

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780020136.7

[51] Int. Cl.

C07D 237/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 5 日

[11] 公开号 CN 101501006A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)

[22] 申请日 2007.5.25

[21] 申请号 200780020136.7

[30] 优先权

[32] 2006.5.31 [33] GB [31] 0610680.1

[86] 国际申请 PCT/GB2007/050295 2007.5.25

[87] 国际公布 WO2007/138351 英 2007.12.6

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.1

[71] 申请人 P. 安杰莱蒂分子生物学研究所

地址 意大利波梅齐亚

[72] 发明人 P·琼斯 O·金策尔

G·佩斯卡托尔 L·劳格尔布菲

C·舒尔茨-费德姆勒希特

F·菲里诺

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 黄可峻

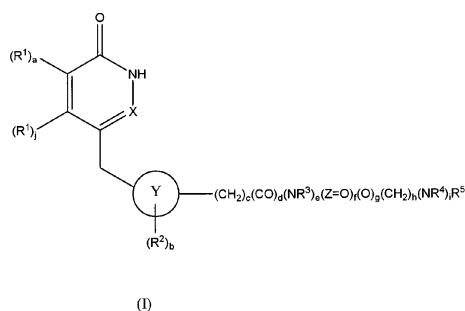
权利要求书 8 页 说明书 100 页

[54] 发明名称

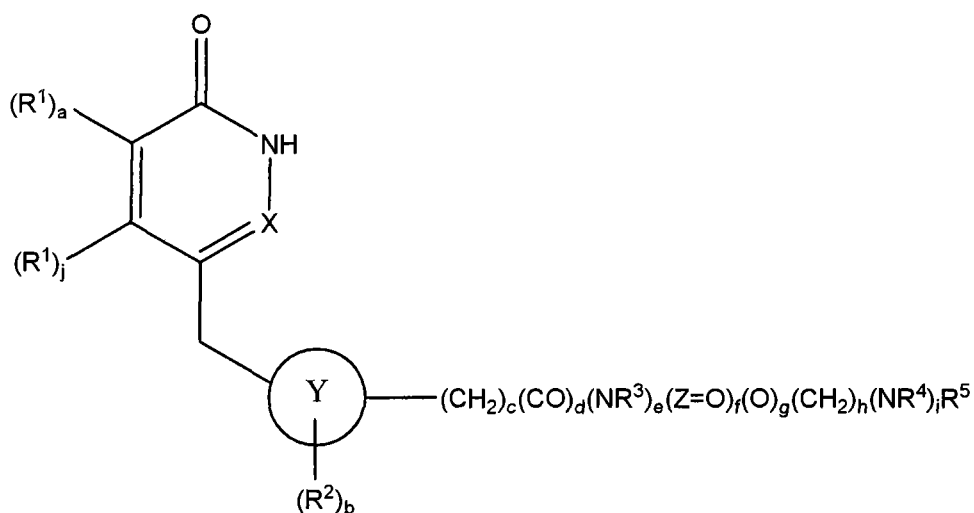
作为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂的
吡啶酮和哒嗪酮衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式 I 的化合物, 和其可药用盐或互变异构体, 其是聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的抑制剂, 由此可用于治疗癌症、炎性的疾病、再灌注损伤、局部缺血性病症、中风、肾衰竭、心血管疾病、非心血管疾病的血管疾病、糖尿病、神经变性疾病、逆转录病毒感染、视网膜损伤、皮肤衰老和 UV 引起的皮肤损伤, 和作为癌症治疗的化学或放射致敏剂。



1. 式 I 化合物或其可药用盐或互变异构体用于制备药物的用途, 该药物用于治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症:



其中:

- a 是 0 或 1;
- b 是 0、1、2 或 3;
- c 是 0、1、2、3、4、5 或 6;
- d 是 0 或 1;
- e 是 0 或 1;
- f 是 0 或 1;
- g 是 0 或 1;
- h 是 0、1、2、3、4、5 或 6;
- i 是 0 或 1;
- j 是 0 或 1;
- X 是 N 或 CH;

Y 是 C₆₋₁₀ 芳基、含有 1、2、3 或 4 个杂原子的 5 元不饱和杂环, 杂原子独立地选自 O、N 和 S, 但不超过一个是 O 或 S, 或是含有 1、2、3 或 4 个氮原子的 6 元不饱和杂环;

Z 是 C 或 SO;

每个 R^1 独立地是 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素或氰基;

每个 R^2 独立地是羟基、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 NR^aR^b ;

R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^5 是氢, 羟基, 氰基, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{2-10} 烯基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, 羧基, 硝基或是下列的环: C_{6-10} 芳基; C_{6-10} 芳基羰基; C_{3-10} 环烷基; 含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环; 含有一个、两个或三个 N 原子和零个或一个 O 原子的 5 或 6 元饱和或部分饱和的杂环; 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环, 其中不超过一个杂原子是 O 或 S; 含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环; 或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-15 元不饱和、部分饱和或饱和杂环; 任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ 的基团取代;

每个 A 独立地是直接键, O, $C=O$, $(C=O)NR^7$, $NR^7(C=O)$, $(C=O)O$, $O(C=O)$, $(C=S)NR^7$, NR^7 或 $S(O)_r$;

每个 q 独立地是 0、1、2、3 或 4;

r 是 0、1 或 2;

每个 R^6 独立地是羟基, 氧代, 氰基, 卤素, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{2-10} 烯基, 卤代 C_{1-6} 烷基, NR^aR^b 或是下列的环: C_{3-10} 环烷基; C_{6-10} 芳基; C_{6-10} 芳氧基; 含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环; 或含有一个、两个或三个独立地选自 N、O 和 S 的原子的 5、6 或 7 元饱和或部分饱和的杂环; 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环, 其中不超过一个杂原子是 O 或 S; 含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环; 或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-10 元不饱和或部分饱和的杂环; 任何环任选被一个或多个独立地选自 R^8 的基团取代;

R^7 是氢或 R^6 ;

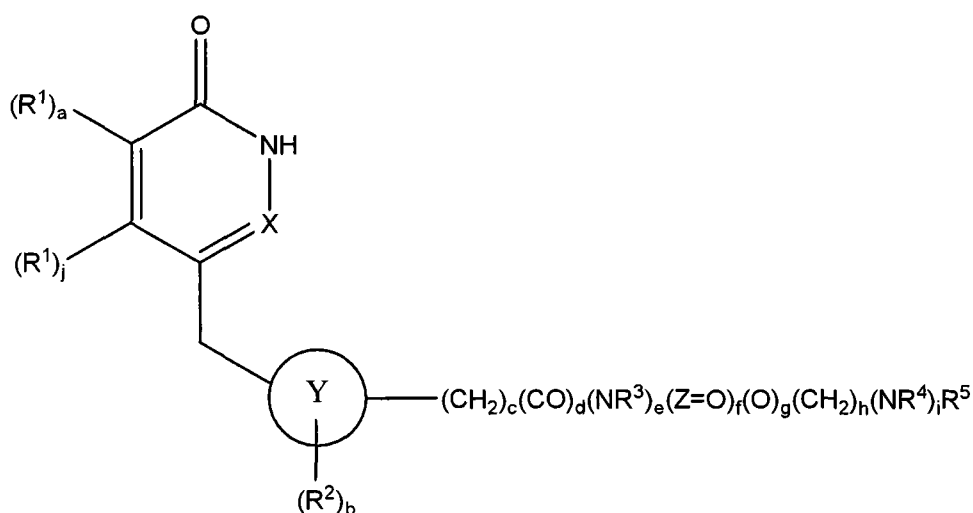
每个 R^8 独立地是羟基, 氧代, 氰基, 卤素, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-10} 烯基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, $-O(C=O)C_{1-6}$ 烷

基, $-(C=O)OC_{1-6}$ 烷基, NR^aR^b 或是下列的环: C_{3-10} 环烷基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧羰基, C_{6-10} 芳基, 包含 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环, 其中不超过一个杂原子是 O 或 S, 或包含 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环; 任何环任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基的基团取代;

R^9 和 R^{10} 中的每一个独立地是氢, 卤素, C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;

R^a 和 R^b 中的每一个独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-10} 环烷基, C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 芳基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基。

2. 式 I 的化合物:



(I)

其中:

a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 所定义;

条件是:

(a) 当 $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$ 表示 O 连接基、 R^2 是氟、X 是 N 且 Y 是苯基时, 则 R^5 不是选自下列的任选取代的环: C_{6-10} 芳基, 5 元杂芳环, 6 元杂芳环或 7-15 元不饱和或部分饱和的杂环;

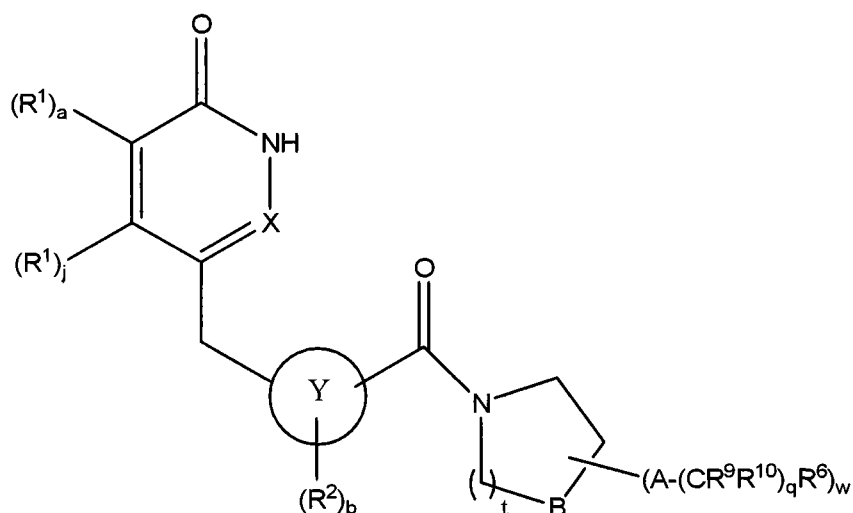
(b) 当 X 是 N 且 Y 是苯基、萘基或含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 9 或 10 元不饱和或部分饱和杂环时, 则 R^5 不是 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰

基或任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 苯基, 萘基, 吡啶基, 吡啶 N-氧化物, 吡咯, 吡咯 N-氧化物, 喹啉, 喹啉 N-氧化物, 嘧啶基, 吡嗪基或吡咯基; 和

(c) 当 $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$ 表示 CO 连接基、X 是 N 且 Y 是苯基时, 则 R^5 不是任选取代的苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基;

或其可药用盐或互变异构体。

3. 具有式 II 的权利要求 2 的化合物:



(II)

其中:

a、b、j、q、A、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^9 和 R^{10} 如权利要求 1 所定义;

t 是 0、1、2 或 3;

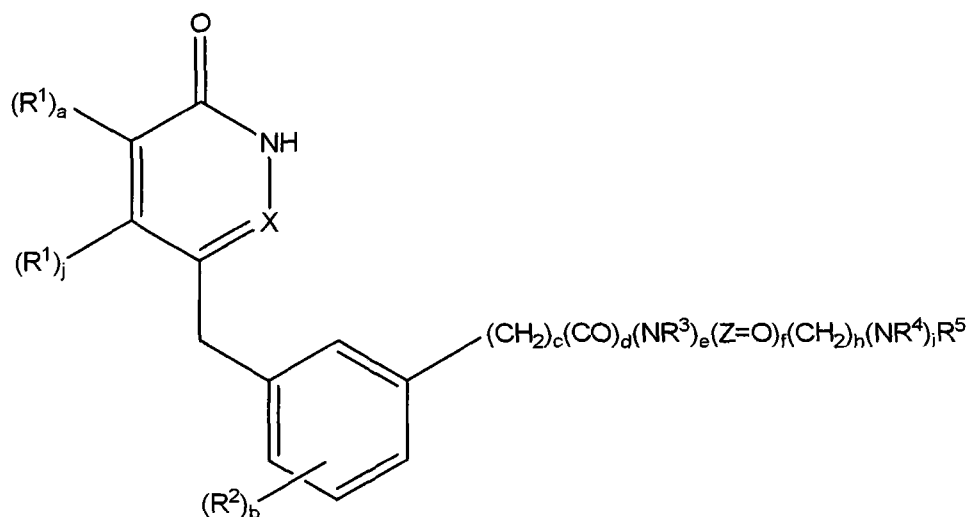
当 t 是 0 时, B 是 CH_2 ;

当 t 是 1、2 或 3 时, B 是 CH_2 、NH 或 O;

w 是 0、1、2 或 3;

或其可药用盐或互变异构体。

4. 具有式(IV)的权利要求 2 的化合物:



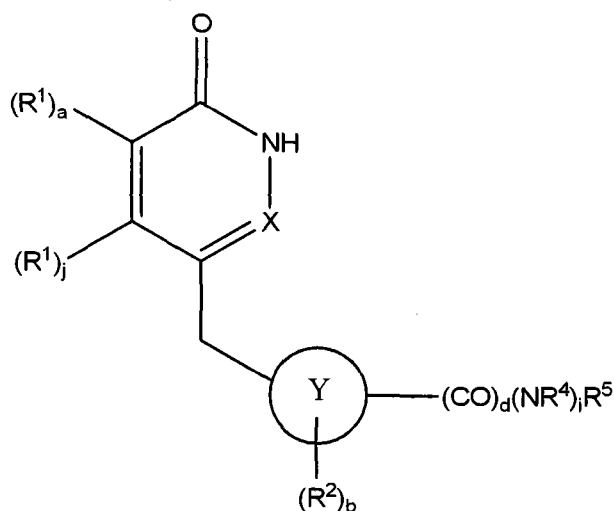
(IV)

其中：

a、b、c、d、e、f、h、i、j、X、Y、Z、R¹、R²、R³和R⁴如权利要求1所定义；

R⁵是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零个或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶的基团取代；或其可药用盐或互变异构体。

5. 具有式V的权利要求2的化合物：



(V)

其中：

a、b、d、i、j、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如权利要求1所定义；

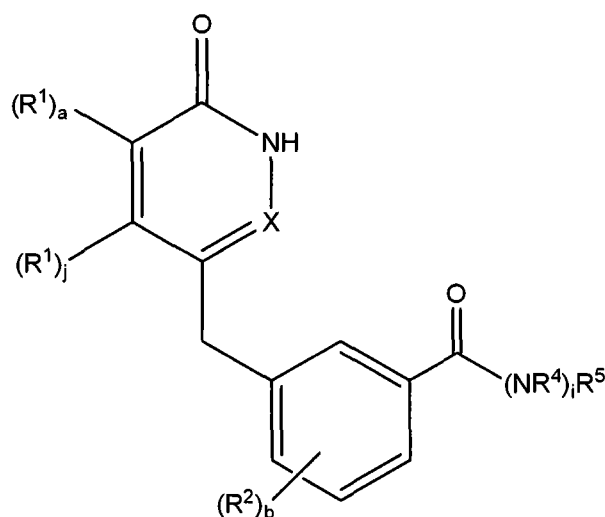
条件是：

(a)当X是N时，则 R^5 不是 C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，卤代 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基羰基或任选取代的 C_{3-10} 环烷基，苯基，萘基，吡啶基，吡啶N-氧化物，吡咯，吡咯N-氧化物，喹啉，喹啉N-氧化物，嘧啶基，吡嗪基或吡咯基；和

(b)当d是1、i是0且X是N时，则 R^5 不是任选取代的苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基；

或其可药用盐或互变异构体。

6. 具有式VII的权利要求2的化合物：



(VII)

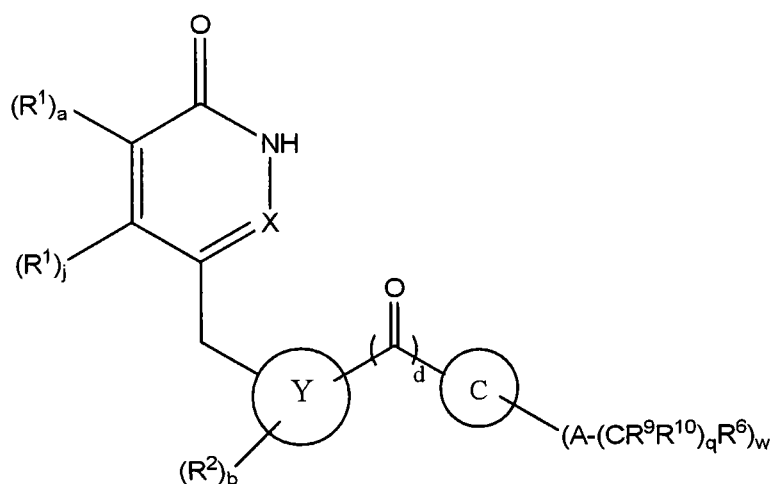
其中：

a、b、j、i、X、 R^1 、 R^2 和 R^4 如权利要求1所定义；

R^5 是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零个或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ 的基团取代；

或其可药用盐或互变异构体。

7. 具有式VIII的权利要求2的化合物：



(VIII)

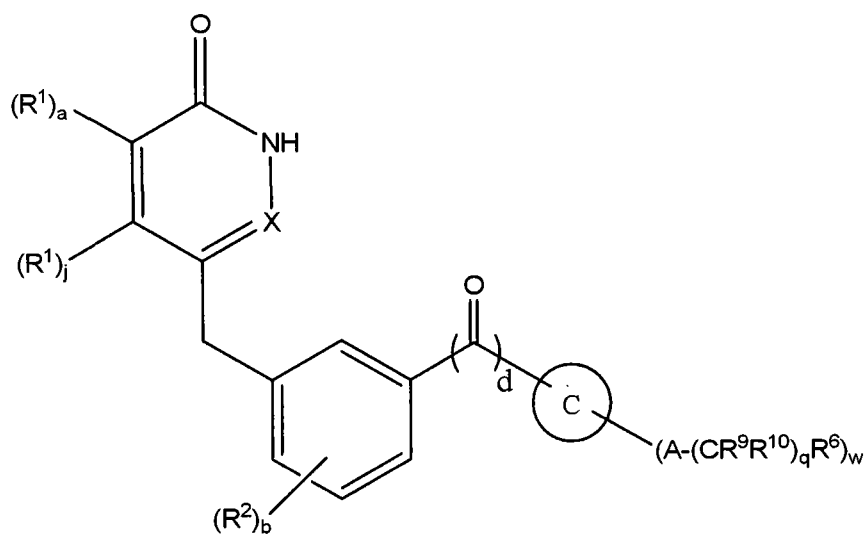
其中：

a、b、d、Y、 R^1 和 R^2 如权利要求1所定义；

C是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零个或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；

或其可药用盐或互变异构体。

8. 具有式 IX 的权利要求2的化合物：



(IX)

其中：

a、b、d、q、j、A、R¹、R²、R⁶、R⁹和R¹⁰如权利要求1所定义；

C是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零个或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；

或其可药用盐或互变异构体。

9. 权利要求2至8的任一项的化合物，其中X是N。

10. 权利要求2至9的任一项的化合物，其中R²是氟。

11. 药物组合物，其包含权利要求2至10的任一项的化合物或其可药用盐或互变异构体与可药用载体。

12. 权利要求2至10的任一项的化合物或其可药用盐或互变异构体和抗癌药剂，用于同时、分别或顺序给药。

11. 用于治疗的权利要求2至10的任一项的化合物或其可药用盐或互变异构体。

12. 权利要求2至10的任一项的化合物或其可药用盐或互变异构体用于制备药物的用途，该药物用于治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症。

13. 权利要求2至10的任一项的的化合物或其可药用盐或互变异构体用于制备药物的用途，该药物用于治疗或预防癌症、炎性的疾病、再灌注损伤、局部缺血性病症、中风、肾衰竭、心血管疾病、非心血管疾病的血管疾病、糖尿病、神经变性疾病、逆转录病毒感染、视网膜损伤、皮肤衰老或UV引起的皮肤损伤。

14. 权利要求2至10的任一项的化合物或其可药用盐或互变异构体作为癌症治疗的化学或放射致敏剂的用途。

15. 治疗或预防下列疾病的方法：癌症、炎性的疾病、再灌注损伤、局部缺血性病症、中风、肾衰竭、心血管疾病、非心血管疾病的血管疾病、糖尿病、神经变性疾病、逆转录病毒感染、视网膜损伤、皮肤衰老或UV引起的皮肤损伤，该方法包括给予需要其的患者有效量的权利要求1的化合物或包含权利要求1的化合物的组合物。

作为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂的吡啶酮和哒嗪酮衍生物

本发明涉及吡啶酮和哒嗪酮衍生物，其是酶聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)（先前被称为聚(ADP-核糖)合酶与聚(ADP-核糖基)转移酶）的抑制剂。本发明的化合物在 DNA-修复路径具有特异性缺陷的肿瘤中用作单一疗法，并且用作某些 DNA 损伤剂例如抗癌剂和放射治疗的增强剂。进一步的，本发明的化合物可用于降低细胞坏死(在中风和心肌梗塞中)、向下调节炎症和组织损伤、治疗逆转录病毒感染和防护化学疗法的毒性。

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)构成了含有 PARP 催化域的十八个蛋白的超家族(Bioessays(2004)26:1148)。这些蛋白包括 PARP-1、PARP-2、PARP-3、端锚聚合酶(tankyrase)-1、端锚聚合酶-2、vaultPARP 和 TiPARP。创始成员 PARP-1 由三个主要区域组成：含有两个锌指的氨基(N)-端 DNA 结合域(DBD)、自身修饰域和羧基(C)-端催化域。

PARP 是核和胞质酶，其将 NAD^+ 裂解为烟酰胺和 ADP-核糖，在靶向蛋白上形成长链和支链 ADP-核糖聚合物，包括拓扑异构酶、组蛋白和 PARP 本身(Biochem. Biophys. Res. Commun.(1998)245:1-10)。

聚 ADP-核糖基化涉及一些生物过程，包括 DNA 修复、基因转录、细胞周期进程、细胞死亡、染色质功能和基因组稳定性。

已经表明，通过 DNA 链断裂，可以立即激发 PARP-1 和 PARP-2 的催化活性(参见 *Pharmacological Research*(2005)52:25-33)。在对于 DNA 损伤的响应中，PARP-1 与单和双 DNA 缺口结合。在正常生理条件下，有最小的 PARP 活性，然而，一旦 DNA 损伤，PARP 活性的立即活化可高达 500 倍。PARP-1 和 PARP-2 两者都可检测 DNA 链断裂，充当缺口检测器，提供快速信号，以中止转录，并补充损伤位点处 DNA 修复所需要的酶。对于癌症治疗，由于放射治疗和许多化学治疗方法通过引起 DNA 损伤而起作用，所以，PARP 抑制剂可用作癌症治疗的化学和放射致敏剂。据报道，PARP 抑制剂对于辐射敏感的低含氧肿瘤细胞是有效的(US 5,032,617, US 5,215,738 和 US 5,041,653)。

PARP 的大部分生物作用涉及这种影响靶向蛋白的性能与功能的聚 ADP-核糖基化过程；涉及 PAR 低聚物，当从聚 ADP-核糖基化的蛋白上

裂解时, 给予独特的细胞作用; 涉及 PARP 与核蛋白的物理结合形成功能性配合物; 和降低它的底物 NAD^+ 的细胞水平 (*Nature Review*(2005)4:421-440)。

除与 DNA 修复有关以外, PARP 也可以充当细胞死亡的介质。在病理条件下, 例如局部缺血和再灌注损伤, 它的过度活化可以导致细胞间 NAD^+ 的大量消耗, 这可以导致一些 NAD^+ 依赖性代谢途径损伤, 并引起细胞死亡(参见 *Pharmacological Research*(2005)52:44-59)。由于 PARP 活化, NAD^+ 水平显著地降低。彻底的 PARP 活化导致遭受块状 DNA 损伤的细胞中 NAD^+ 的严重消耗。聚(ADP-核糖)的短半衰期可以引起快速的周转率, 一旦聚(ADP-核糖)形成, 其被结构性活性的聚(ADP-核糖)糖苷水解酶(PARG)快速地降解。PARP 和 PARG 形成可将大量 NAD^+ 转化为 ADP-核糖的周期, 导致 NAD^+ 和 ATP 小于正常水平的 20% 的降低。当氧的丧失已经彻底危害细胞能量输出时, 这种情况尤其在局部缺血期间是不利的。在再灌注期间的后续自由基产物被认为是组织损伤的主要原因。ATP 部分降低(在局部缺血和再灌注期间, 其在许多器官中是典型的)可能与 NAD^+ 消耗有关系, 这是由于聚(ADP-核糖)循环造成的。由此, 期望 PARP 抑制可以保持细胞能级, 由此增强损伤之后的缺血性组织的存活。因此, 是 PARP 的抑制剂的化合物可用于治疗由 PARP 介导的细胞死亡引起的病症, 包括神经病学病症, 例如中风、创伤和帕金森氏病。

已经表明, PARP 抑制剂可有效用于特异性杀死 BRCA-1 和 BRCA-2 缺乏的肿瘤(*Nature*(2005)434:913-916 and 917-921; 和 *Cancer Biology & Therapy*(2005)4:934-936)。

已经表明, PARP 抑制剂可选择性的杀死在 ATM、DNA_PK 或 KU80 方面具有缺陷的细胞(*Nucleic Acid Research*(2006)34:1685-1691)。

已经显示, PARP 抑制剂可增加抗癌药的效果(*Pharmacological Research*(2005)52:25-33), 包括铂化合物例如顺铂和卡铂(*Cancer Chemother Pharmacol*(1993)33:157-162 和 *Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382)。已经显示, PARP 抑制剂可提高拓扑异构酶 I 抑制剂例如伊立替康和拓扑替康的抗癌活性(*Mol Cancer Ther*(2003)2:371-382; 和 *Clin Cancer Res*(2000)6:2860-2867), 并且已经在体内模型中表明了这种效果(*J Natl Cancer Inst*(2004)96:56-67)。

已经显示, PARP 抑制剂可以恢复对于细胞毒素的敏感性和替莫唑胺(TMZ)的抗增殖作用(参见 *Curr Med Chem*(2002)9:1285-1301 和 *Med Chem Rev Online*(2004)1:144-150)。这已经在许多体外模型(*Br J Cancer*(1995)72:849-856; *Br J Cancer*(1996)74:1030-1036; *Mol Pharmacol*(1997) 52:249-258; *Leukemia*(1999)13:901-909; *Glia*(2002) 40:44-54; 和 *Clin Cancer Res*(2000)6:2860-2867 和(2004)10:881-889)和体内模型(*Blood*(2002)99:2241-2244; *Clin Cancer Res*(2003)9:5370-5379 和 *J Natl Cancer Inst*(2004)96:56-67)中得到了证明。也已经显示, PARP 抑制剂可防止由选择性的 N3-腺嘌呤甲基化剂例如 MeOSO₂(CH₂)-lexitropsin(Me-Lex)引起的坏疽的出现(*Pharmacological Research*(2005)52:25-33)。

已经显示, PARP 抑制剂可以充当辐射敏化剂。据报道, PARP 抑制剂可有效用于辐射增感的(含氧量低的)肿瘤细胞, 和有效用于防止肿瘤细胞从放射治疗之后 DNA 的潜在致命(*Br. J. Cancer*(1984)49(Suppl. VI):34-42; 和 *Int. J. Radiat. Biol.*(1999)75:91-100)和亚致命(*Clin. Oncol.*(2004)16(1):29-39)损伤中恢复, 据推测这是由于它们防止 DNA 链断裂再结合和影响一些 DNA 损伤信号路径的能力。

也已经证明, PARP 抑制剂可用于治疗急性和慢性心肌疾病(参见 *Pharmacological Research*(2005)52:34-43)。例如, 已经表明, 在兔子中, 单纯注射 PARP 抑制剂可以降低由心脏或骨骼肌的局部缺血和再灌注所引起的梗塞面积。在这些研究中, 在封闭之前一分钟或在再灌注之前一分钟, 单纯注射 3-氨基-苯甲酰胺(10 mg/kg), 可以引起心脏梗塞面积的类似的减少(32-42%), 同时, 另一种 PARP 抑制剂 1,5-二羟基异喹啉(1 mg/kg)可以将梗塞面积降低至类似的程度(38-48%)。这些结果使得假定 PARP 抑制剂可以预先抢救缺血性心脏或骨骼肌组织的再灌注损伤变得合理(*PNAS*(1997)94:679-683)。也已经报道了在猪(*Eur. J. Pharmacol.*(1998)359:143-150 和 *Ann. Thorac. Surg.*(2002)73:575-581)和狗(*Shock*.(2004)21:426-32)中的类似发现。

已经表明, PARP 抑制剂可用于治疗某些血管疾病、脓毒性休克、缺血性损伤和神经毒性(*Biochim. Biophys. Acta*(1989)1014:1-7; *J. Clin. Invest.*(1997)100: 723-735)。导致 DNA 链断裂的氧自由基 DNA 损伤(随后由 PARP 识别), 是这种疾病状态的主要成因, 如 PARP 抑制剂研究

所示(*J. Neurosci. Res.*(1994)39:38-46 和 *PNAS*(1996)93:4688-4692)。也已经表明, PARP 在出血性休克的发病中起一定作用(*PNAS*(2000)97:10203-10208)。

已经表明, PARP 抑制剂可用于治疗炎症疾病(参见 *Pharmacological Research*(2005)52:72-82 和 83-92)。

也已经表明, 哺乳动物细胞的有效逆转录病毒感染是通过抑制 PARP 活性所阻断的。已经显示, 重组体逆转录病毒载体感染的这种抑制发生在各种不同的细胞类型中(*J. Virology*,(1996)70(6):3992-4000)。由此, 已经开发 PARP 的抑制剂用于抗病毒治疗和癌症治疗(WO 91/18591)。

体外和体内实验已经表明, PARP 抑制剂可以用于治疗或预防自身免疫疾病, 例如 I 型糖尿病和糖尿病性的并发症(*Pharmacological Research*(2005)52:60-71)。

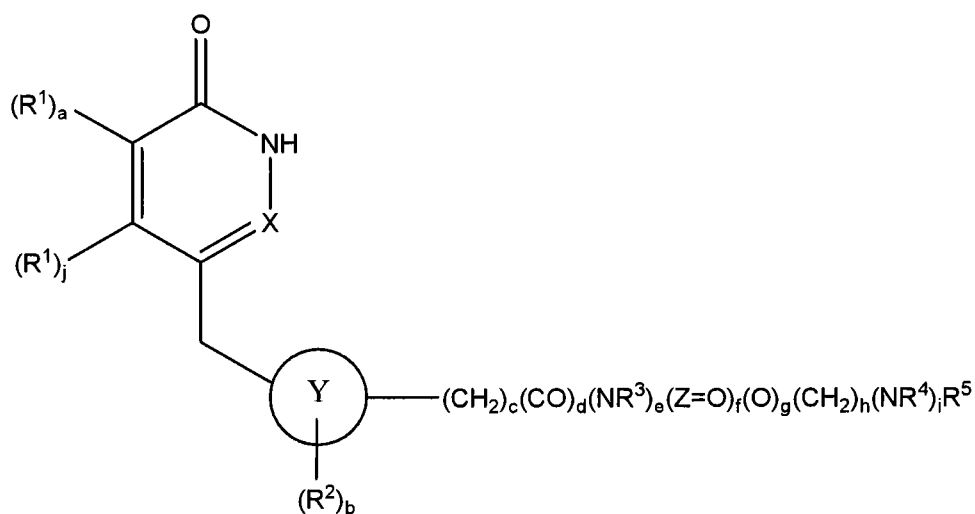
已经推测, PARP 抑制可以延迟人类纤维母细胞老化特性的开始(*Biochem. Biophys. Res. Comm.*(1994)201(2):665-672 和 *Pharmacological Research*(2005)52:93-99)。这可能与 PARP 在控制端粒功能中所起作用有关(*Nature Gen.*,(1999)23(1):76-80)。

迄今为止, 绝大多数 PARP 抑制剂与酶的烟酰胺结合域相互作用, 并且相对于 NAD^+ , 起竞争性抑制剂的作用(*Expert Opin. Ther. Patents*(2004)14:1531-1551)。烟酰胺的结构类似物例如苯甲酰胺和衍生物是被研究作为 PARP 抑制剂的初始化合物之一。然而, 这些分子具有弱抑制活性, 并且具有与 PARP 抑制无关的其它作用。由此, 需要提供 PARP 酶的有效抑制剂。

US 2005/0234236 描述了吡嗪酮的合成方法, WO2004/085406 描述了苄基-吡嗪酮作为逆转录酶抑制剂, EP0810218 描述了苄基-吡嗪酮作为 COX I 和 COX II 抑制剂。

现在意外地发现, 本发明的吡啶酮和吡嗪酮衍生物对于 PARP 的活性显示出了高的抑制水平。

本发明的化合物可用于抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)。它们特别用作 PARP-1 和/或 PARP-2 的抑制剂。本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐或互变异构体用于制备药物的用途, 该药物用于治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症:



(I)

其中：

a 是 0 或 1;

b 是 0、1、2 或 3;

c 是 0、1、2、3、4、5 或 6;

d 是 0 或 1;

e 是 0 或 1;

f 是 0 或 1;

g 是 0 或 1;

h 是 0、1、2、3、4、5 或 6;

i 是 0 或 1;

j 是 0 或 1;

X 是 N 或 CH;

Y 是 C₆₋₁₀ 芳基、含有 1、2、3 或 4 个杂原子的 5 元不饱和杂环，杂原子独立地选自 O、N 和 S，但其中不超过一个是 O 或 S，或是含有 1、2、3 或 4 个氮原子的 6 元不饱和杂环;

Z 是 C 或 SO;

每个 R¹ 独立地是 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素或氰基;

每个 R² 独立地是羟基、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷

基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 NR^aR^b ;

R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^5 是氢, 羟基, 氰基, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{2-10} 烯基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, 羧基, 硝基或是下列的环: C_{6-10} 芳基; C_{6-10} 芳基羰基; C_{3-10} 环烷基; 含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环; 含有一个、两个或三个 N 原子和零个或一个 O 原子的 5 或 6 元饱和或部分饱和的杂环; 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环, 其中不超过一个杂原子是 O 或 S; 含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环; 或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-15 元不饱和、部分饱和或饱和杂环; 任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ 的基团取代;

每个 A 独立地是直接键, O, $C=O$, $(C=O)NR^7$, $NR^7(C=O)$, $(C=O)O$, $O(C=O)$, $(C=S)NR^7$, NR^7 或 $S(O)_r$;

每个 q 独立地是 0、1、2、3 或 4;

r 是 0、1 或 2;

每个 R^6 独立地是羟基, 氧代, 氰基, 卤素, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{2-10} 烯基, 卤代 C_{1-6} 烷基, NR^aR^b 或是下列的环: C_{3-10} 环烷基; C_{6-10} 芳基; C_{6-10} 芳氧基; 含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环; 含有一个、两个或三个独立地选自 N、O 和 S 的原子的 5、6 或 7 元饱和或部分饱和的杂环; 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环, 其中不超过一个杂原子是 O 或 S; 含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环; 或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-10 元不饱和或部分饱和的杂环; 任何环任选被一个或多个独立地选自 R^8 的基团取代;

R^7 是氢或 R^6 ;

每个 R^8 独立地是羟基, 氧代, 氰基, 卤素, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-10} 烯基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, $-O(C=O)C_{1-6}$ 烷基, $-(C=O)OC_{1-6}$ 烷基, NR^aR^b 或是下列的环: C_{3-10} 环烷基, C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基羰基, C_{6-10} 芳氧羰基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧羰基, 含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元

杂芳环，其中不超过一个杂原子是 O 或 S，或含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环；任何环任选被一个或多个独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基的基团取代；

R⁹ 和 R¹⁰ 中的每一个独立地是氢，卤素，C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基；

R^a 和 R^b 中的每一个独立地是氢，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₁₀ 环烷基，C₃₋₁₀ 环烷基 C₁₋₆ 烷基，C₆₋₁₀ 芳基或 C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基。

本发明也提供了治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症的方法，该方法包括给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

在一个实施方案中，可以通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症包括：炎症性疾病；再灌注损伤；缺血性病症；中风；慢性和急性肾衰竭；非心血管疾病的血管疾病；心血管疾病；糖尿病；癌症，特别是缺乏源重组(HR)依赖性 DNA DSB 修复合活的癌症，例如 BRCA-1 或 BRCA-2 缺乏的肿瘤；神经变性疾病；逆转录病毒感染；视网膜损伤；皮肤衰老；UV 引起的皮肤损伤；和过早老化。

在一个实施方案中，可以通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症选自：再灌注损伤；缺血性病症；中风；慢性和急性肾衰竭；非心血管疾病的血管疾病；心血管疾病；糖尿病；癌症，特别是缺乏源重组(HR)依赖性 DNA DSB 修复合活的癌症，例如 BRCA-1 或 BRCA-2 缺乏的肿瘤；神经变性疾病；逆转录病毒感染；视网膜损伤；皮肤衰老；UV 引起的皮肤损伤；和过早老化。

在上面实施方案的每一实施方案中：

每个 R² 独立地是羟基，卤素，氰基，硝基，C₁₋₆ 烷基，卤代 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

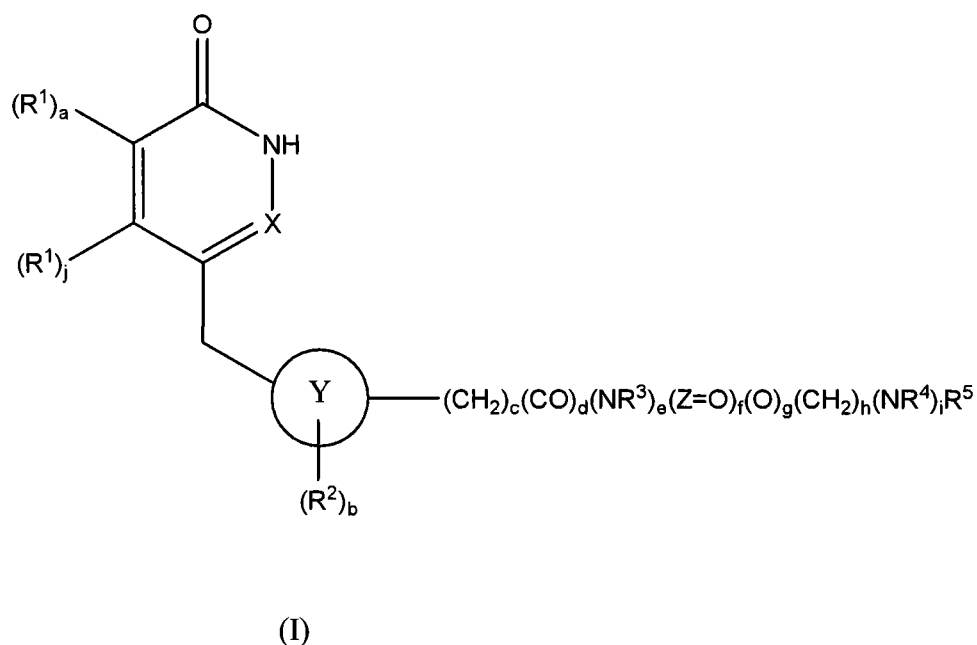
R⁵ 是氢，羟基，氰基，氧代，卤素，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₁₀ 烯基，卤代 C₁₋₆ 烷基，羟基 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基羰基，C₁₋₆ 烷氧基，卤代 C₁₋₆ 烷氧基，C₁₋₆ 烷氧羰基，羧基，硝基或是下列的环：C₆₋₁₀ 芳基；C₆₋₁₀ 芳基羰基；C₃₋₁₀ 环烷基；含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环；含有一个、两个或三个 N 原子和零或一个 O 原子的 5、6 或 7 元饱和或部分饱和的杂环；含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环，其中不超过一个杂原子是 O 或 S；含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环；或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-10 元不饱和或部分饱

和的杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CH_2)_qR^6$ 的基团取代；

每个 R^6 独立地是羟基，氧代，氰基，卤素，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{2-10} 烯基，卤代 C_{1-6} 烷基或是下列的环： C_{6-10} 芳基；含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环；或含有一个、两个或三个 N 原子和零或一个 O 原子的 5、6 或 7 元饱和或部分饱和的杂环；含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环，其中不超过一个杂原子是 O 或 S；含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环；或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-10 元不饱和或部分饱和的杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 R^8 的基团取代；

每个 R^8 独立地是羟基，氧代，氰基，卤素，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-10} 烯基，卤代 C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷氧基， $-O(C=O)C_{1-6}$ 烷基， $-(C=O)OC_{1-6}$ 烷基，氨基， C_{1-6} 烷基氨基，二(C_{1-6} 烷基)氨基， C_{6-10} 芳基，含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元杂芳环，其中不超过一个杂原子是 O 或 S，或含有 1、2 或 3 个氮原子的 6 元杂芳环。

本发明也提供了新的式 I 的化合物：



其中：

a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所述。

条件是：

(a)当 $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$ 表示O连接基、 R^2 是氟、X是N且Y是苯基时，则 R^5 不是选自下列的任选取代的环： C_{6-10} 芳基，5元杂芳环，6元杂芳环或7-15元不饱和或部分饱和的杂环；

(b)当X是N且Y是苯基、萘基或含有1或2个选自N、O和S的杂原子的9或10元不饱和或部分饱和杂环时，则 R^5 不是 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基或任选取代的 C_{3-10} 环烷基、苯基、萘基、吡啶基、吡啶N-氧化物、吲哚、吲哚N-氧化物、喹啉、喹啉N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基或吡咯基；和

(c)当 $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$ 表示CO连接基、X是N且Y是苯基时，则 R^5 不是任选取代的苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基；

或其可药用盐或互变异构体。

在一个实施方案中：

(a)当 $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$ 表示O连接基、 R^2 是氟、X是N且Y是苯基时，则 R^5 不是选自下列的任选取代的环： C_{6-10} 芳基，5元杂芳环，6元杂芳环或7-10元不饱和或部分饱和的杂环；

(b)当X是N且Y是苯基、萘基或含有1或2个选自N、O和S的杂原子的9或10元不饱和或部分饱和杂环时，则 R^5 不是 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{3-10} 环烷基、苯基、萘基、吡啶基、吡啶N-氧化物、吲哚、吲哚N-氧化物、喹啉、喹啉N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基或吡咯基；和

(c)当 $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$ 表示CO连接基、X是N且Y是苯基时，则 R^5 不是任选取代的苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基。

在一个实施方案中，a和j的和是1或2。

在一个实施方案中，b是0或1。在另一个实施方案中，b是1。

在一个实施方案中，c是0。

在一个实施方案中，d是1。

在一个实施方案中，e 是 0。

在一个实施方案中，f 是 0。

在一个实施方案中，g 是 0。

在一个实施方案中，h 是 0。

在一个实施方案中，i 是 0。

在一个实施方案中，j 是 0。在另一个实施方案中，j 是 1。

在一个实施方案中，X 是 N。在另一个实施方案中，X 是 CH。

在一个实施方案中，Y 是苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基或噻吩基。

在另一个实施方案中，Y 是 C₆₋₁₀ 芳基。

具体的 Y 基团是苯基。

在一个实施方案中，R¹ 是氟代 C₁₋₃ 烷基，卤素或 C₁₋₆ 烷基。在另一个实施方案中，R¹ 是 C₁₋₆ 烷基。

具体 R¹ 基团是乙基。进一步的具体 R¹ 基团是甲基和异丙基。

在一个实施方案中，R² 是卤素、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基或二(C₁₋₆ 烷基)氨基。

在另一个实施方案中，R² 是氟代 C₁₋₃ 烷基或卤素。

在另一个实施方案中，R² 是卤素，例如氟或氯。

具体 R² 基团是氟。进一步的具体 R² 基团是二甲基氨基，异丙氧基和甲氧基。

在一个实施方案中，R⁵ 是氢，羟基，氰基，卤素，C₂₋₁₀ 烯基，C₁₋₆ 烷基羰基，C₁₋₆ 烷氧基，C₁₋₆ 烷氧羰基，羧基，硝基或是下列的环：含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环；或含有一个、两个或三个 N 原子和零或一个 O 原子的 5、6 或 7 元饱和或部分饱和的杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 A-(CH₂)_qR⁶ 的基团取代。

在另一个实施方案中，R⁵ 是含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环，含有一个、两个或三个 N 原子和零或一个 O 原子的 5 或 6 元饱和或部分饱和的杂环，或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-15 元不饱和、部分饱和或饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶ 的基团取代。

在另一个实施方案中，R⁵ 是含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环，含有一个、两个或三个 N 原子和零或一个 O 原子的 5 或 6 元饱和或部分饱和的杂环，或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-15

元部分饱和或饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ 的基团取代。

在另一个实施方案中， R^5 是含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环，或含有一个、两个或三个 N 原子和零或一个 O 原子的 5、6 或 7 元饱和或部分饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CH_2)_qR^6$ 的基团取代。

在一个实施方案中， R^5 是二氮杂萘基，哌啶基，哌嗪基，吡咯烷基，螺苯并呋喃哌啶基，四氢咪唑并吡嗪基，四氢三唑并吡嗪基，二氮杂螺癸基，四氢吡唑并吡啶基，二氮杂螺壬基，咪唑烷基，氮杂环丁烷基或四氢三唑并吡啶基；任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ 的基团取代。

在一个实施方案中，当 R^5 是环时，其任选被一个、两个或三个独立地选自 $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ 的基团取代。在一个实施方案中，当 R^5 是环时，其是未取代的或单取代的。

在一个实施方案中，当 R^6 是环时，其任选被一个、两个或三个独立地选自 R^8 的基团取代。在另一个实施方案中，当 R^6 是环时，其是未取代的、单取代的或二取代的。

在一个实施方案中，当 R^8 是环时，其任选被一个、两个或三个独立选择的基团取代。在另一个实施方案中，当 R^8 是环时，其是未取代的、单取代的或二取代的。

在一个实施方案中， R^7 是氢。

在一个实施方案中，A 是直接键，O，CO 或 NH。

在另一个实施方案中，A 是直接键，CO 或 NH。在另一个实施方案中，A 是直接键或羰基。具体的 A 基团是 CO。

在一个实施方案中，q 是 0、1 或 2。在另一个实施方案中，q 是 0。

在一个实施方案中， R^6 是氧代， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-6} 烷基氨基，(二 C_{1-6} 烷基)氨基或是下列的环：嘧啶基，吡啶基，吡唑基，苯基，吡嗪基，四氢异喹啉基，环戊基，四氢呋喃基，吡咯烷基，哌啶基，喹唑啉基，苯氧基，呋喃基，苯并间二氧杂环戊烯基，噻吩基，环丙基或氮杂环丁烷基；任何环任选被一个或多个独立地选自 R^8 的基团取代。

在另一个实施方案中， R^6 是 C_{1-6} 烷基。

在一个实施方案中, R^8 是氰基, 卤素, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基, 二(C_{1-6} 烷基)氨基, (C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基)氨基, C_{6-10} 芳氨基, (C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基)氨基或是下列的环: C_{6-10} 芳基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{6-10} 芳基羰基, C_{6-10} 芳氧羰基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧羰基; 任何环任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-6} 烷基的基团取代。

具体的 R^8 基团包括甲氧基, 氯, 甲基, 三氟甲基, 氟, 氰基, 甲基氨基, 丙基, 二甲基氨基, 苄基, 苯甲酸羰基, 苯基氨基, 氨基, 苄基氨基, (环丙基甲基)氨基, 异丁胺基, 氟苄基, 甲基苄基, 萘基甲基和乙基。

在一个实施方案中, R^9 和 R^{10} 中的每一个独立地是氢, 甲基, 氟或三氟甲基。

在另一个实施方案中, R^9 和 R^{10} 中的每一个是氢。

具体 R^6 基团是甲基。进一步具体的 R^6 基团包括: 嘧啶基, 吡啶基, 甲氧基吡啶基, 二甲基氨基, 吡唑基, 氯代吡啶基, 苯基, 二甲基吡嗪基, 甲氧基苯基, 四氢异喹啉基, 环戊基, 三氟甲基, 甲基氨基, 二氟甲基, 异丙基, 四氢呋喃基, 吡咯烷基, 哌啶基, 喹唑啉基, 甲基苯基, (三氟甲基)苯基, 氟苯氧基, 氰基吡啶基, 二氟苯基, 呋喃基, 甲基吡咯烷基, 苯并间二氧杂环戊烯基, 噻吩基, 环丙基, 氧代, 二氟氮杂环丁烷基, (甲基氨基)环戊基, 丙基吡咯烷基, 甲基哌啶基, (二甲基氨基)环丙基, 苄基吡咯烷基, (甲基氨基)环丙基, 甲基氮杂环丁烷基, (苯甲酸羰基)甲基哌啶基, (苯基氨基)环戊基, 氨基环戊基, (苄基氨基)环戊基, [(环丙基甲基)氨基]环戊基, (异丁氨基)环戊基, (氟苄基)吡咯烷基, (甲基苄基)吡咯烷基, (萘基甲基)吡咯烷基和乙基吡咯烷基。

由此, 具体 R^5 基团是二氮杂萘基和乙酰基二氮杂萘基。进一步的具体 R^5 基团是嘧啶基二氮杂萘基, 吡啶基哌啶基, [(吡啶基甲基)氧基]哌啶基, (甲氧基吡啶基)哌嗪基, 吡啶基吡咯烷基, [(二甲基氨基)甲基]哌啶基, 螺苯并呋喃哌啶基, (吡唑基乙基)哌啶基, (氯代吡啶基)哌嗪基, 苄基四氢咪唑并吡嗪基, (二甲基吡嗪基)哌嗪基, 苯基四氢咪唑并吡嗪基, (甲氧基苄基)哌嗪基, 四氢异喹啉基哌啶基, 哌嗪基, 苯基哌嗪基, 苄基哌嗪基, (吡啶基甲基)哌嗪基, (环戊基羰基)二氮杂萘基, (三氟甲基)四氢三唑并吡嗪基, 丙酰基哌嗪基, [(甲基)(甲基氨基)丙酰基]哌嗪基,

(二氟乙酰基)哌嗪基, (三氟丙酰基)哌嗪基, 异丁酰基哌嗪基, (吡啶基羰基)哌嗪基, (四氢呋喃基羰基)哌嗪基, [(甲基)(二甲基氨基)丙酰基]哌嗪基, (五氟丙酰基)哌嗪基, (吡咯烷基羰基)哌嗪基, (三氟乙酰基)哌嗪基, 哌啶基哌啶基, 吡咯烷基哌啶基, 喹唑啉基哌嗪基, 嘧啶基哌嗪基, 二氮杂螺癸基, (甲基苯基)四氢三唑并吡嗪基, [(三氟甲基)苯基]四氢三唑并吡嗪基, [(氟苯氧基)甲基]四氢三唑并吡嗪基, (氰基吡啶基)哌嗪基, (甲基)二氮杂螺癸基, (二氟苯基)四氢三唑并吡嗪基, [(二甲基氨基)甲基]四氢三唑并吡嗪基, 呋喃基四氢三唑并吡嗪基, (五氟乙基)四氢三唑并吡嗪基, {[[(三氟甲基)苯基]氨基}四氢三唑并吡嗪基, (甲基脯氨酸酰基)哌嗪基, 苯基四氢三唑并吡嗪基, 苯并间二氧杂环戊烯基四氢三唑并吡嗪基, 噻吩基四氢三唑并吡嗪基, 环丙基四氢吡唑并吡啶基, (三氟甲基)四氢吡唑并吡啶基, 吡啶基四氢三唑并吡嗪基, 二氮杂螺壬基, 甲基二氧杂咪唑烷基, (吡咯烷基甲基)氮杂环丁烷基, (二氟氮杂环丁烷基)哌啶基, (三氟乙基)四氢三唑并吡啶基, {[[(甲基氨基)环戊基]羰基}哌嗪基, 甲基二氮杂螺壬基, [(丙基吡咯烷基)羰基]哌嗪基, (哌啶基羰基)哌嗪基, [(甲基哌啶基)羰基]哌嗪基, {[[(二甲基氨基)环丙基]羰基}哌啶基, [(二甲基氨基)丙酰基]哌啶基, [(苄基吡咯烷基)羰基]哌嗪基, (吡咯烷基羰基)哌嗪基, {[[(甲基氨基)环丙基]羰基}哌嗪基, [(甲基氮杂环丁烷基)羰基]哌嗪基, [(甲基吡咯烷基)羰基]哌啶基, [(二甲基氨基)三氟丙酮基]哌嗪基, [[[(甲基哌啶基)羰基]哌啶基, {[[(苯甲酸基羰基)甲基哌啶基]羰基}哌啶基, [(二甲基氨基)甲基乙基]四氢三唑并吡嗪基, (三氟乙基)四氢三唑并吡啶基, [(吡咯烷基)乙酰基]哌啶基, 乙基二氮杂螺癸基, (环丙基甲基)二氮杂螺癸基, [(苯胺并环戊基)羰基]哌嗪基, [(氨基环戊基)羰基]哌嗪基, {[[(苄基氨基)环戊基]羰基}哌嗪基, {[[(环丙基甲基)氨基]环戊基}羰基}哌嗪基, {[[(异丁基氨基)环戊基]羰基}哌嗪基, [(氟苄基)脯氨酸酰基]哌嗪基, [(甲基苄基)脯氨酸酰基]哌嗪基, [(萘基甲基)脯氨酸酰基]哌嗪基和(乙基脯氨酸酰基)哌嗪基。

具体的 R^5 基团是 1,4-二氮杂环庚烷-1-基和 4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基。进一步的具体 R^5 基团是 4-(嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基, 4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基, 4-[(吡啶-2-基甲基)氧基]哌啶-1-基, 3-[(吡啶-2-基甲基)氧基]哌啶-1-基, 4-(5-甲氧基吡啶-2-基)哌嗪-1-基, 4-(4-甲氧基吡啶-2-基)哌嗪-1-基, 3-吡啶-4-基吡咯烷-1-基, 3-[(二甲基氨基)甲

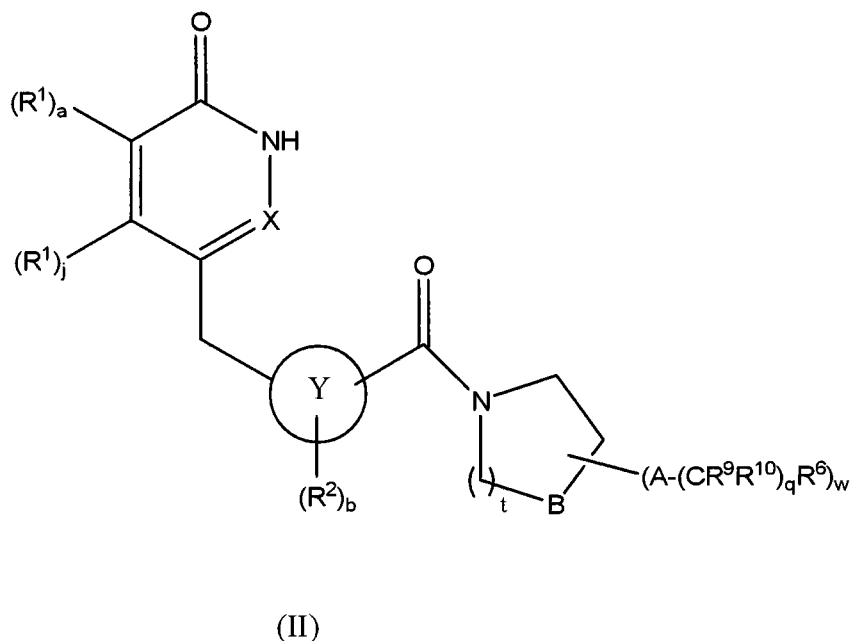
基]哌啶-1-基, 1'H-螺[1-苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基, 4-(1H-吡唑-1-基乙基)哌啶-1-基, 4-(5-氯代吡啶-2-基)哌嗪-1-基, 4-(6-甲氧基吡啶-2-基)哌嗪-1-基, 3-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基, 4-(3,6-二甲基吡嗪-2-基)哌嗪-1-基, 3-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基, 4-(3-甲氧基苄基)哌嗪-1-基, 4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)哌啶-1-基, 哌嗪-1-基, 2-苯基哌嗪-1-基, 2-苄基哌嗪-1-基, 3-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基, 4-(环戊基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基, 3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基, 4-丙酰基哌嗪-1-基, 4-[2-甲基-2-(甲基氨基)丙酰基]哌嗪-1-基, 4-(二氟乙酰基)哌嗪-1-基, 4-(3,3,3-三氟丙酰基)哌嗪-1-基, 4-异丁酰基哌嗪-1-基, 4-(吡啶-2-基羰基)哌嗪-1-基, 4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基, 4-[2-甲基-2-(二甲基氨基)丙酰基]哌嗪-1-基, 4-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)哌嗪-1-基, 4-(吡咯烷-1-基羰基)哌嗪-1-基, 4-(三氟乙酰基)哌嗪-1-基, 4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基, 4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基, 4-(喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基, 4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基, 8-氮杂-1-氮杂(azonia)螺[4.5]癸-8-基, 3-(3-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-[4-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-[(4-氟苯氧基)甲基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 4-(3-氟基吡啶-2-基)哌嗪-1-基, 1-甲基-8-氮杂-1-氮杂螺[4.5]癸-8-基, 3-(3,5-二氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-[(二甲基氨基)甲基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-(2-呋喃基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-(五氟乙基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 4-(2-甲基脯氨酸酰基)哌嗪-1-基, 3-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-(2-噻吩基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 3-环丙基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-C]吡啶-6-基, 3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基, 3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基, 3-吡啶-3-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基, 7-氮杂-1-氮杂螺[3.5]壬-7-基, 4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基, 3-(吡咯烷-1-基甲基)氮杂环丁烷-1-基, 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基, 1-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-C]吡啶-5-基, 4-{[1-(甲基氨基)环戊基]羰基}哌嗪-1-基, 1-甲

基-7-氮杂-1-氮杂螺[3.5]壬-7-基, 8-氮杂-2-氮杂螺[4.5]癸-8-基, 4-[(2-丙基吡咯烷-2-基)羰基]哌嗪-1-基, 2-甲基-8-氮杂-2-氮杂螺[4.5]癸-8-基, 4-(哌啶-3-基羰基)哌嗪-1-基, 4-[(1-甲基哌啶-3-基)羰基]哌嗪-1-基, 4-[[1-(二甲基氨基)环丙基]羰基]哌啶-1-基, 4-[3-(二甲基氨基)丙酰基]哌啶-1-基, 4-[(2-苄基吡咯烷-2-基)羰基]哌嗪-1-基, 4-(吡咯烷-3-基羰基)哌嗪-1-基, 4-[[1-(甲基氨基)环丙基]羰基]哌嗪-1-基, 4-[(2-甲基氮杂环丁烷-2-基)羰基]哌嗪-1-基, 4-[(1-甲基吡咯烷-3-基)羰基]哌啶-1-基, 4-[2-(二甲基氨基)-3,3,3-三氟丙酰基]哌嗪-1-基, 4-[(2-甲基哌啶-2-基)羰基]哌啶-1-基, 4-[[1-(苯甲酰基羰基)-2-甲基哌啶-2-基]羰基]哌啶-1-基, 3-[1-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基, 1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4,6,7-四氢-5H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基, 4-[(2S)-吡咯烷-2-基乙酰基]哌啶-1-基, 1-乙基-8-氮杂-1-氮杂螺[4.5]癸-8-基, 1-(环丙基甲基)-8-氮杂-1-氮杂螺[4.5]癸-8-基, 4-[(1-苯胺基环戊基)羰基]哌嗪-1-基, 4-[(1-氨基环戊基)羰基]哌嗪-1-基, 4-[[1-(苄基氨基)环戊基]羰基]哌嗪-1-基, 4-([1-[(环丙基甲基)氨基]环戊基]羰基)哌嗪-1-基, 4-[[1-(异丁基氨基)环戊基]羰基]哌嗪-1-基, 4-[2-(4-氟苄基)脯氨酸基]哌嗪-1-基, 4-[2-(4-甲基苄基)脯氨酸基]哌嗪-1-基, 4-[2-(萘基甲基)脯氨酸基]哌嗪-1-基和 4-(2-乙基脯氨酸基)哌嗪-1-基。

在一个实施方案中, R^a 和 R^b 中的每一个独立地是氢, 甲基, 苯基, 苄基或环丙基甲基。

在另一个实施方案中, R^a 和 R^b 中的每一个独立地是氢或 C_{1-6} 烷基, 例如甲基。

本发明也提供了式 II 的化合物:



其中：

a、b、j、q、A、X、Y、R¹、R²、R⁶、R⁹和R¹⁰如上所述；

t是0、1、2或3；

当t是0时，B是CH₂；

当t是1、2或3时，B是CH₂、NH或O；

w是0、1、2或3；

或其可药用盐或互变异构体。

为了避免引起疑问，A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶可以与含有B的环在任一可取代的位置连接。

对于式II，优选的特性如先前式I所定义，加以必要的变更。

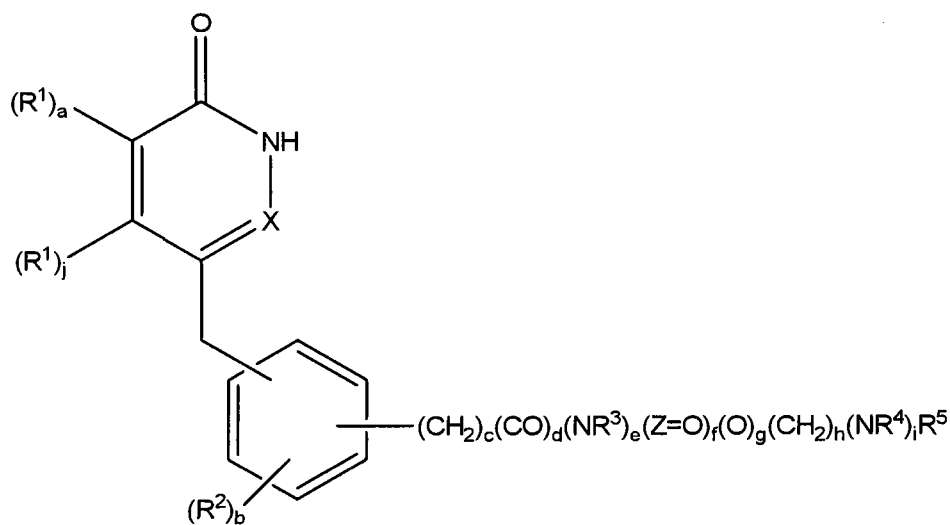
在一个实施方案中，R⁹和R¹⁰中的每一个是氢。

在一个实施方案中，t是3。

在一个实施方案中，B是NH。

在一个实施方案中，w是0。

本发明也提供了式III的化合物：



(III)

其中：

a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如上所述。

条件是：

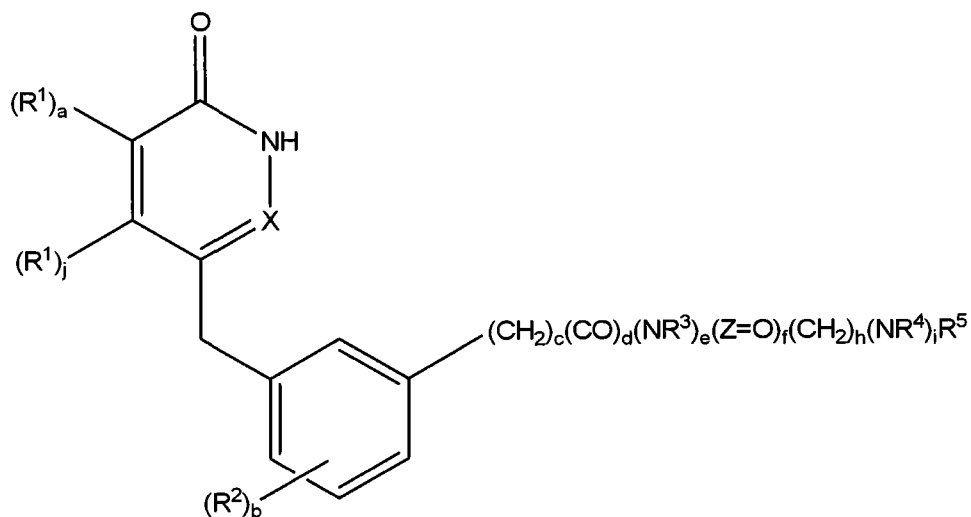
(a)当(CH₂)_c(CO)_d(NR³)_e(Z = O)_f(O)_g(CH₂)_h(NR⁴)_i表示O连接基、R²是氟且X是N时，则R⁵不是选自下列的任选取代的环：C₆₋₁₀芳基，5元杂芳环，6元杂芳环或7-15元不饱和或部分饱和的杂环；

(b)当X是N时，则R⁵不是C₁₋₆烷基，卤代C₁₋₆烷基，羟基C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，卤代C₁₋₆烷氧基，C₁₋₆烷基羰基或任选取代的C₃₋₁₀环烷基，苯基，萘基，吡啶基，吡啶N-氧化物，吡咯，吡咯N-氧化物，喹啉，喹啉N-氧化物，嘧啶基，吡嗪基或吡咯基；和

(c)当(CH₂)_c(CO)_d(NR³)_e(Z = O)_f(O)_g(CH₂)_h(NR⁴)_i表示CO连接基且X是N时，则R⁵不是任选取代的苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基；

或其可药用盐或互变异构体。

本发明也提供了式IV的化合物：



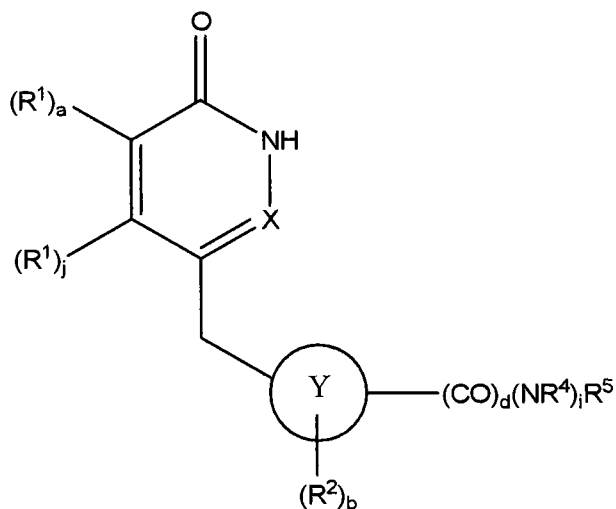
(IV)

其中：

a、b、c、d、e、f、h、i、j、X、Y、Z、R¹、R²、R³和R⁴如上所述。

R⁵是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶的基团取代；或其可药用盐或互变异构体。

本发明也提供了式V的化合物：



(V)

其中：

a、b、d、i、j、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上所述；

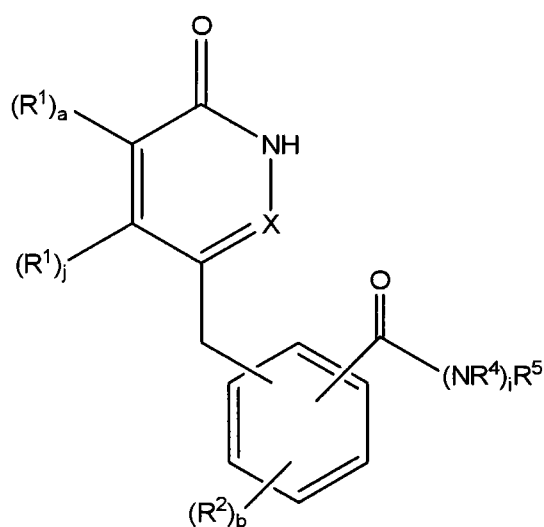
条件是：

(a)当X是N时，则 R^5 不是 C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，卤代 C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基羰基或任选取代的 C_{3-10} 环烷基，苯基，萘基，吡啶基，吡啶N-氧化物，吡咯，吡咯N-氧化物，喹啉，喹啉N-氧化物，嘧啶基，吡嗪基或吡咯基；和

(b)当d是1、i是0且X是N时，则 R^5 不是任选取代的苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基；

或其可药用盐或互变异构体。

本发明也提供了新的式VI的化合物：



(VI)

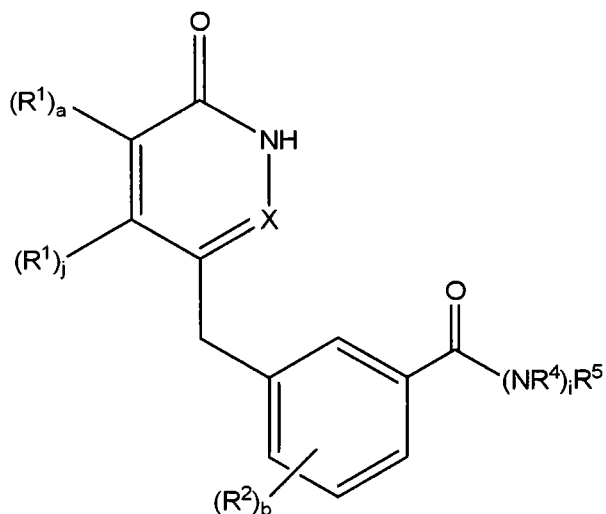
其中：

a、b、c、d、e、f、h、i、j、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所述。

R^5 是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 $A-(CR^9R^{10})_q R^6$ 的基团取代；

或其可药用盐或互变异构体。

本发明也提供了式 VII 的化合物：



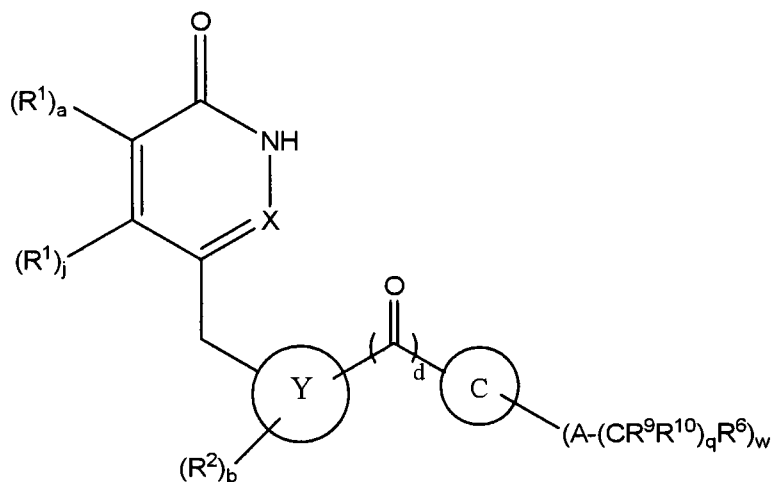
(VII)

其中：

a、b、j、i、X、R¹、R²和 R⁴ 如上所述；

R⁵ 是含有一个 N 原子的 4 元饱和杂环，含有一个、两个或三个 N 原子和零或一个 O 原子的 5 或 6 元饱和或部分饱和的杂环，或含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 7-15 元部分饱和或饱和杂环；任何环任选被一个或多个独立地选自 A-(CR⁹R¹⁰)_qR⁶ 的基团取代；或其可药用盐或互变异构体。

本发明也提供了式 VIII 的化合物：



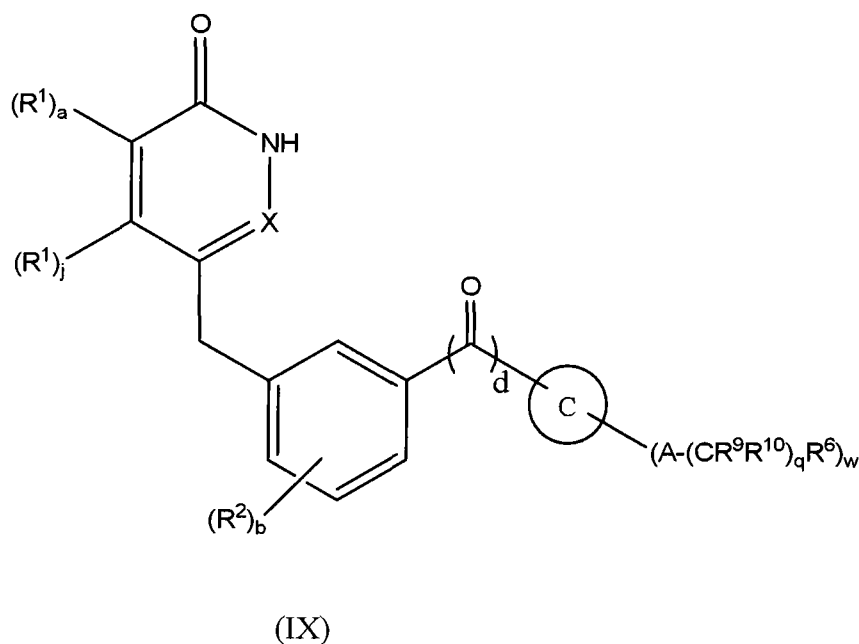
(VIII)

其中：

a、b、d、Y、 R^1 和 R^2 如上所述；

C是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；或其可药用盐或互变异构体。

本发明也提供了式IX的化合物：



其中：

a、b、d、q、j、A、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^9 和 R^{10} 如上所述；

C是含有一个N原子的4元饱和杂环，含有一个、两个或三个N原子和零或一个O原子的5或6元饱和或部分饱和的杂环，或含有1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的7-15元部分饱和或饱和杂环；或其可药用盐或互变异构体。

具体C基团是二氮杂萘基，哌啶基，哌嗪基，吡咯烷基，螺苯并呋喃哌啶基，四氢咪唑并吡嗪基，四氢三唑并吡嗪基，二氮杂螺癸基，四氢吡唑并吡啶基，二氮杂螺壬基，咪唑烷基，氮杂环丁烷基或四氢三唑并吡啶基。

在式II至XI的任一项化合物的实施方案中，X是N。

在式II至XI的任一项化合物的实施方案中，b是0或1， R^2 是氟。

在式 II、X 和 XI 的化合物的实施方案中，w 是 0 或 1。

对于式 III、IV、V、VI、VII 和 VIII，优选的特性如先前式 I 和 II 所定义，加以必要的变更。

本发明在其范围之内也包括上面式 I 化合物的 N-氧化物。通常，这种 N-氧化物可以在任一适宜的氮原子上形成。可以由常规方法形成 N-氧化物，例如在湿式氧化铝的存在下，式 I 化合物与 oxone 反应。

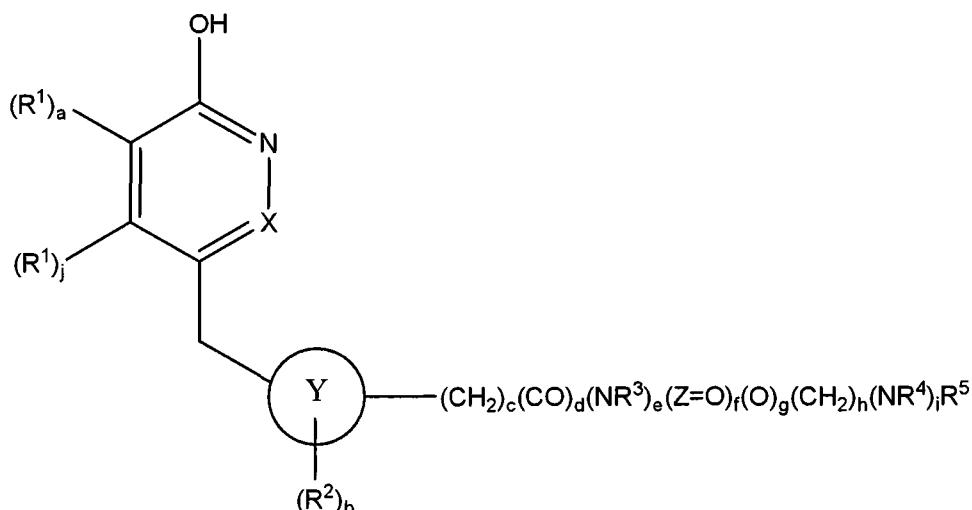
本发明在其范围之内也包括上面式 I 化合物的前体药物。通常，这种前体药物是式 I 化合物的功能性衍生物，其可在体内容易地转变为所需要的式 I 化合物。选择和制备合适前体药物衍生物的常规方法描述在例如下列中："Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

前体药物可以是需要体内转变的生物体活性物质("母体药物"或"母体分子")的药理学非活性的衍生物，以便释放活性药物，并且其比母体药物分子具有提高的递送性能。体内转变可以是例如一些代谢过程的结果，例如羧酸酯、磷酸酯或硫酸酯的化学水解或酶水解，或敏感官能团的还原或氧化。

本发明在其范围之内包括式 I 化合物的溶剂化物和其盐，例如水合物。

本发明的化合物可以具有不对称中心、手性轴和手性面(如下所述：E.L. Eliel 和 S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, 1119-1190 页)，并且以消旋体、消旋混合物和单一非对映体的形式存在，对于所有合适的异构体和其混合物，包括旋光异构体，全部这种立体异构体都包括在本发明范围内。

本文公开的化合物可以以互变异构体形态存在，两种互变异构形式都包括在本发明的范围内，尽管仅仅描述一个互变结构。例如，式 I 的化合物可以互变异构为下列结构的化合物：



化合物可以以不同的异构形式存在，本发明包括所有这些形式。

化合物可以以不同的多晶型物形式存在。

当任何变量(例如 R^1 和 R^2 ，等等)在任一组成中出现一次以上时，其每次出现的定义独立于其它出现的定义。此外，只有当这种组合产生稳定化合物时，才允许取代基和变量的组合。从取代基引入到环系的线表明，键可以与任何可取代的环原子连接。

当然，本领域普通技术人员可以选择本发明化合物上的取代基和取代型式，从而提供化学上稳定并且可以利用本领域已知的技术以及下面所列出方法、由容易得到的起始原料容易合成的化合物。如果取代基本身被一个以上基团取代，应该理解，这些多基团可以在相同碳上或在不同碳上，只要得到稳定结构即可。短语“任选取代的”应该相当于短语“未取代的或被一个或多个取代基取代的”，在此情况下，优选实施方案将具有零至三个取代基。更尤其是，有零至两个取代基。在饱和、部分饱和或不饱和杂环上的取代基可以在任何可取代的位置连接。

本文使用的“烷基”包括具有具体碳原子数目的支链、直链和环状饱和脂肪烃基团。例如，将“ C_{1-6} 烷基”定义为包括：在直链、支链或环状结构中具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳的基团。例如，“ C_{1-6} 烷基”具体包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，叔丁基，异丁基，戊基，己基，环丙基，环丁基，环戊基和环己基等等。优选的烷基是甲基和乙基。术语“环烷基”是指具有具体碳原子数目的单环、双环或多环饱和脂肪烃基团。例如，“ C_{3-7} 环烷基”包括环丙基，甲基-环丙基，2,2-二甲基-环丁基，2-乙基-环戊基，环己基，等等。在本发明的一个实施方案中，术语“环烷基”包括上文刚描述的基团，并且进一步包括单环

的不饱和脂肪烃基团。例如，在该实施方案中所定义的“环烷基”包括环丙基，甲基-环丙基，2,2-二甲基-环丁基，2-乙基-环戊基，环己基，环戊烯基，环丁烯基，7,7-二甲基双环[2.2.1]庚基等等。优选的环烷基是环丙基，环丁基，环戊基和环己基。

本文使用的术语“C₂₋₆烯基”是指含有2至6个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链非芳香烃基团。优选存在一个碳-碳双键，和可以存在至多4个非芳香碳-碳双键。烯基包括乙烯基，丙烯基，丁烯基和2-甲基丁烯基。优选的烯基包括乙烯基和丙烯基。

本文使用的术语“C₂₋₆炔基”是指含有2至6个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。可以存在至多三个碳-碳三键。炔基包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，3-甲基丁炔基等等。优选的炔基包括乙炔基和丙炔基。

“烷氧基”表示通过氧桥连接的标明数目碳原子的烷基。因此，“烷氧基”包括上面烷基的定义。合适烷氧基的例子包括甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，环丙基氧基，环丁基氧基和环戊基氧基。优选的烷氧基是甲氧基和乙氧基。可以以类似方式解释术语“C₆₋₁₀芳氧基”。优选的这种基团是苯氧基。

术语“卤代C₁₋₆烷基”和“卤代C₁₋₆烷氧基”是指一个或多个(尤其是1至3个)氢原子被卤素原子(尤其是氟或氯原子)取代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。优选的是氟代C₁₋₆烷基和氟代C₁₋₆烷氧基，尤其是氟代C₁₋₃烷基和氟代C₁₋₃烷氧基，例如，CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OCH₂CH₂F、OCH₂CHF₂或OCH₂CF₃，最尤其是CF₃、OCF₃和OCHF₂。

本文使用的术语“羟基C₁₋₆烷基”是指一个或多个(尤其是1至3个)氢原子被羟基取代的C₁₋₆烷基。优选的是CH₂OH、CH₂CHOH和CHOHCH₃。

本文使用的术语“C₁₋₆烷基羰基”或“C₁₋₆烷氧羰基”分别表示通过羰基(C=O)基团连接的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。C₁₋₆烷基羰基的合适例子包括甲基羰基，乙基羰基，丙基羰基，异丙基羰基和叔丁基羰基。C₁₋₆烷氧羰基的例子包括甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，异丙氧羰基和叔丁氧羰基。可以以类似方式解释术语“C₆₋₁₀芳基羰基”。

存在于本发明化合物中的环可以是单环或多环，尤其是双环。多环

可以是稠合、桥联或螺连接的。

本文使用的“C₆₋₁₀芳基”是指6至10个原子的任何稳定的单环或双环碳环，其中至少一个环是芳香族的。这种芳基的例子包括苯基，萘基，四氢萘基，茚满基和四氢苯并[7]轮烯。优选的芳基是苯基或萘基，尤其是苯基。

7-15元杂环包括7、8、9、10、11、12、13、14和15元杂环。

本发明杂环的具体例子是：苯并咪唑基，苯并呋喃二酮基，苯并呋喃基，苯并呋喃基，苯并吡唑基，苯并三唑基，苯并噻吩基，苯并噁唑基，苯并噁唑酮基，苯并噻唑基，苯并噻二唑基，苯并二氧杂环戊烯基，苯并噁二唑基，苯并异噁唑基，苯并异噻唑基，色烯基，苯并二氢吡喃基，异苯并二氢吡喃基，吡唑基，吡啶基，噌啉基，epoxidyl，呋喃基，呋喃基，咪唑基，二氢吡啶基，吡啶基，茚嗪基，二氢吡啶基，异二氢吡啶基，吡唑基，异苯并呋喃基，异吡啶基，异喹啉基，异噻唑基，异噁唑基，萘吡啶基，噁二唑基，噁唑基，噁唑啉基，异噁唑啉基(isoxazolinyl)，氧杂环丁烷基，嘌呤基，吡喃基，吡嗪基，吡唑基，哒嗪基，吡啶并吡啶基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基，三嗪基，四嗪基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，喹啉基，四氢吡喃基，四氢硫吡喃基，四氢异喹啉基，四唑基，四唑并吡啶基，噻二唑基，噻唑基，噻吩基，三唑基，氮杂环丁烷基，1,4-二噁烷基，六氢氮杂萘基，哌嗪基，哌啶基，吡啶-2-酮基，吡咯烷基，咪唑啉基，咪唑烷基，吡唑啉基，吡咯啉基，吗啉基，硫吗啉基，二氢苯并咪唑基，二氢苯并呋喃基，二氢苯并噻吩基，二氢苯并噁唑基，二氢呋喃基，二氢咪唑基，二氢吡啶基，二氢异噁唑基，二氢异噻唑基，二氢噁二唑基，二氢噁唑基，二氢吡嗪基，二氢吡唑基，二氢吡啶基，二氢嘧啶基，二氢吡咯基，二氢喹啉基，二氢异喹啉基，二氢四唑基，二氢噻二唑基，二氢噻唑基，二氢噻吩基，二氢三唑基，二氢氮杂环丁烷基，二氢异色烯基，二氢色烯基，二氢咪唑酮基，二氢三唑酮基，二氢苯并二噁英基(dihydrobenzodioxinyl)，二氢噻唑并嘧啶基，二氢咪唑并吡嗪基，亚甲二氧基苯甲酰基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，四氢喹啉基，噻唑烷酮基，咪唑酮基，异二氢吡啶酮基(isoindolinonyl)，八氢喹啉基，八氢异吡啶基，咪唑并吡啶基，氮杂二环庚基，色酮基(chromenonyl)，三唑并嘧啶基，二氢苯并噁嗪基，噻唑并三唑基，氮杂双环庚基，氮杂双环辛基，酞嗪基，萘啶基，

喹唑啉基，喋啶基，二氢喹唑啉基，二氢酞嗪基，苯并异噻唑基，四氢萘啶基，二苯并[b,d]呋喃基，二氢苯并噻唑基，咪唑并噻唑基，四氢吲唑基，四氢苯并噻吩基，六氢萘啶基，四氢咪唑并吡啶基，四氢咪唑并吡嗪基，吡咯并吡啶基，二氮杂萘基和其 N-氧化物。进一步的例子包括螺苯并呋喃哌啶基，四氢三唑并吡嗪基，二氮杂螺癸基，四氢吡唑并吡啶基，二氮杂螺壬基和四氢三唑并吡啶基。

优选的 4 元饱和杂环是氮杂环丁烷基。杂环基取代基的连接可以通过碳原子或通过杂原子发生。

优选的 5、6 或 7 元饱和或部分饱和杂环是吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，四氢呋喃，硫吗啉基和二氮杂萘基。进一步优选的环是咪唑烷基。

优选的 5 元杂芳环是噻吩基，噻唑基，吡唑基，异噻唑基，异噻唑基，咪唑基，噻二唑基，噁唑基，噁二唑基，三唑基，四唑基，呋喃基和吡咯基。

优选的 6 元杂芳环是吡啶基，嘧啶基，哒嗪基和吡嗪基。

优选的 7-10 元部分饱和或不饱和杂环是：四氢喹啉基，喹啉基，吲哚基，咪唑并吡啶基，苯并噻唑基，喹喔啉基，苯并噻二唑基，苯并噁唑基，二氢苯并二噁英基，苯并三唑基，苯并二氧杂环戊烯基，二氢异吲哚基，二氢吲哚基，四氢异喹啉基，异喹啉基，苯并异噻唑基，二氢咪唑并吡嗪基，苯并噻吩基，苯并噁二唑基，噻唑并三唑基，二氢噻唑并嘧啶基，二氢苯并噁嗪基，二氢苯并呋喃基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，二氢苯并噁唑基，二氢喹唑啉基，二氢酞嗪基，吲唑基，苯并异噻唑基，四氢萘啶基，三唑并嘧啶基，二苯并[b,d]呋喃基，萘啶基，二氢喹啉基，二氢异色烯基，二氢色烯基，二氢苯并噻唑基，咪唑并噻唑基，四氢吲唑基，四氢苯并噻吩基，六氢萘啶基，四氢咪唑并吡啶基，四氢咪唑并吡嗪基，吡咯并吡啶基，喹唑啉基和茚嗪基。进一步的 7-15 元不饱和、部分饱和或饱和杂环包括螺苯并呋喃哌啶基，四氢三唑并吡嗪基，二氮杂螺癸基，四氢吡唑并吡啶基，二氮杂螺壬基，和四氢三唑并吡啶基。

本文使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘，其中氟和氯是优选的。

在本发明范围内的具体化合物是：

4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-

二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐;

4-{5-[(4-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐;

6-{3-[(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]-4-氟苄基}-4-乙基吡嗪-3(2H)-酮;

1-乙酰基-4-{5-[(6-氯-4-乙基吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷;

和其可药用盐、游离碱和互变异构体。

在本发明范围内的进一步的具体化合物是:

4-乙基-6-(4-氟-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)吡嗪-3(2H)-酮;

4-{5-[(5-乙基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐;

4-{5-[(4-乙基-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐;

4-{2-氟-5-[(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐;

4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐;

1-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,2-二甲基-1-氧代丙-2-胺三氟乙酸盐;

8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-8-氮杂-1-氮杂螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐;

8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-镧-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-甲基-8-氮杂-1-氮杂螺[4.5]癸烷双(三氟乙酸盐);

4-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-N,N-二甲基-2-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苯胺镧三氟乙酸盐;

6-(4-异丙氧基-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

6-(4-氟-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮;

6-(4-氟-3-{[4-(2-甲基脯氨酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮;

6-[4-氟-3-(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)苄基]-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

6-(3-{[3-[1-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7(8H)-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基氮杂环丁烷鎧三氟乙酸盐;

6-{4-氟-3-[(4-{[1-(异丁氨基)环戊基]羰基}哌嗪-1-基)羰基]苄基}-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-1-鎧三氟乙酸盐;

4-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)吡啶鎧三氟乙酸盐;

2-{[(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)氧基]甲基}吡啶鎧三氟乙酸盐;

2-{[(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-3-基)氧基]甲基}吡啶鎧三氟乙酸盐;

2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-5-甲氧基吡啶鎧三氟乙酸盐;

2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-4-甲氧基吡啶鎧三氟乙酸盐;

4-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}吡咯烷-3-基)吡啶鎧三氟乙酸盐;

1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺鎧三氟乙酸盐;

4-乙基-6-[4-氟-3-(1H-螺[1-苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基羰基)苄基]吡嗪-3(2H)-酮; 1-[2-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-2-鎧三氟乙酸盐;

5-氟-2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)吡啶鎧三氟乙酸盐;

2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-6-甲氧基吡啶鎓三氟乙酸盐;

3-苄基-7-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-3,6-二甲基吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

4-乙基-6-{4-氟-3-[(3-苄基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)羰基]苄基}-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-(3-甲氧苄基)哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

2-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓三氟乙酸盐;

4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-苄基哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

3-苄基-4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-2-(吡啶鎓-3-基甲基)哌嗪-1-鎓二(三氟乙酸盐);

6-(3-{[4-(环戊基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮;

6-(3-{[4-(环戊基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4-乙基吡嗪-3(2H)-酮;

4-{5-[(4,5-二乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐;

4-{2-氟-5-[(5-异丙基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐;

4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

6-{4-氟-3-[(4-丙酰基哌嗪-1-基)羰基]苄基}-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮;

6-(3-{[4-(二氟乙酰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮;

6-(4-氟-3-{[4-(3,3,3-三氟丙酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮;

6-{4-氟-3-[(4-异丁酰基哌嗪-1-基)羰基]苄基}-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]吡啶鎧三氟乙酸盐;

6-(4-氟-3-{[4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮;

1-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N,2-三甲基-1-氧代丙-2-胺鎧三氟乙酸盐;

6-(4-氟-3-{[4-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

6-(4-氟-3-{[4-(吡咯烷-1-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

6-(4-氟-3-{[4-(三氟乙酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

1-(1-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)哌啶鎧三氟乙酸盐;

1-(1-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)吡咯烷鎧三氟乙酸盐;

4-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)喹唑啉-1-鎧三氟乙酸盐;

2-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)嘧啶-1-鎧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(3-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1,4-二鎧二(三氟乙酸盐);

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-[4-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-[(4-氟苯氧基)甲基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2-镧三氟乙酸盐;

3-氟基-2-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)吡啶镧三氟乙酸盐;

3-(3,5-二氟苯基)-7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

3-[(二甲胺基)甲基]-7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2-镧二(三氟乙酸盐);

(7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-N,N-二甲基甲胺镧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(2-呋喃基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(五氟乙基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

2-[(4-{2-氟-5-[(6-羟基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)甲基]苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基吡咯烷镧氯化物;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(2-噻吩基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-镧三氟乙酸盐;

3-环丙基-6-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-镧三氟乙酸盐;

6-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-鎧三氟乙酸盐;

5-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-鎧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-吡啶鎧-3-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2-鎧二(三氟乙酸盐);

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-7-氮杂-1-氮鎧螺[3.5]壬烷三氟乙酸盐;

1-[(1-{3-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]吡咯烷鎧三氟乙酸盐;

1-(1-{3-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)-3,3-二氟氮杂环丁烷鎧三氟乙酸盐;

5-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-3-鎧三氟乙酸盐;

1-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-n-甲基环戊胺鎧三氟乙酸盐;

7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-甲基-7-氮杂-1-氮鎧螺[3.5]壬烷三氟乙酸盐;

6-(4-甲氧基-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎧三氟乙酸盐;

8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-8-氮杂-2-氮鎧螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐;

2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-丙基吡咯烷鎧三氟乙酸盐;

8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-2-甲基-8-氮杂-2-氮鎧螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐;

3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]哌啶鎧三氟乙酸盐;

3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-1-甲基哌啶鎧三氟乙酸盐;

1-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-N,N-二甲基环丙胺鎓三氟乙酸盐;

3-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基-3-氧代丙-1-胺鎓三氟乙酸盐;

2-苄基-2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]吡咯烷鎓三氟乙酸盐;

4,5-二甲基-6-(3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

6-[3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基羰基)-4-氟苄基]-4-乙基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]吡咯烷鎓三氟乙酸盐;

1-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-N-甲基环丙胺鎓三氟乙酸盐;

3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-1-甲基吡咯烷鎓三氟乙酸盐;

3-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-1,1,1-三氟-N,N-二甲基-3-氧代丙-2-胺鎓三氟乙酸盐;

2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基哌啶鎓三氟乙酸盐;

2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基哌啶-1-羧酸苄基酯;

4-乙基-6-(4-氟-3-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4,6,7-四氢-5h-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基]羰基}苄基)哒嗪-3(2H)-酮;

4-乙基-6-{4-氟-3-[(1-甲基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基]苄基}-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎓三氟乙酸盐;

(2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吡咯烷鎓三氟乙酸盐;

8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-乙基-8-氮杂-1-氮鎓螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐;

1-(环丙基甲基)-8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-8-氮杂-1-氮鎓螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐;

6-[3-({4-[(1-苯胺基环戊基)羰基]哌嗪-1-基}羰基)-4-氟苄基]-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮;

6-[3-({4-[(1-胺基环戊基)羰基]哌嗪-1-基}羰基)-4-氟苄基]-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮;

6-{3-[(4-{[1-(苄基氨基)环戊基]羰基}哌嗪-1-基)羰基]-4-氟苄基}-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

6-(3-{[4-({1-[(环丙基甲基)氨基]环戊基}羰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

6-[4-氟-3-({4-[2-(4-氟苄基)脯氨酰]哌嗪-1-基}羰基)苄基]-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

6-[4-氟-3-({4-[2-(4-甲基苄基)脯氨酰]哌嗪-1-基}羰基)苄基]-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

6-[4-氟-3-({4-[2-(1-萘基甲基)脯氨酰]哌嗪-1-基}羰基)苄基]-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

6-(3-{[4-(2-乙基脯氨酰基哌嗪-1-基)羰基]-4-氟苄基}-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐;

和其可药用盐、游离碱和互变异构体。

包括在本发明中的是式 I 化合物的游离碱以及其可药用盐和立体异构体。可以在胺和/或含有 N 的杂环部分的 N 原子处将本发明的化合物质子化,形成盐。术语“游离碱”是指非盐形式的胺化合物。所包括的可药用盐不但包括本文所描述具体化合物的举例说明的盐,而且包括式 I 化合物的游离态的典型可药用盐。可以使用本领域已知的技术来分离所描述的具体盐化合物的游离态。例如,通过用合适稀释的碱水溶液例如稀释的 NaOH、碳酸钾、氨和碳酸氢钠水溶液来处理盐,可以恢复游离态。在某些物理性能方面,例如极性溶剂中的溶解性,游离态可以稍微不同于其相应的盐形式,但为了本发明的目的,酸和碱盐另外是它们的相应游离态的药学等同物。

本发明化合物的可药用盐可以通过常规化学方法、由含有碱性或酸性部分的本发明化合物合成。通常,碱性化合物的盐既可以利用离子交换色谱法制备,也可以通过游离碱与化学计量数量或与过量的形成目标盐的无机或有机酸在合适溶剂或不同溶剂组合中进行反应来制备。类似地,酸性化合物的盐是通过与合适的无机或有机碱反应而形成的。

由此，本发明化合物的可药用盐包括本发明化合物的常规无毒盐，通过本发明碱性化合物与无机、有机酸或聚合酸反应来形成。例如，常规无毒盐包括衍生自例如下列无机酸的那些盐：盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，亚硫酸，氨基磺酸，磷酸，亚磷酸，硝酸等等，以及由例如下列有机酸制备的盐：乙酸，丙酸，琥珀酸，乙醇酸，硬脂酸，乳酸，苹果酸，酒石酸，柠檬酸，抗坏血酸，双羧萆酸，马来酸，羧基马来酸，苯乙酸，谷氨酸，苯甲酸，水杨酸，磺胺酸，2-乙酰氧基-苯甲酸，富马酸，甲苯磺酸，甲磺酸，乙烷二磺酸，草酸，羧乙磺酸，棕榈酸，葡萄糖酸，抗坏血酸，苯乙酸，天冬氨酸，肉桂酸，丙酮酸，乙磺酸，乙烷，二磺酸，戊酸，三氟乙酸等等。合适聚合盐的例子包括衍生自聚合酸例如鞣酸、羧甲基纤维素的那些盐。优选，本发明的可药用盐含有1当量的式(I)化合物和1、2或3当量的无机或有机酸。更尤其是，本发明的可药用盐是三氟乙酸盐或氯化物盐，尤其是三氟乙酸盐。

当本发明的化合物是酸性时，合适的“可药用盐”是指由可药用的无毒碱（包括无机碱和有机碱）制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等等。尤其优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自可药用有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺碱，取代的胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱离子交换树脂，例如精氨酸、赖氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N¹-二苄基乙二胺、乙胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇、二环己基胺、丁胺、苄胺、苯基苄基胺、氨基丁三醇等等。

如上所述的可药用盐及其它典型的可药用盐的制备，由 Berg 等人 (1977) *J. Pharm. Sci.*, 'Pharmaceutical Salts', 66:1-19 进行了更充分地描述。

还应该指出，本发明化合物潜在地是内盐或两性离子，这是由于在生理条件下，化合物中的去质子化酸性部分例如羧基可以是阴离子型的，这种电子电荷可以针对质子化或烷基化碱性部分例如季氮原子的阳离子电荷而被内部平衡掉。

本发明的化合物可以通过治疗用于人或动物体的治疗方法。

本发明提供了用于治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症中的化合物(参见, 例如, *Nature Review Drug Discovery*(2005)4:421-440)。

由此, 本发明提供了用于制备药物的式 I 化合物, 该药物用于治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症。

本发明也提供了治疗或预防可通过抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)而得到改善的病症的方法, 该方法包括: 给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的 PARP 抑制剂可有效用于治疗 WO 2005/082368 中所列举的疾病。

本发明的化合物可有效用于治疗炎性的疾病, 包括由器官移植排斥引起的病症, 例如, 关节的慢性炎性的疾病, 包括关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎和与骨重吸收增加有关的骨骼疾病; 炎性的肠疾病, 例如回肠炎、溃疡性结肠炎、Barrett's 综合症和克罗恩氏病; 炎性的肺疾病, 例如哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性气道疾病; 眼睛的炎性的疾病, 包括角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、葡萄膜炎、交感性眼炎和眼内炎; 牙床的慢性炎性疾病, 包括牙龈炎和牙周炎; 肺结核; 麻疯病; 肾的炎性疾病, 包括尿毒症的并发症、肾小球肾炎和肾变病; 皮肤的炎性疾病, 包括硬化性皮肤炎、牛皮癣和湿疹; 中枢神经系统的炎性疾病, 包括神经系统的慢性脱髓鞘疾病、多发性硬化、AIDS-相关的神经变性和阿尔茨海默氏病、感染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森氏症、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化和病毒性或自身免疫性脑炎; 糖尿病的并发症, 包括但不限于免疫-复合性血管炎、系统性红斑狼疮(SLE); 心脏的炎性疾病, 例如心肌病、缺血性心脏病、高胆固醇血症和动脉粥样硬化; 以及具有显著炎性的各种其它疾病, 包括先兆子痫、慢性肝功能衰竭、脑和脊髓创伤和多器官功能紊乱综合症(MODS)(多器官衰竭(MOF))。炎性疾病还可以是身体的系统炎症, 可由下列举例说明: 格兰氏阳性或格兰氏阴性休克, 出血性或过敏性休克, 或响应前炎症性细胞因子的癌症化疗引起的休克, 例如与前炎症性细胞因子有关的休克。这种休克可以例如通过化学治疗剂引起, 其作为癌症治疗而给药。

由此, 本发明提供了用于制备用于治疗或预防炎性疾病的药物的式

I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防炎性疾病的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可以有效用于治疗或预防由天然发生的急性发作和手术过程引起的再灌注损伤，例如肠内再灌注损伤；心肌再灌注损伤；由心肺旁路手术、主动脉瘤修复手术、颈动脉内膜切除术手术或出血性休克引起的再灌注损伤；和由器官移植例如心脏、肺、肝脏、肾脏、胰腺、肠管和角膜移植引起的复氧损伤。

由此，本发明提供了用于制备用于治疗或预防再灌注损伤的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防再灌注损伤的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可以有效用于治疗或预防缺血性病症，包括由器官移植引起的那些，例如稳定心绞痛，不稳定心绞痛，心肌缺血，肝缺血，肠系膜动脉缺血，肠缺血，肢体缺血，慢性肢体缺血，脑缺血，急性的心脏缺血，缺血性肾脏疾病，缺血性肝脏疾病，缺血性视黄素病症，脓毒性休克和中枢神经系统的缺血性疾病，例如中风或脑缺血。

由此，本发明提供了用于制备用于治疗或预防缺血性病症的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防缺血性病症的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明提供了用于制备用于治疗或预防中风的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防中风的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可有效用于治疗或预防慢性或急性肾衰竭。

由此，本发明提供了用于制备制备用于治疗或预防肾衰竭的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防肾衰竭的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可有效用于治疗或预防非心血管疾病的血管疾病，例如周围动脉阻塞，血栓闭塞性脉管炎，Reynaud's 疾病和迹象，手足发绀，红斑性肢痛病，静脉血栓形成，静脉曲张，动静脉瘘，淋巴水

肿和脂肪水肿。

由此，本发明提供了用于制备用于治疗或预防非心血管疾病的血管疾病的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防非心血管疾病的血管疾病的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可有效用于治疗或预防心血管疾病，例如慢性心力衰竭，动脉粥样硬化，充血性心力衰竭，循环性休克，心肌病，心脏移植，心肌梗死和心脏心律失常，例如心房纤颤，室上性心动过速，心房扑动和阵发性心搏过速。

由此，本发明提供了用于制备用于治疗或预防心血管疾病的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防心血管疾病的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可有效用于治疗和预防糖尿病，包括 I 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)，II 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病)，妊娠期的糖尿病，自身免疫性糖尿病，insulinopathies，由于胰腺疾病造成的糖尿病，与其它内分泌疾病(例如库兴氏综合症，肢端肥大症，嗜铬细胞瘤，胰高血糖素瘤，原发性醛固酮增多症或生长抑制素瘤)有关的糖尿病，A 型胰岛素耐受性综合症，B 型胰岛素耐受性综合症，脂肪萎缩性糖尿病和(3-细胞毒素引起的糖尿病。本发明的化合物还可有效用于治疗或预防糖尿病性的并发症，例如糖尿病性白内障，青光眼，视网膜病，肾病(例如微量蛋白尿和渐进性的糖尿病性肾病)，多神经病 (polyneuropathy)，足部坏疽，动脉粥样硬化性冠状动脉疾病，周围动脉疾病，非酮性高血糖症-高渗性昏迷，单神经病 (mononeuropathy)，自主神经病，足部溃疡，关节问题和皮肤或粘膜并发症(例如感染，胫骨斑点，念珠菌感染或脂性渐进性坏死 diabeticorumobesity)，高脂血症，高血压症，胰岛素耐受性的综合症，冠状动脉病，视网膜病，糖尿病性神经病变，多神经病，单神经病，自主神经病，足部溃疡，关节问题，真菌感染，细菌感染和心肌病。

由此，本发明提供了用于制备用于治疗或预防糖尿病的药物式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防糖尿病的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可有效用于治疗或预防癌症，包括实体瘤，例如纤维肉瘤，粘液肉瘤，脂肉瘤，软骨肉瘤，骨源性肉瘤，脊索瘤，血管肉瘤，内皮肉瘤，淋巴管肉瘤，淋巴管内皮瘤，滑膜瘤，间皮瘤，尤因氏肿瘤，平滑肌肉瘤，横纹肌肉瘤，结肠癌，结肠直肠癌，肾脏癌症，胰腺癌，骨癌，乳腺癌，卵巢癌，前列腺癌，食道癌，胃癌，口腔癌，鼻癌，咽喉癌，鳞状细胞癌，基底细胞癌，腺癌，汗腺恶性肿瘤，皮脂腺恶性肿瘤，乳头状癌，乳头状腺癌，囊腺癌，髓样癌，支气管癌，肾细胞恶性肿瘤，肝癌，胆管恶性肿瘤，绒膜癌，精原细胞瘤，胚胎性癌，维耳姆斯瘤，颈癌，子宫癌，阴囊癌，小细胞肺恶性肿瘤，膀胱恶性肿瘤，肺癌，上皮癌，皮肤癌，黑素瘤，神经母细胞瘤和成视网膜细胞瘤；血液中生的癌，例如急性成淋巴细胞性白血病(“ALL”)，急性成淋巴细胞的 B 细胞白血病，急性成淋巴细胞的 T 细胞白血病，急性髓母细胞性白血病(“AML”)，急性早幼粒细胞性白血病(“APL”)，急性成单核细胞性白血病，急性成红细胞白血病，急性成巨核细胞白血病，急性髓-单核母细胞性白血病，急性非淋巴母细胞性白血病，急性未分化性白血病，慢性粒细胞性白血病(“CML”)，慢性淋巴细胞性白血病(“CLL”，毛细胞白血病和多重骨髓癌；急性和慢性白血病，例如成淋巴细胞白血病，骨髓内白血病，淋巴细胞白血病，骨髓性白血病；淋巴瘤，例如何杰金氏病，非何杰金氏病淋巴瘤，多重骨髓癌，Waldenstrom's 巨球蛋白血症，重链病和真性红细胞增多；CNS 和脑癌，例如神经胶质瘤，纤维性星形细胞瘤，星形细胞瘤，间变性星形细胞瘤，多形性胶质母细胞瘤，成神经管细胞瘤，颅咽管瘤，室管膜瘤，松果体瘤，成血管细胞瘤，听神经瘤，寡枝神经胶质细胞瘤，脑膜瘤，前庭神经鞘瘤，腺瘤，转移性的脑肿瘤，脑膜瘤，脊柱瘤和成神经管细胞瘤。

由此，本发明提供了用于制备用于治疗或预防癌症的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防癌症的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物还可以用于治疗缺乏同源重组(HR)依赖性 DNA DSB 修复合活性的癌症(参见 WO 2006/021801)。

HR 依赖性 DNA DSB 修复路径可以通过同源机理来修复 DNA 的双股断裂 (DSBs)，以重组连续的 DNA 螺旋 (*Nat. Genet.*(2001)27(3):247-254)。HR 依赖性 DNA DSB 修复路径的组分包括但不限于：ATM(NM-000051)，RAD51(NM-002875)，RAD51 L1(NM-002877)，RAD51C(NM-002876)，RAD51L3(NM-002878)，DMC1(NM-007068)，XRCC2(NM7005431)，XRCC3(NM-005432)，RAD52(NM-002879)，RAD54L(NM-003579)，RAD54B(NM-012415)，BRCA-1(NM-007295)，BRCA-2(NM-000059)，RAD50(NM-005732)，MRE11A(NM-005590)，NBS1(NM-002485)，ADPRT(PARP-1)，ADPRTL2(PARP-2)，CTPS，RPA，RPA1，RPA2，RPA3，XPD，ERCC1，XPF，MMS19，RAD51p，RAD51D，DMC1，XRCCR，RAD50，MRE11，NB51，WRN，BLMKU70，RU80，ATRCHK1，CHK2，FANCA，FANCB，FANCC，FANCD1，FANCD2，FANCE，FANCF，FANCG，RAD1 和 RAD9。涉及 HR 依赖性 DNA DSB 修复路径的其它蛋白包括调节因子，例如 EMSY(*Cell* (2003) 115:523-535)。

缺乏 HR 依赖性 DNA DSB 修复的癌症可以包括一或多种癌细胞或由组成，所述癌细胞相对于正常细胞，通过该路径修复 DNA DSBs 的能力降低或消除，即 HR 依赖性 DNA DSB 修复路径的活性可以在一或多种癌细胞中降低或消除。

HR 依赖性 DNA DSB 修复路径的一或多种组分的活性可以在患有缺乏 HR 依赖性 DNA DSB 修复的癌症个体的一或多种癌细胞中消除。HR 依赖性 DNA DSB 修复路径的组分在本领域进行了较好的表征(参见例如，*Science*(2001)291:1284-1289)，并且包括上列组分。

本发明提供了用于制备用于治疗或预防缺乏 HR 依赖性 DNA DSB 修复活性的癌症的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防缺乏 HR 依赖性 DNA DSB 修复活性的癌症的方法，该方法包括：给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

在一个实施方案中，癌细胞缺乏一或多种表型的 HR 依赖性 DNA DSB 修复活性，所述表型选自：ATM(NM-000051)，RAD51(NM-002875)，RAD51 L1(NM-002877)，RAD51C(NM-002876)，RAD51L3(NM-002878)，DMC1(NM-007068)，XRCC2(NM7005431)，XRCC3(NM-005432)，

RAD52(NM-002879), RAD54L(NM-003579), RAD54B(NM-012415), BRCA-1(NM-007295), BRCA-2(NM-000059), RAD50(NM-005732), MRE11A(NM-005590), NBS1(NM-002485), ADPRT(PARP-1), ADPRTL2(PARP-2), CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51p, RAD51D, DMC1, XRCCR, RAD50, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 和 RAD9。

在另一个实施方案中, 癌细胞具有 BRCA1 和/或 BRCA2 缺乏的表型。具有这种表型的癌细胞缺乏 BRCA1 和/或 BRCA2, 即 BRCA1 和/或 BRCA2 的表达和/或活性在癌细胞中降低或消除, 例如借助于编码核酸中的突变或多态性, 或借助于基因编码调节因子中的扩增、突变或多态性, 例如编码 BRCA2 调节因子的 EMSY 基因(*Cell*(2003)115:523-535)。

BRCA-1 和 BRCA-2 是已知的肿瘤抑制剂, 其野生型等位基因常常在杂合载体的肿瘤中损失(*Oncogene*, (2002)21(58):8981-93; *Trends Mol Med.*, (2002)8(12):571-6)。BRCA-1 和/或 BRCA-2 突变与乳腺癌的关联性已经得到了较好的表征(*Exp Clin Cancer Res.*, (2002)21(3 Suppl):9-12)。还已知, 编码 BRCA-2 结合因子的 EMSY 基因的扩增与乳房和卵巢癌症有关。BRCA-1 和/或 BRCA-2 中突变的载体也增加了卵巢、前列腺和胰腺癌症的危险。BRCA-1 和 BRCA-2 中变体的检测在本领域是众所周知的, 并且描述在例如下列中: EP 699 754, EP 705 903, *Genet. Test* (1992) 1:75-83; *Cancer Treat Res* (2002) 107:29-59; *Neoplasia* (2003) 50(4):246-50; *Ceska Gynecol* (2003) 68(1):11-16)。结合因子 EMSY 的 BRCA-2 的扩增的测定, 描述在 *Cell* 115:523-535 中。已经表明, PARP 抑制剂可有效用于特异性杀死 BRCA-1 和 BRCA-2 缺乏的肿瘤(*Nature* (2005) 434:913-916 和 917-920)。

由此, 本发明提供了用于制备用于治疗或预防 BRCA-1 或 BRCA-2 缺乏的肿瘤的药物式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防 BRCA-1 或 BRCA-2 缺乏的肿瘤的方法, 该方法包括: 给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

在一个实施方案中, 本发明的 PARP 抑制剂可以用于 BRCA2 缺乏

的细胞消除的预防性治疗(参见, *Cancer Res.* (2005) 65:10145)。

本发明的化合物可用于治疗或预防神经变性疾病, 包括多谷氨酰胺扩增相关的神经变性, 亨廷顿疾病, Kennedy's 疾病, 脊髓小脑性共济失调, 齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA), 蛋白聚集相关的神经变性, Machado-Joseph's 疾病, 阿尔茨海默氏病, 帕金森氏病, 肌萎缩性侧索硬化, 海绵状脑病, 朊病毒相关的疾病和多发性硬化(MS)。

由此, 本发明提供了用于制备用于治疗或预防神经变性疾病的药物的式 I 化合物。

本发明也提供了治疗或预防神经变性疾病的方法, 该方法包括: 给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物。

本发明的化合物也可有效用于治疗或预防逆转录病毒感染(US 5652260), 视网膜损伤(*Curr. Eye Res.* (2004), 29:403), 皮肤衰老和 UV 引起的皮肤损伤(US 5589483 和 *Biochem. Pharmacol* (2002) 63:921)。

本发明的化合物可用于治疗或预防早衰并延缓老化相关的细胞功能紊乱的发病(*Pharmacological Research* (2005) 52:93-99)。

按照标准药学实践, 本发明的化合物可以给予哺乳动物, 优选人, 单独给予或在药物组合物中与可药用载体、赋形剂、稀释剂、助剂、填料、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂组合给予。

不论是系统性地/外围地或在目标作用位点, 可以通过任何适当的给药途径给予患者本发明的化合物, 包括但不限于: 口腔(例如口服); 局部(包括例如透皮、鼻内、眼睛、面颊和舌下); 肺部(例如吸入或吹入式治疗, 使用例如气溶胶, 例如通过口腔或鼻子); 直肠; 阴道; 肠胃外(例如注射, 包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内); 和植入长效片 (depot) (例如皮下或肌肉内)。

受试者可以是真核生物、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿类(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科(例如小鼠)、犬科(例如狗)、猫科(例如猫)、马科(例如马)、灵长类、猿(例如猴子或类人猿)、猴子(例如狨猴、狒狒)、类人猿(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人。

本发明也提供了药物组合物, 其包含一或多种本发明的化合物和可药用载体。含有活性组分的药物组合物可以是适合口服的形式, 例如片剂、锭剂、糖锭、水性或油性悬浮液、可分散性粉剂或颗粒、乳液、硬

或软胶囊或糖浆剂或酞剂。为口服设计的组合物可以按照药物组合物制备领域已知的任何方法制备，并且这种组合物可以含有一或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂，以便提供药学精美的和适口的制剂。片剂含有活性组分与适合于片剂制备的无毒可药用赋形剂的混合物。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂，例如，微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、或海藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是无包衣的，或可以利用已知的技术来将它们进行包衣，以屏蔽药物的讨厌味觉或延迟崩解和在胃肠道中的吸收，由此提供较长时间的持续作用。例如，可以使用水溶性的掩味材料例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素、或延时材料例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

口服使用的制剂也可以以硬明胶胶囊形式提供，在硬明胶胶囊中，活性组分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或以软胶囊形式提供，在软胶囊中，活性组分与水溶性的载体例如聚乙二醇或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水性悬浮液含有活性组分与适合于水性悬浮液制备的赋形剂的混合。所述赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散或湿润剂可以是天然存在的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物例如十七烷亚乙基氧基鲸蜡醇（heptadecaethyleneoxycetanol），或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液也可以含有一或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙基酯，一或多种着色剂，一或多种调味剂和一或多种甜味剂例如蔗糖、糖精或阿斯巴甜。

油性悬浮液可以如下配制：将活性组分悬浮在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（例如液体石蜡）中。油性悬浮液可以含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂（例如上面列出的那些）和调味剂，从而提供适口的口服制剂。通过加入抗氧化剂例如丁基化羟基茴香醚或 α -生育酚，可以保存这些组合物。

通过加入水而适合制备水性悬浮液的可分散性粉剂和颗粒，提供了活性组分与分散或润湿剂、悬浮剂和一或多种防腐剂的混合。合适的分散或湿润剂和悬浮剂由上述那些来举例说明。也可以存在额外的赋形剂例如甜味剂、调味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸，可以保存这些组合物。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡，或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的磷脂例如大豆卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、调味剂、防腐剂和抗氧化剂。

糖浆和酏剂可以与甜味剂配制，甜味剂例如丙三醇、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这种制剂也可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂和抗氧化剂。

药物组合物可以是无菌的可注射水溶液形式。在可接受的载体和溶剂之中，可以使用的是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。

无菌可注射的制剂也可以是无菌可注射的水包油微乳剂，在其中，活性组分溶于油相中。例如，活性组分可以首先溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后，将油溶液引入水和丙三醇混合物中，并且处理，形成微乳剂。

通过局部弹丸浓注，可注射溶液或微乳剂可以引入患者的血流中。或者，有利的是，用保持本发明化合物的恒定循环浓度的方法给予溶液或微乳剂。为了保持这种固定含量，可以使用连续静脉内递送装置。这种装置的例子是 Deltec CADD-PLUS™ 5400 型静脉内泵。

药物组合物可以是无菌可注射的水性或油脂性悬浮液形式，用于肌肉和皮下给予。这种悬浮液可以按照已知的技术使用上述合适的分散或湿润剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可以是在非毒性的、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。此外，传统上使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为了这种目的，可以使用任何柔和的不挥发油，包括合成的单或二甘油酯。此外，可以在可注射的制剂中使用脂肪酸例如油酸。

式 I 的化合物也可以是栓剂形式，用于直肠给予药物。这些组合物

可以如下制备：将药物与合适的无刺激性的赋形剂混合，赋形剂在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，并因此在直肠中融化，释放药物。这种物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

为了局部使用，使用含有式 I 化合物的霜剂、膏剂、胶状物、溶液或悬浮液等等。（对于本申请，局部施用包括漱口剂和含漱液）。

通过局部使用合适鼻内载体和递送装置或通过透皮途径（使用本领域普通技术人员熟知的那些透皮贴剂形式），可以鼻内形式给予本发明的化合物。对于用透皮递送系统的形式给予，剂量给药在给药方案期间当然是连续的，而不是间歇性的。本发明的化合物也可以以栓剂形式提供，所述栓剂使用基质例如可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

当给予受试者按照本发明的化合物时，所选择的剂量水平取决于各种因素，包括但不限于：具体化合物的活性，个体症状的严重程度，给药途径，给予时间，化合物的排出比例，治疗时间，组合物中使用的其它药物、化合物和/或物质，和患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康和先前的病史。化合物的量和给药途径最终按照医师的判断，不过，通常剂量将使得在作用位点达到局部浓度，这可以达到预期效果，而基本上不会导致伤害性或有害的副作用。

体内给予可以在整个治疗时间内用单剂量、连续或间歇地（例如合适间隔的分开剂量）来进行。确定最有效的给予手段和剂量的方法对于本领域技术人员是已知的，并且随治疗用制剂、治疗目的、治疗的靶细胞和治疗的受试者而变化。可以进行单一或多次给予，但治疗医师应该选择剂量水平和给予模式。

通常，活性化合物的合适剂量在每千克受试者体重每天大约 100 μ g 至大约 250 mg 范围之内。在活性化合物是盐、酯、前体药物等等的情况下，基于母体化合物计算给予数量，从而所使用的实际重量成比例地增加。

本发明化合物也与抗癌剂或化学治疗剂组合使用。

本发明的化合物可以用作癌症治疗的化学和放射致敏剂。它们可用于治疗先前已经受或目前正经受癌症治疗的哺乳动物。这种先前的治疗包括先前的化疗、放射治疗、手术或免疫疗法，例如癌症疫苗。

由此，本发明提供了式 I 化合物与抗癌剂的结合，用于同时、分别或顺序给药。

本发明也提供了在用于药物制备的式 I 化合物，该药物用作癌症治疗的辅助，或强化用电离辐射或化学治疗剂治疗的肿瘤细胞。

本发明也提供了化疗或放射治疗的方法，该方法包括给予需要其的患者有效量的式 I 化合物或包含式 I 化合物与电离辐射或化学治疗剂组合的组合物。

在组合治疗中，本发明的化合物可以在给予需要其的患者其它抗癌剂之前(例如，5 分钟，15 分钟，30 分钟，45 分钟，1 小时，2 小时，4 小时，6 小时，12 小时，24 小时，48 小时，72 小时，96 小时，1 周，2 周，3 周，4 周，5 周，6 周，8 周，或 12 周之前)、同时或之后(例如，5 分钟，15 分钟，30 分钟，45 分钟，1 小时，2 小时，4 小时，6 小时，12 小时，24 小时，48 小时，72 小时，96 小时，1 周，2 周，3 周，4 周，5 周，6 周，8 周，或 12 周之后)给予。在各种实施方案中，本发明化合物和另外的抗癌剂可以以下列间隔给予：1 分钟间隔，10 分钟间隔，30 分钟间隔，小于 1 小时间隔，1 小时至 2 小时间隔，2 小时至 3 小时间隔，3 小时至 4 小时间隔，4 小时至 5 小时间隔，5 小时至 6 小时间隔，6 小时至 7 小时间隔，7 小时至 8 小时间隔，8 小时至 9 小时间隔，9 小时至 10 小时间隔，10 小时至 11 小时间隔，11 小时至 12 小时间隔，不超过 24 小时间隔，或不超过 48 小时间隔。

本发明的化合物和其它抗癌剂可以加和或协同起作用。本发明化合物与另外的抗癌剂的协同组合可以允许使用更低剂量的本发明化合物与另外的抗癌剂之一或两者，和/或本发明化合物与另外的抗癌剂之一或两者的更低的给药频率，和/或给予药剂更不频繁，可以降低与给予患者药剂有关的任何毒性，而不会降低药剂在治疗癌症中的效果。此外，协同效应可以导致这些药剂在癌症治疗中的效果提高，和/或降低与使用任何一种单独药剂有关的任何不利的或不希望的副作用。

用于与本发明化合物组合的癌症药剂或化学治疗剂的例子可以在下列中找到：*Cancer Principles and Practice of Oncology*，V.T. Devita 和 S. Hellman(编辑)，第 6 版(2001 年 2 月 15 日)，Lippincott Williams & Wilkins Publishers。基于药物具体特性和所涉及的癌症，本领域普通技术人员能够了解药剂联用是有用的。这种抗癌剂包括但不局限于下

列：HDAC 抑制剂，雌激素受体调节剂，雄激素受体调节剂，类视黄醇受体调节剂，细胞毒素/细胞抑制剂，抗增殖的药剂，异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂，HMG-CoA 还原酶抑制剂，HIV 蛋白酶抑制剂，逆转录酶抑制剂及其它血管生成抑制剂，细胞增殖和存活信号的抑制剂，引起细胞程序死亡的药剂和干扰细胞周期检测点的药剂。当与放射治疗共同给予时，本发明化合物尤其是有用的。

“HDAC 抑制剂”的例子包括 N-辛二酰基苯胺异羟肟酸(SAHA)，LAQ824，LBH589，PXD101，MS275，FK228，丙戊酸，丁酸和 CI-994。

“雌激素受体调节剂”是指妨碍或抑制雌激素与受体结合（不考虑机理）的化合物。雌激素受体调节剂的例子包括但不限于：他莫昔芬，雷洛昔芬，艾多昔芬，LY353381，LY117081，托瑞米芬，氟维司群，4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯，4,4'-二羟基二苯酮-2,4-二硝基苯基-胺，和 SH646。

“雄激素受体调节剂”是指干扰或抑制雄激素与受体结合（不考虑机理）的化合物。雄激素受体调节剂的例子包括非那雄胺及其它 5α -还原酶抑制剂，尼鲁米特，氟他胺，比卡鲁胺，利阿唑，和阿比特龙乙酸盐。

“类视黄醇受体调节剂”是指干扰或抑制类视黄醇与受体结合（不考虑机理）的化合物。这种类视黄醇受体调节剂的例子包括贝沙罗汀（Bexarotene），维甲酸，13-顺式-视黄酸，9-顺式-视黄酸， α -二氟甲基鸟氨酸，ILX23-7553，反式-N-(4'-羟基苯基)维甲胺（retinamide，维甲胺），和 N-4-羧基苯基维甲胺。

“细胞毒素/细胞抑制剂”指的是引起细胞死亡或抑制细胞增殖的化合物，主要通过直接干扰细胞功能或抑制或妨碍细胞有丝分裂。包括烷化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、缺氧可激活的化合物、微管抑制剂/微管稳定剂、有丝分裂驱动蛋白的抑制剂、涉及有丝分裂进程的激酶的抑制剂、抗代谢剂、生物反应调节剂；激素/抗激素治疗剂、造血生长因子、单克隆抗体靶向治疗剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂和泛素连接酶抑制剂。

细胞毒素药剂的例子包括但不限于：环磷酰胺，苯丁酸氮芥、卡莫司汀(BCNU)，洛莫司汀(CCNU)，白消安，曲奥舒凡(treosulfan)，

sertenef, 恶液质素 (cachectin), 异环磷酰胺, 他索纳明 (tasonermin), 氯尼达明, 卡铂, 六甲蜜胺, 泼尼莫斯汀, 二溴卫矛醇, 雷莫司汀, 福莫司汀, 奈达铂, aroplatin, 奥沙利铂, 替莫唑胺, 甲磺酸甲基酯, 丙卡巴肼, 达卡巴嗪, 庚铂(Heptaplatin), 雌莫司汀, 英丙舒凡(Improsulfan) 对甲苯磺酸盐, 曲磷胺, 尼莫司汀, 二溴螺氯铵, 嘌嘧替派(Pumitepa), 乐铂, 沙铂(satraplatin), profiromycin, 顺铂, 伊洛福芬(Irofulven), 右异环磷酰胺, 顺式-胺二氯(2-甲基-吡啶)铂, 苜基鸟嘌呤, 葡磷酰胺, GPX100, (反式, 反式, 反式)-二- μ -(己烷-1,6-二胺)- μ -[二胺-铂(II)]二[二胺(氯)铂(II)]四氯化物, 二丙啶基精胺 (diarizidinylspermine), 三氧化二砷, 1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤, 佐柔比星, 伊达比星, 柔红霉素, 比生群, 米托蒽醌, 吡柔比星, 吡蔡非特(Pinafide), 戊柔比星 (Valrubicin), 氨柔比星, 多柔比星, 表柔比星, 吡柔比星, 抗瘤酮, 3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-脱氧-10-羟基洋红霉素, annamycin, 加柔比星, 依利奈法德, MEN10755 和 4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-氮丙啶基-4-甲基磺酰基-柔红霉素(参见 WO 00/50032)。

在一个实施方案中, 本发明的化合物可以与烷化剂组合使用。

烷化剂的例子包括但不限于: 氮芥: 环磷酰胺, 异环磷酰胺, 氯乙环磷酰胺和苯丁酸氮芥; 亚硝基脲: 卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU); 烷基磺酸酯: 白消安和曲奥舒凡(treosulfan); 三氮烯: 达卡巴嗪, 丙卡巴肼和替莫唑胺; 含有铂的配合物: 顺铂, 卡铂, aroplatin 和奥沙利铂。

在一个实施方案中, 烷化剂是达卡巴嗪。可以以大约 150 mg/m^2 (患者的体表面积) 至大约 250 mg/m^2 的剂量范围给予患者达卡巴嗪。在另一个实施方案中, 可以以大约 150 mg/m^2 至大约 250 mg/m^2 的剂量范围静脉内给予患者达卡巴嗪, 每天一次, 连续 5 天。

在一个实施方案中, 烷化剂是丙卡巴肼。可以以大约 50 mg/m^2 (患者的体表面积) 至大约 100 mg/m^2 的剂量范围给予患者丙卡巴肼。在另一个实施方案中, 可以以大约 50 mg/m^2 至大约 100 mg/m^2 的剂量范围静脉内给予患者丙卡巴肼, 每天一次, 连续 5 天。

在一个实施方案中, 烷化剂是替莫唑胺 (temozoloamide)。可以以大约 150 mg/m^2 (患者的体表面积) 至大约 200 mg/m^2 的剂量范围给予患者替莫唑胺。在另一个实施方案中, 可以以大约 150 mg/m^2 至大约 200

mg/m²的剂量范围口服给予动物替莫唑胺，每天一次，连续5天。

抗有丝分裂剂的例子包括：allicolchicine，软海绵素(halichondrin)B，秋水仙碱，秋水仙碱衍生物，dolastatin 10，美登素，利索新，硫代秋水仙碱(thiocolchicine)和三苯甲基半胱氨酸。

缺氧可激活的化合物的例子是替拉扎明。

蛋白酶体抑制剂的例子包括但不局限于乳胞素(Lactacystin)，硼替佐米(bortezomib)，epoxomicin和肽醛例如MG 132、MG 115和PSI。

微管抑制剂/微管稳定剂的例子包括紫杉醇，硫酸长春地辛，长春花新碱，长春花碱，长春瑞宾，3',4'-二脱氢-4'-脱氧基-8'-降长春花碱，多烯紫杉醇(Docetaxol)，利索新(rhizoxin)，多拉司他汀(dolastatin)，米伏布林羟乙基磺酸盐，auristatin，西马多丁，RPR109881，BMS184476，长春氟宁，cryptophycin，2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺，脱水长春碱(Anhydrovinblastine)，N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺，TDX258，埃坡霉素(参见例如美国专利US 6,284,781和6,288,237)和BMS188797。

拓扑异构酶抑制剂的一些例子是托泊替康，hycaptamine，依立替康，鲁比替康，依沙替康(exatecan)，gimetecan，二氟替康(diflomotecan)，甲硅烷基-喜树碱，9-氨基喜树碱，喜树碱，crisnatol，丝裂霉素C，6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外-亚苄基-教酒菌素，9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-kl]吡啶-2-(6H)丙胺，1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]-中氮茛并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮，勒托替康，7-[2-(N-异丙胺基)乙基]-(20S)喜树碱，BNP1350，BNPI1100，BN80915，BN80942，依托泊苷磷酸酯，表鬼白毒噻吩糖苷，索布佐生，2'-二甲基氨基-2'-脱氧-依托泊苷，GL331，N-[[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]吡唑-1-羧酰胺，asulacrine，(5a,5ab,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(hexahydrofuro)(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-二氧杂环戊烯-6-酮，2,3-(亚甲基二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]-菲啶酮，6,9-二[(2-氨基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮，5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟乙基氨基甲基)-6H-吡唑并[4,5,1-de]吡啶-6-酮，N-[[1-[2(二乙基氨基)乙胺基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-硫杂蒽-4-基甲基]甲酰胺，N-(2-(二甲基氨基)乙

基)吡啶-4-羧酰胺, 6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茚并[2,1-c]喹啉-7-酮, 和地美司钠; 非喜树碱拓扑异构酶-I 抑制剂, 例如吲哚并吡啶; 和双重拓扑异构酶-I 和 II 抑制剂, 例如苯并吩嗪, XR20 11576IMLN 576 和苯并吡啶并吲哚类。

在一个实施方案中, 拓扑异构酶抑制剂是依立替康。可以以大约 50 mg/m²(患者的体表面积)至大约 150 mg/m² 的剂量范围给予患者依立替康。在另一个实施方案中, 可以以大约 50 mg/m² 至大约 150 mg/m² 的剂量范围静脉内给予患者依立替康, 每天一次, 在第 1-5 天连续 5 天, 然后在第 28-32 天, 以大约 50 mg/m² 至大约 150 mg/m² 的剂量范围再次静脉内给予, 每天一次, 连续 5 天, 然后在第 55-59 天, 以大约 50 mg/m² 至大约 150 mg/m² 的剂量范围再次静脉内给予, 每天一次, 连续 5 天。

有丝分裂驱动蛋白的抑制剂的例子, 尤其是人有丝分裂驱动蛋白 KSP, 描述在下列中: PCT 出版物 WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050,064, WO 03/050,122, WO 03/049,527, WO 03/049,679, WO 03/049,678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 和 WO 2004/037171 和美国申请 US 2004/132830 和 US2004/132719。在一个实施方案中, 有丝分裂驱动蛋白的抑制剂包括但不限于: KSP 的抑制剂, MKLP1 的抑制剂, CENP-E 的抑制剂, MCAK 的抑制剂, Kif14 的抑制剂, Mphosph1 的抑制剂和 Rab6-KIFL 的抑制剂。

“涉及有丝分裂进程的激酶的抑制剂”包括但不限于: 极光激酶的抑制剂, Polo 类激酶(PLK)的抑制剂(尤其是 PLK-1 的抑制剂), bub-1 的抑制剂和 bub-R1 的抑制剂。

“抗增殖药”包括反义 RNA 和 DNA 寡聚核苷酸, 例如 G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 和 INX3001, 和代谢拮抗剂, 例如依诺他滨, 卡莫氟, 替加氟, 喷司他丁, 去氧氟尿苷, 三甲曲沙, 氟达拉滨, 卡培他滨, 加洛他滨, 阿糖胞苷十八烷基磷酸钠, fosteabine 氢氧化钠, 雷替曲塞 (raltitrexed), paltitrexid, 乙嘧替氟, 噻唑呋啉, 地西他滨, 诺拉曲特(nolatrexed), 培美曲唑 (Pemetrexed), 奈拉滨 (nelzarabine), 2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷, 2'-氟代亚甲基-2'-脱氧胞苷, N-[[5-(2,3-二氢-苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲, N6-[[4-脱氧

-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰基]甘氨酸氨基]-L-甘油基-B-L-甘露-庚吡喃糖基]腺嘌呤, aplidine, 海鞘素, 曲沙他滨 (Troxacitabine), 4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸, 氨基蝶呤, 5-氟脲嘧啶, 阿拉诺新, 11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯, 苦马豆素, 洛美曲索, 右雷佐生, 蛋氨酸酶 (Methioninase), 2'-氟基-2'-脱氧-N4-棕榈酰基-1-B-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶和 3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲。

单克隆抗体靶向治疗剂的例子包括具有细胞毒素剂的那些治疗剂, 或具有与癌细胞特异性或靶细胞特异性单克隆抗体连接的放射性同位素的那些治疗剂。例子包括百克沙 (Bexxar)。

“HMG-CoA 还原酶抑制剂”是指 3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶的抑制剂。可以使用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的例子包括但不限于: 洛伐他汀 (MEVACOR®; 参见美国专利 US 4,231,938, 4,294,926 和 4,319,039), 辛伐他汀 (ZOCOR®; 参见美国专利 US 4,444,784, 4,820,850 和 4,916,239), 普伐他汀 (PRAVACHOL®; 参见美国专利 US 4,346,227, 4,537,859, 4,410,629, 5,030,447 和 5,180,589), 氟伐他汀 (LESCOL®; 参见美国专利 US 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946 和 5,356,896) 和阿托伐他汀 (LIPITOR®; 参见美国专利 US 5,273,995, 4,681,893, 5,489,691 和 5,342,952)。这些和可以在本发明方法中使用的额外的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的结构式描述在下列中: M. Yalpani, “Cholesterol Lowering Drugs”, Chemistry & Industry, pp. 85-89(1996年2月5日)的87页, 和美国专利 US 4,782,084 和 4,885,314。本文使用的术语 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括所有可药用内酯和开口酸形式(即, 内酯环打开, 形成游离酸)以及具有 HMG-CoA 还原酶抑制活性的化合物的盐和酯形式, 因此, 这种盐、酯、开口酸和内酯形式的用途包括在本发明范围内。

“异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂”是指可抑制异戊二烯基-蛋白转移酶 (包括法呢基蛋白转移酶 (FPTase), 牻牛儿基牻牛儿基 (geranylgeranyl)-蛋白转移酶 I 型 (GGPTase-I) 和牻牛儿基牻牛儿基 (geranylgeranyl)-蛋白转移酶 II 型 (GGPTase-II, 也称为 Rab GGPTase)) 的任一项或任一组合的化合物。

异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂的例子可以在下面出版物和专利中找到：WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, 美国专利 US 5,420,245, 美国专利 US 5,523,430, 美国专利 US 5,532,359, 美国专利 US 5,510,510, 美国专利 US 5,589,485, 美国专利 US 5,602,098, 欧洲专利出版物 0 618 221, 欧洲专利出版物 0 675 112, 欧洲专利出版物 0 604 181, 欧洲专利出版物 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, 美国专利 US 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, 美国专利 US 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, 和美国专利 US 5,532,359。

异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂血管生成的作用的例子参见 *European J. of Cancer*(1999), 35(9):1394-1401。

“血管生成抑制剂”是指抑制新血管形成(不考虑机理)的化合物。血管生成抑制剂的例子包括但不限于：酪氨酸激酶抑制剂，例如酪氨酸激酶受体 Flt-1(VEGFR¹)和 Flk-1/KDR(VEGFR²)的抑制剂，外皮衍生的、纤维母细胞衍生的或血小板衍生的生长因子的抑制剂，MMP(基质金属蛋白酶)抑制剂，整联蛋白阻断剂，干扰素- α ，白介素-12，戊聚糖多硫酸酯，环氧化酶抑制剂包括非甾体抗炎药(NSAIDs)类的阿司匹林和布洛芬以及选择性的环氧化酶-2 抑制剂，如塞来昔布和罗非昔布(PNAS(1992)89:7384; JNCI(1982)69:475; Arch. Ophthalmol. (1990)108:573; Anat. Rec.(1994)238:68; FEBS Letters (1995)372:83; Clin. Orthop. (1995) 313:76; J. Mol. Endocrinol. (1996)16:107; Jpn. J. Pharmacol. (1997)75:105; Cancer Res. (1997) 57:1625(1997); Cell (1998)93:705; Intl. J. Mol. Med.(1998)2:715; J. Biol. Chem. (1999)274:9116)), 甾族抗炎剂(例如皮质甾类，盐皮质激素，地塞米松，泼尼松，泼尼松龙，甲泼尼龙，倍他米

松), 羧基氨基咪唑 (carboxyamidotriazole), 康普瑞汀 A-4, 角鲨胺 (squalamine), 6-O-氯乙酰基-羧基)-烟霉醇(fumagillol), 反应停, 血管抑素, 肌钙蛋白 -1, 血管紧张素 II 拮抗剂 (参见 *J. Lab. Clin. Med.*(1985)105:141-145), 和 VEGF 的抗体 (参见 *Nature Biotechnology*(1999)17:963-968; Kim 等人(1993)*Nature* 362:841-844; WO 00/44777; 和 WO 00/61186)。

调整或抑制血管生成并且也可以与本发明化合物组合使用的其它治疗剂包括调整或抑制凝固和纤维蛋白溶解系统的药剂 (参见 *Clin. Chem. La. Med.*(2000)38:679-692 的评述)。可调整或抑制凝固和纤维蛋白溶解路径的这种药剂的例子包括但不限于: 肝素 (参见 *Thromb. Haemost.*(1998)80:10-23), 低分子量肝素和羧肽酶 U 抑制剂 (又名活性凝血因子活化纤维蛋白溶解抑制剂 [TAFIa]) (参见 *Thrombosis Res.*(2001)101:329-354)。TAFIa 抑制剂描述在 PCT 出版物 WO 03/013,526 和 U.S 系列 No. 60/349,925 (2002 年 1 月 18 日提交) 中。

“妨碍细胞周期检测点的药剂”指的是可抑制传导细胞周期检测点信号的蛋白激酶的化合物, 由此使癌细胞对 DNA 损伤剂敏感。这种药剂包括 ATR、ATM、Chk1 和 Chk2 激酶的抑制剂, 和 cdc 激酶抑制剂, 并且可由 7-羟基星形孢菌素、星形孢菌素、flavopiridol、CYC202 (Cyclacel) 和 BMS-387032 来具体举例说明。

“细胞增殖和存活信号路径的抑制剂”指的是可抑制细胞表面受体和那些表面受体下游的信号转导级联的药学药剂。这种药剂包括下列抑制剂: EGFR 的抑制剂 (例如吉非替尼和埃洛替尼), ERB-2 的抑制剂 (例如曲妥单抗), IGFR 的抑制剂 (例如公开在 WO 03/059951 中的那些), 细胞因子受体的抑制剂, MET 的抑制剂, PI3K 的抑制剂 (例如 LY294002), 丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂 (包括但不限于 Akt 的抑制剂, 例如在 WO 03/086404、WO 03/086403、WO 03/086394、WO 03/086279、WO 02/083675、WO 02/083139、WO 02/083140 和 WO 02/083138 中描述的), Raf 激酶的抑制剂 (例如 BAY-43-9006), MEK 的抑制剂 (例如 CI-1040 和 PD-098059) 和 mTOR 的抑制剂 (例如 Wyeth CCI-779 和 Ariad AP23573)。这种药剂包括小分子抑制剂化合物和抗体拮抗剂。

“引起细胞程序死亡药剂”包括 TNF 受体家族成员 (包括 TRAIL 受体) 的活化剂。

本发明也包括与 NSAID's(其是选择性的 COX-2 抑制剂)的组合物。为了本说明书的目的,将选择性的 COX-2 的抑制剂 NSAID's 定义为:对于抑制 COX-2 具有专一性,比抑制 COX-1 至少高 100 倍(通过细胞或微粒体试验所评定的对于 COX-2 的 IC_{50} 值与对于 COX-1 的 IC_{50} 值的比例来测定)。这种化合物包括但不限于公开在下列中的那些:美国专利 US5,474,995, 美国专利 US5,861,419, 美国专利 US 6,001,843, 美国专利 US6,020,343, 美国专利 US5,409,944, 美国专利 US5,436,265, 美国专利 US5,536,752, 美国专利 US5,550,142, 美国专利 US5,604,260, 美国专利 US5,698,584, 美国专利 US 5,710,140, WO 94/15932, 美国专利 US5,344,991, 美国专利 US 5,134,142, 美国专利 US5,380,738, 美国专利 US 5,393,790, 美国专利 US5,466,823, 美国专利 US 5,633,272 和美国专利 US5,932,598, 在此引入其所有内容作为参考。

特别用于本发明治疗方法的 COX-2 的抑制剂是 5-氯-3-(4-甲基磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶;或其可药用盐。

已经描述为 COX-2 的特异抑制剂并因此用于本发明中的化合物包括但不限于:帕瑞考昔, CELEBREX[®]和 BEXTRA[®] 或其可药用盐。

其它血管生成抑制剂的例子包括但不限于:血管内皮抑素, ukrain, 豹蛙酶(ranpirnase), IM862, 5-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)氧杂环丙基]-1-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯乙酰基)氨基甲酸酯, 乙酰地那林(acetyldinanaline), 5-氨基-1-[[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苯基]甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺, CM101, 角鲨胺(squalamine), 康普瑞汀, RPI4610, NX31838, 硫酸化的甘露戊糖磷酸盐, 7,7-(羰基-二[亚氨基-N-甲基-4,2-吡咯并羰基亚氨基[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基亚氨基]-二-(1,3-萘二磺酸酯), 和 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-二氢吡啶酮(SU5416)。

上面使用的“整联蛋白阻断剂”是指可选择性的拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白结合的化合物,选择性的拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白结合的化合物,拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白和 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白结合的化合物,和拮抗、抑制或阻碍在毛细血管内皮细胞上表达的具体整联蛋白活性的化合物。该术语也是指下列整联蛋白的拮抗剂: $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整联蛋白。该术语也是指下列任一组合的拮抗剂: $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\beta_5\alpha_1$, $\alpha_6\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整联蛋白。

酪氨酸激酶抑制剂的一些具体例子包括: *N*-(三氟甲基苯基)-5-甲基异噁唑-4-羧酰胺, 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基(methylydenyl)]二氢吲哚-2-酮, 17-(烯丙基氨基)-17-去甲氧基格尔德霉素, 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉, *N*-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-六氢-10-(羟甲基)-10-羟基-9-甲基-9,12-环氧-1H-二吲哚并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮芳辛-1-酮, SH₂68, 染料木黄酮, STI571, CEP2563, 4-(3-氯苯基氨基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶甲磺酸盐, 4-(3-溴-4-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉, 4-(4'-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉, SU6668, STI571A, *N*-4-氯苯基-4-(4-吡啶基甲基)-1-酞嗪胺, 和 EMD121974。

在一个实施方案中, 本发明的化合物可有效用于治疗或预防由选择性的 *N*3-腺嘌呤甲基化剂例如 MeOSO₂(CH₂)-来红霉素(lexitropsin)(Me-Lex)引起的坏疽的出现

与非抗癌化合物的组合也包括在本发明方法中。例如, 所要求的化合物与 PPAR-γ(即, PPAR-gamma)激动剂和 PPAR-δ(即 PPAR-delta)激动剂的联用可用于治疗某些恶性病。PPAR-γ和 PPAR-δ是核过氧化物酶体增殖因子-活化的受体γ和δ。PPAR-γ在内皮细胞上的表达和其与血管生成的关系已经在文献中进行了报道(参见 *J. Cardiovasc. Pharmacol.*(1998)31:909-913; *J. Biol. Chem.* (1999)274:9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.*(2000)41:2309-2317)。近年来, 已经显示, PPAR-γ激动剂可抑制对 VEGF 的体外生成血管响应; 曲格列酮和罗格列酮马来酸盐可在小鼠中抑制视黄素新血管化的进展(*Arch. Ophthalmol.*(2001)119:709-717)。PPAR-γ激动剂和 PPAR-γ/α激动剂的例子包括但不限于: 噻唑烷二酮(例如 DRF2725, CS-011, 曲格列酮, 罗格列酮和吡格列酮), 非诺贝特, 吉非贝齐(gemfibrozil), 氯贝特, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-二丙基-3-三氟甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基)氧基]-2-甲基丙酸(公开在 USSN 09/782,856 中), 和 2(R)-7-(3-(2-氯-4-(4-氟苯氧基)苯氧基)丙氧基)-2-乙基色满-2-羧酸(公开在 USSN 60/235,708 和 60/244,697 中)。

本发明的另一个实施方案是目前公开的化合物与抗病毒剂(例如核苷类似物,包括治疗癌症的更昔洛韦)的组合的用途。参见 WO 98/04290。

本发明的另一个实施方案是目前公开的化合物与治疗癌症的基因治疗的组合的用途。对于治疗癌症的遗传策略的综述,参见 Hall 等人(*Am J Hum Genet*(1997)61:785-789)和 Kufe 等人(*Cancer Medicine*, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000)。基因治疗可用于提供任何肿瘤抑制基因。这种基因的例子包括但不限于: p53, 可以通过重组病毒介导的基因转移来提供(例如,参见美国专利 US 6,069,134), uPA/uPAR 拮抗剂("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," *Gene Therapy*, August(1998)5(8):1105-13), 和干扰素 γ (*J Immunol*(2000)164:217-222)。

本发明的化合物也可以与内在的多药耐药性(MDR)、尤其是与转运蛋白的高水平表达有关的 MDR 的抑制剂组合给予。这种 MDR 抑制剂包括 p-糖蛋白(P-gp)的抑制剂,例如 LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, 维拉帕米和 PSC833(伐司朴达(valspodar))。

本发明的化合物可以与治疗恶心或呕吐(包括急性、迟发性、后期和期待性呕吐)的抗呕吐药剂结合使用,恶心或呕吐是单独或与放射治疗一起使用本发明化合物的结果。为了预防或治疗呕吐,本发明化合物可以与其它抗呕吐药剂结合使用,尤其是神经激肽-1受体拮抗剂,5HT₃受体拮抗剂,例如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼和 zatisetron, GABA_B受体激动剂,例如巴氯芬,皮质类固醇例如地卡特隆(地塞米松)、丙酮缩去炎松、Aristocort、氟尼缩松(Nasalide)、Preferid、Benecorten 或其它的,例如公开在美国专利 US 2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326 和 3,749,712 中的那些,抗多巴胺类药物(Antidopaminergic),例如吩噻嗪(例如康帕嗪、氟奋乃静、硫利达嗪和甲磺达嗪),灭吐灵或屈大麻酚。在一个实施方案中,选自神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂和皮质类固醇的抗呕吐药剂是作为助剂给予的,用于治疗或预防给予本发明化合物时所造成的呕吐。

与本发明化合物结合使用的神经激肽-1受体拮抗剂在例如下列中进行了充分描述: 美国专利 US 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930,

5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,496,833, 5,637,699, 5,719,147; 欧洲专利出版物 EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 和 0 776 893; PCT 国际专利公开 WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 和 97/21702; 和英国专利出版物 No.2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 和 2 302 689。这种化合物的制备充分描述在上述专利和出版物中, 将其引入本文作为参考。

在一个实施方案中, 与本发明化合物结合使用的神经激肽-1 受体拮抗剂选自: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑并)甲基)吗啉, 或其可药用盐, 其描述在美国专利 US 5,719,147 中。

本发明的化合物也可以与治疗贫血所使用的药剂一起给予。这种贫血治疗剂是例如连续 *erythropoiesis* 受体活化剂(例如阿法依伯汀)。

本发明化合物也可与用于治疗中性粒细胞减少的药物一起施用。这种中性粒细胞减少治疗剂是例如造血生长因子,其调节嗜中性粒细胞例如人类粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的产生与功能。G-CSF 的例子包括非格司亭。

本发明的化合物也可以与免疫增强剂例如左旋四咪唑、异丙肌苷和日达仙(Zadaxin)一起给予。

本发明的化合物也可与双磷酸盐类(理解为:包括双磷酸盐类,二膦酸盐,二膦酸和双膦酸)组合而用于治疗或预防癌症,包括骨癌。双磷酸盐类的例子包括但不局限于:依替膦酸盐(Didronel), 帕米膦酸盐(Aredia), 阿仑膦酸盐(Fosamax), 利塞膦酸盐(Actonel), 唑来膦酸盐(Zometa), 依班膦酸盐(Boniva), 因卡膦酸或英卡膦酸盐, 氯膦酸盐, EB-1053, 米诺膦酸盐, 奈立膦酸盐, *piridronate* 和替鲁膦酸盐, 包括其任何与所有的可药用盐、衍生物、水合物和混合物。

由此,本发明的范围包括所要求化合物与电离辐射的组合和/或与选自下列的第二化合物的组合的用途: HDAC 抑制剂, 雌激素受体调节剂, 雄激素受体调节剂, 类视黄醇受体调节剂, 细胞毒素/细胞抑制剂, 抗增殖药剂, 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂, HMG-CoA 还原酶抑制剂, 血管生成抑制剂, PPAR- γ 激动剂, PPAR- δ 激动剂, 抗病毒剂, 内在多药耐药性的抑制剂, 抗呕吐药剂, 治疗贫血的药剂, 治疗中性粒细胞减少的药剂, 免疫增强剂, 细胞增殖和存活信号的抑制剂, 干扰细胞周期检测点的药剂, 引起细胞程序死亡的药剂和双磷酸盐类。

与本发明化合物有关的术语“给予(administration)”和其变体(例如“给予”化合物)是指将化合物或化合物的前体药物引入到需要治疗的动物的系统中。当本发明化合物或其前体药物与一或多种其它活性剂(例如细胞毒素药剂, 等等)存在于组合物中时, 每次应该理解, “给予”和其变体包括同时和顺序引入化合物或其前体药物及其它药剂。

本文使用的术语“组合物”包括含有具体数量的具体组分的产品, 以及直接或间接地由具体数量的具体组分的联用所得到的任何产品。

本文使用的术语“治疗有效量”是指活性化合物或药学试剂的数量, 该数量可以在组织、系统、动物或人中引起研究人员、兽医、医生或其

它临床医师所探寻的生物学或医学响应。

术语“治疗”是指患有病理病症的哺乳动物的治疗，并且是指通过杀死癌细胞来减轻病症的作用，而且是指产生抑制病症进展的作用，并且包括进展速度的降低、进展速度的中止、病症的改善和病症的治愈。也包括作为预防措施(即预防)的治疗。

本文使用的术语“可药用”涉及化合物、物质、组合物和/或剂型，其在可靠的医学判断范围内，适合与受试者(例如人)的组织接触，没有过度的毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症，与合理的益处/危险比例相称。从与制剂的其它成份不矛盾的意义方面来说，每个载体、赋形剂等等也必须是“可接受的”。

术语“辅助的”是指化合物在与已知的治疗方法的结合中的用途。这种方法包括用于治疗不同癌症类型的药物和/或电离辐射的细胞毒素领域。尤其是，已经知道该活性化合物能够强化许多癌症化学治疗的作用，包括用于治疗癌症的拓扑异构酶类的毒物(例如托泊替康，依立替康，鲁比替康)、大部分已知的烷化剂(例如 DTIC，替莫唑胺(Temozolamide))和铂基药物(例如卡铂，顺铂)。

在一个实施方案中，用作第二化合物的血管生成抑制剂选自：酪氨酸激酶抑制剂，外皮衍生的生长因子的抑制剂，纤维母细胞衍生的生长因子的抑制剂，血小板衍生的生长因子的抑制剂，MMP(基质金属蛋白酶)抑制剂，整联蛋白阻断剂，干扰素- α ，白介素-12，戊聚糖多硫酸酯，环加氧酶抑制剂，羧基氨基咪唑(carboxyamidotriazole)，康普瑞汀 A-4，角鲨胺(squalamine)，6-O-氯乙酰基-羧基)-烟霉醇(fumagillol)，反应停，血管抑素，肌钙蛋白-1 或 VEGF 的抗体。在一个实施方案中，雌激素受体调节剂是他莫昔芬或雷洛昔芬。

还包括在权利要求范围中的是治疗癌症的方法，包括给予治疗有效量的式 I 化合物与放射治疗的组合和/或与选自下列的化合物的组合：HDAC 抑制剂，雌激素受体调节剂，雄激素受体调节剂，类视黄醇受体调节剂，细胞毒素/细胞抑制剂，抗增殖药剂，异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂，HMG-CoA 还原酶抑制剂，血管生成抑制剂，PPAR- γ 激动剂，PPAR- δ 激动剂，抗病毒剂，内在多药耐药性的抑制剂，抗呕吐药剂，治疗贫血的药剂，治疗中性粒细胞减少的药剂，免疫增强剂，细胞增殖和存活信号的抑制剂，干扰细胞周期检测点的药剂，引起细胞程序死亡的

药剂和双磷酸盐类。

本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法，包括给予治疗有效量的式 I 化合物与紫杉醇或曲妥单抗的组合。

本发明进一步包括治疗或预防癌症的方法，包括给予治疗有效量的式 I 化合物与 COX-2 抑制剂的组合。

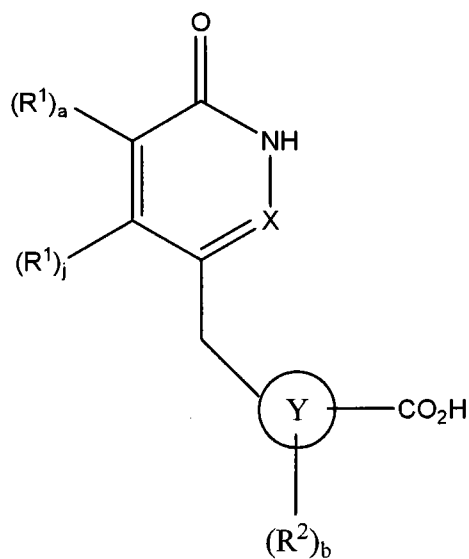
本发明也包括可用于治疗或预防癌症的药物组合物，其包含治疗有效量的式 I 化合物和选自下列的化合物：HDAC 抑制剂，雌激素受体调节剂，雄激素受体调节剂，类视黄醇受体调节剂，细胞毒素/细胞抑制剂，抗增殖药剂，异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂，HMG-CoA 还原酶抑制剂，HIV 蛋白酶抑制剂，逆转录酶抑制剂，血管生成抑制剂，PPAR- γ 激动剂，PPAR- δ 激动剂，抗病毒剂，细胞增殖和存活信号的抑制剂，干扰细胞周期检测点的药剂，引起细胞程序死亡的药剂和双磷酸盐类。

从本文包含的教导中，本发明的这些及其它方面是显而易见的。

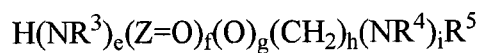
在化学说明书和下述实施例中使用的缩写是：

AcOH(乙酸); DCM(二氯甲烷); DIPEA(N,N'-二异丙基乙胺); DMA(N,N'-二甲基乙酰胺); DMAP(4-二甲氨基吡啶); DMF(二甲基甲酰胺); DMSO(二甲亚砜); eq.(当量); EtOAc(乙酸乙酯); HBTU(O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐); NaH(氢化钠); NMR(核磁共振); PyBOP(1H-苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷鎓); RP-HPLC(反相高压液相色谱); RT(室温); sat. aq.(饱和水溶液); TBTU(O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐); TEA(三乙胺); TFA(三氟乙酸); 和 THF((四氢呋喃))。

式 I 的化合物，其中 c 是 0，d 是 1，可以通过式 IA 化合物与式 IB 化合物的缩合来制备：



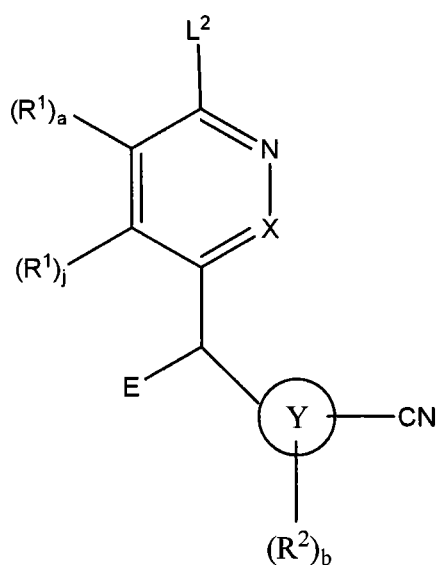
(IA)



(IB)

其中 a、b、e、f、g、h、i、j、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴和 R⁵如上所述。反应通常是在偶合剂例如 HBTU 和 DIPEA 的存在下、在溶剂例如 DMA 中、在大约室温下进行的。还可以使用偶合剂例如 TBTU 和溶剂例如 DMF。在使用起始原料的合适组合来合成式 I 化合物的过程中，可以在任何步骤使用类似的偶合条件。

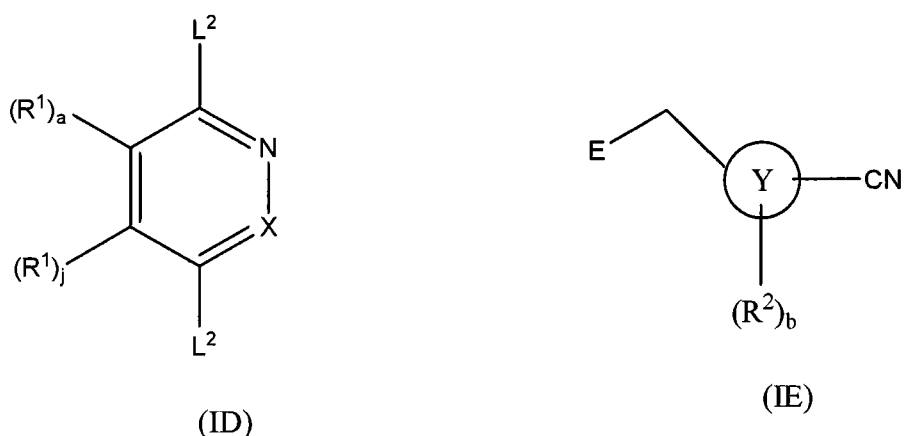
式 IA 的化合物可以通过式 IC 化合物的同时水解和脱羧来制备：



(IC)

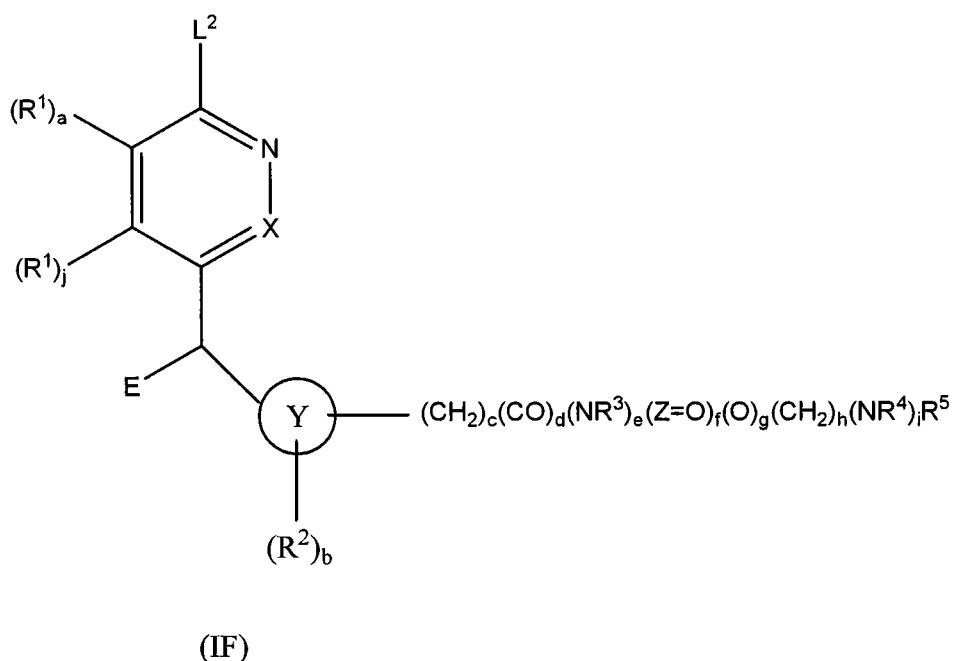
其中 a 、 b 、 j 、 R^1 、 R^2 、 X 和 Y 如上所述, E 是吸电子基团, 例如氰基, L^2 是离去基团, 例如卤素, 例如氟或氯。反应通常在酸性或碱性条件下进行。例如, 可以在大约 90°C 温度下使用碱例如 NaOH 。反应可以在溶剂例如 AcOH 和 HCl 中、在回流条件下进行。

式 IC 的化合物可以通过式 ID 化合物与式 IE 化合物的反应来制备:



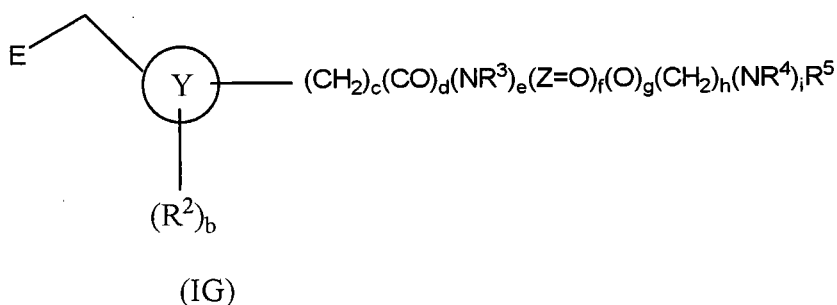
其中 a 、 b 、 j 、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 E 和每个 L^2 独立地如上所述。反应通常是在碱例如 NaH 的存在下、在溶剂例如 DMF 中、在大约 0°C 至室温下进行的。

或者, 式 I 的化合物可以通过式 IF 化合物的同时水解和脱羧来制备:



其中 a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L²和 E 如上所述。反应通常在酸性或碱性条件下进行。

式 IF 的化合物可以通过式 ID 化合物与式 IG 化合物的反应来制备：



其中 b、c、d、e、f、g、h、i、Y、Z、R²、R³、R⁴、R⁵和 E 如上所述。反应通常是在碱例如 NaH 的存在下、在溶剂例如 DMF 中、在大约 0℃ 至室温下进行的。

在不描述中间体和起始原料的合成情况下，这些化合物是可商业购买的，或可以利用标准方法或利用本文实施例的扩展方法、由可商业购买的化合物来制备。

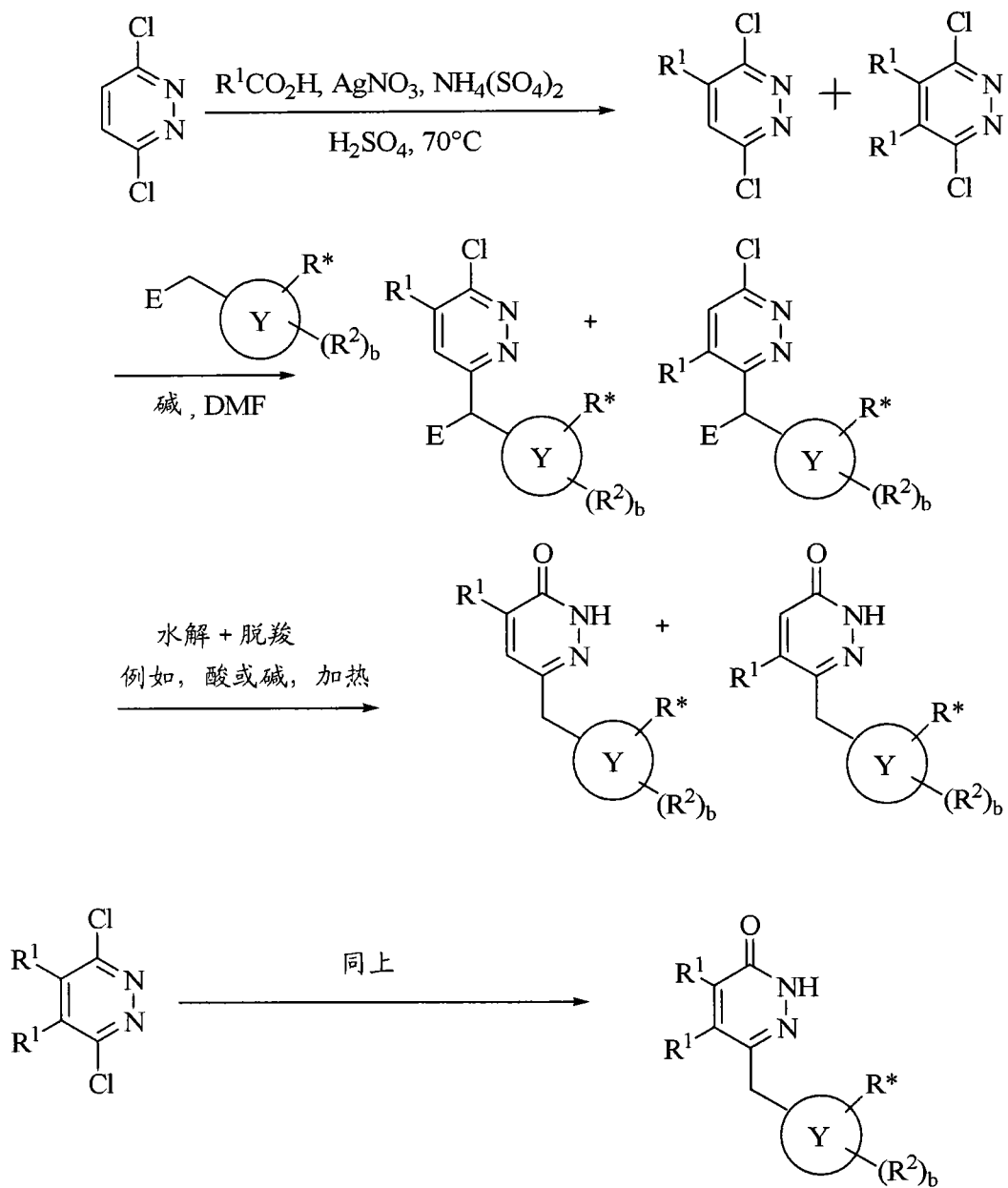
利用已知的方法或利用实施例中描述的方法，式 I 化合物可以转变为其它的式 I 化合物。

在本文所描述的任何合成顺序期间，必须和/或需要保护任何有关分子上的敏感或反应基团。这可以利用常规保护基来实现，例如描述在下列中的那些保护基：*Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 和 Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, 1994。可以使用本领域已知的方法、在适当的随后步骤中除去保护基。例如，当存在 Boc 保护基时，可以在溶剂例如 DCM 和/或 MeCN 中、在大约室温下，通过加入 TFA 来除去 Boc 保护基。或者，在 HCl 和 1,4-二噁烷的存在下，在大约室温，可以使用 EtOAc。苄基羰基保护基可以如下除去：使用标准方法进行氢化，例如在溶剂例如甲醇中，在氢气氛围下，用催化剂例如 Pd/C 处理。

按照下列方案制备本发明的化合物。式中的所有变量如上所述。

方案 1

本发明所描述化合物可以使用如下所述方法制备。例如，3,6-二氯-4-烷基吡嗪和 3,6-二氯-4,5-二烷基吡嗪可以通过向二氯吡嗪加入基团而后获得，合适的基团是通过在银(I)的存在下，用过硫酸铵使合适的链烷酸脱羧基生成的，如 *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117 所述。在碱的存在下，取代的 3,6-二氯吡嗪衍生物与携带活化亚甲基的(杂)芳香基进行反应，被吸电子基团例如酯或腈活化，使氯基团得到置换，得到两个区域异构体 3-((杂)芳甲基)吡嗪的混合物。这种异构混合物水解，同时脱羧基，然后氯代亚胺基团水解，导致目标骨架的形成。在此步骤中，可以分离异构体的混合物(方案 1)。



其中:

E是吸电子基团, 例如 $-\text{CO}_2$ 烷基, $-\text{CN}$;

R^* 是 $(\text{CH}_2)_e(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$;

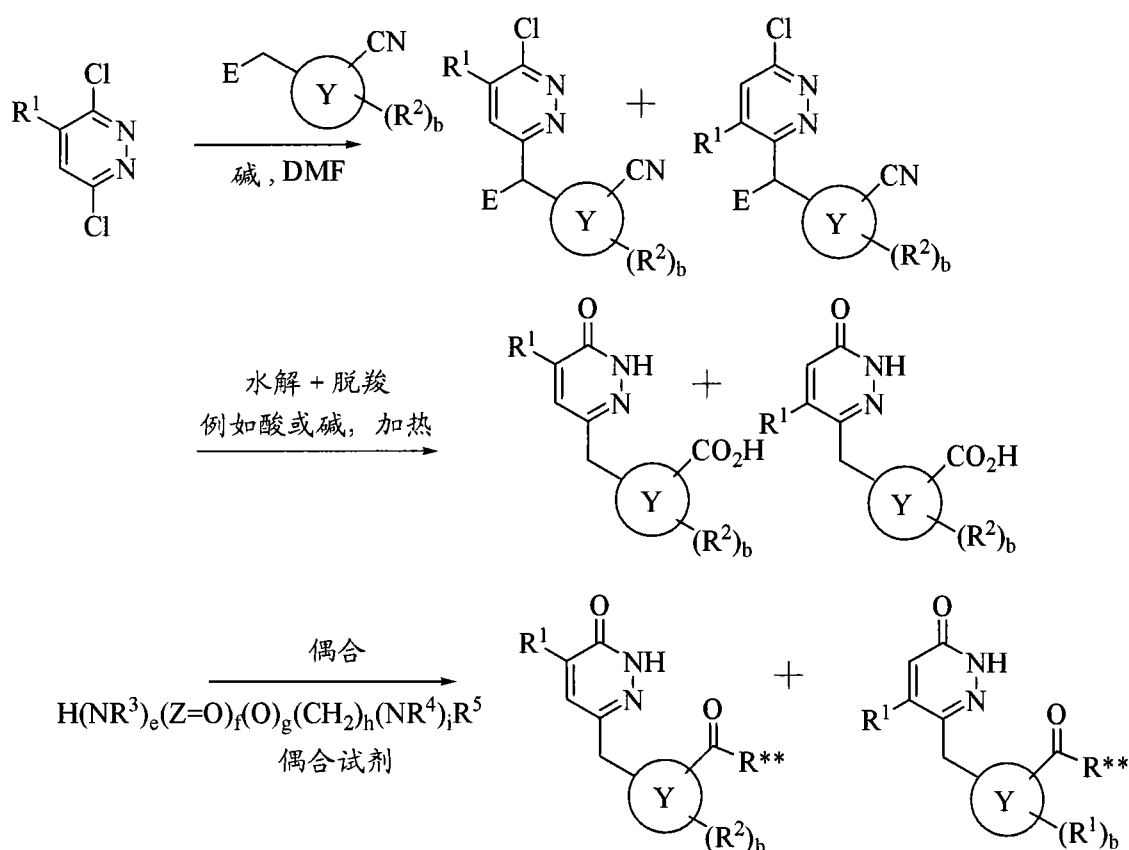
R^1 是 C1-6 烷基; 和

所有变量如上所述

方案 1

方案 2

在某种情况下,可以对(杂)芳香基进行官能团转换,进一步处理得到其它衍生物。例如,(杂)芳腈可以通过合成工序进行。这种官能团可以在脱羧基反应期间水解,得到相应的羧酸。接着,其可以与各种胺偶合,得到目标 PARP 抑制剂(方案 2)。



其中:

E是吸电子基团,例如 CO_2 烷基, $-\text{CN}$;

$\text{R}^{**} = (\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i\text{R}^5$; 和

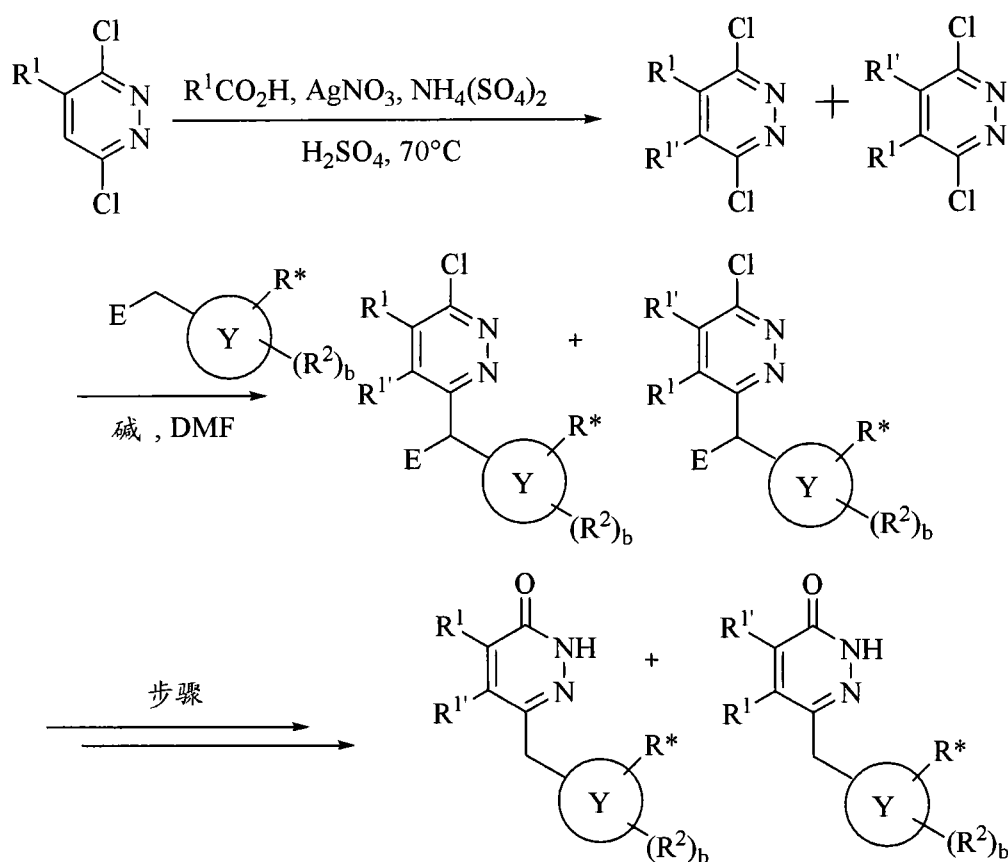
所有变量如上所述

方案 2

通过本领域技术人员已知的标准转化方法,本发明的抑制剂可以转变成其它相关的衍生物。例如:使用偶合试剂例如 HBTU、HATU、TBTU 和 PyBoP,氨基与羧酸的偶合反应,或与活化酰基的偶合反应;使用磺酰氯的磺酰化反应;或使用羰基衍生物和氨基、使用还原剂例如氰基硼氢化钠的还原胺化。

方案 3

3,6-二氯-4-烷基吡嗪可以通过向二氯吡嗪添加烷基来制备,如先前所描述。然后,可以通过在银(I)的存在下,用过硫酸铵将合适的链烷酸脱羧基,与第二种烷基进行反应,形成非对称的 3,6-二氯-4-烷基-5-烷基*-吡嗪,如 Org. Prep. + Proc. Int. 1988, 20, 117 所述。按照如上所述的反应工序,得到目标 PARP 抑制剂(方案 3)。



其中:

E是吸电子基团,例如 $-CO_2$ 烷基, $-CN$;

R*是 $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_iR^5$;

R¹ 和 R^{1'} 是 C₁₋₆烷基; 和

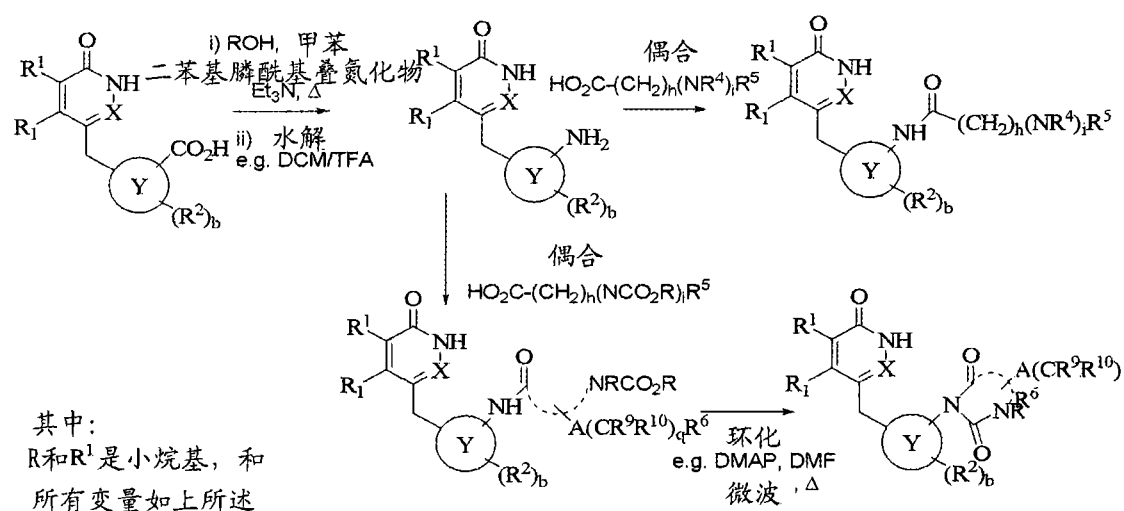
所有变量如上定义

方案 3

方案 4

将这些 PARP 抑制剂转化为相关化合物的另一个方法是使用 Curtius

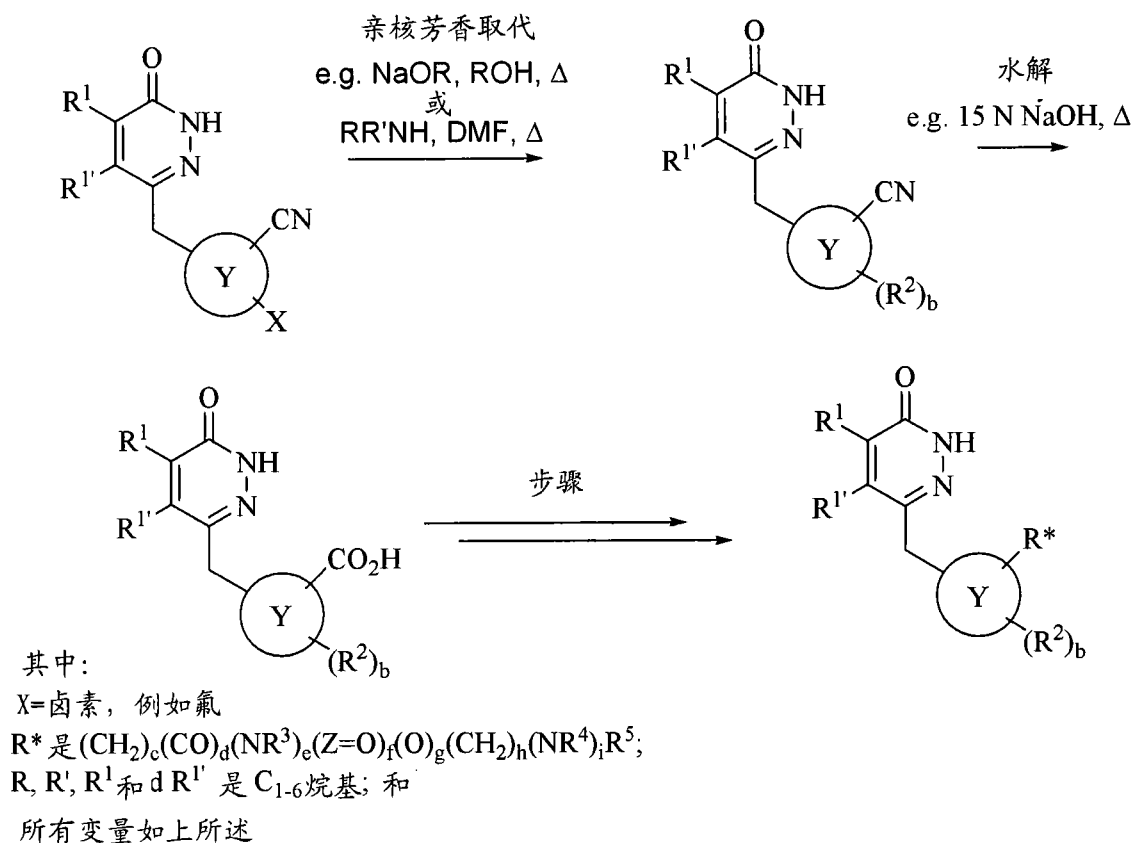
反应。在醇溶剂中，在回流条件下，可以用二苯基磷酰基叠氮化物处理包含羧酸的化合物，并进行 Curtius 重排反应，得到相应的氨基甲酸酯。然后，这种氨基甲酸酯在酸性条件下水解为相应的(杂)苯胺衍生物，而后通过在标准条件下的偶合反应，可以将其加工为目标 PARP 抑制剂(方案 8)。在相关方法中，(杂)苯胺衍生物可以通过加入偶合试剂例如 TBTU，与任何一种酰基酸酐 (acyl anhydride) 偶合，而后进一步环化为相应的酰亚胺。或者，(杂)酰基苯胺可以与包含氨基甲酸酯部分的羧酸偶合，随后在 DMAP 的存在下用微波照射，环化为相应的环状脲。



方案 4

方案 5

将一种类型的抑制剂转化为另一个的进一步的方法，是在 Y 环上进行亲核芳香取代反应。例如，(杂)芳香环上的卤素基团，例如氟离子，可以用烷氧离子或氨基取代。在回流的醇溶剂中，用醇钠处理，将烷氧基引入到 Y 环上。或者，在密封的反应容器中，剧烈加热在极性溶剂例如 DMF 中的胺溶液中的底物，在 Y 环上形成烷基氨基和二烷基氨基。随后处理官能团，例如在强碱介质中、在回流条件下，氰基水解，并偶合，得到目标 PARP 抑制剂(方案 5)。



方案 5

通过如下所述试验，试验例证性的本文所描述化合物，并且发现具有小于 $5\mu M$ 的 IC_{50} 值。

PARP-1 SPA 试验

工作试剂

试验缓冲液：100 mM Tris pH 8, 4 mM $MgCl_2$, 4 mM 精胺, 200 mM KCl, 0.04% Nonidet P-40。

酶混合物：试验缓冲液(12.5 ul), 100 mM DTT(0.5 ul), PARP-1(5 nM, Trevigen 4668-500-01), H_2O (to 35 ul)。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)/ DNA Mix: $[^3H-NAD]$ (250 uCi/ml, 0.4 ul, Perkin-Elmer NET-443H), NAD(1.5 mM, 0.05 ul, SIGMA N-1511), 生物素化的-NAD(250 uM, 0.03 ul, Trevigen 4670-500-01), 活化小牛胸腺(1mg/ml, 0.05ul, Amersham Biosciences 27-4575), H_2O (至 10ul)。

显影混合物：链霉抗生物素蛋白 SPA 珠粒(5mg/ml, Amersham

Biosciences RPNQ 0007)溶于 500 mM EDTA 中。

试验设计

反应在 96 孔微板中进行，微板具有 50 uL/孔的最终容积。加入 5 uL 5% DMSO/化合物溶液，加入酶混合物(35 uL)，通过加入 NAD/DNA 混合物(10 uL)来开始反应，并在室温培养 2 小时。通过加入显影混合物(25 uL)来终止反应，并在室温培养 15 分钟。使用 Packard TOP COUNT 仪器测定。

实施例 1

4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(A4)

步骤 1：5-[(6-氯-5-乙基吡嗪-3-基)(氰基)甲基]-2-氟代苄腈(A1)和 5-[(6-氯-4-乙基吡嗪-3-基)(氰基)甲基]-2-氟代苄腈(A2)

向 5-(氰基甲基)-2-氟代苄腈(1 eq)和 3,6-二氯-4-乙基吡嗪(1.9 eq)(参考文献：*Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117 和 US 4 628 088, 1986)的 DMF 冰冷溶液中分批加入 NaH(2.1 eq)。在 0℃ 搅拌反应 15 分钟，而后加热至室温，搅拌 2 小时。用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭反应，用 EtOAc 提取。将合并的有机馏份用盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)，减压浓缩。通过硅胶色谱分离 4-和 5-乙基吡嗪的异构混合物，用 9:1 己烷：EtOAc 洗脱，首先得到 5-取代的异构体(A1)，随后得到 4-取代的异构体(A2)。

5-[(6-氯-5-乙基吡嗪-3-基)(氰基)甲基]-2-氟代苄腈(A1)：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)δ: 7.80-7.78(2H, m), 7.48(1H, s), 7.31-7.29(1H, m), 5.63(1H, s), 2.81(2H, qd, J = 7.6 和 3.1 Hz), 1.31(3H, t, J = 7.6 Hz). MS(ES)C₁₅H₁₀ClFN₄ 理论值：300/302，实测值：301/303(M+H)⁺。

5-[(6-氯-4-乙基吡嗪-3-基)(氰基)甲基]-2-氟代苄腈(A2)：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 7.75-7.67(2H, m), 7.45(1H, s), 7.30(1H, t, J = 8.6 Hz), 5.74(1H, s), 2.80-2.70(1H, m), 2.60-2.50(1H, m), 1.26(3H, t, J = 7.3 Hz). MS(ES)C₁₅H₁₀ClFN₄ 理论值：300/302，实测值：301/303(M+H)⁺。

步骤 2：5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酸(A3)

将 A1(1 eq)/乙酸、浓 HCl 和水(1:2:1, 0.065 M)的混合物回流加热过夜，然后冷却至室温，用水和 EtOAc 稀释，分离。用 EtOAc 洗涤水相，

用盐水洗涤合并的提取物,干燥(Na_2SO_4),减压浓缩。将粗品溶于 AcOH,加入 NaOAc(2 eq)。将得到的溶液回流加热 1 小时。冷却反应混合物,并用 EtOAc 提取混合物。用盐水洗涤两次有机相,干燥(Na_2SO_4),减压除去溶剂。将残余物接纳在水中,并向得到的悬浮液中加入 23 M NaOH(8 eq)水溶液,加热到 90℃,保持 30 分钟。冷却反应溶液,然后用 2M HCl 酸化至 4。搅拌混合物 10 分钟,过滤。顺序地用水、己烷、 Et_2O 、EtOAc 洗涤得到的固体,高真空干燥,得到标题化合物淡橙色粉末。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.30(0.5H, br. s), 12.74(1H, s), 7.78-7.75(1H, m), 7.53(1H, m), 7.31-7.25(1H, m), 7.72(1H, s), 3.94(2H, s), 2.45(2H, $J = 7.5$ Hz), 1.11(3H, t, $J = 7.5$ Hz). MS(ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ 理论值:276, 实测值:277(M+H) $^+$ 。

步骤 3: 4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎧三氟乙酸盐(A4)

向 A3(1 eq)的 DMA 溶液中加入 HBTU(2 eq)、1-高哌嗪羧酸叔丁基酯(1.9 eq)和 DIPEA(3.4 eq)。在室温搅拌混合物过夜,而后浓缩反应混合物,将粗品溶于 DCM 中,用水洗涤两次,干燥(Na_2SO_4),减压浓缩。将得到的橙色油溶于 6M HCl/EtOH(2:1)的混合物中,在室温搅拌混合物 1 小时。浓缩溶液,用浓 NH_3 水溶液碱化至 pH 值 9,而后用 DCM 提取有机物。用水、盐水洗涤合并的有机级份,干燥(Na_2SO_4),减压除去溶剂。通过制备 RP-HPLC 纯化残余物,使用 H_2O (0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液(柱: Water X-Terra C18),并将收集的产物馏分冻干,得到标题化合物无色粉末。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.76(1H, s), 8.79(2H, br. s), 7.45-7.27(3H, m), 7.19(1H, s), 3.93(2H, s), 3.85-3.74(2H, m), 3.56(1H, m), 3.39-3.20(5H, m), 2.45(2H, $J = 7.5$ Hz), 2.08-1.91(2H, m), 1.11(3H, t, $J = 7.5$ Hz). MS(ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$ 理论值: 358, 实测值: 359(M+H) $^+$ 。

实施例 2

4-{5-[(4-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎧三氟乙酸盐(B3)

步骤 1：5-[(6-氯-4-乙基吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酸(B1)

将实施例 1 的 A2(1 eq)的 AcOH:浓 HCl:H₂O(1:10:1, 0.065 M)溶液回流加热过夜。然后将反应混合物冷却到室温，用水/EtOAc 稀释。用盐水洗涤有机相，干燥(Na₂SO₄)，减压浓缩。MS(ES)C₁₄H₁₂ClFN₂O₂ 理论值：294/296，实测值：295/297(M+H)⁺。

步骤 2：4-{5-[(6-氯-4-乙基吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(B2)

向 B1(1 eq)的 DMA 溶液中加入 HBTU(2 eq)、1-高哌嗪羧酸叔丁基酯(2 eq)和 DIPEA(3.1 eq)，并在室温搅拌混合物过夜。减压浓缩反应混合物，将粗品溶于 DCM 中，用水(2x)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，减压除去溶剂。将得到的粗品溶于 6M HCl:EtOH(3:1)中，在室温搅拌混合物 2 小时。浓缩反应溶液，用氨水碱化至 pH 值 9，而后用 DCM 提取有机物。将合并的有机馏份用水、盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)，减压浓缩。通过制备 RP-HPLC 纯化残余物，使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液(柱：Water X-Terra C18)。将收集的产物馏分冻干，得到标题化合物黄色油。MS(ES)C₁₉H₂₂ClFN₄O 理论值：376/378，实测值：377/379(M+H)⁺。

步骤 3：4-{5-[(4-乙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(B3)

将 B2、NaOAc(2 eq)和 AcOH(0.16 M)的混合物回流加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温，减压浓缩。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品，使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液(柱：Water X-Terra C18)。将收集的产物馏分冻干，得到标题化合物。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.80(1H, m), 8.84(2H, s), 7.38-7.28(3H, m), 6.66(1H, s), 4.01(2H, s), 3.85-3.7(2H, m), 3.55(1H, m), 3.36-3.32(2H, m), 3.27(1H, m), 3.20(1H, m), 3.16(1H, m), 2.45-2.42(2H, m), 2.06(1H, m), 1.90(1H, m), 1.11-1.07(3H, m). MS(ES)C₁₉H₂₃FN₄O₂ 理论值：358，实测值：359(M+H)⁺。

实施例 3

6-{3-[(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)羰基]-4-氟苄基}-4-乙基吡嗪-3(2H)-酮(C1)

向实施例 1 的 A4(1 eq)的 DCM:DMF(2:1, 0.5 M)溶液中加入 DIPEA(3 eq), 而后加入 AcCl(1.2 eq)。在室温搅拌 30 分钟之后, 减压除去溶剂, 将粗品再溶解在 EtOAc 中, 用 1M HCl 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 减压浓缩。将得到的粗品溶于 THF:H₂O(1:1)中, 加入 LiOH(2 eq), 在室温搅拌 40 分钟之后, 用 EtOAc 提取反应混合物。将合并的有机馏份用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到标题化合物黄色粉末。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.6(1H, s), 7.38(1H, m), 7.28-7.17(3H, m), 3.92(2H, m), 3.82-3.66(3H, m), 3.60-3.48(3H, m), 3.43-3.30(2H, m), 2.46(2H, q, J = 7.3 Hz), 2.05(1.5H, s), 1.89(1.5H, s), 1.88-1.49(2H, m), 1.12(3H, t, J = 7.3 Hz). MS(ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$ 理论值: 400, 实测值: 401(M+H)⁺。

实施例 4

1-乙酰基-4-{5-[(6-氯-4-乙基吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷(D1)

如实施例 3 所述, 由实施例 2 的 B3 制备标题化合物。获得白色粉末。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.78(1H, s), 7.32-7.14(3H, m), 6.65(1H, s), 4.01-3.99(2H, m), 3.79-3.63(3H, m), 3.53-3.48(3H, m), 3.40-3.27(2H, m), 2.48-2.41(2H, m), 2.04-2.02(3H, m), 1.86-1.78(1H, m), 1.55-1.46(1H, m), 1.11-1.06(3H, m). MS(ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$ 理论值: 400, 实测值: 401(M+H)⁺。

实施例 5

4-乙基-6-(4-氟-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)吡嗪-3(2H)-酮(E1)

向实施例 1 的 A3(1 eq)的 DMF(0.2 ml, 0.28 M)溶液中加入 HBTU(1.2 eq)和 DIPEA(1 eq)。在室温搅拌得到的溶液 10 分钟。然后, 加入 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-鎓盐酸盐(PTC Int. Appl., WO 2005020929)(1.1 eq)和 DIPEA(1.2 eq)的 DMF(0.2 ml, 0.28 M)溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品, 使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液。将产物馏分冻干, 得到标题化合物白色粉末。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.74(1H,

s), 7.47-7.31(3H, m), 7.20(1H, s), 5.11-5.09(1.4H, m), 4.77-4.75(0.7H, m), 4.27-4.18(2.6H, m), 3.94(2H, s), 3.80-3.78(1.3H, m), 2.44(2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.11(3H, t, $J = 7.3$ Hz). MS(ES) $C_{20}H_{18}F_4N_6O_2$ 理论值: 450, 实测值: 451(M+H)⁺。

实施例 6

4-{5-[(5-乙基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(F8)和 4-{5-[(4-乙基-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(F9)

步骤 1: 3,6-二氯-4-乙基-5-甲基哒嗪(F1)

在 50℃, 向 3,6-二氯-4-乙基哒嗪(1 eq)、AgNO₃(0.7 eq)和 AcOH(2.8 eq)的水(9.4 ml, 0.6M)悬浮液中加入浓硫酸(6.6 eq)水溶液(9.4 ml, 0.6 M), 然后在 60℃, 用 20 分钟加入过硫酸铵(5.4 eq)水溶液(9.4 ml, 0.6 M)。将反应混合物在 70-75℃加热 30 分钟。冷却后, 用 25%氨水溶液将反应混合物调节至 pH 值 7, 用 Et₂O 提取。用水洗涤提取物, 干燥(Na₂SO₄), 高真空除去溶剂。通过硅胶色谱纯化残余物, 用 9:1 石油醚: EtOAc 洗脱, 得到目标产物无色晶体。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.85(2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.45(3H, s), 1.21(3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

步骤 2: 5-[(6-氯-5-乙基-4-甲基哒嗪-3-基)(氰基)甲基]-2-氟代苄腈(F2)和 5-[(6-氯-4-乙基-5-甲基哒嗪-3-基)(氰基)甲基]-2-氟代苄腈(F3)

如实施例 1 的 A1 和 A2 所述, 制备标题化合物。获得异构混合物(比例 1:1), 其异构体不能通过硅胶色谱(洗脱液石油醚: EtOAc, 7:3)分离。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ : 7.77-7.67(4H, m), 7.32-7.27(2H, s), 5.76-5.72(2H, m), 2.84(2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.71-2.69(2H, m), 2.44(3H, s), 2.31(3H, s), 1.21(3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.06(3H, t, $J = 7.5$ Hz). MS(ES) $C_{16}H_{12}ClFN_4$ 理论值: 314/316, 实测值: 315/317(M+H)⁺。

步骤 3: 5-[(5-乙基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酸(F4)5-[(4-乙基-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酸(F5)

如实施例 1 的 A3 所述, 由混合物 F2 和 F3 制备标题化合物, 获得目标产物异构体 F4 和 F5 的混合物。MS(ES) $C_{15}H_{15}FN_2O_3$ 理论值: 290,

实测值：291(M+H)⁺。

步骤 4：4-{5-[(5-乙基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁基酯(F6)和 4-{5-[(4-乙基-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁基酯(F7)

向 F4 和 F5(1 eq)的 DMA 溶液中加入 HBTU(1.2 eq)、1-高哌嗪羧酸叔丁基酯(1.4 eq)和 DIPEA(3 eq)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品，使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液，并将收集的产物馏分冻干，得到标题化合物，其是异构混合物 1.6:1 的形式。MS(ES)C₂₅H₃₃FN₄O₄ 理论值：472，实测值：473(M+H)⁺。

步骤 4：4-{5-[(5-乙基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐(F8)和 4-{5-[(4-乙基-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐(F9)

将混合物 F6 和 F7 溶于 TFA:CH₂Cl₂ 溶液(1:2, 2.1 mL)中，并将得到的溶液在室温搅拌 1 小时。浓缩溶剂，并将残余物溶于 MeCN:H₂O 中，冷冻，而后冻干。获得标题化合物的混合物形式(F8：F9 比例：0.42/0.58)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.70-12.67(1H, m), 8.86(2H, s), 7.36-7.21(3H, m), 3.95(2H, s), 3.90-3.55(2H, m), 3.54-3.04(6H, m), 2.45-2.40(2H, m), 2.02(3H, s), 1.99(2H, s), 1.02-0.92(1.7H, m, 主要产物), 0.91-0.81(1.3H, m, 次要产物), MS(ES)C₂₀H₂₆FN₄O₂ 理论值：372，实测值：373(M+H)⁺。

实施例 7

4-{2-氟-5-[(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-镧三氟乙酸盐(G3)

步骤 1：5-[(6-氯-5-异丙基吡嗪-3-基)(氰基)甲基]-2-氟代苄腈(G1)

向 5-(氰基甲基)-2-氟代苄腈(1 eq)和 3,6-二氯-4-异丙基吡嗪(1.3 eq)(参考文献：Org. Prep. + Proc. Int. 1988, 20, 117 和 US 4 628 088, 1986)的 THF(38 mL, 0.1 M)冰冷溶液中分批加入 NaH(1 eq)。在 0℃ 搅拌反应 15 分钟，而后加热至室温，搅拌 2 小时。用饱和 NaHCO₃ 水溶液

淬灭反应,用 EtOAc 提取。将合并的有机馏份用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),减压浓缩。通过硅胶色谱纯化粗品,用石油醚:EtOAc(8:2)洗脱,得到标题化合物。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80-7.79(2H, m), 7.49(1H, s), 7.31-7.29(1H, m), 5.63(1H, s), 3.34-3.28(1H, m), 1.36-1.29(6H, m). MS(ES) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4$ 理论值: 314/316, 实测值: 315/317($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤 2: 2-氟-5-[(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]苯甲酸(G2)

如实施例 1 的 A3 所述,制备标题化合物。MS(ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$ 理论值: 290, 实测值: 291($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤 3: 4-{2-氟-5-[(5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(G3)

如实施例 1 的步骤 4+5 所述,制备标题化合物。获得标题化合物黄色粉末。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.76(1H, s), 8.74(2H, br. s), 7.45-7.28(3H, m), 7.19-7.17(1H, m), 3.94(2H, s), 3.86-3.73(2H, m), 3.55-3.18(6H, m), 3.02-3.00(1H, m), 2.07-1.90(2H, m), 1.15-1.12(6H, m). MS(ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$ 理论值: 372, 实测值: 373($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 8

4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(H₂)

步骤 1: 4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁基酯(H1)

向实施例 14 的 N4(1 eq)的 DMA(3.7 mL, 0.4M)溶液中加入 HBTU(1.2 eq)、1-高哌嗪羧酸叔丁基酯(1.4 eq)和 DIPEA(3 eq)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭反应,用 CH_2Cl_2 提取。将合并的有机馏份用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),减压浓缩。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品,使用 H_2O (0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液,并将收集的产物馏分冻干,得到标题化合物。 ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.69(1H, s), 7.31-7.07(3H, m), 4.00-3.98(2H, m), 3.72-3.54(3H, m), 3.39-3.35(4H, m), 3.29-3.27(1H, m), 2.03(6H, br. s), 1.79-1.77(1H, m), 1.50-1.48(1H, m), 1.42(7.7H, s), 1.31(2.3H, s). MS(ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$ 理论值: 458, 实测值: 459($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤 2：4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐(H₂)

如实施例 6 步骤 5 所述，制备标题化合物，获得黄色粉末。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.73(1H, s), 8.11(2H, br. s), 7.36-7.26(3H, m), 4.00(2H, s), 3.85-3.54(2H, m), 3.37-3.20(6H, m), 2.05-2.03(7H, m), 1.90-1.88(1H, m). MS(ES)C₁₉H₂₃FN₄O₂ 理论值：358，实测值：359(M+H)⁺。

实施例 9

1-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,2-二甲基-1-氧代丙-2-胺鎓三氟乙酸盐(I2)

步骤 1：4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐(I1)

向中间体实施例 14 的 N4(1 eq)的 DMF(0.97 ml, 0.4 M)溶液中加入 HBTU(1.2 eq)和 DIPEA(5 eq)。在室温 10 分钟之后，加入 1-哌嗪羧酸叔丁基酯(1.2 eq)，在室温下搅拌反应溶液过夜。用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭反应，用 CH₂Cl₂ 提取。用 1N HCl 和盐水洗涤有机相一次。将合并的有机级份用盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)，减压浓缩。将粗品溶于 TFA:CH₂Cl₂ 溶液(1:2, 3.4 mL)中，并将得到的溶液在室温搅拌 1 小时。除去溶剂至干，通过制备 RP-HPLC 纯化粗品，使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液(柱：Water X-Terra C18)。将收集的产物馏分冻干，得到标题化合物黄色晶体。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.71(1H, s), 8.92(2H, br. s), 7.32-7.30(3H, m), 4.00(2H, s), 3.86-3.84(2H, m), 3.46-3.44(2H, m), 3.25-3.23(2H, m), 3.11-3.09(2H, m), 2.05(3H, s), 2.04(3H, s). MS(ES)C₁₈H₂₁FN₄O₂ 理论值：344，实测值：345(M+H)⁺。

步骤 2：1-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,2-二甲基-1-氧代丙-2-胺鎓三氟乙酸盐(I2)

将 N-BOC-N,2-二甲基丙氨酸(3 eq)、HATU(3 eq)和 DIPEA(3 eq)溶于 DMF(40 μl, 0.1 M)中。在室温 10 分钟之后，加入 I1 和 DIPEA(1.2 eq)的 DMF 溶液(0.1 mL, 0.3 M)。在室温下搅拌反应溶液过夜。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品，使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液(柱：Water X-Terra C18)。将产物馏分冻干，得到标题化合物白色粉

末。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.72(1H, s), 8.84-8.82(2H, m), 7.38-7.25(3H, m), 4.00(2H, s), 3.71(4H, s), 3.59(2H, br. s), 3.31(2H, br. s), 2.06(3H, s), 2.04(3H, s), 1.58(6H, s). MS(ES)C₂₃H₃₀FN₅O₄ 理论值: 443, 实测值: 444(M+H)⁺。

实施例 10

8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-8-氮杂-1-氮杂螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐(J1)

如实施例 9 所述, 制备标题化合物。使实施例 14 的 N4 与 1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-羧酸叔丁基酯草酸盐偶合。获得标题化合物黄色粉末。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.71(1H, s), 8.73(2H, br. s), 7.36-7.22(3H, m), 4.15-4.11(1H, m), 4.00(2H, s), 3.38-3.25(5H, m), 2.05-1.76(14H, m). MS(ES)C₂₂H₂₇FN₄O₂ 理论值: 398, 实测值: 399(M+H)⁺。

实施例 11

8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-2-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-甲基-8-氮杂-1-氮杂螺[4.5]癸烷二(三氟乙酸盐)(K1)

向实施例 11 的 J1(1 eq)的 MeOH(0.5 ml, 0.1 M)溶液中加入 TEA(2.2 eq), 直到 pH 值 6-7 为止。然后加入甲醛(10 eq, 37%, 在水中)、NaBH₃(CN)(8 eq)和 NaOAc(2.8 eq)。在室温下搅拌反应溶液过夜。除去溶剂, 通过制备 RP-HPLC 纯化粗品, 使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液。将收集的产物馏分冻干, 得到标题化合物。主要旋转异构体显示 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.72(1H, br. s), 9.63(1H, br. s), 7.36-7.24(3H, m), 4.63-4.60(1H, m), 4.00(2H, s), 3.61(1H, br. s), 3.49-3.42(1H, m), 3.23-3.17(2H, m), 2.98-2.84(1H, m), 2.75-2.73(2H, m) 2.58(3H, s), 2.40-2.31(1H, m), 2.04(6H, s), 1.97-1.79(4H, m), 1.63-1.60(1H, m). MS(ES)C₂₃H₂₉FN₄O₂ 理论值: 412, 实测值: 413(M+H)⁺。

实施例 12

4-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-N,N-二甲基-2-[3-(三氟

甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苯胺鎓三氟乙酸盐(L3)

步骤 1：2-(二甲基氨基)-5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]苄腈(L1)

将实施例 14 的 N3(1 eq)和二甲胺(4 eq, 2 M, 在 MeOH 中)的无水 DMF(2.7 ml, 0.1 M)溶液密封在微波管瓶中。将反应溶液加热至 180℃, 搅拌 1.5 小时。然后, 将溶液冷却至室温, 高真空蒸发溶剂。通过 SCX 滤筒纯化粗品。用 2M NH₃/甲醇溶液冲洗标题化合物, 减压浓缩。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 12.67(1H, br. s), 7.45(1H, s), 7.33(1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.03(1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.90(2H, s), 2.97(6H, s), 2.05(3H, s), 2.03(3H, s). MS(ES)C₁₆H₁₈N₄O 理论值: 282, 实测值: 283(M+H)⁺。

步骤 2：2-(二甲基氨基)-5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]苯甲酸(L2)

将 L1(1 eq)接纳在水(0.4 ml, 0.7 M)中, 并向得到的悬浮液中加入 15M NaOH(8 eq)水溶液, 加热到回流温度, 保持 72 小时。冷却反应溶液至室温, 用 2M HCl 酸化至 pH 值 4。通过 SCX 滤筒纯化粗品。用 2M 氨/甲醇溶液冲洗标题产物, 减压浓缩。MS(ES)C₁₆H₁₉N₃O₃ 理论值: 301, 实测值: 302(M+H)⁺。

步骤 3：4-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-N,N-二甲基-2--[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苯胺鎓三氟乙酸盐(L3)

将 L2(1 eq)、TBTU(1.1 eq)和 DIPEA(1 eq)溶于 DMF(0.6 ml, 0.2 M)中, 在室温搅拌溶液 10 分钟。然后, 加入 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-鎓氯化物(PTC Int. Appl., WO 2005020929)(1.1 eq)和 DIPEA(1.2 eq)的 DMF(0.3 mL, 0.2 M)溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品, 使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液(柱: Water X-Terra C18)。将收集的产物馏分冻干, 得到标题化合物黄色粉末。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 12.67(1H, br. s), 7.24-7.07(3H, m), 5.07-5.05(1H, m), 4.58(1H, br. s), 4.26-4.13(3H, m), 3.92(2H, s), 2.75(3H, s), 2.5(3H, 溶剂峰), 2.03(6H, s). MS(ES)C₂₂H₂₄F₃N₇O₅ 理论值: 475, 实测值: 476(M+H)⁺。

实施例 13

6-(4-异丙氧基-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐)(M3)

步骤 1：5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-异丙氧基苄腈(M1)

通过钠(2.5 eq)与无水 2-丙醇(3 mL, 0.03 M)反应制备异丙醇钠(sodium isopropoxide)溶液，向其中加入实施例 14 的 N3(1 eq)的无水 2-丙醇(2.4 mL, 0.02 M)溶液。将得到的溶液加热至回流温度，搅拌 5 小时。将反应溶液冷却至室温，高真空蒸发溶剂。将粗品溶于 EtOAc 中。用水洗涤两次有机相，干燥(Na_2SO_4)，蒸干溶剂。MS(ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 理论值：297，实测值：298(M+H)⁺。

步骤 2：5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-异丙氧基苯甲酸(M2)

将 M1(1 eq)接纳在水(0.3 mL, 0.7 M)中，并向得到的悬浮液中加入 15M NaOH(8 eq)水溶液，加热到回流温度，保持 48 小时。冷却反应溶液至室温，用 2M HCl 酸化至 pH 值 4。通过 SAX 滤筒纯化粗品。用 2M HCl/甲醇溶液冲洗标题产物，减压浓缩溶剂。MS(ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值：316，实测值：317(M+H)⁺。

步骤 3：6-(4-异丙氧基-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐)(M3)

如实施例 12 步骤 3 所述，制备标题化合物，获得白色粉末。¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.70(1H, s), 7.26-7.24(1H, m), 7.13-7.05(2H, m), 5.23-5.19(0.4H, m), 4.93-4.88(0.4H, m), 4.65-4.63(1.6H, m), 4.54-4.25(1.6H, m), 4.16-4.10(2H, m), 3.93-3.87(3H, m), 2.05-2.03(6H, m), 1.26-1.21(3H, m), 1.00-0.92(3H, m). MS(ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 理论值：490，实测值：491(M+H)⁺。

实施例 14

6-(4-氟-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮

步骤 1：5-[(6-氟-4,5-二甲基吡嗪-3-基)(氟基)甲基]-2-氟代苄腈(N1)

按照实施例 1 的步骤 1 所描述的方法, 从 3,6-二氯-4,5-二甲基哒嗪酮(按照 *J. Org. Chem.* 1955, 20, 707-13 制备)开始。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.05-7.96(1H, m), 7.95-7.82(1H, m), 7.70-7.61(1H, m), 6.48(1H, s), 2.41(3H, s), 2.29(3H, s). MS(ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4$ 理论值: 300, 实测值: 301(M+H) $^+$ 。

步骤 2: 5-[(6-氯-4,5-二甲基哒嗪-3-基)甲基]-2-氟代苜蓿(N2)

将中间体 N1 悬浮在乙酸、浓 HCl 水溶液和水(1:1:2, 0.07M)的混合物中。搅拌悬浮液, 并回流加热 75 分钟。将反应混合物冷却至室温, 减压除去溶剂。向残余物中加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 EtOAc 提取混合物。干燥(Na_2SO_4)有机相, 过滤, 浓缩至干。用硅胶柱色谱纯化残余物, 用 PE-EtOAc(10-80% EtOAc)洗脱, 得到标题化合物黄色固体。MS(ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3$ 理论值: 275, 实测值: 276(M+H) $^+$ 。

步骤 3: 5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟代苜蓿(N3)

向中间体 N2 的乙酸(0.16 M)溶液中加入 NaOAc(2 eq), 搅拌混合物, 加热到回流, 保持 1 小时。将溶液冷却至室温, 减压除去溶剂。将残余物悬浮在水中, 研磨, 直到获得微悬浮液为止。滤出固体物质, 用水洗涤, 空气干燥, 而后高真空干燥。MS(ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$ 理论值: 257, 实测值: 258(M+H) $^+$ 。

步骤 4: 5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酸(N4)

向中间体 N3 的水(0.35 M)悬浮液中加入 NaOH(8 eq), 并将得到的混合物搅拌, 加热到 100 $^\circ\text{C}$, 保持 60 分钟。用冰浴冷却混合物, 用 6N HCl 慢慢地酸化至 pH 值 2-3。滤出形成的浅黄色沉淀, 空气干燥, 而后高真空干燥。MS(ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ 理论值: 276, 实测值: 277(M+H) $^+$ 。

步骤 5: 6-(4-氟-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苜蓿)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮(N5)

将中间体 N4(1 eq)、TBTU(2 eq)和 DIPEA(1.1 eq)溶于 DMF(1.1 mL, 0.2 M)中, 在室温搅拌溶液 10 分钟。然后, 加入 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-酮氯化物(PTC Int. Appl., WO 2005020929)(2.2 eq)和 DIPEA(1.2 eq)的 DMF(1.4 mL, 0.2 M)溶液。在室温下搅拌反应混合物 5 小时。用 EtOAc 稀释反应混合物, 用盐水洗涤

两次。干燥(Na_2SO_4)有机相, 减压浓缩。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品, 使用 H_2O (0.1% TFA)和 MeCN (0.1% TFA)作为洗脱液。将产物馏分冻干, 并将得到的三氟乙酸盐在 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。干燥(Na_2SO_4)有机相, 蒸干溶剂。获得标题化合物白色粉末。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.70(1H, s), 7.42-7.31(3H, m), 5.09(1H, br. s), 4.75(1H, br. s), 4.28(1H, br. s), 4.16(2H, br. s), 4.01(2H, s), 3.78-3.76(1H, m), 2.05-2.03(6H, m). MS(ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ 理论值: 450, 实测值: 451($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 15

6-(4-氟-3-{[4-(2-甲基脯氨酰基哌嗪-1-基)羰基}苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮

将 1-(叔丁氧羰基)-2-甲基脯氨酸(1 eq)、TEA(2 eq)、PyBOP(1 eq)和 6-[4-氟-3-(哌嗪-1-基羰基)苄基]-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮(II)的混合物在无水 DMF(0.1 M)中、在 60°C 、用微波照射 2 小时来加热。通过制备 HPLC 分离产物。冷冻干燥所收集的产物馏分之后, 将残余物溶于 10% TFA/DCM 中, 并将溶液加热至 45°C , 保持 1 小时。将溶剂蒸发之后获得的残余物进一步通过 SCX 滤筒纯化。用水/ MeCN 冷冻干燥, 得到标题化合物白色粉末。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.67(1H, s), 7.38-7.13(3H, m), 3.96(2H, s), 3.8-3.5(5H, m), 3.3(1H 水信号下), 3.26-3.13(2H, m), 2.92-2.78(1H, m), 2.76-2.58(1H, m), 2.34-2.15(1H, m), 2.02(3H, s), 2.00(3H, s), 1.75-1.46(3H, m), 1.26(3H, s). MS(ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$ 理论值: 455, 实测值: 456($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 16

6-[4-氟-3-(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)苄基]-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐

步骤 1: {5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苄基}氨基甲酸叔丁基酯(O1)

向实施例 14 的 N4 在 tert-BuOH : 甲苯(1:1, 0.171 M)中的混合物中加入二苯基磷酰基叠氮化物(2.2 eq)和 Et_3N (2.2 eq)。回流加热反应, 直到起始原料消耗为止, 而后减压除去挥发物。将得到的残余物在 DCM

和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配;分离有机相,干燥(Na_2SO_4),过滤。蒸发溶剂,提供黄色油(O1),其不用纯化就可以原样在下一步中使用。

$\text{MS(ES)}\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ 理论值: 347, 实测值: $348(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步骤 2: 6-(3-{[N-(乙氧羰基)丙氨酰基]氨基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎗三氟乙酸盐(O2)

将 O1 溶于 $\text{DCM}:\text{TFA}(1:1, 0.17 \text{ M})$ 中,在室温搅拌混合物 1 小时,而后高真空除去挥发物。将得到的油和 $\text{DIPEA}(2.35 \text{ eq})$ 加入到 $\text{N}-(\text{乙氧羰基})\text{丙氨酸}(1.35 \text{ eq})$ 、 $\text{TBTU}(1.35 \text{ eq})$ 和 $\text{DIPEA}(1.35 \text{ eq})$ 的无水 $\text{DMF}(0.3 \text{ M})$ 搅拌溶液中。在室温下搅拌混合物 2 天,而后用 DCM 稀释,用水洗涤。用盐水洗涤有机相,干燥(Na_2SO_4),减压浓缩。通过制备 HPLC 分离产物,使用 $\text{MeCN}/\text{水}(0.1\% \text{ TFA})$ 作为洗脱液。将收集的产物馏分冻干,得到标题化合物(O2)白色松散粉末。 $\text{MS(ES)}\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4$ 理论值: 390, 实测值: $391(\text{M}+\text{H})^+$ 。 $^1\text{H NMR}(300 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$: 12.65(1H, s), 9.61(1H, s), 7.76-7.65(1H, m), 7.45-7.30(2H, m), 7.23-7.10(1H, m), 7.01-6.90(1H, m), 4.27(1H, m), 3.98(2H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.90(2H, s), 2.03-1.96(6H, m), 1.30-1.23(3H, m), 1.16(3H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$)。

步骤 3: 6-[4-氟-3-(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)苄基]-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎗三氟乙酸盐(O3)

向 O2 的 $\text{DMF}(0.1 \text{ M})$ 溶液中加入 $\text{DMAP}(3 \text{ eq})$,并在微波炉中、在 180°C 加热混合物 2 小时。通过制备 RP-HPLC 分离产物,使用 $\text{H}_2\text{O}(+0.1\% \text{ TFA})$ 和 $\text{MeCN}(+0.1\% \text{ TFA})$ 作为洗脱液。将目标馏分冻干,得到目标化合物。 $^1\text{H NMR}(300 \text{ MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$: 12.67(1H, s), 8.52(1H, s), 7.35-7.28(2H, m), 7.25-7.18(1H, m), 4.36-4.26(1H, m), 3.97(2H, s), 2.06-1.97(6H, m), 1.38-1.31(3H, m)。 $\text{MS(ES)}\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$ 理论值: 344, 实测值: $345(\text{M}+\text{H})^+$ 。

实施例 17

6-(3-{[3-[1-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎗三氟乙酸盐

步骤 1: N-(叔丁氧羰基)-2-甲基丙氨酸甲酯(P1)

向 $\text{Boc}-\alpha\text{-甲基丙氨酸}$ 的 $\text{DMF}(0.4 \text{ M})$ 溶液中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3(1 \text{ eq})$ 和

MeI(1.2 eq)。在室温下搅拌混合物 6 小时，而后用 EtOAc 稀释，用水和饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机相，过滤，真空浓缩，提供标题化合物黄色固体。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.20(1H, br. s), 3.58(3H, s), 1.40-1.27(15H, m). MS(ES)C₁₀H₁₉NO₄ 理论值: 217, 实测值: 240(M+Na)⁺。

步骤 2: (2-胍基 1,1-二甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁基酯(P2)

向 P1 的 2-丙醇(0.56 M)溶液中加入胍一水合物(10 eq), 并在 90 °C 搅拌混合物过夜。高真空除去挥发物, 所获得粗品可以在下一步中原样使用。MS(ES)C₉H₁₉N₃O₃ 理论值: 217, 实测值: 240(M+Na)⁺。

步骤 3: 5-(2-{2-[(叔丁氧羰基)氨基]-2-甲基丙酰基}胍基)-3,6-二氢吡嗪-1(2H)-羧酸苄基酯(P3)

同时, 将 Me₃O⁺BF₄-(1 eq)加入到 3-氧代吡嗪-1-羧酸苄基酯(1 eq)的 DCM(0.85 M)溶液中, 搅拌反应 48 小时。然后加入悬浮在 DCM 中的 P2, 继续搅拌 3 天。用 DCM 稀释反应混合物, 用 1N NaOH 溶液洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤, 真空浓缩, 提供标题化合物透明油, 其可以在下一步中原样使用。MS(ES)C₂₁H₃₁N₅O₅ 理论值: 433, 实测值: 434(M+H)⁺。

步骤 4: 7-[(苄氧基)羰基]-3-{1-[(叔丁氧羰基)氨基]-1-甲基乙基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎧三氟乙酸盐(P4)

将 P3 的 n-BuOH 溶液回流 15 分钟。减压除去溶剂, 通过 Biotage 系统纯化得到的粗品, 用 0-15% MeOH/DCM 的梯度洗脱, 而后通过 RP-制备 HPLC 再次纯化, 使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液。将收集的产物馏分冻干, 得到标题化合物透明油。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.55(1H, br. s), 7.44-7.29(5H, m), 5.14(2H, br. s), 4.81(2H, br. s), 4.08-3.97(2H, m), 3.90-3.77(2H, m), 1.55(6H, br. s), 1.30(9H, m). MS(ES)C₂₁H₂₉N₅O₄ 理论值: 415, 实测值: 416(M+H)⁺。

步骤 5: 3-[1-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-羧酸苄基酯(P5)

将 P4 溶于 DCM:TFA(1:1, 0.105 M)中, 在室温搅拌混合物 2 小时。高真空除去挥发物, 将残余物溶于 MeOH(0.1 M)中, 而后加入 TEA(3 eq), 直到 pH = 7 为止。将甲醛(37%水溶液, 10 eq)、NaBH₃(CN)(3 eq)和 AcOH(4 eq)加入到混合物中, 在室温搅拌 2 小时。蒸发挥发物, 将得到

的粗品在 SCX 滤筒上纯化，用 NH_3/MeOH 溶液洗脱目标产物。蒸发溶剂之后，将透明油在下一步中原样使用。MS(ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 理论值：343，实测值：344(M+H)⁺。

步骤 6：N,N-二甲基-2-(5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)丙-2-胺(P6)

在 H_2 氛围中，将 P5(0.12 mmol)和 Pd/C(10%，22 mg)的混合物在 MeOH(0.2 M)中搅拌过夜。滤出催化剂，减压除去溶剂，提供粗品油，其可在下一步中原样使用。MS(ES) $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_5$ 理论值：209，实测值：210(M+H)⁺。

步骤 7：6-(3-{[3-[1-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐(P7)

向实施例 14 的 N4 和 DIPEA(1.3 eq)的 DMF(0.3 M)溶液中加入 TBTU(1.3 eq)。在室温搅拌得到的混合物 40 分钟，而后加入 P6(1 eq)。搅拌继续 1 小时，通过制备 RP-HPLC 纯化来分离产物，使用 H_2O (0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液。将收集的产物馏分冻干，得到标题化合物白色粉末。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.67(1H, s), 10.12(1H, br. s), 7.43-7.36(1H, m), 7.35-7.23(2H, m), 4.99(1H, br. s), 4.66(1H, br. s), 4.29(1H, br. s), 3.98(2H, s), 4.20-3.63(3H, 部分水信号), 2.80-2.69(6H, m), 2.04-1.97(6H, m), 1.78-1.66(6H, m). MS(ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_2$ 理论值：467，实测值：468(M+H)⁺。

实施例 18

(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基吡啶鎓三氟乙酸盐(Q2)

步骤 1：(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基吡啶-1-羧酸叔丁基酯(Q1)

将(2R)-1-(叔丁氧羰基)-2-甲基吡啶-2-羧酸(1.5 eq)和 HATU(1.5 eq)的无水 DMF(0.1m)溶液在室温下搅拌 30 分钟。然后，加入实施例 14 的 N4(1.0 eq)和 DIPEA(1.5 eq)。在 40℃搅拌反应混合物 48 小时，然后用 EtOAc 稀释，顺序地用饱和 NaHCO_3 水溶液、1N HCl 溶液和盐水洗涤。将得到的溶液干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩，得到标题化合物，其不用进

一步纯化就可以在下一步中使用。MS(ES) $C_{28}H_{36}FN_5O_5$ 理论值： 541，实测值： 542(M+H)⁺。

步骤 2：(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基吡啶鎓三氟乙酸盐(Q2)

将(Q1)溶于 DCM/TFA 溶液(9/1, 0.06M)中，在室温搅拌 18 小时。减压蒸发溶剂，通过制备 RP-HPLC 纯化粗品，使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液。将目标馏分冻干，得到标题化合物(Q2)白色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 300K)δ: 12.67(1H, s), 9.16(1H, br. s), 8.91(1H, br. s), 7.35-7.17(3H, m), 4.07-3.91(3H, m), 3.8-3.15(9H, m), 2.92-2.73(1H, m), 2.60-2.25(1H, m 与 DMSO 信号重叠), 2.00(3H, s), 1.99(3H, s), 1.77(1.5H, s), 1.72(1.5H, s). MS(ES) $C_{25}H_{29}F_3N_5O_5$ 理论值： 441，实测值： 442(M+H)⁺。

实施例 19

6-{4-氟-3-[(4-{[1-(异丁胺基)环戊基]羰基}哌嗪-1-基)羰基]苄基}-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(R²)

步骤 1：6-[3-({4-[(1-氨基环戊基)羰基]哌嗪-1-基}羰基)-4-氟苄基]-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮(R¹)

按照实施例 18 步骤 1 和 2 报道的一般方法制备目标化合物，使用 1-[(叔丁氧羰基)氨基]环戊烷羧酸和实施例 14 的 N4 作为起始原料。在步骤 1 中另外加入 HOBT(1.3 当量)。用 SCX 滤筒纯化之后，获得产物黄色固体。MS(ES⁺) $C_{24}H_{30}FN_5O_3$ 理论值： 455，实测值： 456(M+H)⁺。

步骤 2：6-{4-氟-3-[(4-{[1-(异丁胺基)环戊基]羰基}哌嗪-1-基)羰基]苄基}-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐(R²)

将 R¹(1.0 eq)和 2-甲基丙醛(1.0 eq)的无水甲醇(0.04M)溶液在室温搅拌 2 小时，加入 NaBH₃(CN)(1.0 eq)，并在室温搅拌 1 小时。然后加入水，用 EtOAc 提取水相。干燥(MgSO₄)有机相，过滤，减压除去溶剂。通过制备 RP-HPLC 纯化粗品，使用 H₂O(0.1% TFA)和 MeCN(0.1% TFA)作为洗脱液。将目标馏分冻干，得到标题化合物(CSF₂)白色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 300K)δ: 12.66(1H, s), 8.40(2H, bs), 7.35-7.16(3H, m), 3.95(2H, s), 3.72-3.40(6H, m), 3.28(2H, m), 2.68(2H, m), 2.52(1H, m), 2.13(4H, m), 2.08(3H, s), 1.98(3 H, s), 1.88(4H,

m), 0.96(6H, d, J = 6.4 Hz). MS(ES) $C_{28}H_{38}FN_5O_3$ 理论值: 511, 实测值: $512(M+H)^+$ 。

按照上述实施例所描述的方法, 制备下列实施例。

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
20	2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-1-鎓三氟乙酸盐	436	437	5
21	4-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)吡啶鎓三氟乙酸盐	420	421	5
22	2-[(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)氧基]甲基吡啶鎓三氟乙酸盐	450	451	5
23	2-[(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-3-基)氧基]甲基吡啶鎓三氟乙酸盐	450	451	5
24	2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-5-甲氧基吡啶鎓三氟乙酸盐	451	452	5
25	2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-4-甲氧基吡啶鎓三氟乙酸盐	451	452	5

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
26	4-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}吡咯烷-3-基)吡啶鎓三氟乙酸盐	406	407	5
27	1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-3-基)-N,N-二甲胺鎓三氟乙酸盐	400	401	5
28	4-乙基-6-[4-氟-3-(1'H-螺[1-苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]苄基]哒嗪-3(2H)-酮	447	448	5
29	1-[2-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)乙基]-1H-吡唑-2-鎓三氟乙酸盐	437	438	5
30	5-氟-2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)吡啶鎓三氟乙酸盐	455/ 457	456/ 458	5
31	2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-6-甲氧基吡啶鎓三氟乙酸盐	451	452	5
32	3-苄基-7-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	471	472	5

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
33	2-(4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-3,6-二甲基吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	450	451	5
34	4-乙基-6-{4-氟-3-[(3-苄基-5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)羰基]苄基}-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎓三氟乙酸盐	457	458	5
35	4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-(3-甲氧苄基)哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐	464	465	5
36	2-(1-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉鎓三氟乙酸盐	474	475	5
37	4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐	344	345	6
38	4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-苄基哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐	420	421	6
39	3-苄基-4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐	434	435	6

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
40	4-{5-[(5-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-2-(吡啶鎓-3-基甲基)哌嗪-1-鎓二(三氟乙酸盐)	435	436	6
41	6-(3-{[4-(环戊基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮	454	455	5
42	6-(3-{[4-(环戊基羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4-乙基哒嗪-3(2H)-酮	454	455	5
43	4-{5-[(4,5-二乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐	386	387	8
44	4-{2-氟-5-[(5-异丙基-4-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]苯甲酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-鎓三氟乙酸盐	386	387	6
45	4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐	344	345	9
46	6-{4-氟-3-[(4-丙酰基哌嗪-1-基)羰基]苄基}-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮	400	401	9
47	6-(3-{[4-(二氟乙酰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮	422	423	9

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
48	6-(4-氟-3-{[4-(3,3,3-三氟丙酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮	454	455	9
49	6-{4-氟-3-[(4-异丁酰基哌嗪-1-基)羰基]苄基}-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	414	415	9
50	2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]吡啶鎓三氟乙酸盐	449	450	9
51	6-(4-氟-3-{[4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基吡嗪-3(2H)-酮	442	443	9
52	1-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N,2-三甲基-1-氧代丙-2-胺鎓三氟乙酸盐	457	458	9
53	6-(4-氟-3-{[4-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	490	491	3
54	6-(4-氟-3-{[4-(吡咯烷-1-基羰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	441	442	3

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
55	6-(4-氟-3-{[4-(三氟乙酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	440	441	3
56	1-(1-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)哌啶鎓三氟乙酸盐	426	427	5
57	1-(1-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)吡咯烷鎓三氟乙酸盐	412	413	5
58	4-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)喹唑啉-1-鎓三氟乙酸盐	472	473	5
59	2-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)嘧啶-1-鎓三氟乙酸盐	422	423	5
60	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(3-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1,4-二鎓二(三氟乙酸盐)	472	473	5
61	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-[4-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	526	527	5

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
62	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-[(4-氟苯氧基)甲基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2-鎓三氟乙酸盐	506	507	5
63	3-氟基-2-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)吡啶鎓三氟乙酸盐	446	447	5
64	3-(3,5-二氟苯基)-7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	494	495	5
65	3-[(二甲氨基)甲基]-7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2-鎓二(三氟乙酸盐)	439	440	5
66	(7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-N,N-二甲基甲胺鎓三氟乙酸盐	439	440	14
67	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(2-呋喃基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	448	449	14

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
68	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(五氟乙基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	500	501	14
69	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	541	542	14
70	2-[(4-{2-氟-5-[(6-羟基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)甲基]苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基吡咯烷鎓氯化物	456	457	15
71	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	458	459	14
72	3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	502	503	14
73	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(2-噻吩基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	464	465	14

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
74	3-环丙基-6-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-鎓三氟乙酸盐	421	422	14
75	6-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-鎓三氟乙酸盐	449	450	14
76	5-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-鎓三氟乙酸盐	449	450	14
77	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-3-吡啶鎓-3-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-2-鎓二(三氟乙酸盐)	459	460	14
78	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-7-氮杂-1-氮鎓螺[3.5]壬烷三氟乙酸盐	384	385	10
79	1-[(1-{3-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]吡咯烷鎓三氟乙酸盐	398	399	14

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
80	1-(1-{3-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌啶-4-基)-3,3-二氟吡啶鎓三氟乙酸盐	434	435	14
81	5-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,6,7-四氢-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-3-鎓三氟乙酸盐	464	465	14
82	1-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-n-甲基环戊胺鎓三氟乙酸盐	469	470	18
83	7-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-甲基-7-氮杂-1-氮鎓螺[3.5]壬烷三氟乙酸盐	398	399	11
84	6-(4-甲氧基-3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)-4,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎓三氟乙酸盐	462	463	13
85	8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-8-氮杂-2-氮鎓螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐	398	399	10
86	2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-丙基吡咯烷鎓三氟乙酸盐	483	484	18

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
87	8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-2-甲基-8-氮杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐	412	413	11
88	3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]哌啶鎓三氟乙酸盐	455	456	18
89	3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-1-甲基哌啶鎓三氟乙酸盐	469	470	18
90	1-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-N,N-二甲基环丙胺鎓三氟乙酸盐	455	456	18
91	3-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基-3-氧代丙-1-胺鎓三氟乙酸盐	443	444	18
92	2-苄基-2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]吡咯烷鎓三氟乙酸盐	531	532	18
93	4,5-二甲基-6-(3-{[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]羰基}苄基)哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐	432	433	14

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
94	6-[3-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基羰基)-4-氟苄基]-4-乙基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-1-鎓三氟乙酸盐	398	399	10
95	3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]吡咯烷鎓三氟乙酸盐	441	442	18
96	1-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-N-甲基环丙胺鎓三氟乙酸盐	441	442	18
97	3-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-1-甲基吡咯烷鎓三氟乙酸盐	455	456	18
98	3-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-1,1,1-三氟-N,N-二甲基-3-氧代丙-2-胺鎓三氟乙酸盐	497	498	18
99	2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基哌啶鎓三氟乙酸盐	469	470	18
100	2-[(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)羰基]-2-甲基哌啶-1-羧酸苄基酯	603	604	18

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
101	4-乙基-6-(4-氟-3-{[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,4,6,7-四氢-5H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基]羰基}苄基)哒嗪-3(2H)-酮	464	465	14
102	4-乙基-6-{4-氟-3-[(1-甲基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)羰基]苄基}-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-1-鎓三氟乙酸盐	412	413	11
103	(2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吡咯烷鎓三氟乙酸盐	455	456	18
104	8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-1-乙基-8-氮杂-1-氮鎓螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐	426	427	11
105	1-(环丙基甲基)-8-{5-[(4,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]-2-氟苯甲酰基}-8-氮杂-1-氮鎓螺[4.5]癸烷三氟乙酸盐	452	453	11
106	6-[3-({4-[(1-苯胺基环戊基)羰基]哌嗪-1-基}羰基)-4-氟苄基]-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮	531	532	5
107	6-[3-({4-[(1-苯胺基环戊基)羰基]哌嗪-1-基}羰基)-4-氟苄基]-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮	455	456	19

实施例	名称	MWt	[M+H] ⁺	实施例的方法
108	6-{3-[(4-{[1-(苄基氨基)环戊基]羰基}哌嗪-1-基)羰基]-4-氟苄基}-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐	545	456	19
109	6-(3-{[4-({1-[(环丙基甲基)氨基]环戊基}羰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐	509	510	19
110	6-[4-氟-3-({4-[2-(4-氟苄基)脯氨酰基]哌嗪-1-基}羰基)苄基]-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐	549	550	18
111	6-[4-氟-3-({4-[2-(4-甲基苄基)脯氨酰基]哌嗪-1-基}羰基)苄基]-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐	545	546	18
112	6-[4-氟-3-({4-[2-(1-萘基甲基)脯氨酰基]哌嗪-1-基}羰基)苄基]-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐	581	582	18
113	6-(3-{[4-(2-乙基脯氨酰基)哌嗪-1-基]羰基}-4-氟苄基)-4,5-二甲基哒嗪-3(2H)-酮三氟乙酸盐	469	470	18