步骤2

[0773]

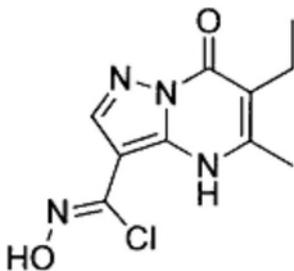


[0774] (E)-6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛肟

[0775] 向小瓶中添加6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛(400mg,1.95mmol)、盐酸羟胺(271mg,3.90mmol)和乙醇。向该溶液中添加1滴浓HCl并且在室温下搅拌反应物过夜。经过滤收集沉淀以得到所需产物(400mg,93%产率)。MS m/z:221[M+H⁺]

[0776] 步骤3

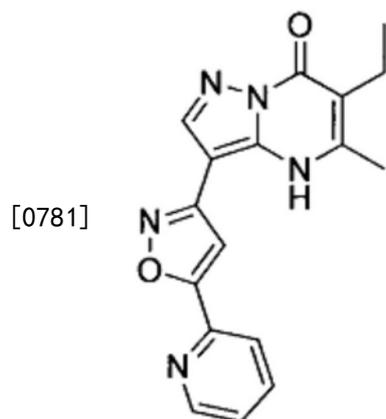
[0777]



[0778] (Z)-6-乙基-N-羟基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲亚氨酰氯

[0779] 向小瓶中添加(E)-6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛肟(140mg,0.63mmol)、二氯乙烷和N-氯琥珀酰亚胺(102mg,0.76mmol)。在室温下搅拌混合物6h,之后加热2h至60℃。然后将溶液冷却至室温并添加DMF。在室温下搅拌反应物过夜,之后用水稀释反应物并用DCM萃取。在Na₂SO₄上干燥合并的有机层,过滤并浓缩成粗产物。这种材料用于后续反应中,无需进一步纯化。MS m/z:255[M+H⁺]。

[0780] 步骤4



[0782] 6-乙基-5-甲基-3-(5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0783] 向圆底烧瓶添加(Z)-6-乙基-N-羟基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲亚氨酰氯(162mg,0.64mmol)、乙酸乙酯(20mL)、K₂CO₃(176mg,1.27mmol)和乙炔吡啶(193μL,1.91mmol)。反应配备回流冷凝器并且加热至回流过夜。将反应物冷却至室温并过滤。收集固体并且经HPLC纯化以得到所需产物(8mg,4%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ 8.80-8.73(m,1H),8.36(s,1H),8.07-7.96(m,2H),7.69(s,1H),7.54(ddd,J=1.4,4.8,7.3Hz,1H),2.56-2.51(m,2H),2.46(s,3H),1.05(t,J=7.3Hz,3H)。MS m/z:322[M+H⁺]。

[0784] LCMS方法A

[0785] 将Agilent 1200HPLC(带有PDA检测器和ELSD检测器)与Agilent 6100MSD质谱仪上,使用ESI作为电离源,使用Xtimate TM-C18 30*2.1mm柱和0.8ml/min流速进行实验。获取时间:2min,波长:UV220,烘箱温度:50℃。溶剂体系是从含0.038%TFA的100%水(溶剂A)和含0.02%TFA的乙腈(溶剂B)开始的梯度,接着梯度在接下来的0.9min达到40%溶剂A和60%溶剂B。这维持0.6min,之后在接下来的0.5min恢复为100%溶剂A和溶剂B。总运行时间2min。

[0786] LCMS方法B

[0787] 在SHIMADZU 20A HPLC(带有PDA检测器)与SHIMADZU 2010EV MSD质谱仪上,使用ESI作为电离源,使用Xtimate TM-C18 30*2.1mm柱和1.2ml/min流速进行实验。溶剂体系是从90%含0.038%TFA的水(溶剂A)和10%含0.02%TFA的乙腈(溶剂B)开始的梯度,接着梯度在接下来的0.9min达到20%溶剂A和80%溶剂B。这维持0.6min,之后在接下来的0.5min恢复为90%溶剂A和10%溶剂B。总运行时间2min。

[0788] LCMS方法C

[0789] 在SHIMADZU 20A HPLC(带有PDA检测器)与SHIMADZU 2010EV MSD质谱仪上,使用

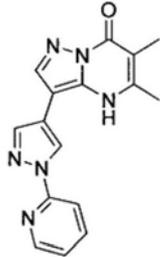
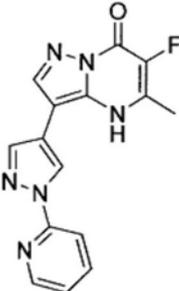
ESI作为电离源,使用Merk RP-18e 2*25mm柱和1.5ml/min流速进行实验。溶剂体系是从95%含0.038%TFA的水(溶剂A)和5%含0.02%TFA的乙腈(溶剂B)开始的梯度,接着梯度在接下来的0.7min达到5%溶剂A和95%溶剂B。这维持0.4min,之后在接下来的0.4min恢复为95%溶剂A和5%溶剂B。总运行时间1.5min。

[0790] LCMS方法D

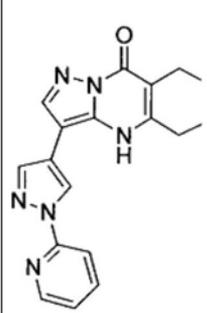
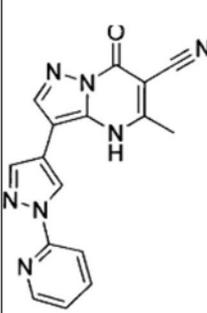
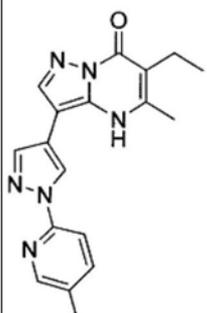
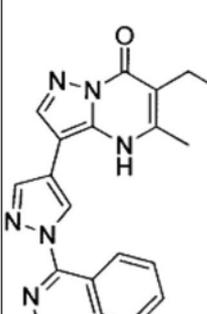
[0791] 在与带有在254nm下监测的UV检测器和在ESI+电离模式下扫描90-1300amu的质谱仪的HPLC Agilent 1200系统连接的Agilent 6140四极LC/MS系统上进行实验。该系统使用Agilent SB C18(1.8um 30x2.1mm)柱,维持在25°C和0.4ml/min流速下。前0.3min初始溶剂体系为95%含0.05%TFA的水(溶剂A)和5%含0.05%TFA的乙腈(溶剂B),接着梯度在接下来的6.5min达到5%溶剂A和95%溶剂B。这维持1.5min,之后在接下来的0.1min恢复为95%溶剂A和5%溶剂B。总运行时间10min。

[0792] 表1

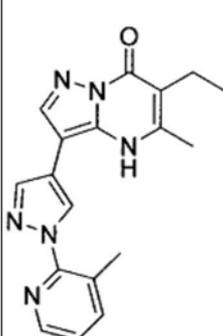
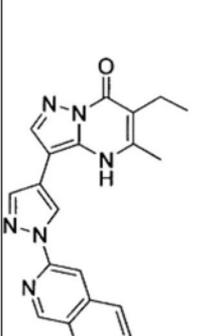
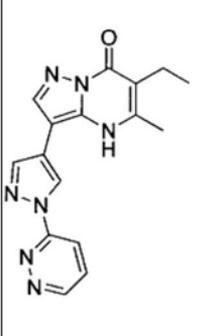
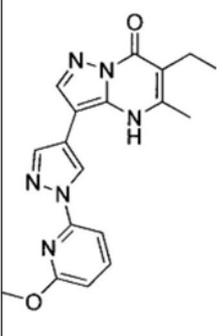
[0793]

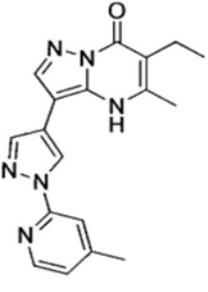
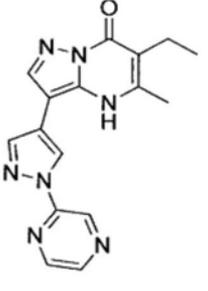
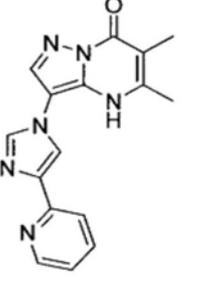
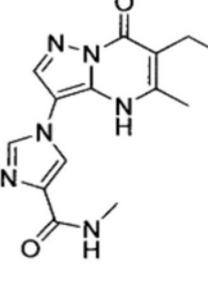
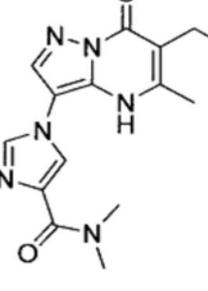
实例	结构	名称	合成方法	LCMS (ESI) m/z	NMR
61		5,6-二甲基-3-[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-酮		307	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.49 (s, 1H), 9.18 - 9.06 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.60 - 8.47 (ddd, <i>J</i> = 4.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 2H), 8.08 - 7.92 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (s,
62		6-氟-5-甲基-3-[1-(2-吡啶基)吡唑-4-基]-4H-吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-酮		311	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.83 (s, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.52 (ddd, <i>J</i> = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> =

[0794]

63		5,6-二乙基-3-[1-(2-吡啶基)咪唑-4-基]-4H-咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	335	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.39 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.52 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
64		5-甲基-7-氧代-3-[1-(2-吡啶基)咪唑-4-基]-4H-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈	318	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.81, (s, 1H), 9.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 7.37 (ddd, J = 7.2, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)
65		6-乙基-5-甲基-3-[1-(5-甲基-2-吡啶基)咪唑-4-基]-4H-咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮	335	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.49 - 11.40 (s, 1H), 9.09 - 9.03 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 2.51 - 2.49 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H),
66		6-乙基-3-(1-(异喹啉-1-基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基咪唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	371	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.52 (m, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.97 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.79 -

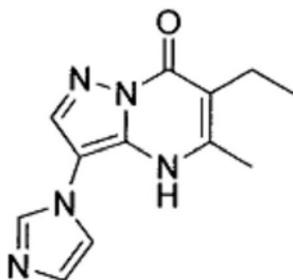
[0795]

67		6-乙基-5-甲基-3-(1-(3-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	A	335	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.38 (br. s., 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 4.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H),
68		6-乙基-3-(1-(异喹啉-3-基)-1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	A	371	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.72 - 11.23 (bs, 1 H), 9.39 - 9.28 (m, 1 H), 9.20 - 9.01 (m, 1 H), 8.39 - 8.31 (m, 1 H), 8.28 - 8.22 (m, 1 H), 8.21 - 8.13 (m, 2 H), 8.12 - 8.03 (m, 1 H), 7.85 - 7.73 (m, 1 H), 7.67 - 7.54 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H),
69		6-乙基-5-甲基-3-(1-(咪嗪-3-基)-1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	A	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.45 (bs, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.20 (dd, J = 1.5, 4.7 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.28 - 8.20 (m, 2 H), 7.90 (dd, J = 4.5, 8.8 Hz, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.03 (t, J =
70		6-乙基-3-(1-(6-甲氧基咪唑-2-基)-1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	A	351	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.53 (bs, 1 H), 8.90 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 8.17 - 8.04 (m, 1 H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.50 (m, 2 H),

71		6-乙基-5-甲基-3-(1-(4-甲基咪唑-2-基)-1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	A	335	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.45 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.41 (2 s, 6 H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3	
72		6-乙基-5-甲基-3-(1-(咪唑-2-基)-1H-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	A	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.50 (m, 1 H), 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.69 - 8.50 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).	
[0796]	73		5,6-二甲基-3-(4-(咪唑-2-基)-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	D	307	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6 Hz, 3H), 7.85 (d, J = 22.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
74		1-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N-甲基-1H-咪唑-4-羧酰胺	D	301	¹ H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.11 (m, 3H).	
75		1-(6-乙基-5-甲基-7-氧代-4,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N,N-二甲基-1H-咪唑-4-羧酰胺	D	315	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.03 (s, 1H), 8.14-7.78 (m, 3H), 3.25 (s, 6H), 7.31-7.26 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.11 (s, J = 7.2 Hz, 3H).	

[0797] 实施例76

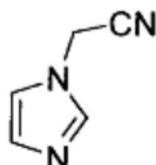
[0798]



[0799] 6-乙基-3-(1H-咪唑-1-基)-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

[0800] 步骤1:

[0801]

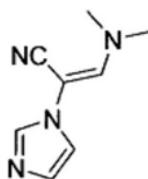


[0802] 2-(1H-咪唑-1-基)乙腈

[0803] 向1H-咪唑 (5g, 73.5mmol) 于THF中的溶液添加氢化钠 (1.8g, 45mmol) 并且在室温下搅拌0.5h,之后再添加溴-乙腈 (8.8g, 73.9mmol) 并且在室温下搅拌2h。通过添加水 (50mL) 和饱和氯化铵 (50mL) 溶液猝灭反应并用乙酸乙酯 (100mLx3) 萃取混合物。在无水硫酸镁上干燥合并的有机层,过滤并浓缩。在硅胶上 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 纯化粗残留物以得到呈黄色油的2-(1H-咪唑-1-基)乙腈 (4.6g, 59%)。LRMS m/z : 108 $[M+H]^+$ 。

[0804] 步骤2:

[0805]

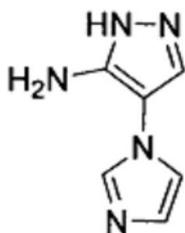


[0806] (E)-3-(二甲氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)丙烯腈

[0807] 在微波反应器中加热2-(1H-咪唑-1-基)乙腈 (200mg, 1.87mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺二乙基缩醛 (550mg, 3.7mmol) 的混合物15min至90°C。将反应物冷却至室温并且通过硅胶过滤粗混合物,用乙酸乙酯洗脱 (30mL)。蒸发溶剂并蒸馏产物以得到(E)-3-(二甲氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)丙烯腈 (150mg, 49.5%)。

[0808] 步骤3:

[0809]

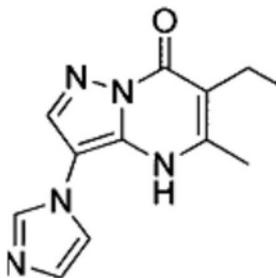


[0810] 4-(1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-5-胺

[0811] 在室温下向(E)-3-(二甲氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)丙烯腈 (100mg, 0.6mmol) 于乙醇 (20mL) 中的溶液添加水合肼 (0.66mmol)。将反应混合物冷却至0°C并且通过添加HCl将pH调节到4-5。在冷却至室温并浓缩之前使混合物回流2h。在硅胶上 (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化粗残留物以得到4-(1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-5-胺 (50mg, 54.4%)。

[0812] 步骤4:

[0813]

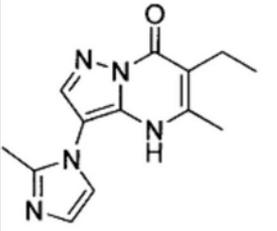
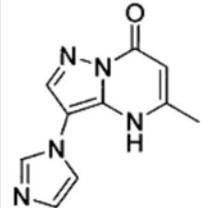
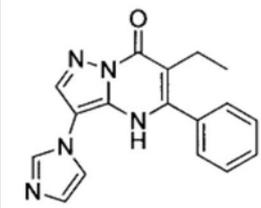
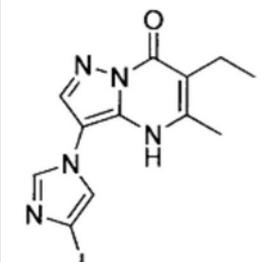


[0814] 6-乙基-3-(1H-咪唑-1-基)-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮

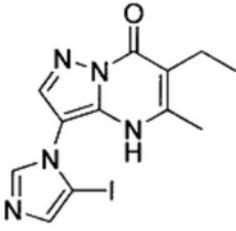
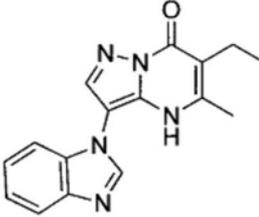
[0815] 在室温下向4-(1H-咪唑-1-基)-1H-吡啶-5-胺(50mg,0.34mmol)于乙酸(10mL)中的溶液添加2-乙基-3-氧代丁酸乙酯(54mg,0.34mmol),之后加热溶液2h至回流。将反应物冷却至室温并浓缩。用甲醇(5mL)洗涤粗残留物以得到6-乙基-3-(1H-咪唑-1-基)-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮(10mg,12%)。¹H NMR(300MHz,CD₃OD): δ 8.25(s,1H),8.12(s,1H),7.50(s,1H),7.34(s,1H),2.67(q,J=7.8Hz,2H),2.45(s,3H),2.17(t,J=7.5Hz,3H)。LRMS m/z:244[M+H⁺]。

[0816] 使用类似于实施例76中描述的程序,制备以下化合物。

[0817]	实施例	结构	名称	LCMS (ESI) m/z	NMR

77		6-乙基-5-甲基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	258	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 2.54 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
78		3-(1H-咪唑-1-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	216	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.80 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).
79		6-乙基-3-(1H-咪唑-1-基)-5-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	306	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.80 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.51 (d, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.22 (d, 2H), 0.98 (s, 3H).
80		6-乙基-3-(4-碘-1H-咪唑-1-基)-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	370	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.10 (br. s., 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.37 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 1.37 Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.17 - 2.36 (m, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.21, 3H).

[0818]

81		6-乙基-3-(5-1H-咪唑-1-基)-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	370	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.00 - 12.33 (m, 1H), 7.93 (br. s., 2H), 7.17 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.32 Hz, 3H).
82		3-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-乙基-5-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮	294	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.82 (m, 1H), 7.15 - 7.34 (m, 3H), 2.50 (M+1), 2.27 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

[0820] 实施例83

[0821] 试验化合物对KDM5A去甲基化酶活性的抑制效果的评估

[0822] KDM5A去甲基化酶测定(质谱(MassSpec)测定-A)

[0823] 从Sf9昆虫细胞纯化全长重组Flag标记的KDM5A蛋白。去甲基化反应缓冲液含50mM TrisCl pH 7.4、0.01% Triton X-100、0.025mg/mL BSA、1mM抗坏血酸盐(产品目录号A4034, Sigma Aldrich)、2mM TCEP(产品目录号D9779, Sigma Aldrich)、2.0μM α-酮戊二酸盐(#K2010, Sigma Aldrich)和50μM Fe₂(NH₄)₂(SO₄)₂(产品目录号F1543, Sigma Aldrich)。在25μL去甲基化反应体系中, 20nM重组KDM5A在上述缓冲液中用化合物温育10min, 然后添加2.0α-酮戊二酸盐(#K2010, Sigma Aldrich)、4.0μM生物素化H3K9me1肽(1-21个氨基酸)和Fe₂(NH₄)₂(SO₄)₂以引发反应。(所有试剂浓度均为最终试剂浓度。)反应物在室温下温育30min, 然后通过添加等体积的1%甲酸猝灭。终止后, 板密封并且于-80℃下冷冻以供分析。

[0824] KDM5A去甲基化酶测定(TR-FRET测定-B)

[0825] 从Sf9昆虫细胞纯化全长重组Flag标记的KDM5A蛋白。去甲基化反应缓冲液含50mM TrisCl pH 7.4、0.01% Triton X-100、0.025mg/mL BSA、1mM抗坏血酸盐、2mM TCEP、3.0μM α-酮戊二酸盐和50μM Fe₂(NH₄)₂(SO₄)₂。在10μL去甲基化反应体系中, 2nM重组KDM5A于384孔Proxi板(Perkin Elmer Corp.)中在上述缓冲液(V_t 5uL)中用化合物温育15min, 然后添加0.1μM生物素化H3K9me1肽(1-21个氨基酸, New England Peptide, V_t 5uL)以引发反应(V_t 10uL)。(所有蛋白质/试剂浓度均为最终浓度。)

[0826] 反应物在室温下温育25min, 然后通过添加5uL的检测试剂(与上面的一样, 添加了0.3mM EDTA、150mM NaCl、150nM SA-SurelightAPC和1.5nM Eu(W1024)-K3K4Me1/2抗体(TR-FRET试剂Perkin-Elmer两者)的缓冲液)猝灭。温育1h后, 在装备有激光源和适当滤波器的Perkin-Elmer Envision上读取测定值。使用标准剂量反应方程式和相对于Max(无抑

制) 和Min (无酶或酶猝灭) 对照计算IC₅₀。

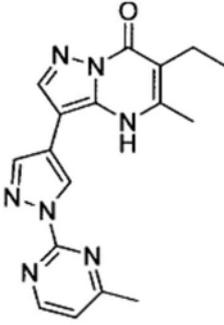
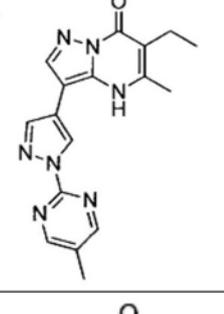
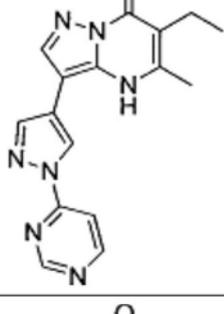
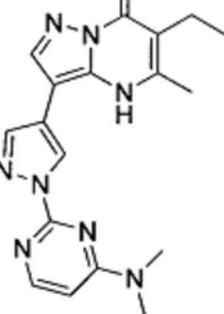
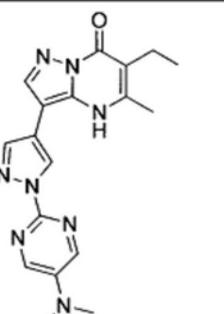
[0827] KDM5A去甲基化酶测定 (TR-FRET测定-C)

[0828] 从Sf9昆虫细胞纯化全长重组Flag标记的KDM5A蛋白。去甲基化反应缓冲液含50mM HEPES pH 7.0、0.01% Triton X-100、0.5mM抗坏血酸盐、2mM DTT、1μMα-酮戊二酸盐和100μM Fe₂(NH₄)₂(SO₄)₂。在10μL去甲基化反应体系中,将2nM重组KDM5A添加到384孔Proxi板 (Perkin Elmer Corp.) 中的上述缓冲液 (V_t 5uL) 中,然后添加0.1μM生物素化H3K9me1肽 (1-21个氨基酸,New England Peptide,V_t 5uL) 以引发反应 (V_t 10uL)。(所有蛋白质/试剂浓度均为最终浓度。)在室温下温育反应物30min,然后通过添加5uL终止缓冲液 (3mM EDTA、50mM TrisCl pH 7.5、0.01% Triton X-100、0.01mg/mL BSA) 猝灭,接着添加5uL的检测试剂 (与上面的一样,无EDTA,但添加了200nM SA-XL665 (CisBio) 和2nM Eu (W1024) -抗-H3K4Me1-2抗体 (PerkinElmer) 的缓冲液)。温育30min后,在装备有适当滤波器的Perkin-Elmer Envision上读取测定值。使用标准剂量反应方程式和相对于Max (无抑制) 和Min (无酶或酶猝灭) 对照计算IC₅₀。

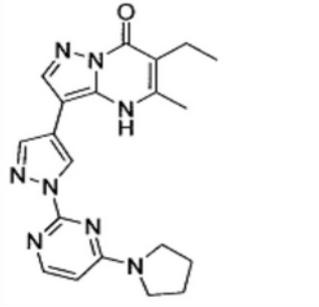
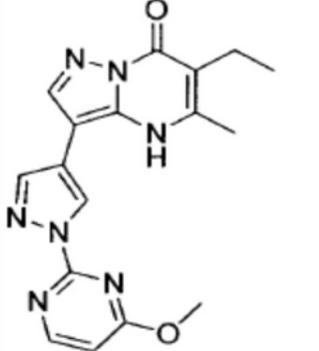
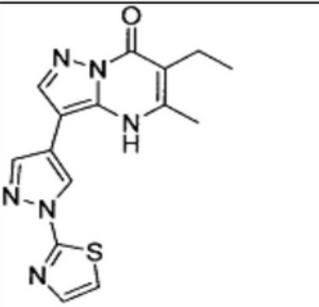
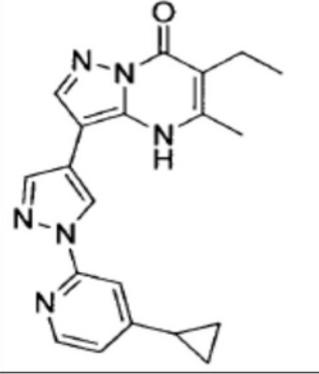
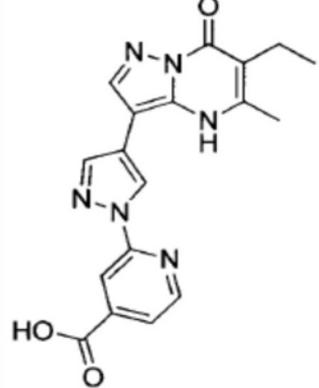
[0829] 下表中提供了来自于实施例83的各种化合物的数据 (按μM计)。

			A	B	C
[0830]	实施例	结构	KDM5A MS (IC₅₀)	KDM5A HTRF (IC₅₀)	KDM5A HTRF (IC₅₀)

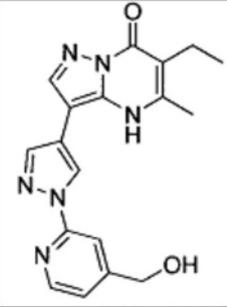
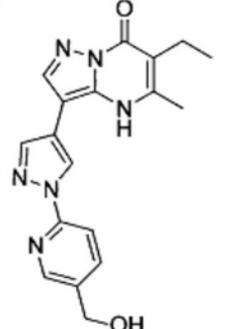
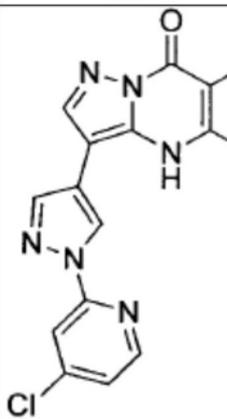
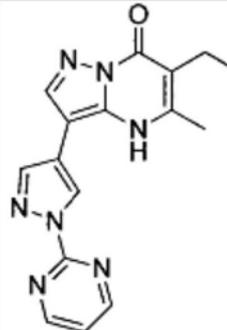
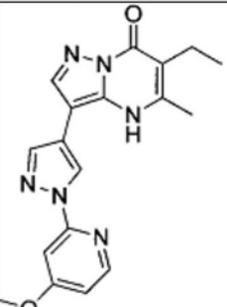
[0831]

1		0.0263		
2			0.0161	
3			0.158	
4			0.047	
5			0.0603	

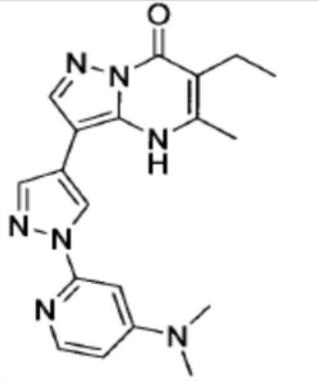
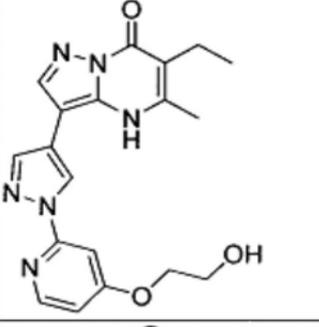
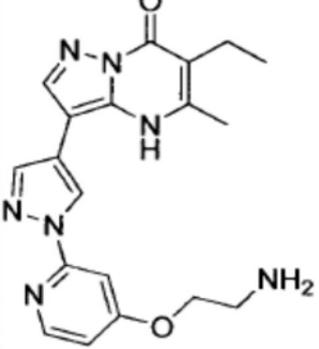
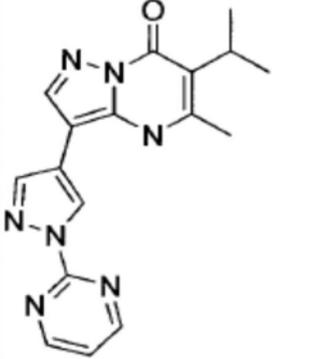
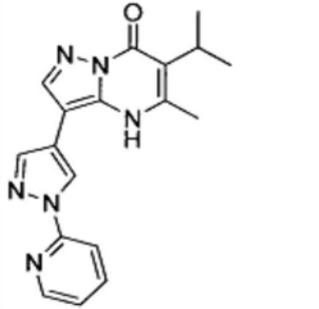
[0832]

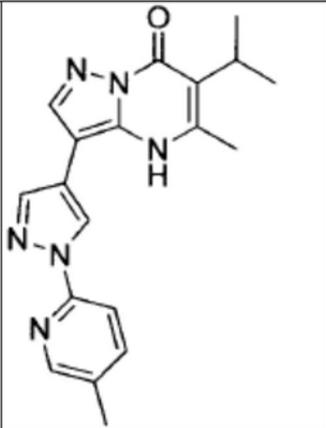
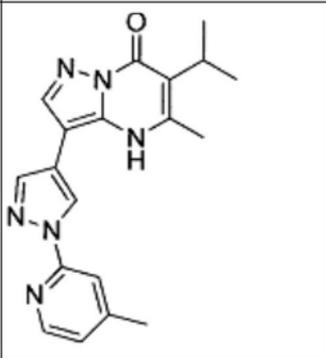
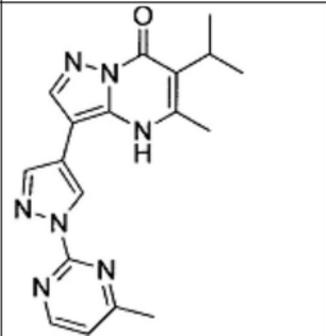
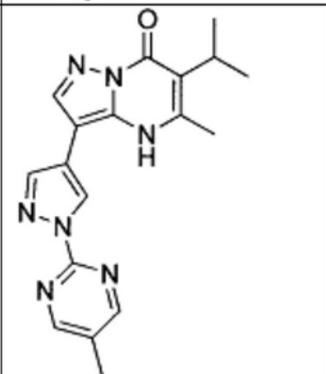
6			0.0529	
7			0.0086	
8			0.136	
9			0.0166	
10			0.201	

[0833]

11			0.0023	
12			0.0313	
13			0.0661	
14			0.0165	
15			0.0661	

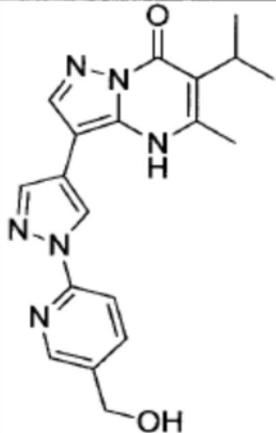
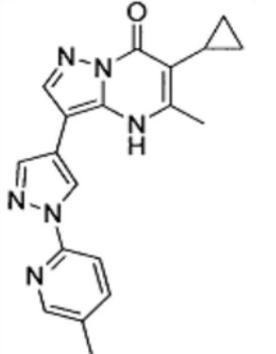
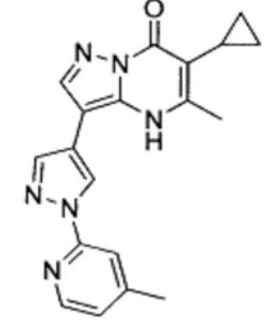
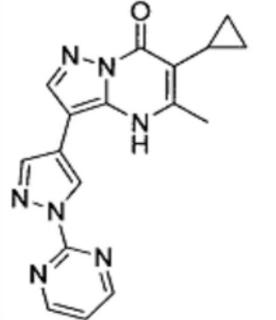
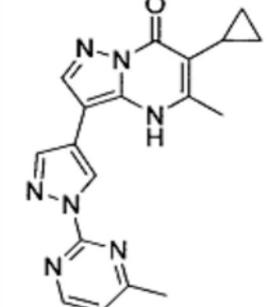
[0834]

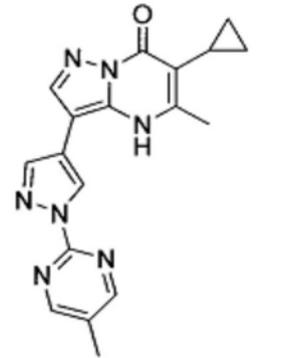
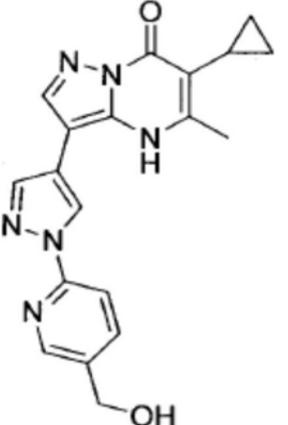
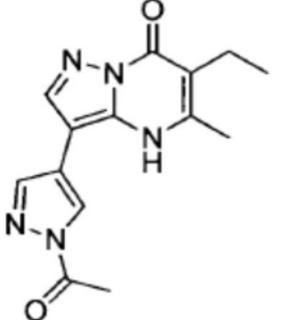
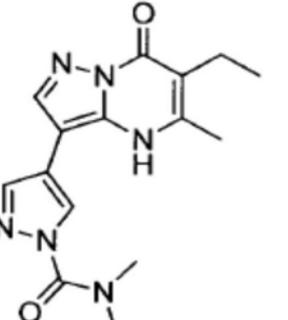
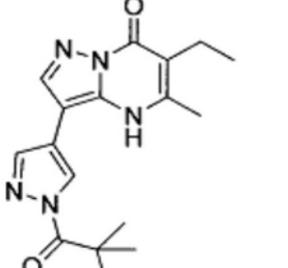
16			0.0406	
17			0.0141	
18			0.0098	
19			0.0057	
20			0.0083	

21			0.0091	
22			0.0236	
23			0.0543	
24			0.0166	

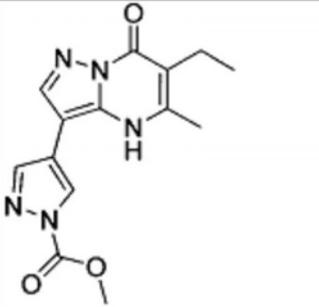
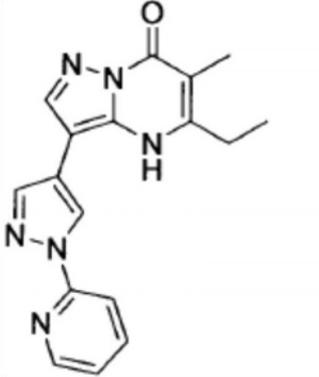
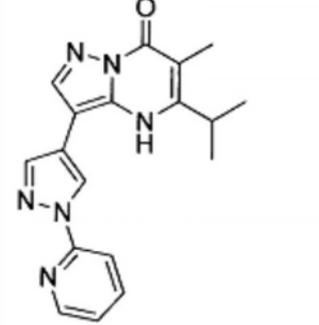
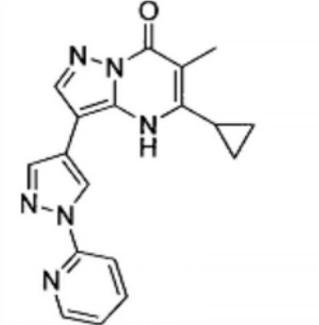
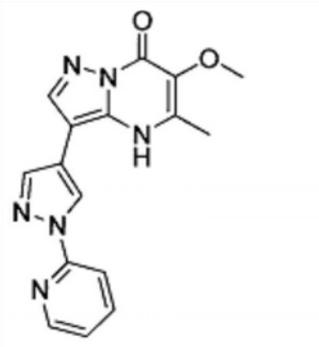
[0835]

[0836]

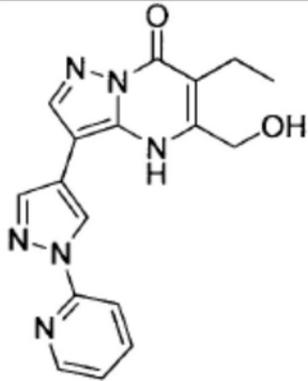
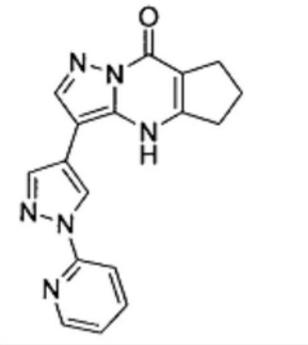
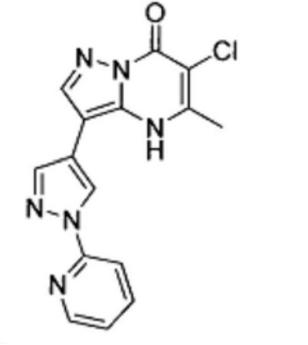
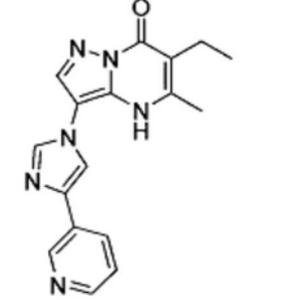
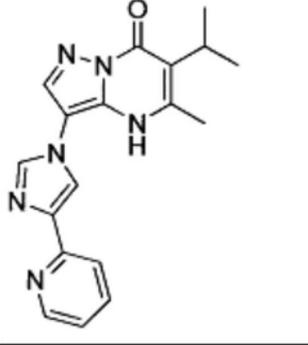
25			0.0066	
27			0.0332	
28			0.0134	
29			0.0185	
30			0.0048	

31			0.0487		
32			0.0079		
[0837]	33			0.196	
34			4.18		
35			0.543		

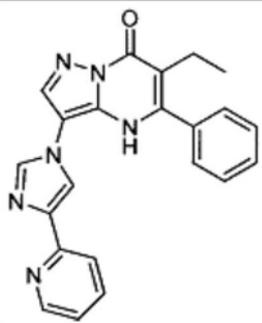
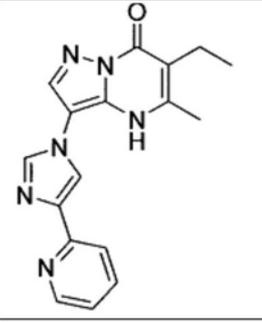
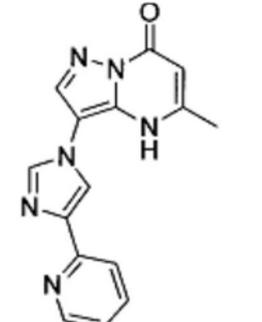
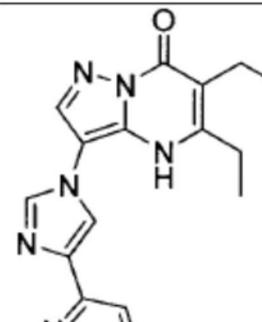
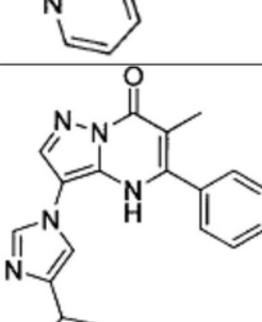
[0838]

36			1.0	
37			0.0335	
38			1.0	
39			0.624	
40			0.101	

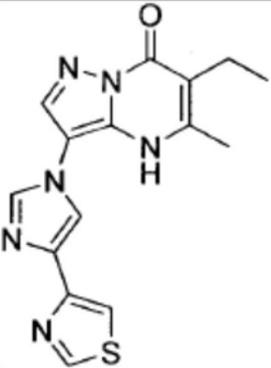
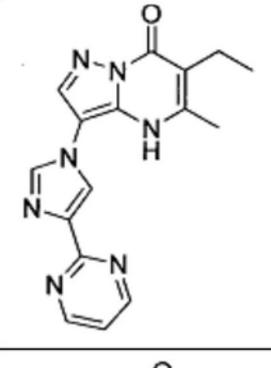
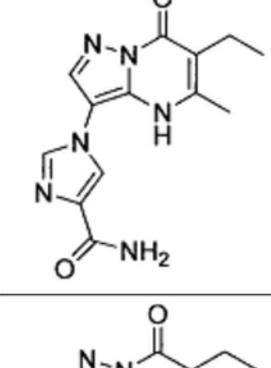
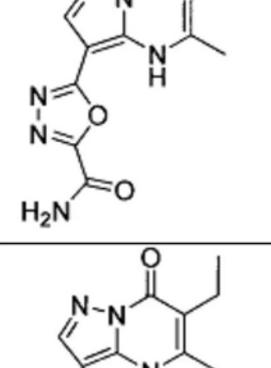
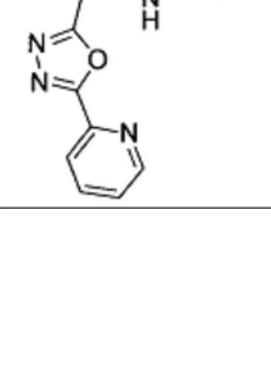
[0839]

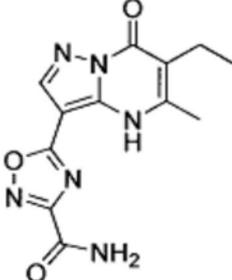
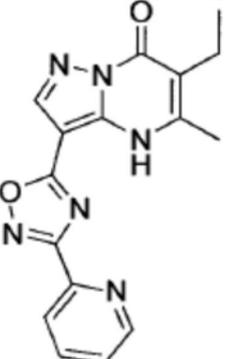
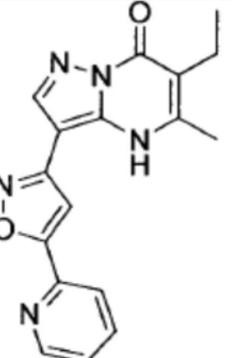
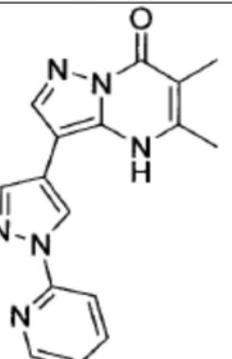
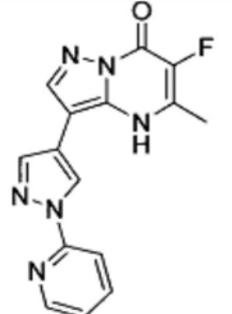
41			0.0041	
42				0.0322
43			0.0605	
45		6.32		
46				0.0234

[0840]

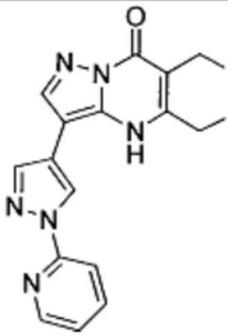
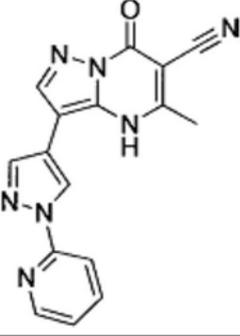
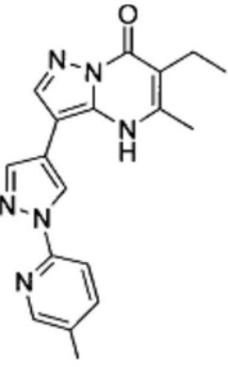
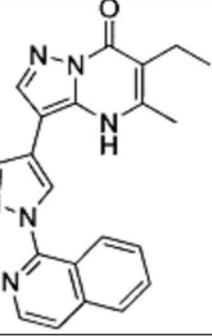
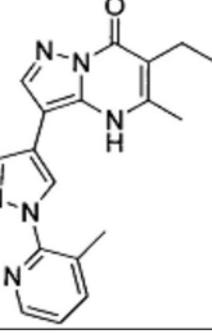
47		0.574		
48		0.0705		
49		0.0437		
51		0.0708		
52		0.47		

[0841]

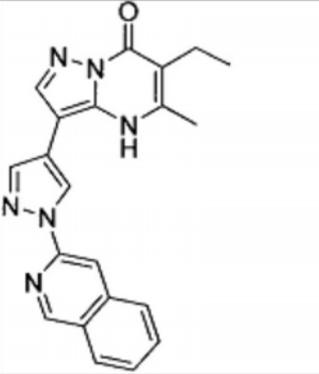
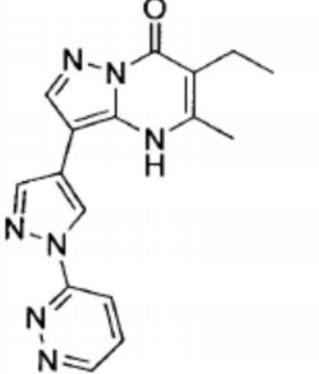
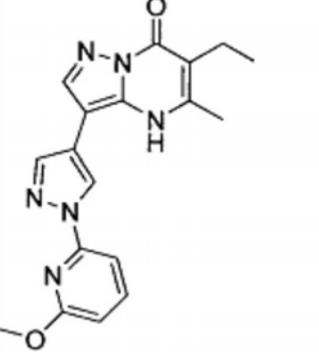
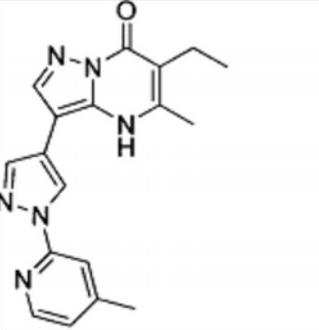
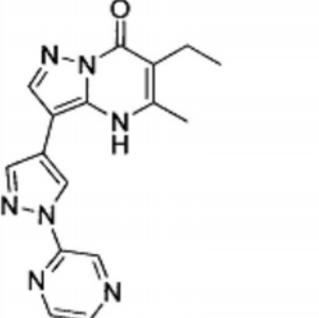
53		0.453		
54		0.538		
55		0.0945		
56		0.276		
57		0.268		

58		0.332		
59		0.518		
[0842] 60		4.0		
61		0.0661		
62		0.212		

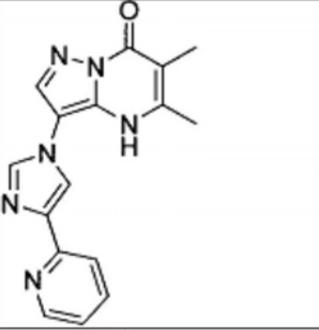
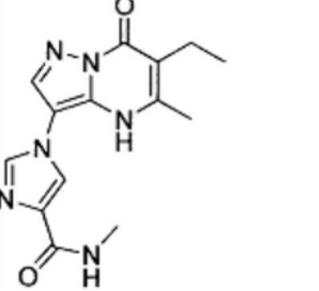
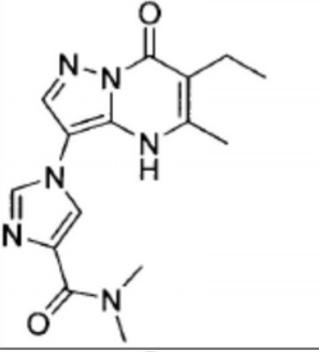
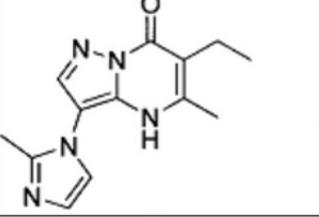
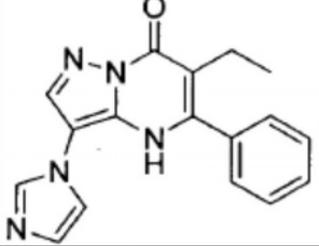
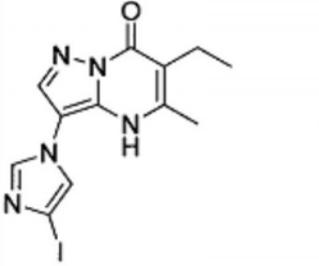
[0843]

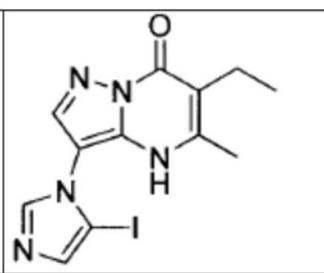
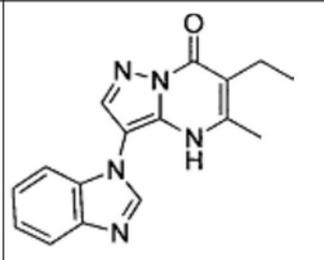
63			0.169	
64			0.83	
65			0.0051	
66		0.861		
67		0.363		

[0844]

68		0.0369		
69		0.233		
70		3.73		
71		0.0263		
72		0.076		

[0845]

73		0.0537		
74		0.996		
75		0.178		
77		3.38		
79		43.2		
80		29.4		

81		3.05		
82		80.0		

[0847] 虽然已经描述了许多实施方案,但可以改变这些实施例以提供利用本文描述的化合物和方法的其它实施方案。因此,本发明的范围要受所附权利要求而非举例表示的具体实施方案限制。