



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104640861 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201380018581.5

D·J·劳里

(22)申请日 2013.01.30

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 高瑜 郑霞

61/593,146 2012.01.31 US

61/637,765 2012.04.24 US

13/460,524 2012.04.30 US

(51)Int.Cl.

C07D 473/32(2006.01)

A61K 31/52(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.09.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/023918 2013.01.30

(56)对比文件

WO 2007035873 A1,2007.03.29,

CN 101595110 A,2009.12.02,

WO 2011152351 A1,2011.12.08,

WO 2011152351 A1,2011.12.08,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/116382 EN 2013.08.08

审查员 王健

(73)专利权人 药品循环公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 顺启·颜 王龙成

利亚·林恩·弗莱 陈伟

权利要求书6页 说明书195页

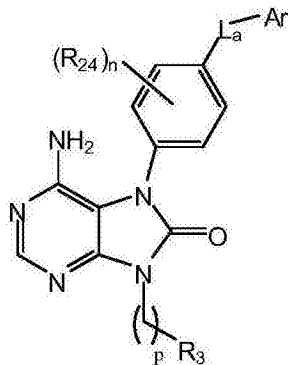
(54)发明名称

作为激酶抑制剂的嘌呤酮化合物

(57)摘要

本文公开了与布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)形成共价键的化合物。还描述了Btk的不可逆抑制剂。另外,还描述了Btk的可逆抑制剂。还公开了包含该化合物的药物组合物。公开了单独地或与其它治疗剂联合地使用该Btk抑制剂治疗自身免疫疾病或状况、异种免疫疾病或状况、包括淋巴瘤在内的癌症和炎性疾病或状况的方法。

1. 具有以下结构的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐:

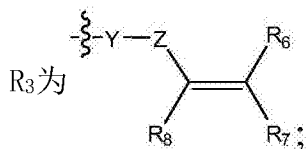


式(I);

其中:

L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

Ar 为取代或未取代的苯基,其中取代基选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基;



Y 为以羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基任选取代的苯基;

Z 为 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_x$ 、或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_x$,其中 x 为1或2;

各个 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基;

R_{21} 为 H 、 C_1 - C_6 烷基、或 C_3 - C_8 环烷基;

n 为0-4;

p 为0-2;

R_6 为 H 或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$;

R_7 和 R_8 独立地为 H 或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$;或者 R_7 和 R_8 一起形成键;

L 和 J 各自独立地为键、 C_1 - C_6 亚烷基、 C_3 - C_6 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚杂烷基、 C_2 - C_7 亚杂环烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基或 C_3 - C_{12} 亚杂芳基;

W 为 H 、卤素、 $-\text{CN}$ 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$;

R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_7 杂环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、或 C_3 - C_{12} 杂芳基;或者 R_{25} 和 R_{26} 与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中 L_a 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{OCH}_2-$;且 Ar 为苯基。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中 Z 是 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})$ 。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中 Z 为 $\text{NHC}(=\text{O})$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 。

5. 如权利要求4所述的化合物,其中 R_6 、 R_7 和 R_8 为 H 。

6. 如权利要求4所述的化合物,其中 R_6 为 H ; R_8 为 $-\text{CN}$;且 R_7 为 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$ 。

7. 如权利要求6所述的化合物,其中 R_7 为 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基或 C_3 - C_{12} 杂芳基。

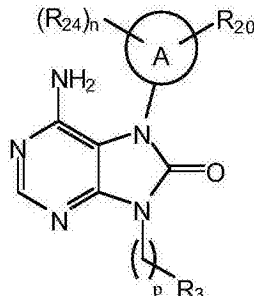
8. 如权利要求4所述的化合物,其中 R_6 和 R_8 为 H ;且 R_7 为 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$ 。

9. 如权利要求8所述的化合物,其中L为键或C₁-C₆亚烷基。

10. 如权利要求9所述的化合物,其中L为键;J为-CH₂-;且W为NR₂₅R₂₆。

11. 如权利要求10所述的化合物,其中R₂₅为H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₆环烷基;且R₂₆为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基或C₃-C₁₂杂芳基。

12. 具有以下结构的式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(III);

其中:

A为苯基;

R₂₀为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、C₁-C₆烷基、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-O-(C₁-C₆烷基)、-O-亚烷基-OR₂₁、-CO₂H、-O-亚烷基-CO₂H、-O-亚烷基-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

各个R₂₁独立地为H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₈环烷基;

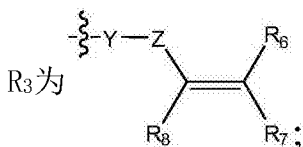
各个R₂₂独立地为H、C₁-C₆烷基、或C₃-C₈环烷基;

各个R₂₃独立地为C₁-C₆烷基、或C₃-C₈环烷基;

各个R₂₄各自独立地为卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基;

p为0-2;

n为0-4;



Y为以羟基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基任选取代的苯基;

Z为C(=O)、N(R₂₁)C(=O)、S(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x,其中x为1或2;

R₆为H或L-J-W;

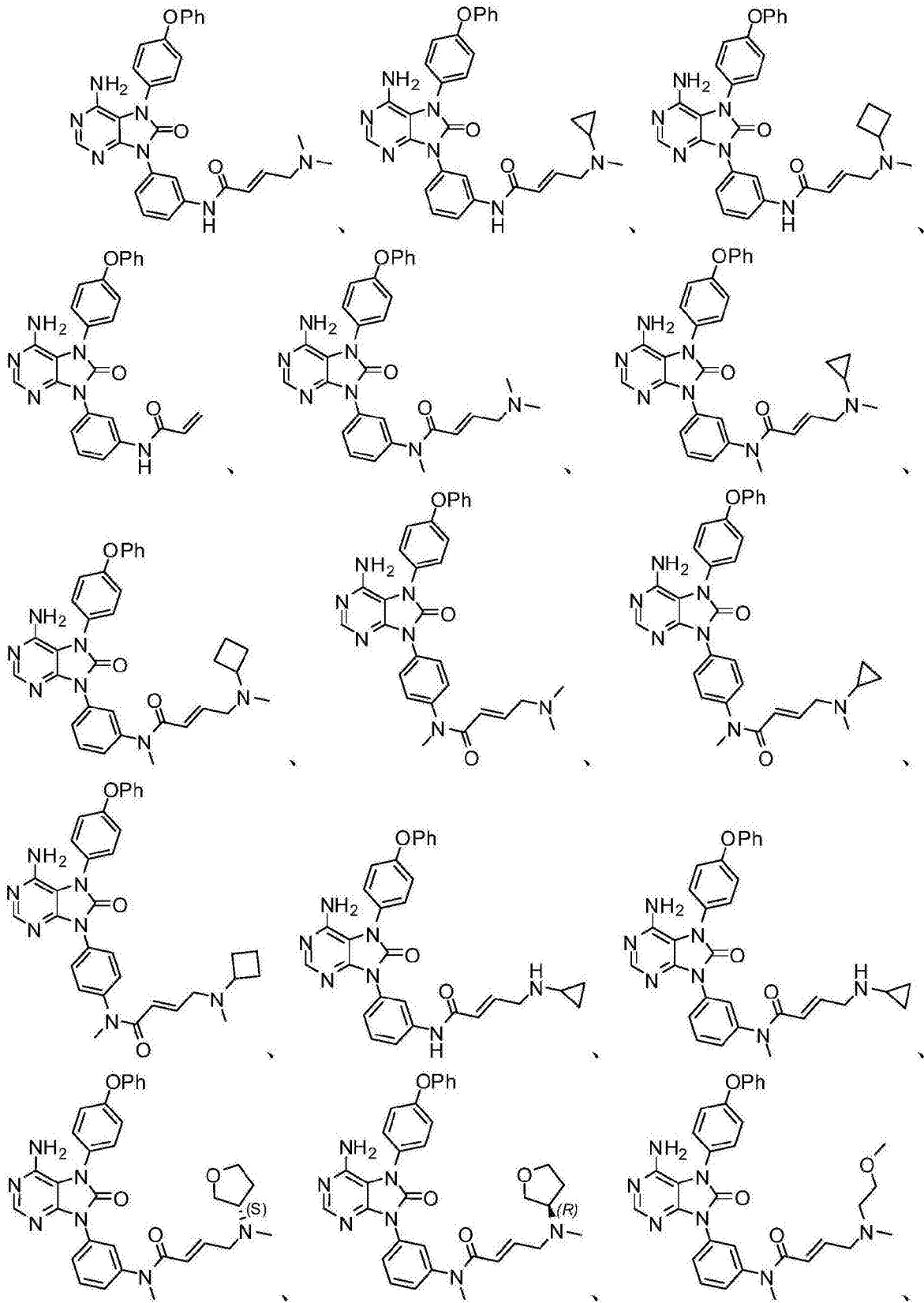
R₇和R₈独立地为H或L-J-W;或者R₇和R₈一起形成键;

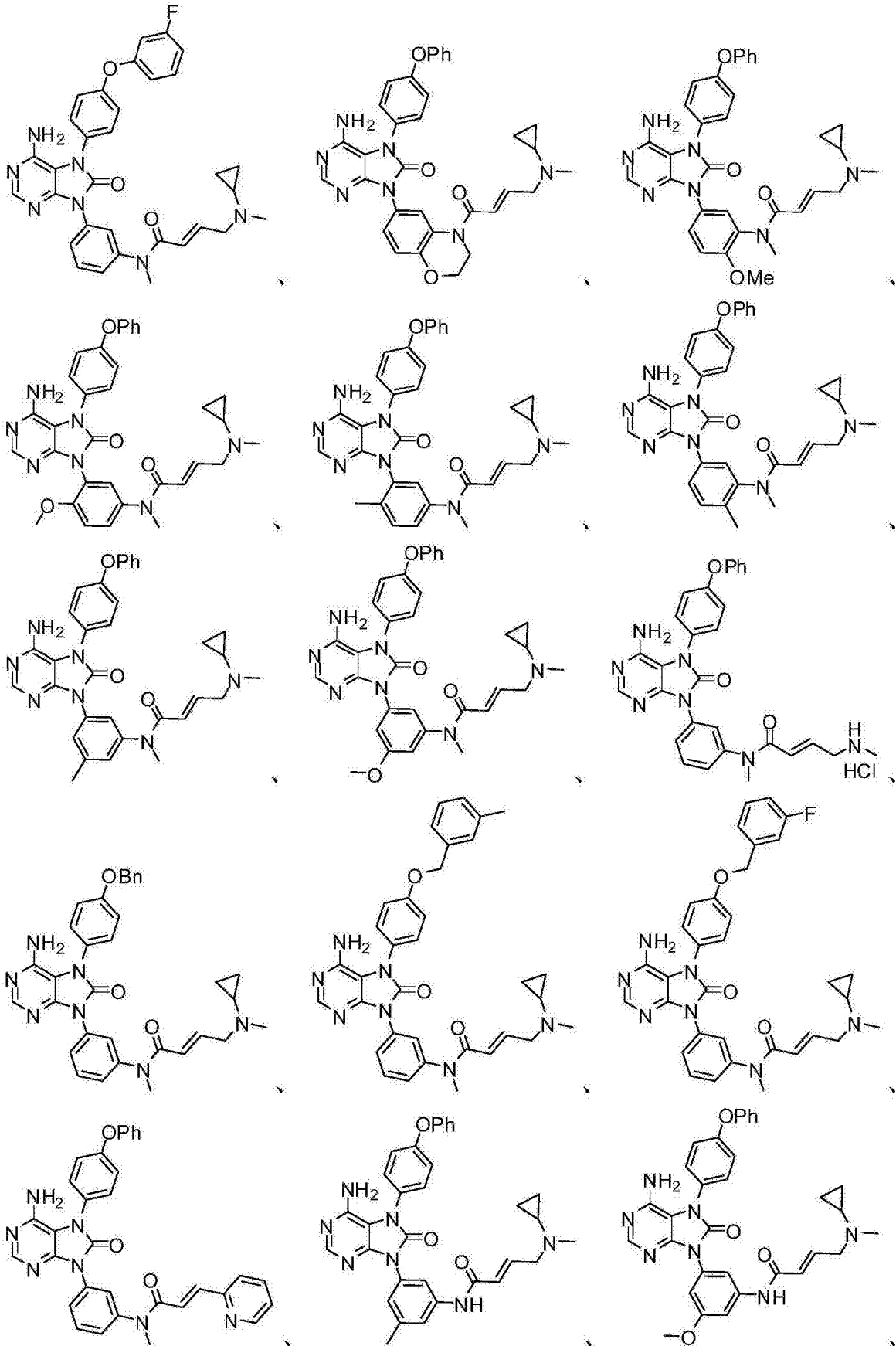
L和J各自独立地为键、C₁-C₆亚烷基、C₃-C₆亚环烷基、C₁-C₆亚杂烷基、C₂-C₇亚杂环烷基、C₆-C₁₂亚芳基或C₃-C₁₂亚杂芳基;

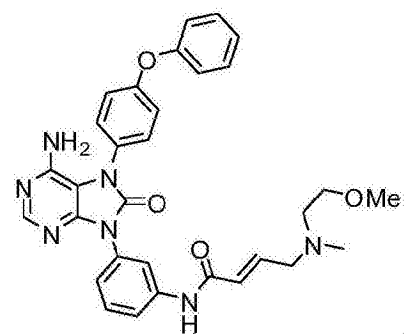
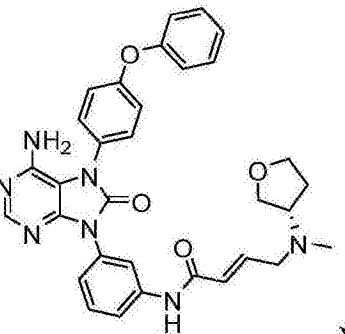
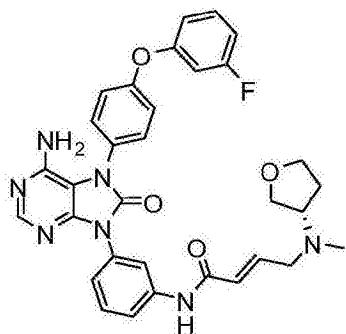
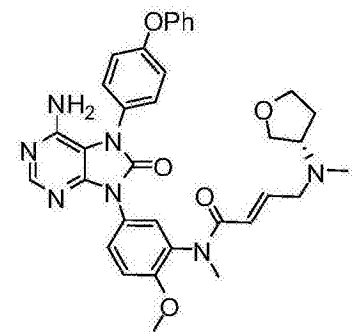
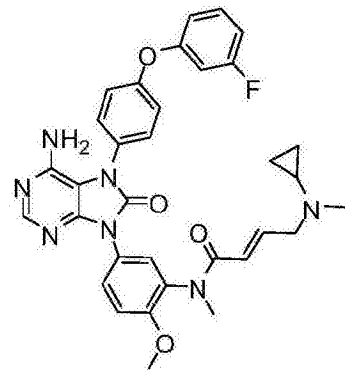
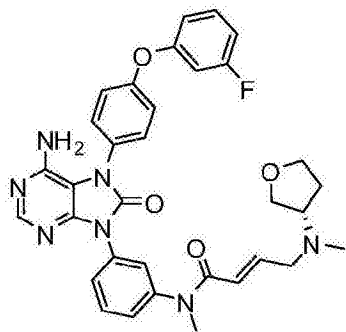
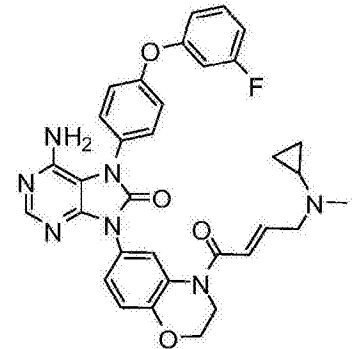
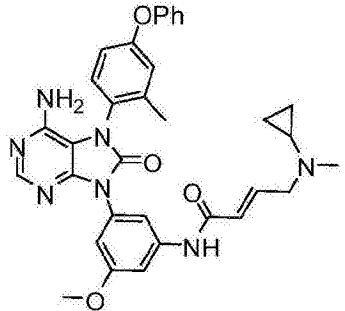
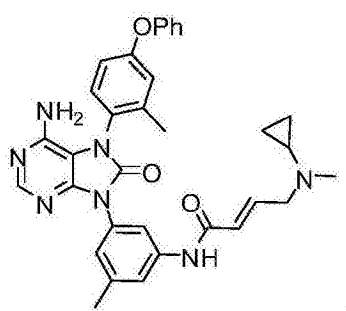
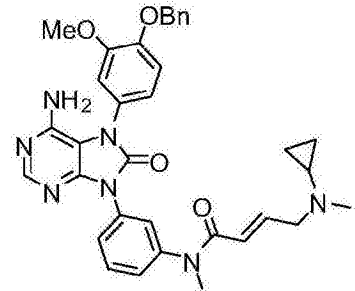
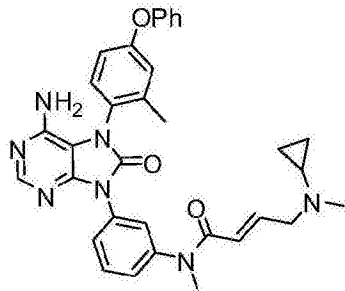
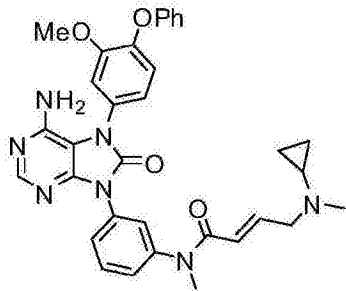
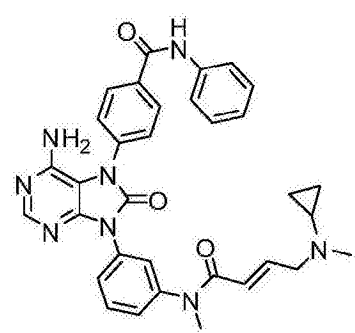
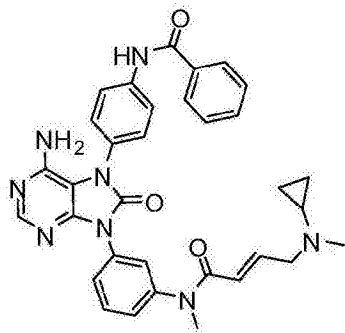
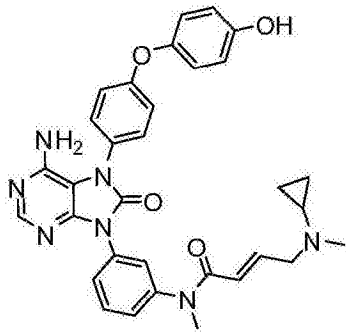
W为H、-CN或NR₂₅R₂₆;

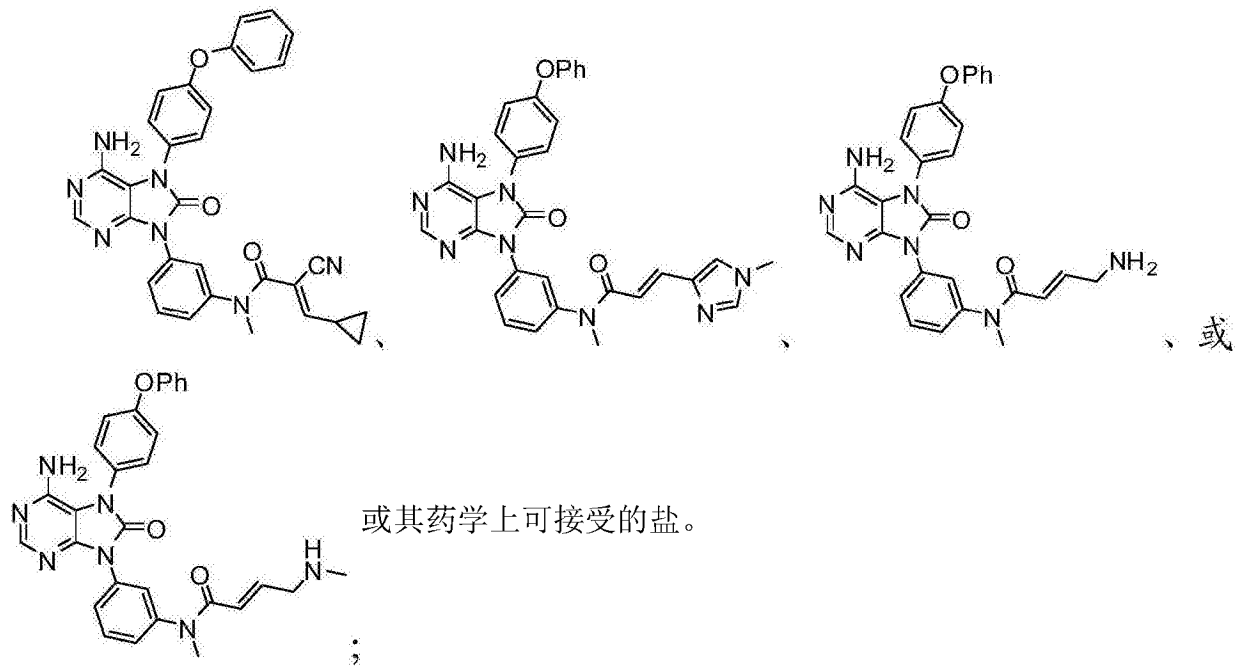
R₂₅和R₂₆各自独立地为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₃-C₁₂杂芳基;或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

13. 具有以下结构的化合物:









14. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药和药学上可接受的赋形剂。

15. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或如权利要求14所述的组合物,其用于治疗有需要的哺乳动物中的自身免疫疾病。

作为激酶抑制剂的嘌呤酮化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请是2012年4月30日提交的系列号为13/460,524的美国申请的部分继续申请,并要求2012年4月24日提交的系列号为61/637,765的美国临时申请和2012年1月31日提交的系列号为61/593,146的美国临时申请的权益;所有这些申请均通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了化合物、制备此类化合物的方法、包含此类化合物的药物组合物和药物,以及使用此类化合物和组合物抑制酪氨酸激酶活性的方法。

背景技术

[0004] 布鲁顿(Bruton)合物和酪氨酸激酶(Btk),即非受体酪氨酸激酶Tec家族的一个成员,是在除了T淋巴细胞和自然杀伤细胞之外的所有造血细胞类型中表达的关键信号酶。Btk在将细胞表面B细胞受体(BCR)刺激连接到下游细胞内应答的B细胞信号途径中发挥至关重要的作用。

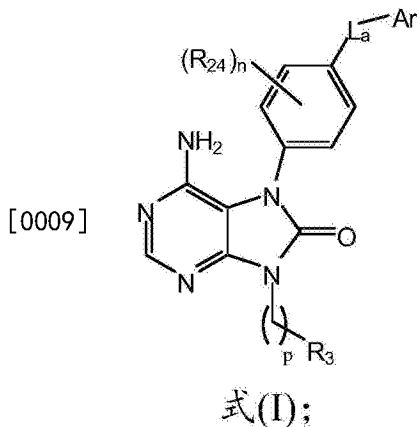
[0005] Btk是B细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调节剂(Kurosaki, *Curr Op Imm*, 2000, 276-281; Schaeffer和Schwartzberg, *Curr Op Imm* 2000, 282-288)。另外, Btk在众多其它造血细胞信号途径中起作用,例如,巨噬细胞中Toll样受体(TLR)和细胞因子受体介导的TNF- α 产生,肥大细胞中IgE受体(Fc ϵ RI)的信号传导, B系淋巴样细胞中Fas/APO-1凋亡信号的抑制,和受胶原刺激的血小板聚集。参见,例如C.A. Jeffries等人, (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278: 26258-26264; N.J. Horwood等人, (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197: 1603-1611; Iwaki等人(2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48): 40261-40270; Vassilev等人(1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3): 1646-1656; 和Quek等人(1998), *Current Biology* 8(20): 1137-1140。

发明内容

[0006] 本文描述了布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)的抑制剂。本文还描述了Btk的不可逆抑制剂。本文还描述了Btk的可逆抑制剂。进一步描述了能与Btk上的半胱氨酸残基形成共价键的Btk的不可逆抑制剂。本文进一步描述了其它酪氨酸激酶的不可逆抑制剂,其中所述其它酪氨酸激酶由于具有可与该不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys481残基)而与Btk具有同源性。

[0007] 本文还描述了此类可逆或不可逆抑制剂的合成方法,使用此类可逆或不可逆抑制剂治疗疾病(包括其中Btk的不可逆抑制为患有该疾病的患者提供治疗益处的疾病)的方法。进一步描述了包含Btk的可逆或不可逆抑制剂的药物制剂。

[0008] 在一个方面,本文提供了具有以下结构的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐:



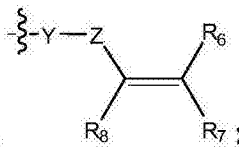
[0010] 其中:

[0011] L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

[0012] Ar 为取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0013] R_3 为任选取代的 C_3 - C_6 烷基、取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、

($\text{C}=\text{O}$) C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}_4$ 、 $-\text{G}-\text{X}$ 或



[0014] G 为任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0015] X 为任选取代的环烷基;任选取代的杂环烷基;任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{SR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_4$;

[0016] 各个 R_4 各自独立地为 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_2 - C_6 杂环烷基;

[0017] Y 为选自烷基、杂烷基、环烷基、芳基和杂芳基的任选取代的基团;

[0018] Z 为 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{S}(\text{O})_x$ 、 $\text{OS}(\text{O})_x$ 或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_x$, 其中 x 为1或2;

[0019] 各个 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0020] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0021] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0022] n 为0-4;

[0023] p 为0-2;

[0024] R_6 为 H 或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$;

[0025] R_7 和 R_8 独立地为 H 或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$;或者 R_7 和 R_8 一起形成键;

[0026] L和J各自独立地为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;

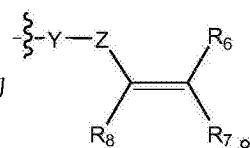
[0027] W为H、卤素、-CN或NR₂₅R₂₆;

[0028] R₂₅和R₂₆各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基;或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0029] 在一个实施方案中是式(I)的化合物,其中L_a为-O-或-OCH₂-。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中L_a为-O-。在又一个实施方案中L_a为-OCH₂-。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中Ar为苯基。

[0030] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为任选取代的C₃-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为取代的环烷基。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为G-X。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中G选自吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中X为任选取代的杂环烷基。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中X为吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中X为-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄。

[0031] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为



在一些实施方案中,

Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。

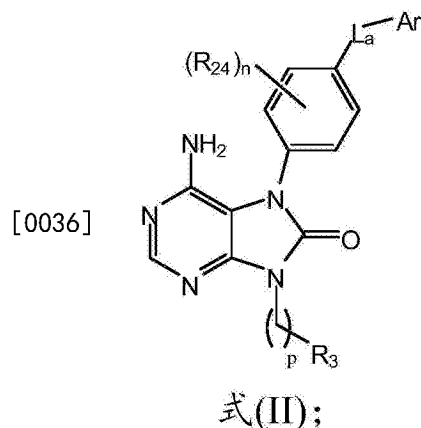
[0032] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆、R₇和R₈为H。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为H;R₈为-CN;且R₇为L-J-W。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为H;R₈为-CN;且R₇为C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基或C₃-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为H;R₈为-CN;且R₇为环丙基或苯基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₇和R₈为H;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆和R₈为H;且R₇为L-J-W。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₇为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0033] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W;L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚

烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中L为-CH₂-。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、环丙基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基、吡啶基或苯基。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中L为键。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中J为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中J为-CH₂-;且W为NR₂₅R₂₆。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中L为键;J为-CH₂-;且W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,其中R₂₅和R₂₆为-CH₃。在一些实施方案中是式(I)的化合物,其中R₂₅和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,其中R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。

[0034] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基或C₁-C₈烷基氨基烷基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中Y为苯基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中Y为环烷基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中Z为C(=O)。

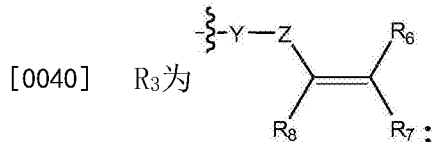
[0035] 在一个方面,本文提供了具有以下结构的式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0037] 其中:

[0038] L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

[0039] Ar为取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;



[0041] Y为任选取代的杂环烷基;

[0042] Z为 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{S})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_x$ 、 $\text{OS}(=\text{O})_x$ 或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中x为1或2;

[0043] 各个 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0044] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0045] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0046] n为0-4;

[0047] p为0-2;

[0048] R_6 和 R_8 独立地为H或L-J,且 R_7 为T-W;或者

[0049] R_6 和 R_7 独立地为H或L-J,且 R_8 为T-W;或者

[0050] R_7 和 R_8 独立地为H或L-J,且 R_6 为T-W;或者

[0051] R_7 和 R_8 一起形成键,且 R_6 为T-W;

[0052] L为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 亚杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 亚杂芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$;

[0053] J为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、 $\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$ 、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基;

[0054] T为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 亚杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 亚杂芳基或 $-\text{S}-$;

[0055] W为 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代或未取代的C-连接的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基;

[0056] R_{25} 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基;

[0057] R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[0058] R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；或者 R_{27} 和 R_{28} 与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

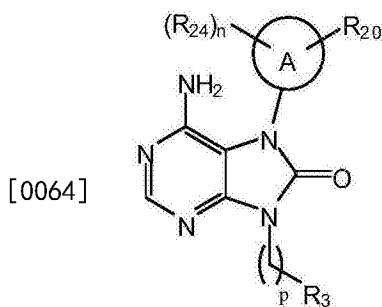
[0059] 在一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 L_a 为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中Ar为苯基。

[0060] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中Z为 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $N(CH_3)C(=O)$ 或 $S(=O)_2$ 。

[0061] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_6 为H； R_8 为 $-CN$ ；且 R_7 为L-J。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_6 为H； R_8 为 $-CN$ ；且 R_7 为 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基或 C_3 - C_{12} 杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_6 为H； R_8 为 $-CN$ ；且 R_7 为环丙基或苯基。

[0062] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_7 和 R_8 为H；且 R_6 为T-W。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_6 和 R_8 为H；且 R_7 为T-W。在又一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_7 和 R_8 一起形成键；且 R_6 为T-W。在进一步的实施方案中是式(II)的化合物，其中T为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基。在又一实施方案中是式(II)的化合物，其中T为 $-CH_2-$ 。在进一步的实施方案中是式(II)的化合物，其中W为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、或取代或未取代的C-连接的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)的化合物，其中W为环丙基、咪唑基、吡啶基或苯基。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中W为 $NR_{25}R_{26}$ 。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中T为 $-CH_2-$ ；且W为 $NR_{25}R_{26}$ 。在进一步的实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_{25} 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_{25} 和 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_{25} 和 R_{26} 为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_{25} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基；且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_{25} 为 $-CH_3$ ；且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_{25} 为 $-CH_3$ ；且 R_{26} 为环丙基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(II)的化合物，其中Y为吡咯烷基或哌啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(II)的化合物，其中Z为 $C(=O)$ 。

[0063] 在另一方面，本文提供了具有以下结构的式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐：



式(III);

[0065] 其中:

[0066] A为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;

[0067] R_{20} 为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、取代或未取代的C₁-C₆烷基、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-O-(C₁-C₆烷基)、-O-亚烷基-OR₂₁、-CO₂H、-O-亚烷基-CO₂H、-O-亚烷基-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

[0068] 各个R₂₁独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0069] 各个R₂₂独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

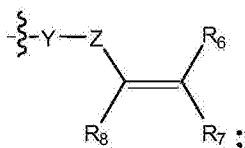
[0070] 各个R₂₃独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0071] 各个R₂₄各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0072] p为0-2;

[0073] n为0-4;

[0074] R₃为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-(C=O)C₁-C₆烷基、-(C=O)OR₄、-(C=O)NR₄R₄、-(C=O)SR₄、-G-X或



[0075] G为任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0076] X为任选取代的环烷基;任选取代的杂环烷基;任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄;

[0077] 各个R₄各自独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆杂烷基、C₃-C₆环烷基或C₂-C₆杂环烷基;

[0078] Y为选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的任选取代的基团;

[0079] Z为C(=O)、OC(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x, 其中x为1或2;

[0080] R₆为H或L-J-W;

[0081] R₇和R₈独立地为H或L-J-W;或者R₇和R₈一起形成键;

[0082] L和J各自独立地为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷

基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-；

[0083] W为H、-CN或NR₂₅R₂₆；

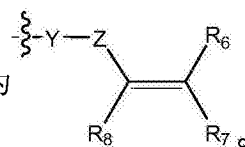
[0084] R₂₅和R₂₆各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0085] 在一个实施方案中是式(III)的化合物，其中A为芳基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中A为苯基。

[0086] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为H、卤素、-CN、-CF₃或取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为H。在一些实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为-CN。在一些实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为-CF₃。在一些实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为卤素。在一些实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为F或Cl。在一些实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为取代或未取代的C₁-C₆烷基。

[0087] 在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为任选取代的烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为任选取代的环烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为任选取代的杂环烷基。


[0088] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为



在进一步的

实施方案中，Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。

[0089] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₆、R₇和R₈为H。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₆为H；R₈为-CN；且R₇为L-J-W。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₆为H；R₈为-CN；且R₇为C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基或C₃-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₆为H；R₈为-CN；且R₇为环丙基或苯基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₇和R₈为H；且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(III)的化合物，其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中R₇为-CH₂N

(CH₃)₂。在又一实施方案中是式(III)的化合物,其中R₇为 。

[0090] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W。在进一步的实施方案中,L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中L为-CH₂-。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在又一实施方案中是式(III)的化合物,其中J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、环丙基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基、吡啶基或苯基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中L为键。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中J为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在又一实施方案中是式(III)的化合物,其中J为-CH₂-;且W为NR₂₅R₂₆。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中L为键;J为-CH₂-;且W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,其中R₂₅和R₂₆为-CH₃。在一些实施方案中是式(III)的化合物,其中R₂₅和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,其中R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。

[0091] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(III)的化合物,其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0092] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中Y为芳基或杂环烷基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中Y为苯基、吡咯烷基或哌啶基。在又一实施方案中是式(III)的化合物,其中Y为苯基、吡咯烷基或哌啶基。在上述实施方案的进一步的

实施方案中是式(III)的化合物,其中Y选自 ;

其中m为0至3。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中Z为C(=O)。

[0093] 在其中A为苯基的上述实施方案的进一步的实施方案中是式(III)的化合物,其中R₂₀在相对于嘌呤酮环的对位连接至苯基环。在其中A为苯基的上述实施方案的另一实施方案中是式(III)的化合物,其中R₂₀在相对于嘌呤酮环的间位连接至苯基环。在其中A为苯基的上述实施方案的又一实施方案中是式(III)的化合物,其中R₂₀在相对于嘌呤酮环的邻位连接至苯基环。

[0094] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物,其中p为0。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物,其中n为0。

[0095] 在另一方面是一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物和药学上可接受的赋形剂。在进一步的实施方案中是一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的化合物。在另一个实施方案中是一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(II)的化合物。在另一个实施方案中是一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(III)的化合物。在一个实施方案中,包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物的药物组合物被配制用于选自口服、肠胃外给药、颊部给药、经鼻给药、局部给药或直肠给药的给药途径。在另一方面是治疗自身免疫疾病或状况的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物。在一个实施方案中,所述自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。在另一方面是治疗异种免疫疾病或状况的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物。在又一个实施方案中是治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物。在一个实施方案中,所述癌症是B-细胞增殖性病征。

[0096] 在另一个实施方案中,所述B-细胞增殖性病征是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病。

[0097] 在又一方面治疗肥大细胞增多症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物。

[0098] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物。

[0099] 在另一方面是治疗炎性疾病或状况的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物。

[0100] 本文考虑了以上对于各种变量所述的基团的任意组合。可以理解,本文提供的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域普通技术人员选择,以提供在化学上稳定并且可以通过本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

[0101] 在进一步的方面提供药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种本文所述的任意化合物,或其药学上可接受的盐、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方案中,本文提供的组合物进一步包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或粘合剂。

[0102] 提供了这样的药物组合物：其配制为通过适当的途径和手段施用，其包含有效浓度的一种或多种本文提供的化合物或其药学上有效的衍生物，其递送的量能有效地治疗、预防或改善受酪氨酸激酶活性调节或以其它方式影响或者与酪氨酸激酶活性有关的疾病、病症或状况的一种或多种症状。有效的量和浓度对改善本文公开的任意疾病、病症或状况的任意症状是有效的。

[0103] 在某些实施方案中，本文提供了一种药物组合物，其包含：i)生理学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂；和ii)一种或多种本文提供的化合物。

[0104] 在一个方面，本文提供了通过施用本文提供的化合物来治疗患者的方法。在一些实施方案中，本文提供了抑制酪氨酸激酶例如Btk的活性的方法，或者治疗患者中将会受益于酪氨酸激酶例如Btk的抑制的疾病、病症或状况的方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的至少一种本文的任意化合物，或其药学上可接受的盐、药学活性代谢物、药学上可接受的前药、或药学上可接受的溶剂化物。

[0105] 在另一方面，本文提供了本文公开的化合物在抑制布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)活性或者治疗将会受益于布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)活性的抑制的疾病、病症或状况中的用途。

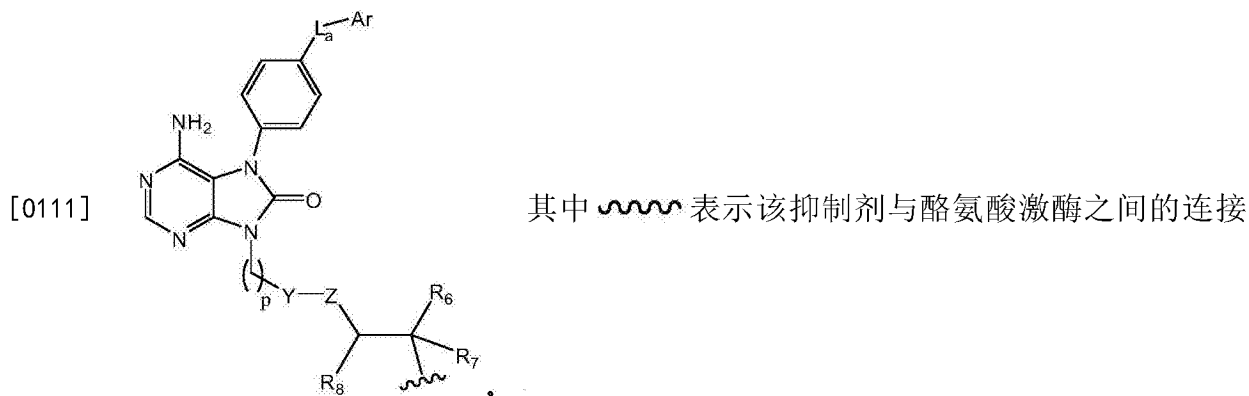
[0106] 在一些实施方案中，本文提供的化合物是对人施用的。

[0107] 在一些实施方案中，本文提供的化合物是口服施用的。

[0108] 在其它实施方案中，本文提供的化合物用于配制抑制酪氨酸激酶活性的药物。在其它一些实施方案中，本文提供的化合物用于配制抑制布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)活性的药物。

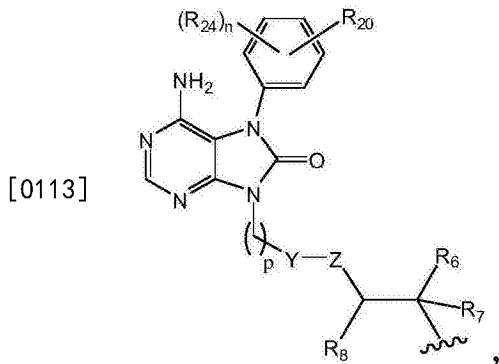
[0109] 提供了制品，其包含：包装材料；包装材料内的本文提供的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物，它有效地抑制酪氨酸激酶如Btk的活性；和标签，它指示该化合物或组合物或其药学上可接受的盐、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物是用于抑制酪氨酸激酶如Btk的活性的。

[0110] 在另一方面是受抑制的酪氨酸激酶，其包含与具有以下结构的抑制剂共价结合的布鲁顿酪氨酸激酶：



点。在进一步的实施方案中，该抑制剂与酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基共价结合。

[0112] 在另一方面是受抑制的酪氨酸激酶，其包含与具有以下结构的抑制剂共价结合的布鲁顿酪氨酸激酶：



其中 表示该抑制剂与酪氨酸激酶之间的连接

点。在进一步的实施方案中，该抑制剂与酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基共价结合。

[0114] 在另一方面，本文提供了通过向其受试者施用含有治疗有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物的组合物来抑制有需要的受试者中的布鲁顿酪氨酸激酶的方法。在一些实施方案中，有需要的受试者患有自身免疫疾病，例如，炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病(Still's disease)、青少年关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、Ort甲状腺炎、格雷夫斯病(Graves' disease)、舍格伦综合征(Sjögren's syndrome)、多发性硬化、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病(Addison's disease)、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征(Reiter's syndrome)、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、银屑病、普秃、贝赛特氏症(Behçet's disease)、慢性疲劳、家族性自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0115] 在其它实施方案中，有需要的受试者患有异种免疫状况或疾病，例如，移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎或特应性皮炎。

[0116] 在某些实施方案中，有需要的受试者患有炎性疾病，例如，哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0117] 在进一步的实施方案中，有需要的受试者患有癌症。在一个实施方案中，所述癌症为B细胞增殖性疾病，例如，弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/沃尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细

胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。在受试者患有癌症的一些实施方案中,除了上述化合物中的一种之外,还向该受试者施用抗癌剂。在一个实施方案中,该抗癌剂是有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素或LY294002。

[0118] 在进一步的实施方案中,有需要的受试者患有血栓栓塞病症,例如,心肌梗死、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉旁路术后的再闭塞、主动脉冠状动脉旁路术后的再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉闭塞性病症、肺栓塞或深静脉血栓形成。

[0119] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗自身免疫疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在一个实施方案中,该自身免疫疾病是关节炎。在另一个实施方案中,该自身免疫疾病是狼疮。在一些实施方案中,该自身免疫疾病是炎性肠病(包括克罗恩病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎)、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、Ord甲状腺炎、格雷夫斯病、舍格伦综合征、多发性硬化、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、肺出血肾炎综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿、银屑病、普秃、贝赛特氏症、慢性疲劳、家族性自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0120] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗异种免疫状况或疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在一些实施方案中,该异种免疫状况或疾病是移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎或特应性皮炎。

[0121] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗炎性疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在一些实施方案中,该炎性疾病是哮喘、炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0122] 在又一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗癌症的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在一个实施方案中,该癌症是B细胞增殖性疾病,例

如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/沃尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。在受试者患有癌症的一些实施方案中,除了上述化合物中的一种之外,还对受试者施用抗癌剂。在一个实施方案中,该抗癌剂是有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素或LY294002。

[0123] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗血栓栓塞病症的方法,该组合物包含治疗有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在一些实施方案中,该血栓栓塞病症是心肌梗死、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉旁路术后的再闭塞、主动脉冠状动脉旁路术后的再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉闭塞性病症、肺栓塞或深静脉血栓形成。

[0124] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗自身免疫疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键的化合物。在一个实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物不可逆地抑制与之共价结合的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0125] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗异种免疫状况或疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键的化合物。在一个实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物不可逆地抑制与之共价结合的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0126] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗炎症性疾病的方法,该组合物包含治疗有效量的与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键的化合物。在一个实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物不可逆地抑制与之共价结合的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。在又一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗癌症的方法,该组合物包含治疗有效量的与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键的化合物。在一个实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物不可逆地抑制与之共价结合的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0127] 在另一方面,本文提供了通过向有需要的受试者施用组合物来治疗血栓栓塞病症的方法,该组合物包含治疗有效量的与布鲁顿酪氨酸激酶形成共价键的化合物。在一个实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物不可逆地抑制与之共价结合的布鲁顿酪氨酸激酶。在进一步的或可替代的实施方案中,该化合物与布鲁顿酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0128] 在另一方面是调节(包括不可逆地抑制)哺乳动物中的Btk或其它酪氨酸激酶的活性的方法,其中所述其它酪氨酸激酶由于具有能与本文所述的至少一种不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基)而与Btk具有同源性,该方法包括向该哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在另一方面是调节(包括可逆或不可逆地抑制)哺乳动物中的Btk活性的方法,包括向该哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在另一方面是治疗Btk依赖的或Btk介导的状况或疾病的方法,包括向哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。

[0129] 在另一方面是治疗炎症的方法,包括向哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。

[0130] 再一方面癌症治疗方法,包括向哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。癌症的类型可以包括但不限于胰腺癌和其它实体瘤或血液系统肿瘤。

[0131] 在另一方面是治疗呼吸系统疾病的方法,包括向哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。在该方面的进一步的实施方案中,所述呼吸系统疾病是哮喘。在该方面的进一步的实施方案中,所述呼吸系统疾病包括但不限于成人呼吸窘迫综合征和变应性(外源性)哮喘、非变应性(内源性)哮喘、急性严重性哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、变应原诱发性哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱发性哮喘、异碳酸血性通气过度(isocapnic hyperventilation)、儿童发作哮喘、成人发作哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇抵抗型哮喘或季节性哮喘。

[0132] 在另一方面是预防类风湿性关节炎和骨关节炎的方法,包括向哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。

[0133] 在另一方面是治疗皮肤的炎症反应的方法,包括向哺乳动物施用至少一次有效量的至少一种具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的化合物。这样的皮肤炎症反应包括,例如,皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、酒渣鼻和瘢痕形成。在另一方面是减轻皮肤、关节或其它组织或器官中的银屑病病变的方法,包括向哺乳动物施用有效量的具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)结构的第一化合物。

[0134] 在另一方面是式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物在制备用于治疗哺乳动物的炎性疾病或状况的药物中的用途,在该炎性疾病或状况中,Btk或其它酪氨酸激酶的活性有助于该疾病或状况的病理学和/或症状,其中所述其它酪氨酸激酶由于具有能与本文所述的至少一种不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基)而与Btk具有同源性。在该方面的一个实施方案中,该酪氨酸激酶蛋白质为Btk。在该方面的另一个或进一步的实施方案中,所述炎性疾病或状况为呼吸系统、心血管系统或增生性疾病。

[0135] 在任一前述方面是进一步的实施方案,其中施用是肠内、肠胃外或二者兼有,并且其中(a)向哺乳动物全身施用有效量的化合物;(b)向哺乳动物口服施用有效量的化合物;(c)向哺乳动物静脉内施用有效量的化合物;(d)通过吸入施用有效量的化合物;(e)通过经鼻给药来施用有效量的化合物;或(f)通过对哺乳动物注射来施用有效量的化合物;(g)向哺乳动物局部(皮肤)施用有效量的化合物;(h)通过眼部给药来施用有效量的化合物;或(i)向哺乳动物经直肠施用有效量的化合物。

[0136] 在任一前述方面是进一步的实施方案,其包含有效量的化合物的单次施用,包括进一步的实施方案,其中(i)该化合物施用一次;(ii)该化合物在一天跨度内向哺乳动物施用多次;(iii)频繁地;或(iv)连续地。

[0137] 在任一前述方面是进一步的实施方案,其包含有效量的化合物的多次施用,包括进一步的实施方案,其中(i)该化合物以单一剂量施用;(ii)多次施用之间的时间是每隔6小时;(iii)每隔8小时向哺乳动物施用该化合物。在进一步的或可替代的实施方案中,该方法包含休药期,其中暂时中止该化合物的给药或者暂时减少施用中的化合物的剂量;在休药期结束时,恢复该化合物的给药。休药期的长度可从2天到1年不等。

[0138] 在涉及治疗包括癌症在内的增生性病症的任一上述方面,是进一步的实施方案,其包括施用至少一种另外的药剂,该药剂选自阿仑珠单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化的或非聚乙二醇化的)、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、铂基化合物如顺铂、克利屈滨、柔红霉素/多柔比星/伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥珠单抗、氨甲蝶呤、紫杉醇(Paclitaxel™)、泰素(taxol)、替莫唑胺、硫鸟嘌呤,或包括以下药物的药物类别:激素类(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素释放激素类似物)、干扰素类如 α 干扰素、氮芥类如白消安或美法仑或氮芥、类维甲酸如维甲酸、拓扑异构酶抑制剂如伊立替康或托泊替康、酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼(gefitinib)或伊马替尼,或用于治疗由这样的疗法诱导的指征或病症的药物,包括别嘌呤醇、非格司亭、培非司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕洛诺司琼、屈大麻酚。

[0139] 在涉及预防或治疗Btk依赖的或酪氨酸激酶介导的疾病或状况的任一上述方面,是进一步的实施方案,其包括通过针对酪氨酸激酶基因单元型进行筛选来鉴别患者。在进一步的或可替代的实施方案中,该酪氨酸激酶基因单元型是酪氨酸激酶途径基因,而在更进一步的或可替代的实施方案中,该酪氨酸激酶基因单元型是Btk单元型。

[0140] 在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)或(III)的化合物是布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)的可逆抑制剂,而在更进一步的或可替代的实施方案中,这样的可逆抑制剂对Btk具有选择性。在更进一步的或可替代的实施方案中,这样的抑制剂在酶试验中具有低于 $10\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。在一个实施方案中,Btk可逆抑制剂具有低于 $1\mu\text{M}$ 的 IC_{50} ,而在另一个实施方案中,低于 $0.25\mu\text{M}$ 。

[0141] 在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)或(III)的化合物是对Btk比对Itk更具选择性的选择性可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)或(III)的化合物是对Btk比对Lck更具选择性的选择性可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)或(III)的化合物是对Btk比对ABL更具选择性的选择性可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)或(III)的化合物是对Btk比对CMET更具选择性的选择性可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)或(III)的化合物是对Btk比对EGFR更具选择

性的选择性可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)或(III)的化合物是对Btk比对Lyn更具选择性的选择性可逆抑制剂。

[0142] 在进一步的或可替代的实施方案中,所述可逆Btk抑制剂也是EGFR的抑制剂。

[0143] 在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物是布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)的不可逆抑制剂,而在更进一步的或可替代的实施方案中,这样的不可逆抑制剂对Btk具有选择性。在更进一步的或可替代的实施方案中,这样的抑制剂在酶试验中具有低于10 μ M的IC₅₀。在一个实施方案中,Btk不可逆抑制剂具有低于1 μ M的IC₅₀,而在另一个实施方案中,低于0.25 μ M。

[0144] 在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物是对Btk比对Itk更具选择性的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物是对Btk比对Lck更具选择性的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物是对Btk比对ABL更具选择性的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物是对Btk比对CMET更具选择性的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物是对Btk比对EGFR更具选择性的选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可替代的实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物是对Btk比对Lyn更具选择性的选择性不可逆抑制剂。

[0145] 在进一步的或可替代的实施方案中,所述不可逆Btk抑制剂也是EGFR的抑制剂。

[0146] 在此描述的方法和组合物的其它目标、特征和优点根据以下详细描述将是显而易见的。然而,应当理解,该详细描述和具体实施例在表明具体实施方案时仅以说明方式给出,基于根据该详细描述,在本公开内容的精神和范围内的各种变化和修改对本领域技术人员而言将是显而易见的。本文使用的章节标题仅用于组织性目的,而不应解释为限制所描述的主题。在本申请中引用的所有文件或文件的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文,特此为了任何目的通过引用整体并入本文。

[0147] 某些术语

[0148] 除非另外定义,本文中使用的所有技术和科学术语与所请求保护的主体所属领域的技术人员所一般了解的意义相同。如果本文的术语有多个定义,则以本章节中的定义为准。当提到URL或其它此类标识符或地址时,应当理解,此类标识符可以改变,并且因特网上的特定信息可能时时有时无,但是等同的信息可以通过搜索因特网而找到。对其之提及证明了此信息的可获得性和公开发布。

[0149] 应当理解,前面的一般性描述和下面的详细描述仅是示例性的和说明性的,并不是对所请求保护的主体任何主题的限制。在本申请中,除非另有特别说明,单数形式的使用包括复数形式。必须注意,除非上下文另有明确说明,本说明书和所附的权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式的指示物。在本申请中,除非另有说明,“或”的使用意为“和/或”。此外,术语“包括”以及其它形式如“包含”、“含有”和“具有”的使用不是限制性的。

[0150] 本文中所使用的章节标题仅用于组织目的,不应解释为限制所描述的主题。在本申请中引用的所有文件或文件的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文,均在此通过引用明确地整体并入本文以用于任何目的。

[0151] 标准化学术语的定义可在文献著作中找到,包括Carey和Sundberg的“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第四版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,NewYork。除非另有说明,否则使用本领域技术范围内的质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。除非提供具体的定义,否则与本文描述的分析化学、有机合成化学以及医学和药物化学关联使用的命名及其实验室程序和技术是本领域已知的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质体转染)。例如,可按照制造商的试剂盒的说明书,或如本领域通常所进行的,或如本文所述的,来实施反应和纯化技术。前述的技术和程序通常可以本领域熟知的常规方法以及如本说明书通篇所引用和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述的那样来实施。

[0152] 应当理解,本文描述的方法和组合物不限于本文描述的具体方法、方案、细胞系、构建体和试剂,而本身可有变化。还应当理解,本文所用的术语仅用于描述特定实施方案,并非意图限制本文描述的方法和组合物的范围,其仅受所附的权利要求限制。

[0153] 本文中所提到的所有出版物和专利均通过引用整体并入本文,用于描述和公开,例如在出版物中描述的构建体和方法,其可与本文所述的方法、组合物和化合物联合使用。本文中所讨论的出版物仅仅是为了其在本申请的申请日之前的公开内容而提供的。此处的任何内容不应解释为承认由于在先发明或任何其它理由而使此处所述发明人无法享有先于此公开内容的权利。

[0154] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成、不包含不饱和键并且具有1-15个碳原子的直链或支链烃链基团(例如,C₁-C₁₅烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1-13个碳原子(例如,C₁-C₁₃烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1-8个碳原子(例如,C₁-C₈烷基)。在其它一些实施方案中,烷基包含5-15个碳原子(例如,C₅-C₁₅烷基)。在其他一些实施方案中,烷基包含5-8个碳原子(例如,C₅-C₈烷基)。烷基通过单键连接到分子的其余部分上,例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。

[0155] 烷基也可以是具有1至6个碳原子的“低级烷基”。

[0156] 如本文所用的C₁-C_x包括C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_x。

[0157] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成、包含至少一个双键并且具有2-12个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施方案中,烯基包含2-8个碳原子。在其它一些实施方案中,烯基包含2-4个碳原子。烯基通过单键连接到分子的其余部分上,例如,乙烯基(ethenyl)(即,乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有特别说明,烯基任选地被如下取代基中的一种或多种所取代:卤素、氰基、硝基、氧代基团、硫代基团、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中,t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中,t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)₂(其中,t为1或2),其中各个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0158] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成、包含至少一个三键并且具有2-12个碳原子的直链或支链炔链基团。在某些实施方案中,炔基包含2-8个碳原子。在其它一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子。炔基通过单键连接到分子的其余部分上,例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另有特别说明,炔基任选地被选自如下取代基中的一种或多种所取代:卤素、氰基、硝基、氧代基团、硫代基团、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中,t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中,t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中,t为1或2),其中各个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0159] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接到一个基团上、仅由碳和氢组成、不包含不饱和性并且具有1-12个碳原子的直链或支链二价炔链,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链通过单键连接到分子的其余部分上并通过单键连接到所述基团上。亚烷基链连接到分子的其余部分上以及连接到所述基团上的连接点可以通过该亚烷基链中的一个碳或通过该链内的任意两个碳。

[0160] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的其余部分连接到一个基团上、仅由碳和氢组成、包含至少一个双键并且具有2-12个碳原子的直链或支链的二价炔链,例如,亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等。亚烯基链通过双键或单键连接到分子的其余部分上,并通过双键或单键连接到所述基团上。亚烯基链连接到分子的其余部分上以及连接到所述基团上的连接点可以通过一个碳或该链内的任意两个碳。除非在说明书中另有特别说明,亚烯基链任选地被如下取代基中的一种或多种所取代:卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代基团、硫代基团、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中,t为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中,t为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中,t为1或2),其中各个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤素基团所取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且除非另有说明,否则上述每个取代基为未取代的。

[0161] “芳基”是指通过从环碳原子中除去氢原子而由芳香族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳香族单环或多环烃环体系仅包含氢和选自6-18个碳原子的碳,其中,在环系中的至少一个环为完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。芳基包括但不限于诸如苯基、苄基和萘基的基团。除非在说明书中另有特别说明,术语“芳基”或前缀“芳-”(例如“芳烷基”)意在包括任选地被独立地选自如下基团的一种或多种取代基所取代的芳基:烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中,t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中,t为1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中,t为1或2),其中,各个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,各个 R^b 独立地为直接键,或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中,除非另有说明,否则上

述每个取代基为未取代的。

[0162] “芳烷基”是指式 $-R^c$ -芳基的基团,其中 R^c 为如上所定义的亚烷基链,例如,苄基、二苯基甲基等。芳烷基的亚烷基链部分如以上对于亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基的芳基部分如以上对于芳基所述任选地被取代。

[0163] “芳烯基”是指式 $-R^d$ -芳基的基团,其中, R^d 为如上所定义的亚烯基链。芳烯基的芳基部分如以上对于芳基所述任选地被取代。芳烯基的亚烯基链部分如以上对于亚烯基所述任选地被取代。

[0164] “芳炔基”是指式 $-R^e$ -芳基的基团,其中, R^e 为如上所定义的亚炔基链。芳炔基的芳基部分如以上对于芳基所述任选地被取代。芳炔基的亚炔基链部分如以上对于亚炔基链所述任选地被取代。

[0165] “碳环基”是指仅由碳和氢原子组成的、含有3-15个碳原子的稳定的非芳香族单环或多环烷基,其包括稠环或桥环体系。在某些实施方案中,碳环基包含3-10个碳原子。在其它一些实施方案中,碳环基包含5-7个碳原子。碳环基通过单键连接到分子的其余部分上。碳环基任选地为饱和的(即,仅包含C-C单键)或者是不饱和的(即,包含一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基也称作“环烷基”。单环环烷基的实例包括,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和的碳环基也称作“环烯基”。单环环烯基的实例包括,例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基基团包括,例如,金刚烷基、降冰片烷基(即,双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中另有特别说明,术语“碳环基”意在包括任选地被独立地选自如下基团中的一种或多种取代基所取代的碳环基:烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氧代基团、硫代基团、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中,t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中,t为1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中,t为1或2),其中,各个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,各个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,上述每个取代基为未取代的。

[0166] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

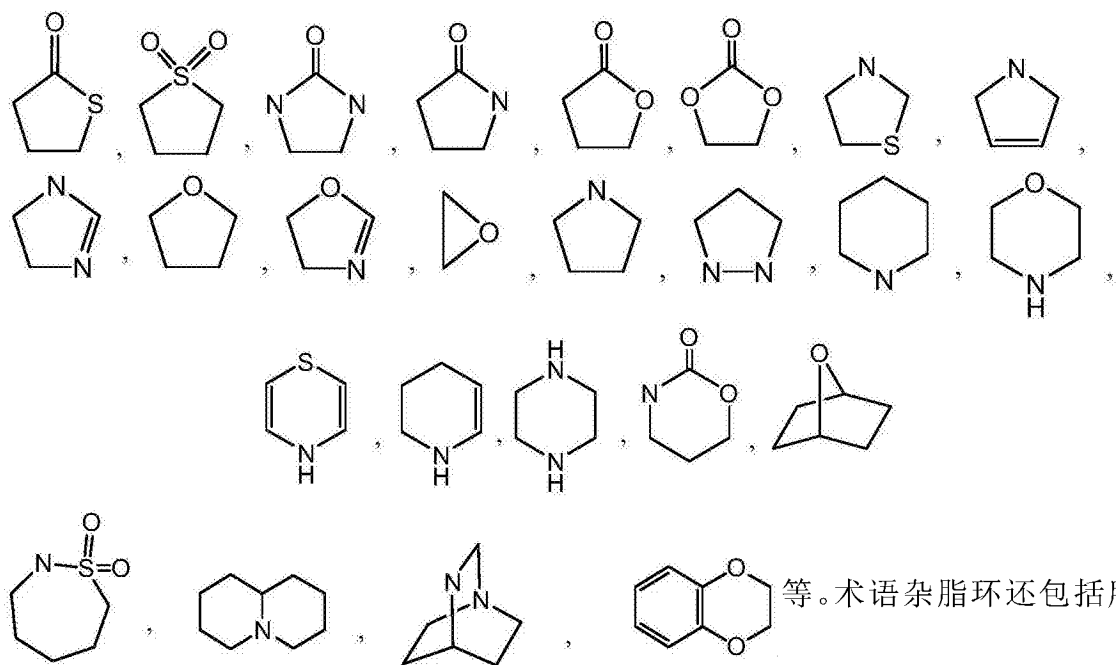
[0167] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括其中的至少一个氢被替换成卤素原子的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。在其中的两个或更多个氢原子被替换成卤素原子的某些实施方案中,卤素原子均是彼此相同的。在其中的两个或更多个氢原子被替换成卤素原子的其它实施方案中,卤素原子不全是彼此相同的。

[0168] “氟烷基”是指被一个或多个如上所定义的氟基所取代的如上所定义的烷基,例如,三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。氟烷基的烷基部分如以上对于烷基所定义地任选地被取代。

[0169] 如本文所用的术语“非芳香族杂环”、“杂环烷基”或“杂脂环基”是指其中构成环的一个或多个原子是杂原子的非芳香族环。“非芳香族杂环”或“杂环烷基”基团是指包含至少

一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。该基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基环可以由三、四、五、六、七、八、九个或多个或超过九个原子构成。杂环烷基环可以任选地被取代。在某些实施方案中,非芳香族杂环含有一个或多个羰基或硫代羰基,例如包含氧代和硫代的基团。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二噁英、1,4-二氧杂环己烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噻唑啉、噻唑烷、噻唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷和1,3-氧硫杂环戊烷。杂环烷基,也被称作非芳香族杂环,其说明性实例包括:

[0170]



等。术语杂脂环还包括所有环形式的碳水化合物,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。取决于结构,杂环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚杂环烷基)。

[0171] “杂芳基”是指由包含2-17个碳原子和1-6个选自氮、氧和硫的杂原子的3元至18元芳香环基团所衍生的基团。如本文所使用的,杂芳基为单环、双环、三环或四环环系,其中,环系中的至少一个环为完全不饱和的,即,其根据休克尔理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。杂芳基包括稠环或桥环体系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环上任意原子连接到分子的其余部分上。杂芳基的实例包括但不限于,氮杂萘基(azepinyl)、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、苯并[b][1,4]噻嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊基、苯并二氧杂环己基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃

酮基、苯并噻吩基(benzothio苯基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(即,噻吩基(噻吩基))。除非在说明书中另有特别说明,术语“杂芳基”意在包括任选地被选自如下基团的一种或多种取代基所取代的如上所定义的杂芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代基团、硫代基团、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中,t为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中,t为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中,t为1或2),其中,各个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,各个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且除非另有说明,上述每个取代基为未取代的。

[0172] “N-杂芳基”是指包含至少一个氮的如上所定义的杂芳基基团,并且其中杂芳基基团连接到分子的其余部分上的连接点是通过杂芳基基团中的氮原子。N-杂芳基基团如以上对于杂芳基基团所述任选地被取代。

[0173] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基,并且其中杂芳基基团连接到分子的其余部分上的连接点是通过杂芳基基团中的碳原子。C-杂芳基如以上对于杂芳基基团所述任选地被取代。

[0174] “杂芳基烷基”是指式 $-R^c$ -杂芳基的基团,其中, R^c 为如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮杂芳基,则该杂芳基任选地在氮原子处连接到烷基基团上。杂芳基烷基基团的亚烷基链如以上对于亚烷基链所定义地任选地被取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如以上对于杂芳基基团所定义地任选地被取代。

[0175] “硫基(Sulfanyl)”是指-S-基团。

[0176] “亚磺酰基”是指-S(=O)-基团。

[0177] “磺酰基”是指-S(=O)₂-基团。

- [0178] “氨基”是指-NH₂基团。
- [0179] “氰基”是指-CN基团。
- [0180] “硝基”是指-NO₂基团。
- [0181] “氧杂”是指-O-基团。
- [0182] “氧代基团”是指=O基团。
- [0183] “亚氨基”是指=NH基团。
- [0184] “硫代基团”是指=S基团。
- [0185] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。
- [0186] “芳氧基”是指(芳基)O-基团,其中芳基如本文所定义。
- [0187] “环烷基烷基”意指被环烷基取代的如本文所定义的烷基。非限制性的环烷基烷基包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等。
- [0188] 如本文所用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”是指任选取代的烷基、烯基和炔基,其中的一个或多个骨架链原子是杂原子,例如氧、氮、硫、硅、磷或其组合。杂原子可置于杂烷基的任意内部位置或者在杂烷基与该分子的剩余部分连接的位置处。实例包括但不限于-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。另外,多达两个杂原子可以是连续的,例如,举例来说,-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。
- [0189] 术语“杂原子”是指碳或氢以外的原子。杂原子一般独立地选自氧、硫、氮、硅和磷,但不限于这些原子。在其中存在两个或更多个杂原子的实施方案中,该两个或更多个杂原子可以全是彼此相同的,或者该两个或更多个杂原子中的一些或全部可以各自与其余的不同。
- [0190] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或者当由该键连接的原子被视作更大的亚结构的一部分时,是指两个部分之间的化学键。
- [0191] “异氰酸基”是指-NCO基团。
- [0192] “异硫氰酸基”是指-NCS基团。
- [0193] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入分子中或附加在分子上的化学实体。
- [0194] “硫代烷氧基”或“烷硫基”是指-S-烷基。
- [0195] “烷硫基烷基”是指被-S-烷基取代的烷基。
- [0196] 如本文所用的术语“O-羧基”或“酰氧基”是指式RC(=O)O-的基团。
- [0197] “羧基”意指-C(O)OH基。
- [0198] 如本文所用的术语“乙酰基”是指式-C(=O)CH₃的基团。
- [0199] “酰基”是指-C(O)R基团。
- [0200] 如本文所用的术语“三卤甲烷磺酰基”是指式X₃CS(=O)₂-的基团,其中X是卤素。
- [0201] “氰基烷基”意指被至少一个氰基取代的如本文所定义的烷基。
- [0202] 如本文所用的术语“N-磺酰胺基”或“磺酰基氨基”是指式RS(=O)₂NH-的基团。
- [0203] 如本文所用的术语“O-氨基酰基”是指式-OC(=O)NR₂的基团。
- [0204] 如本文所用的术语“N-氨基酰基”是指式ROC(=O)NH-的基团。

- [0205] 如本文所用的术语“O-硫代氨基甲酰基”是指式 $-OC(=S)NR_2$ 的基团。
- [0206] 如本文所用的“N-硫代氨基甲酰基”是指式 $ROC(=S)NH-$ 的基团。
- [0207] 如本文所用的术语“C-酰胺基”是指式 $-C(=O)NR_2$ 的基团。
- [0208] “氨基羰基”是指 $-CONH_2$ 基团。
- [0209] 如本文所用的术语“N-酰胺基”是指式 $RC(=O)NH-$ 的基团。
- [0210] “羟烷基”是指被至少一个羟基取代的如本文所定义的烷基。羟烷基的非限制性实例包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、3-羟丁基、4-羟丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟丁基、3,4-二羟丁基和2-(羟甲基)-3-羟丙基。
- [0211] “烷氧基烷基”是指被如本文所定义的烷氧基所取代的如本文所定义的烷基。
- [0212] “烯氧基”是指(烯基)O-基团,其中烯基如本文所定义。
- [0213] 术语“烷基氨基(alkylamine)”是指 $-N(烷基)_xH_y$ 基团,其中x和y选自 $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基与它们所连接的N原子一起可以任选地形成环状环系。
- [0214] “烷基氨基烷基”是指被如本文所定义的烷基氨基取代的如本文所定义的烷基。
- [0215] “酰胺基(amide)”是具有式 $-C(O)NHR$ 或 $-NHC(O)R$ 的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环上的碳键合)和杂脂环基(通过环上的碳键合)。酰胺部分可在氨基酸或肽分子和本文所述的化合物之间形成连接,从而形成前药。本文所述的化合物上的任何胺或羧基侧链都可以被酰胺化。制备此类酰胺的程序和具体基团是本领域技术人员已知的,并且可在例如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999的文献资源中容易地找到,该文献通过引用整体并入本文。
- [0216] 术语“酯”是指具有式 $-COOR$ 的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环上的碳键合)和杂脂环基(通过环上的碳键合)。本文所述的化合物上的任何羟基或羧基侧链都可以被酯化。制备此类酯的程序和具体基团是本领域技术人员已知的,并且可在例如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999的文献资源中容易地找到,该文献通过引用整体并入本文。
- [0217] 如本文所用的术语“环”是指任意的共价闭合的结构。环包括例如碳环(例如芳基和环烷基)、杂环(例如杂芳基和非芳香族杂环)、芳环(例如芳基和杂芳基)和非芳环(例如环烷基和非芳香族杂环)。环可以任选地被取代。环可以是单环或多环。
- [0218] 如本文所用的术语“环系”是指一个或超过一个的环。
- [0219] 术语“…元环”可包括任意环状结构。术语“元”意在表示构成环的骨架原子的数目。因此,例如,环己基、吡啶、吡喃和噻喃是6元环,而环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是5元环。
- [0220] 术语“稠合的”是指其中两个或多个环共用一个或多个键的结构。
- [0221] 术语“任选取代的”或“取代的”意思是所提及的基团可以被一个或多个另外的基团取代。仅举例而言,任选的取代基可以是但不限于烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、酰基、硝基、卤代烷基、氟烷基、氨基(包括单取代和二取代的氨基)及其受保护的衍生物。任选的取代基的其它实例可以是但不限于 L_sR_s , 其中各个 L_s 独立地选自键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC$

(O)O-、-(取代或未取代的C₁-C₆烷基)或-(取代或未取代的C₂-C₆烯基);而且各个R_s独立地选自H、(取代或未取代的C₁-C₄烷基)、(取代或未取代的C₃-C₆环烷基)、杂芳基或杂烷基。可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基是本领域技术人员所知的,并且可在例如上述Greene和Wuts的文献著作中找到。

[0222] 本文中针对制剂、组合物或成分使用的术语“可接受的”或“药学上可接受的”,意思是对被治疗的受试者的一般健康状况没有持续的不利影响,或者不消除化合物的生物活性或性质,并且相对无毒。

[0223] 如本文所用的术语“激动剂”是指这样的化合物,由其存在而导致的蛋白质(例如Btk)的生物活性与由该蛋白质的天然存在的配体的存在而导致的生物活性是相同的。

[0224] 如本文所用的术语“部分激动剂”是指这样的化合物,由其存在而导致的蛋白质的生物活性与由该蛋白质的天然存在的配体的存在而导致的生物活性是同一类型的,但程度较低。

[0225] 如本文所用的术语“拮抗剂”是指这样的化合物,其存在导致蛋白质的生物活性的程度下降。在某些实施方案中,拮抗剂的存在导致蛋白质例如Btk的生物活性被完全抑制。在某些实施方案中,拮抗剂是抑制剂。

[0226] 如本文使用的,通过施用特定化合物或药物组合物,特定疾病、病症或状况的症状的“改善”,是指可以归因于该化合物或组合物的施用或与其相关的任何严重程度的减轻、发作的延迟、进展的减缓或持续时间的缩短,不管是永久的还是暂时的,持续的还是短暂的。

[0227] “生物利用度”是指本文公开的化合物,如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物,在给药后被递送到所研究的动物或人的全身循环中的重量百分比。当静脉内施用时,药物的总暴露(AUC_(0-∞))通常被定义为100%可生物利用的(F%)。“口服生物利用度”是指当药物组合物口服时,与静脉内注射相比,本文公开的化合物如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物被吸收到全身循环中的程度。

[0228] “血浆浓度”是指本文公开的化合物如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物在受试者血液的血浆成分中的浓度。应当理解,由于代谢的变化性和/或其它治疗剂可能的相互作用,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的血浆浓度在受试者间可显著变化。根据本文公开的一个实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的血浆浓度可能在受试者与受试者之间不同。同样地,例如最大血浆浓度(C_{max})或达到最大血浆浓度的时间(T_{max})或者血浆浓度时间曲线下的总面积(AUC_(0-∞))等数值可能在受试者与受试者之间不同。由于这种变化性,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物构成“治疗有效量”所需要的量可能在受试者与受试者之间不同。

[0229] 如本文所用的术语“布鲁顿酪氨酸激酶”是指来自智人(Homo sapiens)的布鲁顿酪氨酸激酶,如在例如美国专利号6,326,469中公开的(GenBank登录号NP_000052)。

[0230] 如本文所用的术语“共同施用”或类似用语意在涵盖对单一患者施用选定的治疗剂,而且意在包括通过相同或不同的施用途径或者在相同或不同的时间施用该药剂的治疗

方案。

[0231] 本文使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂或化合物的足够量，该量将在一定程度上减轻所治疗的疾病或状况的一种或多种症状。结果可以是疾病的体征、症状或病因的减少和/或减轻，或者生物系统的任何其它期望的改变。例如，用于治疗应用的“有效量”是包含如本文公开的化合物的组合物的量，该量是提供疾病症状的临床显著下降、而没有过度的不利副作用所需要的。在任意单独的情况中，适当的“有效量”可使用诸如剂量递增研究等技术来确定。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文公开的化合物的“有效量”是有效地达到所需药理效果或治疗改善而没有过度的不利副作用的量。可以理解，由于式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的代谢，受试者的年龄、体重、一般情况，所治疗的状况，所治疗的状况的严重程度，和处方医师的判断的不同，“有效量”或“治疗有效量”在受试者与受试者之间可以不同。仅举例来说，治疗有效量可通过包括但不限于剂量递增临床试验的常规实验来确定。

[0232] 术语“增强”意指在效力或持续时间上增加或延长所需的效果。举例来说，“增强”治疗剂的效果是指在疾病、病症或状况的治疗期间，在效力或持续时间上增加或延长治疗剂效果的能力。如本文所用的“增强有效量”是指在疾病、病症或状况的治疗中，足以增强治疗剂效果的量。当在患者中使用时，对这种应用有效的量将取决于疾病、病症或状况的严重程度和进程，先前的治疗，患者的健康状况和对药物的反应，以及治疗医师的判断。

[0233] 如本文所用的术语“相同的”是指两个或更多个序列或子序列是相同的。另外，如本文所用的术语“基本上相同的”是指两个或更多个序列，当在比较窗口内针对最大对应度进行比较和比对时，或者使用比较算法或通过手工比对和目测来测量指定区域时，它们具有一定百分比的相同序列单元。仅举例来说，如果在指定区域内序列单元是约60%相同的、约65%相同的、约70%相同的、约75%相同的、约80%相同的、约85%相同的、约90%相同的或约95%相同的，则两个或更多个序列可以是“基本上相同的”。这样的百分比描述了两个或更多个序列的“百分比同一性”。序列的同一性可以存在于长度至少为约75-100个序列单元的区域，长度约为50个序列单元的区域，或者，在未指定时，存在于整个序列中。该定义也指测试序列的互补序列。仅举例来说，当氨基酸残基相同时，两个或更多个多肽序列是相同的；而如果在指定区域内氨基酸残基是约60%相同的、约65%相同的、约70%相同的、约75%相同的、约80%相同的、约85%相同的、约90%相同的或约95%相同的，那么两个或更多个多肽序列是“基本上相同的”。同一性可以存在于长度至少为约75-100个氨基酸的区域，长度约为50个氨基酸的区域，或者，在未指定时，存在于多肽序列的整个序列中。另外，仅举例来说，当核酸残基相同时，两个或更多个多核苷酸序列是相同的；而如果在指定区域内核酸残基是约60%相同的、约65%相同的、约70%相同的、约75%相同的、约80%相同的、约85%相同的、约90%相同的或约95%相同的，那么两个或更多个多核苷酸序列是“基本上相同的”。同一性可以存在于长度至少为约75-100个核酸的区域，长度约为50个核酸的区域，或者，在未指定时，存在于多核苷酸序列的整个序列中。

[0234] 如本文所用的术语“抑制”或“抑制剂”是指对磷酸转移酶的酶活性的抑制。

[0235] 如本文所用的术语“不可逆抑制剂”是指这样一种化合物，当其与靶蛋白(例如激酶)接触时，导致与该蛋白质形成或在该蛋白质内形成新的共价键，从而减弱或消除了靶蛋白的一种或多种生物活性(例如磷酸转移酶活性)，不管该不可逆抑制剂随后存在还是不存

在。与之相比,可逆抑制剂化合物在与靶蛋白接触时不会导致与该蛋白质形成或在该蛋白质内形成新的共价键,因此能够与靶蛋白缔合并从靶蛋白上解离。

[0236] 如本文所用的术语“不可逆Btk抑制剂”是指Btk的抑制剂,其可以与Btk的氨基酸残基形成共价键。在一个实施方案中,Btk的不可逆抑制剂可以与Btk的Cys残基形成共价键;在特定的实施方案中,不可逆抑制剂可以与Btk的Cys481残基或另一种酪氨酸激酶的同源对应位置的半胱氨酸残基形成共价键。

[0237] 如本文所用的术语“分离的”是指将目标成分从非目标成分中分开并移走。分离的物质可以处于干或半干状态,或者处于溶液中,包括但不限于水溶液中。分离的成分可以处于均质状态,或者分离的成分可以是包含额外的药学上可接受的载体和/或赋形剂的药物组合物的一部分。仅举例来说,当核酸或蛋白质不含自然状态下与之关联的至少一些细胞成分,或者核酸或蛋白质已浓缩到大于其体内或体外产生的浓度的水平时,这样的核酸或蛋白质是“分离的”。同样地,举例来说,当基因与位于该基因两侧并且编码与目标基因不同的蛋白质的开放阅读框分开时,该基因是分离的。

[0238] 本文公开的化合物的“代谢物”是当该化合物代谢时所形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当该化合物代谢时所形成的化合物的生物活性衍生物。如本文所用的术语“代谢”是指生物体借此改变特定物质的过程的总和(包括但不限于水解反应和由酶催化的反应,诸如氧化反应)。因此,酶可使得化合物产生特定结构改变。例如,细胞色素P450催化多种氧化和还原反应,而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸基转移酶催化激活的葡萄糖醛酸分子向芳族醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基的转移。关于代谢的进一步信息可获自The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,McGraw-Hill(1996)。本文公开的化合物的代谢物可以通过向宿主施用化合物并分析取自该宿主的组织样品,或者通过在体外将化合物与肝细胞一起温育并分析所得的化合物来鉴定。这两种方法都是本领域所熟知的。在一些实施方案中,化合物的代谢物通过氧化过程形成,且对应于相应的含羟基化合物。在一些实施方案中,化合物被代谢成药理学活性代谢物。

[0239] 如本文所用的术语“调节”是指与靶标直接或间接地相互作用,以便改变靶标的活性,仅举例来说,包括增强靶标的活性,抑制靶标的活性,限制靶标的活性,或扩展靶标的活性。

[0240] 如本文所用的术语“调节剂”是指改变分子的活性的化合物。例如,与不存在调节剂时分子的某种活性的程度相比,该调节剂可以导致该活性的程度增加或下降。在某些实施方案中,调节剂是抑制剂,其降低分子的一种或多种活性的程度。在某些实施方案中,抑制剂完全阻止分子的一种或多种活性。在某些实施方案中,调节剂是激活剂,其增加分子的至少一种活性的程度。在某些实施方案中,调节剂的存在导致在不存在调节剂时不出现的活性。

[0241] 本文使用的术语“预防有效量”是指施用于患者的组合物的量,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病、状况或病症的一种或多种症状。在这样的预防应用中,这样的量可以取决于患者的健康状况、体重等。通过包括但不限于剂量递增临床试验的常规实验确定这样的预防有效量被认为在本领域的技能范围内。

[0242] 如本文所用的术语“选择性结合化合物”是指选择性地与一种或多种靶蛋白的任意部分结合的化合物。

[0243] 如本文所用的术语“选择性结合”是指选择性结合化合物与靶蛋白例如Btk结合的能力,其亲和力大于它与非靶蛋白结合的亲和力。在某些实施方案中,特异性结合是指与靶标的结合,其亲和力至少是与非靶标结合的亲和力的10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多倍。

[0244] 如本文所用的术语“选择性调节剂”是指相对于非靶活性,选择性地调节靶活性的化合物。在某些实施方案中,特异性调节剂是指对靶活性的调节至少为对非靶活性的调节的10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍。

[0245] 如本文所用的术语“基本纯化的”是指可以基本或实质上不含在纯化前通常与目标成分相伴或与之相互作用的其它成分的目标成分。仅举例来说,当目标成分的制品含有低于约30%、低于约25%、低于约20%、低于约15%、低于约10%、低于约5%、低于约4%、低于约3%、低于约2%或低于约1%(以干重计)的掺杂成分时,目标成分可以是“基本纯化的”。因此,“基本纯化的”目标成分可以具有约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更高的纯度水平。

[0246] 如本文所用的术语“受试者”是指作为治疗、观察或实验对象的动物。仅举例来说,受试者可以是但不限于哺乳动物,包括但不限于人。

[0247] 如本文所用的术语“靶活性”是指能够被选择性调节剂所调节的生物活性。某些示例性的靶活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或与炎症相关的过程,以及与疾病或状况相关的一种或多种症状的改善。

[0248] 如本文所用的术语“靶蛋白”是指能够被选择性结合化合物结合的分子或蛋白质的一部分。在某些实施方案中,靶蛋白是Btk。

[0249] 如本文所用的术语“治疗”包括减轻、缓和或改善疾病或状况症状;预防额外的症状;改善或预防症状的潜在的代谢原因;抑制疾病或状况,例如阻止疾病或状况的发展;缓解疾病或状况;使疾病或状况消退、缓解疾病或状况引起的状况;或者停止疾病或状况的症状。术语“治疗”包括但不限于预防性和/或治疗性治疗。

[0250] 如本文所用的 IC_{50} 是指特定测试化合物的量、浓度或剂量,其在测量这样的反应的试验中,达到最大反应的50%抑制,例如Btk的抑制。

[0251] 如本文所用的 EC_{50} 是指特定测试化合物的剂量、浓度或量,其引起的剂量依赖性反应处于由特定测试化合物诱导、引起或加强的特定反应的最大表达的50%。

[0252] 发明详述

[0253] 本文所述的方法包括向有需要的受试者施用含有治疗有效量的一种或多种本文所述的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的组合物。不受理论的束缚,Btk信号传导在各种造血细胞功能例如B细胞受体激活中发挥的不同作用,提示小分子Btk抑制剂可用于治疗多种影响造血谱系许多细胞类型或受其影响的疾病或降低该疾病的风险,该疾病包括例如自身免疫疾病、异种免疫状况或疾病、炎性疾病、癌症(例如B细胞增殖性疾病)和血栓栓塞病症。此外,本文所述的不可逆Btk抑制剂化合物可用于抑制一小部分其它酪氨酸激酶,这些酪氨酸激酶由于具有可与该不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys481残基)而与Btk具有同源性。因此,也预期Btk以外的部分酪氨酸激酶在许多健康状况中作为治疗靶标是有用的。

[0254] 在一些实施方案中,本文所述的方法可用于治疗自身免疫疾病,包括但不限于类

风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、青少年关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、Ord甲状腺炎、格雷夫斯病、舍格伦综合征、多发性硬化、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、肺出血肾炎综合征、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿、银屑病、普秃、贝赛特氏症、慢性疲劳、自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病和外阴痛。

[0255] 在一些实施方案中,本文所述的方法可用于治疗异种免疫状况或疾病,包括但不限于移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应(例如,对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂腮片的变态反应)、I型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎。

[0256] 在进一步的实施方案中,本文所述的方法可用于治疗炎性疾病,包括但不限于哮喘、炎性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、肌腱炎、扁挑体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎。

[0257] 在又一些其它实施方案中,本文所述的方法可用于治疗癌症,例如B细胞增殖性疾病,包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/沃尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结节外边缘区B细胞淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病和淋巴瘤样肉芽肿病。

[0258] 在进一步的实施方案中,本文所述的方法可用于治疗血栓栓塞病症,包括但不限于心肌梗死、心绞痛(包括不稳定型心绞痛)、血管成形术或主动脉冠状动脉旁路术后的再闭塞或再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉闭塞性病症、肺栓塞和深静脉血栓形成。

[0259] 上述各种状况的症状、诊断试验和预后试验是本领域已知的。参见,例如, Harrison's Principles of Internal *Medicine*[®], 第16版, 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey等人.(2006), *Cytojournal* 13(24), 和“修订的欧美淋巴瘤”(“Revised European American Lymphoma”(REAL))分类系统(参见,例如,由国家癌症研究所(National Cancer Institute)维护的网站)。

[0260] 许多动物模型可用于确立用于治疗前述任何疾病的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的治疗有效剂量的范围。

[0261] 例如,用于治疗自身免疫疾病的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的剂量可以在类风湿性关节炎小鼠模型中评估。在该模型中,在Ba1b/c小鼠中,通过施用抗胶原蛋白抗体和脂多糖诱发关节炎。参见Nandakumar等人(2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837。

[0262] 在另一个实例中,用于治疗B细胞增殖性疾病的可逆或不可逆Btk抑制剂的剂量可

以在例如人向小鼠的异种移植模型中进行检查,在该模型中,人B细胞淋巴瘤细胞(例如Ramos细胞)被植入到免疫缺陷小鼠(例如“裸”鼠)中,如在例如Page1等人(2005),*Clin Cancer Res*11(13):4857-4866中所述。

[0263] 用于治疗血栓栓塞病症的动物模型也是已知的。

[0264] 所述化合物对前述疾病之一的治疗效果可以在治疗过程中被优化。例如,被治疗的受试者可以经历诊断评估,以将疾病症状或病理学的缓解与通过施用给定剂量的不可逆Btk抑制剂而达到的体内Btk活性的抑制关联起来。本领域已知的细胞试验可以用来测定在不可逆Btk抑制剂的存在或缺乏时Btk的体内活性。例如,因为激活的Btk在酪氨酸223(Y223)和酪氨酸551(Y551)处被磷酸化,P-Y223或P-Y551-阳性细胞的磷酸特异性免疫细胞化学染色可用于检测或量化细胞群体中Btk的激活(例如,通过对比染色的/未染色的细胞的FACS分析)。参见,例如,Nisitani等人(1999),*Proc.Natl.Acad.Sci,USA*96:2221-2226。因此,对受试者施用的Btk抑制剂化合物的量可以根据需要增加或减少,以维持对治疗该受试者的疾病状态而言最佳的Btk抑制水平。

[0265] 化合物

[0266] 在以下对适用于本文所述方法的可逆或不可逆Btk化合物的描述中,提及的标准化学术语的定义可以在文献著作中找到(如果本文中沒有另外定义的话),包括Carey和Sundberg的“*Advanced Organic Chemistry*第四版”四A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另有说明,否则采用本领域普通技术范围内的质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。另外,Btk(例如人Btk)的核酸和氨基酸序列是本领域已知的,例如公开在美国专利号6,326,469中。除非提供具体的定义,否则与本文描述的分析化学、有机合成化学以及药物和制药化学关联使用的命名及其实验室程序和技术都是本领域已知的。标准技术可以用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。

[0267] 本文描述的Btk抑制剂化合物对于Btk和在酪氨酸激酶的氨基酸序列位置中具有半胱氨酸残基的激酶具有选择性,该位置与Btk中的半胱氨酸481的氨基酸序列位置是同源的。本文所述的抑制剂化合物包括Michael接受体部分。

[0268] 通常,在本文描述的方法中使用的Btk的可逆或不可逆抑制剂化合物在体外试验例如无细胞生物化学试验或细胞功能试验中进行鉴定或表征。这类试验可用于测定可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的体外IC₅₀。

[0269] 例如,无细胞激酶试验可以用来在存在或不存在一定浓度范围的候选不可逆Btk抑制剂化合物的情况下温育激酶后确定Btk活性。如果候选化合物实际上是不可逆Btk抑制剂,则通过使用不含抑制剂的培养基反复洗涤,Btk激酶活性将不会恢复。参见,例如J.B.Smail1等人(1999),*J.Med.Chem.*42(10):1803-1815。再者,Btk和候选不可逆Btk抑制剂之间共价复合物的形成是Btk的不可逆抑制的有用指示,其可以通过本领域已知的许多方法(例如质谱法)容易地确定。例如,一些不可逆Btk-抑制剂化合物能与Btk的Cys 481形成共价键(例如通过迈克尔反应)。

[0270] 针对Btk抑制作用的细胞功能试验包括在存在或不存在一定浓度范围的候选不可逆Btk抑制剂化合物的情况下,测定响应于在细胞系中刺激Btk介导的途径(例如,Ramos细胞中的BCR活化)的一种或多种细胞终点。用于确定对BCR活化作用的响应的有用终点包括,

例如,Btk的自磷酸化、Btk靶蛋白(例如,PLC- γ)的磷酸化和胞质钙通量。

[0271] 用于许多无细胞生化试验(例如激酶试验)和细胞功能试验(例如钙通量)的高通量试验是本领域普通技术人员所熟知的。另外,高通量筛选系统是可商业购买的(参见,例如Zymark Corp.,Hopkinton,MA;Air Technical Industries,Mentor,OH;Beckman Instruments,Inc.Fullerton,CA;Precision Systems,Inc.,Natick,MA等)。这些系统一般使全部程序自动化,包括所有样品和试剂的吸移、液体分配、计时温育和在适合该试验的检测器中对微量板的最终读数。自动化系统因此允许对大量可逆或不可逆Btk化合物进行鉴定和表征,而无需过多的劳动。

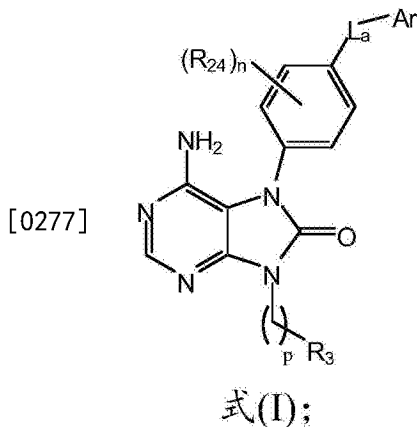
[0272] Btk抑制剂化合物可用于制备治疗任何前述状况(例如,自身免疫疾病、炎性疾病、变态反应疾病、B细胞增殖性疾病或血栓栓塞病症)的药物。

[0273] 在一些实施方案中,用于本文所述方法的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物抑制Btk活性,其体外 IC_{50} 小于约 $10\mu M$ (例如,小于约 $1\mu M$ 、小于约 $0.5\mu M$ 、小于约 $0.4\mu M$ 、小于约 $0.3\mu M$ 、小于约 $0.1\mu M$ 、小于约 $0.08\mu M$ 、小于约 $0.06\mu M$ 、小于约 $0.05\mu M$ 、小于约 $0.04\mu M$ 、小于约 $0.03\mu M$ 、小于约 $0.02\mu M$ 、小于约 $0.01\mu M$ 、小于约 $0.008\mu M$ 、小于约 $0.006\mu M$ 、小于约 $0.005\mu M$ 、小于约 $0.004\mu M$ 、小于约 $0.003\mu M$ 、小于约 $0.002\mu M$ 、小于约 $0.001\mu M$ 、小于约 $0.00099\mu M$ 、小于约 $0.00098\mu M$ 、小于约 $0.00097\mu M$ 、小于约 $0.00096\mu M$ 、小于约 $0.00095\mu M$ 、小于约 $0.00094\mu M$ 、小于约 $0.00093\mu M$ 、小于约 0.00092 或小于约 $0.00090\mu M$)。

[0274] 在一个实施方案中,不可逆Btk抑制剂化合物选择性地并且不可逆地抑制其目标酪氨酸激酶的活化形式(例如,酪氨酸激酶的磷酸化形式)。例如,活化的Btk在酪氨酸551处被转磷酸化。因此,在这些实施方案中,不可逆Btk抑制剂仅在目标激酶被信号传导事件激活时抑制细胞中的目标激酶。

[0275] 本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)中任一个的化合物。本文还描述了此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物和药学上可接受的前药。提供了药物组合物,其包含至少一种这样的化合物或这种化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物或药学上可接受的前药。在一些实施方案中,当本文公开的化合物含有可氧化的氮原子时,可用本领域所熟知的方法将该氮原子转化为N-氧化物。在某些实施方案中,还提供了具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)中的任一个所代表的结构的化合物的异构体和化学保护形式。

[0276] 在进一步的实施方案中是具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



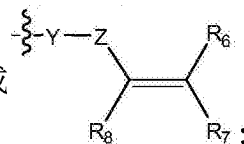
[0278] 其中:

[0279] L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

[0280] Ar为取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0281] R_3 为任选取代的 C_3 - C_6 烷基、取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、

($\text{C}=\text{O}$) C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}_4$ 、 $-\text{G}-\text{X}$ 或



[0282] G为任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0283] X为任选取代的环烷基;任选取代的杂环烷基;任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{SR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_4$;

[0284] 各个 R_4 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_2 - C_6 杂环烷基;

[0285] Y为选自烷基、杂烷基、环烷基、芳基和杂芳基的任选取代的基团;

[0286] Z为 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{S}(\text{O})_x$ 、 $\text{OS}(\text{O})_x$ 或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_x$, 其中x为1或2;

[0287] 各个 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0288] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0289] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0290] n为0-4;

[0291] p为0-2;

[0292] R_6 为H或L-J-W;

[0293] R_7 和 R_8 独立地为H或L-J-W;或者 R_7 和 R_8 一起形成键;

[0294] L和J各自独立地为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;

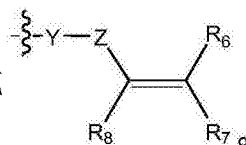
[0295] W为H、卤素、-CN或NR₂₅R₂₆;

[0296] R₂₅和R₂₆各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基;或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0297] 在一个实施方案中是式(I)的化合物,其中L_a为键、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(H)-、-N(H)C(O)-、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)N(H)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(H)S(O)₂-或-S(O)₂N(H)-。在进一步的实施方案中,L_a为键、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(H)-、-N(H)C(O)-、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)N(H)-、-O-或-S-。在进一步的实施方案中,L_a为-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(H)-、-O-或-S-。在进一步的实施方案中,L_a为-OCH₂-或-O-。在进一步的实施方案中,L_a为-OCH₂-。在进一步的实施方案中,L_a为-O-。在进一步的实施方案中,L_a为-CH₂O-。在进一步的实施方案中,L_a为-N(H)-。在进一步的实施方案中,L_a为-S-。在进一步的实施方案中,L_a为-CH₂-。在进一步的实施方案中,L_a为键。

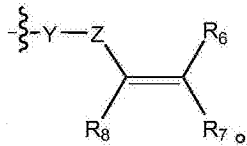
[0298] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,其中Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中,Ar为取代或未取代的芳基。在又一实施方案中,Ar为苯基。在另一实施方案中,Ar为取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中,Ar为吡啶基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或异喹啉基。

[0299] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为任选取代的C₃-C₆烷基、取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-G-X或



在一些实施方案中,R₃为

任选取代的C₃-C₆烷基。在一些实施方案中,R₃为取代的环烷基。在一些实施方案中,R₃为任选取代的任选取代的任选取代的芳基。在一些实施方案中,R₃为任选取代的任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,R₃为-G-X。在一些实施方案中,G为芳基。在一些实施方案中,G为杂芳基。在一些实施方案中,G为杂环烷基。在进一步的实施方案中,G选自吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。在一些实施方案中,G为吡咯烷基。在一些实施方案中,G为四氢呋喃基。在一些实施方案中,G为哌啶基。在一些实施方案中,G为哌嗪基。在一些实施方案中,G为吗啉基。在进一步的实施方案中,X为任选取代的杂环烷基。在又一实施方案中,X选自吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。在一些实施方案中,X为吡咯烷基。在一些实施方案中,X为四氢呋喃基。在一些实施方案中,X为哌啶基。在一些实施方案中,X为哌嗪基。在一些实施方案中,X为吗啉基。在进一步的实施方案中,X为-OR₄、-SR₄或-NR₄R₄。在一些实施方案中,X为-OR₄。在一些实施方案中,X为-SR₄。在一些实施方案中,X为-NR₄R₄。在又一实施方案中,R₄各自独立地为H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,各个R₄为H。在一些实施方案中,各个R₄为CH₃。

[0300] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₃为  在进一步的实

施方案中,Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中,Z为C(=O)。在一些实施方案中,Z为NHC(=O)。在一些实施方案中,Z为N(CH₃)C(=O)。在一些实施方案中,Z为S(=O)₂。

[0301] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆、R₇和R₈为H。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₇和R₈为H且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0302] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆和R₈为H且R₇为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₇为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(I)的化合物,其中R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0303] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W;L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中,L为键。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在又一实施方案中,L为-CH₂-。在进一步的实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中,J为-CH₂-。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,J为环丙基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基。在进一步的实施方案中,J为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中W为H。在上述实施方案的另一实施方案中是式(I)的化合物,其中W为卤素。在上述实施方案的另一实施方案中是式(I)的化合

物,其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(I)的化合物,其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中,R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为-CH₃。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中,R₂₅为H;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为H和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为H和R₂₆为环丁基。在另一实施方案中,R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

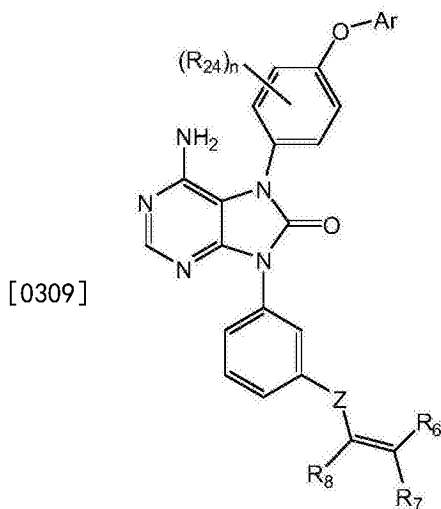
[0304] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0305] 在另一个实施方案中是式(I)的化合物,其中Y为任选取代的烷基。在另一实施方案中,Y为任选取代的杂烷基。在另一实施方案中,Y为任选取代的环烷基。在另一实施方案中,Y为任选取代的杂芳基。在另一实施方案中,Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中,Y为苯基。

[0306] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为卤素。在进一步的实施方案中,R₂₄为F、Cl或Br。

[0307] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(I)的化合物,其中p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

[0308] 在进一步的实施方案中是具有式(Ia)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(Ia);

[0310] 其中:

[0311] Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0312] Z为C(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x,其中x为1或2;

[0313] 各个R₂₄各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0314] R₂₁和R₂₂各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0315] R₂₃各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0316] n为0-4;

[0317] R₆为H或L-J-W;

[0318] R₇和R₈独立地为H或L-J-W;或者R₇和R₈一起形成键;

[0319] L和J各自独立地为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;

[0320] W为H、卤素、-CN或NR₂₅R₂₆;

[0321] R₂₅和R₂₆各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基;或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0322] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,其中Ar为取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中,Ar为取代或未取代的芳基。在又一实施方案中,Ar为苯基。在另一实施方案中,Ar为取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中,Ar为吡啶基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或异喹啉基。

[0323] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,其中Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中,Z为C(=O)。在一些实施方案中,Z为NHC(=O)。在一些实施方案中,Z为N(CH₃)C(=O)。在一些实施方案中,Z为S(=O)₂。

[0324] 在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₆、R₇和R₈为H。在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₇和R₈为H且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0325] 在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₆和R₈为H且R₇为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₇为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0326] 在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W;L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中,L为键。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在又一实施方案中,L为-CH₂-。在进一步的实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中,J为-CH₂-。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,J为环丙基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基。在进一步的实施方案中,J为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(Ia)的化合物,其中W为H。在上述实施方案的另一实施方案中是式(Ia)的化合物,其中W为卤素。在上述实施方案的另一实施方案中是式(Ia)的化合物,其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(Ia)的化合物,其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中,R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代

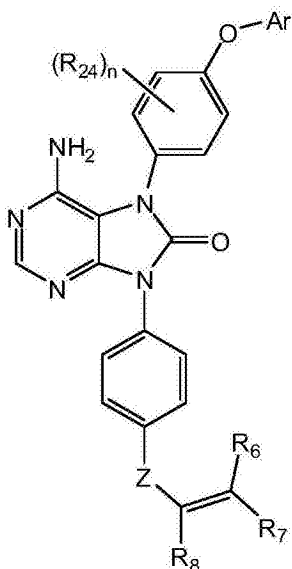
的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为-CH₃。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中,R₂₅为H;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在另一实施方案中,R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0327] 在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0328] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为卤素。在进一步的实施方案中,R₂₄为F、Cl或Br。

[0329] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(Ia)的化合物,其中n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。

[0330] 在进一步的实施方案中是具有式(Ib)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0331]

式(Ib);

[0332] 其中:

[0333] Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0334] Z为C(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x,其中x为1或2;[0335] 各个R₂₄各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;[0336] R₂₁和R₂₂各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;[0337] R₂₃各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0338] n为0-4;

[0339] R₆为H或L-J-W;[0340] R₇和R₈独立地为H或L-J-W;或者R₇和R₈一起形成键;[0341] L和J各自独立地为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;[0342] W为H、卤素、-CN或NR₂₅R₂₆;[0343] R₂₅和R₂₆各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基;或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0344] 在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,其中Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中,Ar为取代或未取代的芳基。在又一实施方案中,Ar为苯基。在另一实施方案中,Ar为取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中,Ar为

吡啶基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或异喹啉基。

[0345] 在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,其中Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中,Z为C(=O)。在一些实施方案中,Z为NHC(=O)。在一些实施方案中,Z为N(CH₃)C(=O)。在一些实施方案中,Z为S(=O)₂。

[0346] 在另一个实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₆、R₇和R₈为H。在另一个实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₇和R₈为H且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0347] 在另一个实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₆和R₈为H且R₇为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₇为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0348] 在另一个实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W;L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中,L为键。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在又一实施方案中,L为-CH₂-。在进一步的实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中,J为-CH₂-。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,J为环丙基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基。在进一步的实施方案中,J为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(Ib)的化合物,其中W为H。在上述实施方案的另一实施方案中是式(Ib)的化合物,其中W为卤素。在上述实施方案的另一实施方案中是式(Ib)的化合物,其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(Ib)的化合物,其中W为

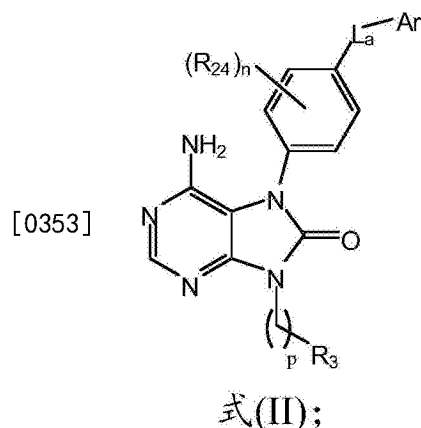
NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中, R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中, R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为-CH₃。在另一实施方案中, R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中, R₂₅为H;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在另一实施方案中, R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。在另一个实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0349] 在另一个实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中, R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中, R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中, R₆为(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0350] 在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R₂₄为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, R₂₄为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R₂₄为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R₂₄为卤素。在进一步的实施方案中, R₂₄为F、Cl或Br。

[0351] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(Ib)的化合物,其中n为0。在一些实施方案中, n为1。在一些实施方案中, n为2。在一些实施方案中, n为3。在一些实施方案中, n为4。

[0352] 在进一步的实施方案中是具有式(II)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:

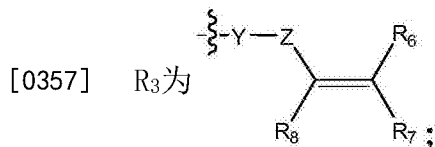


[0354] 其中:

[0355] L_a为键、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)

C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-;

[0356] Ar为取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;



[0358] Y为任选取代的杂环烷基;

[0359] Z为C(=O)、OC(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x, 其中x为1或2;

[0360] 各个R₂₄各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0361] R₂₁和R₂₂各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0362] R₂₃各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0363] n为0-4;

[0364] p为0-2;

[0365] R₆和R₈独立地为H或L-J, 且R₇为T-W; 或者

[0366] R₆和R₇独立地为H或L-J, 且R₈为T-W; 或者

[0367] R₇和R₈独立地为H或L-J, 且R₆为T-W; 或者

[0368] R₇和R₈一起形成键, 且R₆为T-W;

[0369] L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;

[0370] J为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、NR₂₇R₂₈、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基;

[0371] T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基或-S-;

[0372] W为NR₂₅R₂₆、-CN、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、或取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基;

[0373] R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基;

[0374] R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[0375] R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；或者 R_{27} 和 R_{28} 与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0376] 在一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{O}$ 或 $-\text{S}$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{O}$ 或 $-\text{S}$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{O}$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{OCH}_2-$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{O}$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{N}(\text{H})-$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{S}$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为 $-\text{CH}_2-$ 。在进一步的实施方案中， L_a 为键。

[0377] 在一些实施方案中是式(II)的化合物，其中Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中，Ar为取代或未取代的芳基。在又一实施方案中，Ar为苯基。在另一实施方案中，Ar为取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中，Ar为吡啶基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或异喹啉基。

[0378] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中Z为 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(=\text{O})_2$ 。在一些实施方案中，Z为 $\text{C}(=\text{O})$ 。在一些实施方案中，Z为 $\text{NHC}(=\text{O})$ 。在一些实施方案中，Z为 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 。在一些实施方案中，Z为 $\text{S}(=\text{O})_2$ 。

[0379] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物，其中 R_7 和 R_8 为H且 R_6 为T-W。在进一步的实施方案中，T为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基。在一些实施方案中，T为键。在一些实施方案中，T为取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基。在一些实施方案中，T为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在进一步的实施方案中，T为 $-\text{CH}_2-$ 。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(II)的化合物，其中W为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的C-连接的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 亚杂芳基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在进一步的实施方案中，W为环丙基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。在进一步的实施方案中，W为苯基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在一些实施方案中，W为咪唑基。在一些实施方案中，W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(II)的化合物，其中W为 $-\text{CN}$ 。在上述实施方案的另一实施方案中是式(II)的化合物，其中W为 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 。在进一步的实施方案中， R_{25} 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在一些实施方案中， R_{25} 和 R_{26} 为环丙基。在一些实施方案中， R_{25} 为H且 R_{26} 为环丙基。在一些实施方案中， R_{25} 为H且 R_{26} 为环丁基。在一些实施方案中， R_{25} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施方案中， R_{25} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R_{26} 为环丁基。

[0380] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中 R_6 和 R_8 为H且 R_7 为T-W。在进一步的实施方案中,T为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基。在一些实施方案中,T为键。在一些实施方案中,T为取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基。在一些实施方案中,T为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在进一步的实施方案中,T为- CH_2 -。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(II)的化合物,其中W为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的C-连接的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在一些实施方案中,W为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在进一步的实施方案中,W为环丙基。在一些实施方案中,W为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。在进一步的实施方案中,W为苯基。在一些实施方案中,W为取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在一些实施方案中,W为咪唑基。在一些实施方案中,W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(II)的化合物,其中W为 $NR_{25}R_{26}$ 。在进一步的实施方案中, R_{25} 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基;且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在另一实施方案中, R_{25} 和 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中, R_{25} 和 R_{26} 为环丙基。在另一实施方案中, R_{25} 为H;且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中, R_{25} 为H且 R_{26} 为环丙基。在一些实施方案中, R_{25} 为H且 R_{26} 为环丁基。在另一实施方案中, R_{25} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基;且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中, R_{25} 为- CH_3 且 R_{26} 为环丙基。

[0381] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中 R_7 和 R_8 一起形成键且 R_6 为T-W。在进一步的实施方案中,T为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基。在一些实施方案中,T为键。在一些实施方案中,T为取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基。在一些实施方案中,T为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在进一步的实施方案中,T为- CH_2 -。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(II)的化合物,其中W为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的C-连接的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 亚杂芳基。在一些实施方案中,W为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在进一步的实施方案中,W为环丙基。在一些实施方案中,W为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基。在进一步的实施方案中,W为苯基。在一些实施方案中,W为取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在一些实施方案中,W为咪唑基。在一些实施方案中,W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(II)的化合物,其中W为 $NR_{25}R_{26}$ 。在进一步的实施方案中, R_{25} 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基;且 R_{26} 为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。在一些实施方案中, R_{25} 和 R_{26} 为环丙基。在一些实施方案中, R_{25} 为H且 R_{26} 为环丙基。在一些实施方案中, R_{25} 为H且 R_{26} 为环丁基。在一些实施方案中, R_{25} 为- CH_3 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施方案中, R_{25} 为- CH_3 且 R_{26} 为环丁基。

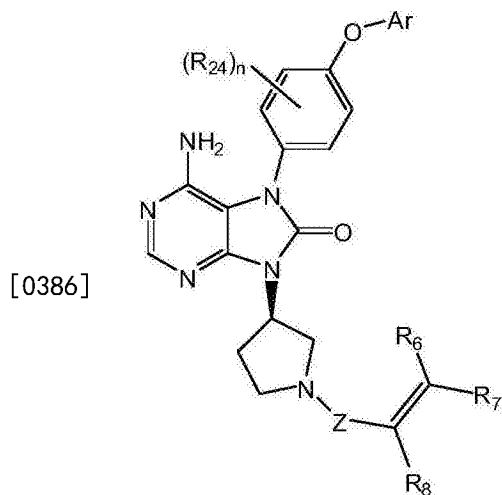
[0382] 在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中Y为任选取代的吡咯烷基。在另一个实施方案中是式(II)的化合物,其中Y为任选取代的哌啶基。

[0383] 在一些实施方案中是式(II)的化合物,其中 R_{24} 各自独立地为卤素、- NH_2 、- $N(CH_3)_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的烷基。在一些

实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为卤素。在进一步的实施方案中, R_{24} 为F、Cl或Br。

[0384] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(II)的化合物, 其中n为0。在一些实施方案中, n为1。在一些实施方案中, n为2。在一些实施方案中, n为3。在一些实施方案中, n为4。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(II)的化合物, 其中p为0。在一些实施方案中, p为1。在一些实施方案中, p为2。

[0385] 在进一步的实施方案中是具有式(IIa)结构的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式(IIa);

[0387] 其中:

[0388] Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0389] Z为C(=O);

[0390] 各个 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0391] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0392] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0393] n为0-4;

[0394] R_6 和 R_8 独立地为H或L-J, 且 R_7 为T-W; 或者

[0395] R_6 和 R_7 独立地为H或L-J, 且 R_8 为T-W; 或者

[0396] R_7 和 R_8 独立地为H或L-J, 且 R_6 为T-W; 或者

[0397] R_7 和 R_8 一起形成键, 且 R_6 为T-W;

[0398] L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;

[0399] J为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-

C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、NR₂₇R₂₈、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0400] T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基或-S-；

[0401] W为NR₂₅R₂₆、-CN、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、或取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0402] R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0403] R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0404] R₂₇和R₂₈各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；或者R₂₇和R₂₈与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0405] 在一些实施方案中是式(IIa)的化合物，其中Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中，Ar为取代或未取代的芳基。在又一实施方案中，Ar为苯基。在另一实施方案中，Ar为取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中，Ar为吡啶基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基或异喹啉基。

[0406] 在另一个实施方案中是式(IIa)的化合物，其中R₇和R₈为H且R₆为T-W。在进一步的实施方案中，T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中，T为键。在一些实施方案中，T为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中，T为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中，T为-CH₂-。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIa)的化合物，其中W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在进一步的实施方案中，W为环丙基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的C₆-C₁₂芳基。在进一步的实施方案中，W为苯基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中，W为咪唑基。在一些实施方案中，W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIa)的化合物，其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIa)的化合物，其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中，R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基；且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中，R₂₅和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中，R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中，R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在一些实施方案中，R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中，R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。

[0407] 在另一个实施方案中是式(IIa)的化合物，其中R₆和R₈为H且R₇为T-W。在进一步的实施方案中，T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一

些实施方案中, T为键。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中, T为-CH₂-。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在进一步的实施方案中, W为环丙基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₆-C₁₂芳基。在进一步的实施方案中, W为苯基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中, W为咪唑基。在一些实施方案中, W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中, R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中, R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中, R₂₅为H; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在另一实施方案中, R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。

[0408] 在另一个实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中R₇和R₈一起形成键且R₆为T-W。在进一步的实施方案中, T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中, T为键。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中, T为-CH₂-。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在进一步的实施方案中, W为环丙基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₆-C₁₂芳基。在进一步的实施方案中, W为苯基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中, W为咪唑基。在一些实施方案中, W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中, R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。

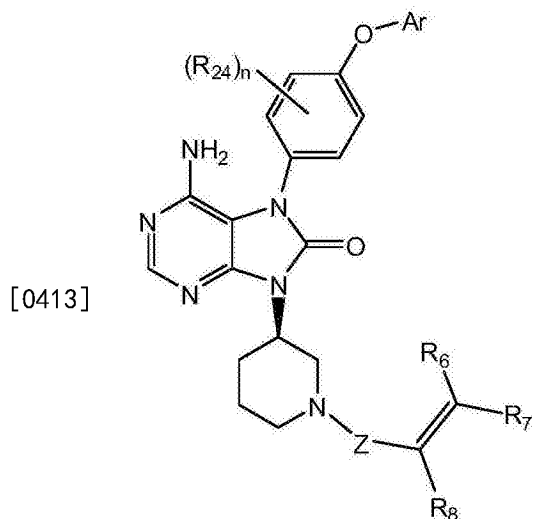
[0409] 在另一个实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中R₆为H; R₈为-CN; 且R₇为L-J。在另一个实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中R₆为H; R₈为-CN; 且R₇为C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基或C₃-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中R₆为H; R₈为-CN; 且R₇为环丙基或苯基。

[0410] 在一些实施方案中是式(IIa)的化合物, 其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R₂₄为取代或未取代的烷基。

在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为卤素。在进一步的实施方案中, R_{24} 为 F、Cl 或 Br。

[0411] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式 (IIa) 的化合物, 其中 n 为 0。在一些实施方案中, n 为 1。在一些实施方案中, n 为 2。在一些实施方案中, n 为 3。在一些实施方案中, n 为 4。

[0412] 在另一个实施方案中为具有式 (IIb) 结构的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式(IIb);

[0414] 其中:

[0415] Ar 为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基;

[0416] Z 为 C(=O);

[0417] 各个 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0418] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

[0419] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

[0420] n 为 0-4;

[0421] R_6 和 R_8 独立地为 H 或 L-J, 且 R_7 为 T-W; 或者

[0422] R_6 和 R_7 独立地为 H 或 L-J, 且 R_8 为 T-W; 或者

[0423] R_7 和 R_8 独立地为 H 或 L-J, 且 R_6 为 T-W; 或者

[0424] R_7 和 R_8 一起形成键, 且 R_6 为 T-W;

[0425] L 为键、取代或未取代的 C₁-C₆ 亚烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 亚环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 亚杂烷基、取代或未取代的 C₂-C₇ 亚杂环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂ 亚芳基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 亚杂芳基、-CO-、-O- 或 -S-;

[0426] J 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基、取代或未取代的 C₁-

C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、NR₂₇R₂₈、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0427] T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基或-S-；

[0428] W为NR₂₅R₂₆、-CN、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、或取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0429] R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0430] R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；

[0431] R₂₇和R₂₈各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；或者R₂₇和R₂₈与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0432] 在一些实施方案中是式(IIb)的化合物，其中Ar为取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中，Ar为取代或未取代的芳基。在又一实施方案中，Ar为苯基。在另一实施方案中，Ar为取代或未取代的杂芳基。在进一步的实施方案中，Ar为吡啶基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹啶基、喹啉基或异喹啉基。

[0433] 在另一个实施方案中是式(IIb)的化合物，其中R₇和R₈为H且R₆为T-W。在进一步的实施方案中，T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中，T为键。在一些实施方案中，T为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中，T为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中，T为-CH₂-。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIb)的化合物，其中W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在进一步的实施方案中，W为环丙基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的C₆-C₁₂芳基。在进一步的实施方案中，W为苯基。在一些实施方案中，W为取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中，W为咪唑基。在一些实施方案中，W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIb)的化合物，其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIb)的化合物，其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中，R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基；且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中，R₂₅和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中，R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中，R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在一些实施方案中，R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中，R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。

[0434] 在另一个实施方案中是式(IIb)的化合物，其中R₆和R₈为H且R₇为T-W。在进一步的实施方案中，T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一

些实施方案中, T为键。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中, T为-CH₂-。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在进一步的实施方案中, W为环丙基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₆-C₁₂芳基。在进一步的实施方案中, W为苯基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中, W为咪唑基。在一些实施方案中, W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中, R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中, R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中, R₂₅为H; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在另一实施方案中, R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。

[0435] 在另一个实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中R₇和R₈一起形成键且R₆为T-W。在进一步的实施方案中, T为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中, T为键。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在一些实施方案中, T为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中, T为-CH₂-。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C-连接的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在进一步的实施方案中, W为环丙基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₆-C₁₂芳基。在进一步的实施方案中, W为苯基。在一些实施方案中, W为取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中, W为咪唑基。在一些实施方案中, W为吡啶基。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中, R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。

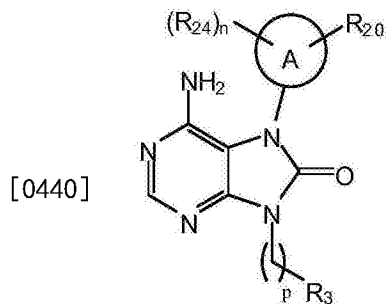
[0436] 在另一个实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中R₆为H; R₈为-CN; 且R₇为L-J。在另一个实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中R₆为H; R₈为-CN; 且R₇为C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基或C₃-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中R₆为H; R₈为-CN; 且R₇为环丙基或苯基。

[0437] 在一些实施方案中是式(IIb)的化合物, 其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R₂₄为取代或未取代的烷基。

在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为卤素。在进一步的实施方案中, R_{24} 为 F、Cl 或 Br。

[0438] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式 (IIb) 的化合物, 其中 n 为 0。在一些实施方案中, n 为 1。在一些实施方案中, n 为 2。在一些实施方案中, n 为 3。在一些实施方案中, n 为 4。

[0439] 在进一步的实施方案中是具有式 (III) 结构的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式(III);

[0441] 其中:

[0442] A 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;

[0443] R_{20} 为 H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-O-(C₁-C₆ 烷基)、-O-亚烷基-OR₂₁、-CO₂H、-O-亚烷基-CO₂H、-O-亚烷基-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂) 或 -N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

[0444] 各个 R_{21} 独立地为 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

[0445] 各个 R_{22} 独立地为 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

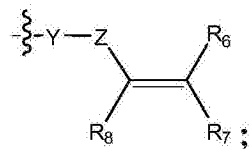
[0446] 各个 R_{23} 独立地为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

[0447] 各个 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0448] p 为 0-2;

[0449] n 为 0-4;

[0450] R_3 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-(C=O)C₁-C₆ 烷基、-(C=O)OR₄、-(C=O)NR₄R₄、-(C=O)SR₄、-G-X 或



[0451] G 为任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0452] X 为任选取代的环烷基;任选取代的杂环烷基;任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-OR₄、-SR₄ 或 -NR₄R₄;

[0453] 各个 R_4 各自独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 杂烷基、C₃-C₆ 环烷基或 C₂-C₆ 杂环烷基;

[0454] Y为选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的任选取代的基团；

[0455] Z为C(=O)、OC(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x，其中x为1或2；

[0456] R₆为H或L-J-W；

[0457] R₇和R₈独立地为H或L-J-W；或者R₇和R₈一起形成键；

[0458] L和J各自独立地为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-；

[0459] W为H、-CN或NR₂₅R₂₆；

[0460] R₂₅和R₂₆各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

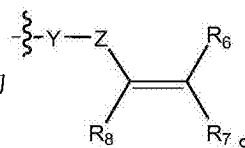
[0461] 在一个实施方案中是式(III)的化合物，其中A为芳基。在进一步的实施方案中，A为苯基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中A为杂芳基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中A为环烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中A为杂环烷基。

[0462] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₂₀为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、或取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₂₀为H。在一些实施方案中，R₂₀为-OH。在一些实施方案中，R₂₀为-CN。在一些实施方案中，R₂₀为-CF₃。在一些实施方案中，R₂₀为卤素。在进一步的实施方案中，R₂₀为F或Cl。在一些实施方案中，R₂₀为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₂₀为甲基。在一些实施方案中，R₂₀为乙基。在一些实施方案中，R₂₀为异丙基。

[0463] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为任选取代的烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为任选取代的环烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为任选取代的杂环烷基。

[0464] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为-G-X。在一些实施方案中，G为芳基。在一些实施方案中，G为杂芳基。在一些实施方案中，G为杂环烷基。在进一步的实施方案中，G选自吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。在一些实施方案中，G为吡咯烷基。在一些实施方案中，G为四氢呋喃基。在一些实施方案中，G为哌啶基。在一些实施方案中，G为哌嗪基。在一些实施方案中，G为吗啉基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中X为任选取代的环烷基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中X为任选取代的杂环烷基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中X为-OR₄。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中X为-SR₄。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物，其中X为-NR₄R₄。

[0465] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物，其中R₃为

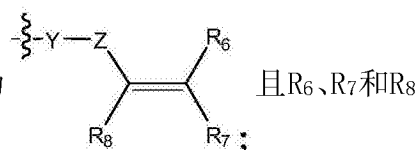


在进一步的

实施方案中是式(III)的化合物，其中Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一

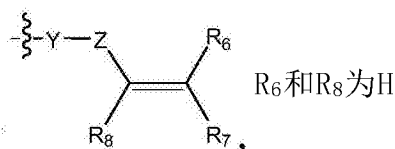
些实施方案中, Z为C(=O)。在一些实施方案中, Z为NHC(=O)。在一些实施方案中, Z为N(CH₃)C(=O)。在一些实施方案中, Z为S(=O)₂。

[0466] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₃为



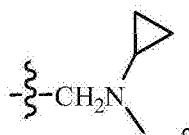
且R₆、R₇和R₈为H。在进一步的实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₇和R₈为H且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中, R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0467] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₃为



且R₇为L-J-W。在进一步的实施方案中, R₇为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₇为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中, R₇为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₇为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₇为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实

施方案中, R₇为-CH₂N(CH₃)₂。在一些实施方案中, R₇为

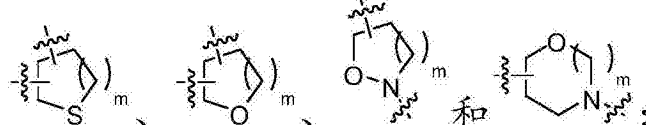


[0468] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₆和R₈为H; R₇为L-J-W; L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基; 且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中, L为键。在进一步的实施方案中, L为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中, L为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在又一实施方案中, L为-CH₂-。在进一

步的实施方案中, J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中, J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中, J为-CH₂-。在一些实施方案中, J为取代或未取代的C₁-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中, J为环丙基。在一些实施方案中, J为取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基。在进一步的实施方案中, J为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(III)的化合物, 其中W为H。在上述实施方案的另一实施方案中是式(III)的化合物, 其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(III)的化合物, 其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中, R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中, R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为-CH₃。在另一实施方案中, R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中, R₂₅为H; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在另一实施方案中, R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基; 且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中, R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0469] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₇和R₈一起形成键; 且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中, R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中, R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中, R₆为(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R₆为((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0470] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物, 其中Y为任选取代的烷基。在另一实施方案中, Y为任选取代的杂烷基。在另一实施方案中, Y为任选取代的环烷基。在另一实施方案中, Y为任选取代的杂芳基。在另一实施方案中, Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中, Y为苯基。在另一实施方案中, Y为任选取代的杂环烷基。在进一步的实施方案中, Y选

自  其中m为0至3。在另一实施方案中, Y为吡

咯烷基。在另一个实施方案中, Y为哌啶基。

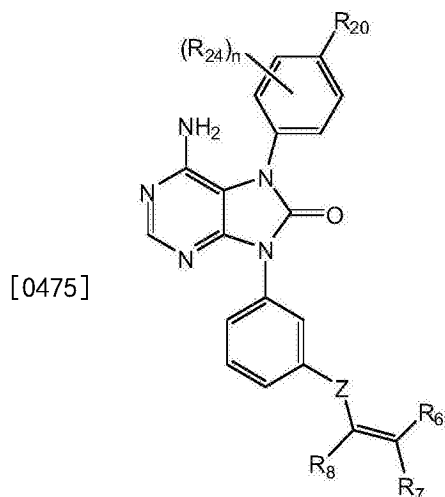
[0471] 在一些实施方案中是式(III)的化合物, 其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取

代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R_{24} 为卤素。在进一步的实施方案中, R_{24} 为 F、Cl 或 Br。

[0472] 在其中 A 为苯基的式(III)的上述实施方案的另一实施方案中是一种化合物, 其中 R_{20} 在相对于嘌呤酮环的对位连接至 A。在其中 A 为苯基的式(III)的上述实施方案的另一实施方案中是一种化合物, 其中 R_{20} 在相对于嘌呤酮环的间位连接至 A。在其中 A 为苯基的式(III)的上述实施方案的另一实施方案中是一种化合物, 其中 R_{20} 在相对于嘌呤酮环的邻位连接至 A。

[0473] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(III)的化合物, 其中 n 为 0。在一些实施方案中, n 为 1。在一些实施方案中, n 为 2。在一些实施方案中, n 为 3。在一些实施方案中, n 为 4。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(III)的化合物, 其中 p 为 0。在一些实施方案中, p 为 1。在一些实施方案中, p 为 2。

[0474] 在进一步的实施方案中是具有式(IIIa)结构的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式(IIIa);

[0476] 其中:

[0477] R_{20} 为 H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-O-(C₁-C₆ 烷基)、-O-亚烷基-OR₂₁、-CO₂H、-O-亚烷基-CO₂H、-O-亚烷基-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂) 或 -N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

[0478] 各个 R₂₁ 独立地为 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

[0479] 各个 R₂₂ 独立地为 H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

[0480] 各个 R₂₃ 独立地为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、或取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

[0481] 各个 R₂₄ 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0482] n 为 0-4;

[0483] Z 为 C(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x 或 N(R₂₁)S(=O)_x, 其中 x 为 1 或 2;

[0484] R_6 为H或L-J-W;

[0485] R_7 和 R_8 独立地为H或L-J-W;或者 R_7 和 R_8 一起形成键;

[0486] L和J各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 亚杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;

[0487] W为H、-CN或 $NR_{25}R_{26}$;

[0488] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基;或者 R_{25} 和 R_{26} 与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

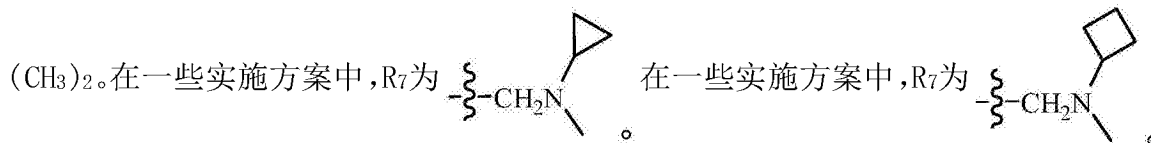
[0489] 在一些实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中 R_{20} 为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{20} 为H。在一些实施方案中, R_{20} 为-OH。在一些实施方案中, R_{20} 为-CN。在一些实施方案中, R_{20} 为-CF₃。在一些实施方案中, R_{20} 为卤素。在进一步的实施方案中, R_{20} 为F。在进一步的实施方案中, R_{20} 为Cl。在一些实施方案中, R_{20} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{20} 为甲基。在一些实施方案中, R_{20} 为乙基。在一些实施方案中, R_{20} 为异丙基。

[0490] 在另一个实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中,Z为C(=O)。在一些实施方案中,Z为NHC(=O)。在一些实施方案中,Z为N(CH₃)C(=O)。在一些实施方案中,Z为S(=O)₂。

[0491] 在另一个实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中 R_6 、 R_7 和 R_8 为H。在另一个实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中 R_7 和 R_8 为H且 R_6 为L-J-W。在进一步的实施方案中, R_6 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_6 环烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 杂环烷基)。在又一实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中 R_6 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。

[0492] 在另一个实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中 R_6 和 R_8 为H且 R_7 为L-J-W。在进一步的实施方案中, R_7 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_6 环烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 杂环烷基)。在又一实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中 R_7 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_7 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_7 为取代或未取代的取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施方案中, R_7 为取代或未取代的(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_7 为取

代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为-CH₂N



[0493] 在另一个实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W;L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中,L为键。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在又一实施方案中,L为-CH₂-。在进一步的实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中,J为-CH₂-。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,J为环丙基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基。在进一步的实施方案中,J为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中W为H。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中,R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为-CH₃。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中,R₂₅为H;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在另一实施方案中,R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。在另一个实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

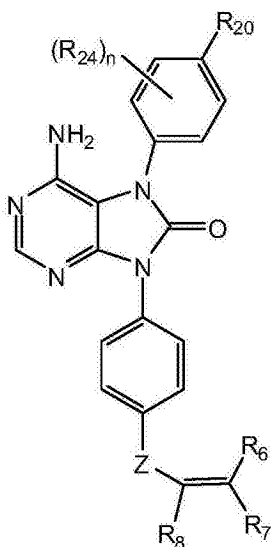
[0494] 在另一个实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)

氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0495] 在一些实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷氧基。在一些实施方案中,R₂₄为甲氧基。在一些实施方案中,R₂₄为卤素。在进一步的实施方案中,R₂₄为F。在进一步的实施方案中,R₂₄为Cl。在进一步的实施方案中,R₂₄为Br。

[0496] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIIa)的化合物,其中n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。

[0497] 在进一步的实施方案中是具有式(IIIb)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0498]

式(IIIb);

[0499] 其中:

[0500] R₂₀为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、取代或未取代的C₁-C₆烷基、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-O-(C₁-C₆烷基)、-O-亚烷基-OR₂₁、-CO₂H、-O-亚烷基-CO₂H、-O-亚烷基-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

[0501] 各个R₂₁独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0502] 各个R₂₂独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0503] 各个R₂₃独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0504] 各个R₂₄各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0505] n为0-4;

[0506] Z为C(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x,其中x为1或2;

[0507] R_6 为H或L-J-W;

[0508] R_7 和 R_8 独立地为H或L-J-W;或者 R_7 和 R_8 一起形成键;

[0509] L和J各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 亚杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-;

[0510] W为H、-CN或 $NR_{25}R_{26}$;

[0511] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基;或者 R_{25} 和 R_{26} 与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0512] 在一些实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中 R_{20} 为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{20} 为H。在一些实施方案中, R_{20} 为-OH。在一些实施方案中, R_{20} 为-CN。在一些实施方案中, R_{20} 为-CF₃。在一些实施方案中, R_{20} 为卤素。在进一步的实施方案中, R_{20} 为F。在进一步的实施方案中, R_{20} 为Cl。在一些实施方案中, R_{20} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_{20} 为甲基。在一些实施方案中, R_{20} 为乙基。在一些实施方案中, R_{20} 为异丙基。

[0513] 在另一个实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中,Z为C(=O)。在一些实施方案中,Z为NHC(=O)。在一些实施方案中,Z为N(CH₃)C(=O)。在一些实施方案中,Z为S(=O)₂。

[0514] 在另一个实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中 R_6 、 R_7 和 R_8 为H。在另一个实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中 R_7 和 R_8 为H且 R_6 为L-J-W。在进一步的实施方案中, R_6 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、((C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基)、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_6 环烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 杂环烷基)。在又一实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中 R_6 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的((C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_6 为取代或未取代的((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。

[0515] 在另一个实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中 R_6 和 R_8 为H且 R_7 为L-J-W。在进一步的实施方案中, R_7 为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_6 环烷基或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_7 杂环烷基)。在又一实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中 R_7 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_3 - C_6 环烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基或((C_1 - C_6 烷基)(C_3 - C_6 环烷基)氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_7 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R_7 为取代或未取代的取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施方案中, R_7 为取代或未取代的((C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基)。在一些实施方案中, R_7 为取

代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为-CH₂N



[0516] 在另一个实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W;L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中,L为键。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在又一实施方案中,L为-CH₂-。在进一步的实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中,J为-CH₂-。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,J为环丙基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基。在进一步的实施方案中,J为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中W为H。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中,R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为-CH₃。在另一实施方案中,R₂₅和R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为环丙基。在另一实施方案中,R₂₅为H;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在另一实施方案中,R₂₅为取代或未取代的C₁-C₆烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。在另一个实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

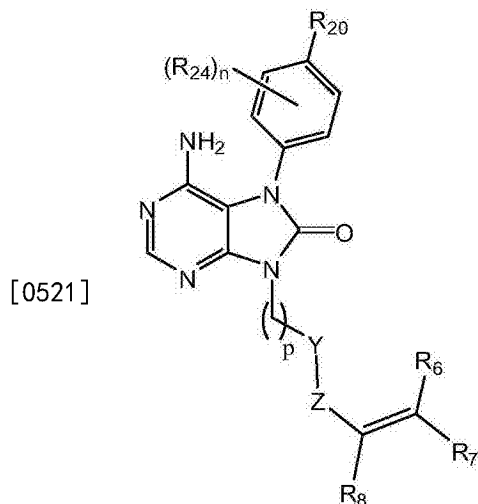
[0517] 在另一个实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为(C₁-C₆二烷

基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0518] 在一些实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷氧基。在一些实施方案中,R₂₄为甲氧基。在一些实施方案中,R₂₄为卤素。在进一步的实施方案中,R₂₄为F。在进一步的实施方案中,R₂₄为Cl。在进一步的实施方案中,R₂₄为Br。

[0519] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIIb)的化合物,其中n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。

[0520] 在进一步的实施方案中是具有式(IIIc)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(IIIc);

[0522] 其中:

[0523] R₂₀为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、取代或未取代的C₁-C₆烷基、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-O-(C₁-C₆烷基)、-O-亚烷基-OR₂₁、-CO₂H、-O-亚烷基-CO₂H、-O-亚烷基-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

[0524] 各个R₂₁独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0525] 各个R₂₂独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0526] 各个R₂₃独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0527] 各个R₂₄各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SR₂₁、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、-S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、-N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、-N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基;

[0528] n为0-4;

[0529] p为0-2;

[0530] Y为选自环烷基和杂环烷基的任选取代的基团；

[0531] Z为C(=O)、OC(=O)、N(R₂₁)C(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x或N(R₂₁)S(=O)_x，其中x为1或2；

[0532] R₆为H或L-J-W；

[0533] R₇和R₈独立地为H或L-J-W；或者R₇和R₈一起形成键；

[0534] L和J各自独立地为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基、-CO-、-O-或-S-；

[0535] W为H、-CN或NR₂₅R₂₆；

[0536] R₂₅和R₂₆各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基；或者R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

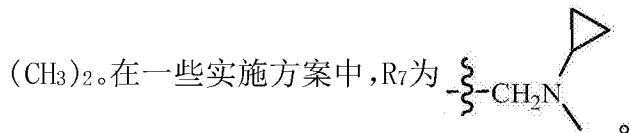
[0537] 在一些实施方案中是式(IIIc)的化合物，其中R₂₀为H、卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、-OH、或取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₂₀为H。在一些实施方案中，R₂₀为-OH。在一些实施方案中，R₂₀为-CN。在一些实施方案中，R₂₀为-CF₃。在一些实施方案中，R₂₀为卤素。在进一步的实施方案中，R₂₀为F。在进一步的实施方案中，R₂₀为Cl。在一些实施方案中，R₂₀为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₂₀为甲基。在一些实施方案中，R₂₀为乙基。在一些实施方案中，R₂₀为异丙基。

[0538] 在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物，其中Z为C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中，Z为C(=O)。在一些实施方案中，Z为NHC(=O)。在一些实施方案中，Z为N(CH₃)C(=O)。在一些实施方案中，Z为S(=O)₂。

[0539] 在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物，其中R₆、R₇和R₈为H。在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物，其中R₇和R₈为H且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中，R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(IIIc)的化合物，其中R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₆为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中，R₆为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₆为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₆为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0540] 在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物，其中R₆和R₈为H且R₇为L-J-W。在进一步的实施方案中，R₇为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在又一实施方案中是式(IIIc)的化合物，其中R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆

烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为取代或未取代的((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₇为-CH₂N



[0541] 在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中R₆和R₈为H;R₇为L-J-W;L为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、或取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基;且J为键、取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在进一步的实施方案中,L为键。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,L为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在又一实施方案中,L为-CH₂-。在进一步的实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的C₃-C₆亚环烷基、取代或未取代的C₁-C₆亚杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂亚芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂亚杂芳基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在进一步的实施方案中,J为-CH₂-。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₁-C₆亚环烷基。在进一步的实施方案中,J为环丙基。在一些实施方案中,J为取代或未取代的C₂-C₇亚杂环烷基。在进一步的实施方案中,J为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中W为H。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中W为-CN。在上述实施方案的另一实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中W为NR₂₅R₂₆。在进一步的实施方案中,R₂₅为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或取代或未取代的C₃-C₆环烷基;且R₂₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₂芳基、或取代或未取代的C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为-CH₃。在一些实施方案中,R₂₅和R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为H且R₂₆为环丁基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丙基。在一些实施方案中,R₂₅为-CH₃且R₂₆为环丁基。在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中R₂₅和R₂₆与它们所连接的氮一起形成杂环烷基环。

[0542] 在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中R₇和R₈一起形成键;且R₆为L-J-W。在进一步的实施方案中,R₆为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷基C₃-C₆环烷基或C₁-C₄烷基(C₂-C₇杂环烷基)。在进一步的实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基或((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的C₁-C₆杂烷基。在一些实施方案中,R₆为(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为取代或未取代的((C₃-C₆环烷基)(C₃-C₆环烷基)

氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₆为((C₁-C₆烷基)(C₃-C₆环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0543] 在另一个实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中Y为任选取代的环烷基。在一些实施方案中,Y为环戊基。在一些实施方案中,Y为环己基。在另一实施方案中,Y为任选取代的

杂环烷基。在进一步的实施方案中,Y选自  ;

其中m为0至3。在另一实施方案中,Y为吡咯烷基。在另一个实施方案中,Y为哌啶基。

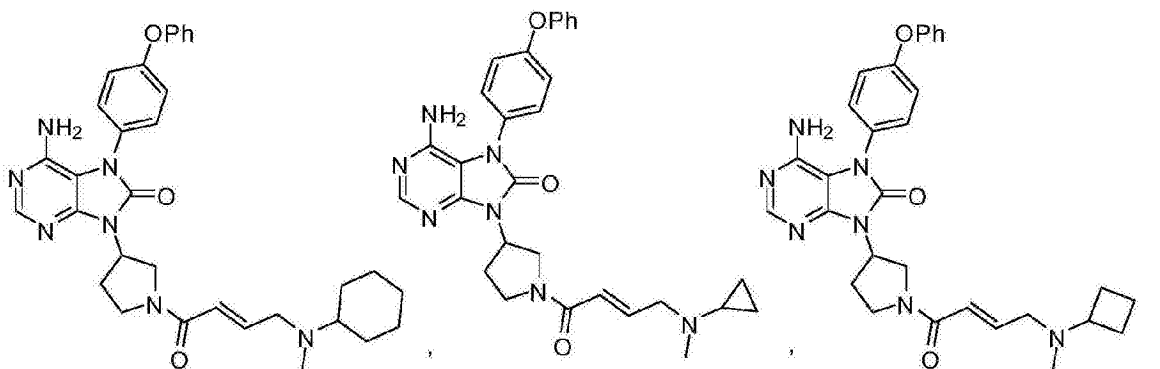
[0544] 在一些实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中R₂₄各自独立地为卤素、-NH₂、-N(CH₃)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中,R₂₄为取代或未取代的烷氧基。在一些实施方案中,R₂₄为甲氧基。在一些实施方案中,R₂₄为卤素。在进一步的实施方案中,R₂₄为F。在进一步的实施方案中,R₂₄为Cl。在又一实施方案中,R₂₄为Br。

[0545] 在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。在上述实施方案的进一步的实施方案中是式(IIIc)的化合物,其中p为0。在一些实施方案中,p为1。在一些实施方案中,p为2。

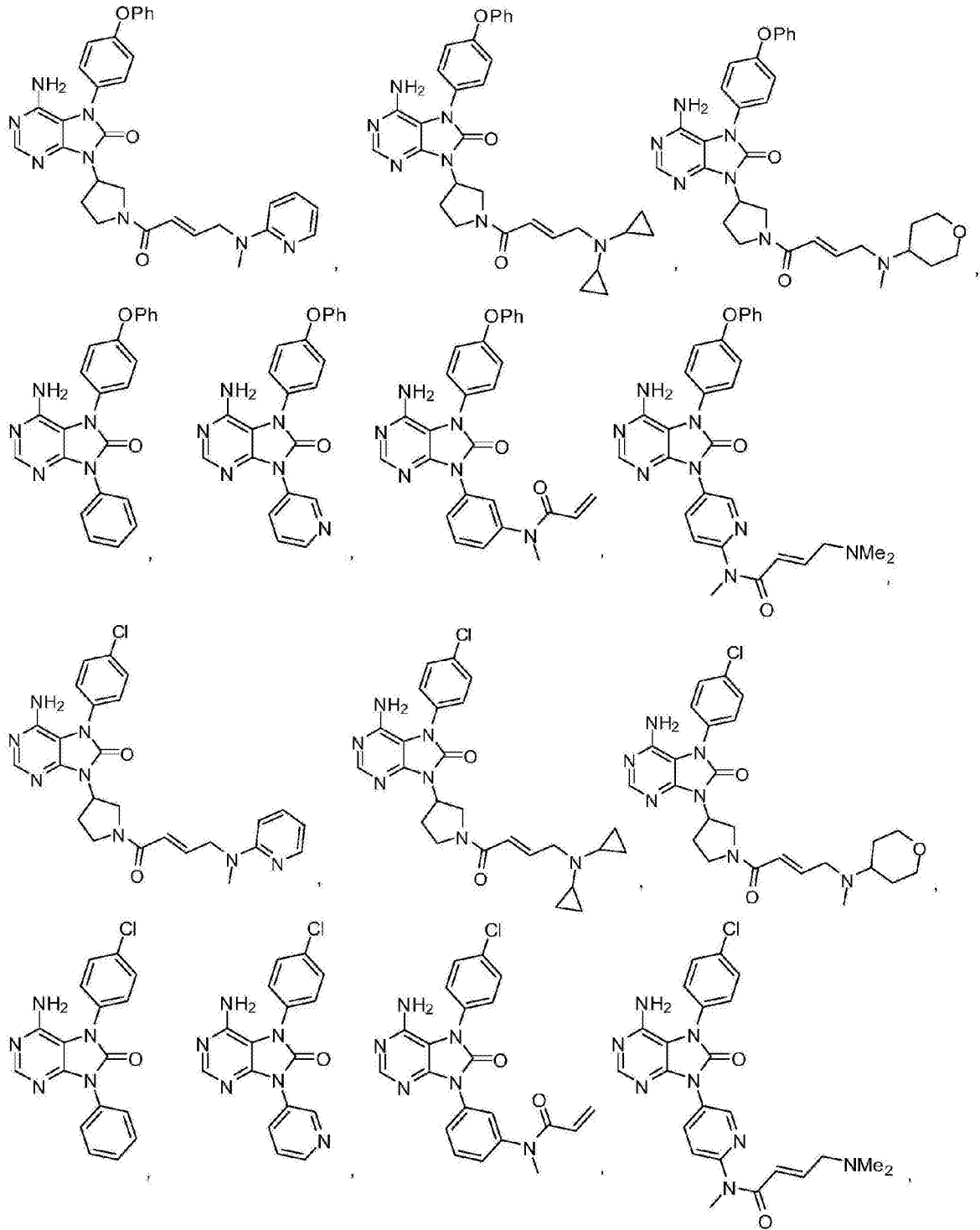
[0546] 本文考虑了以上对于各种变量所述的基团的任意组合。可以理解,本文提供的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域普通技术人员选择,以提供在化学上稳定并且可以通过本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

[0547] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)化合物的进一步的实施方案包括但不限于选自下组的化合物:

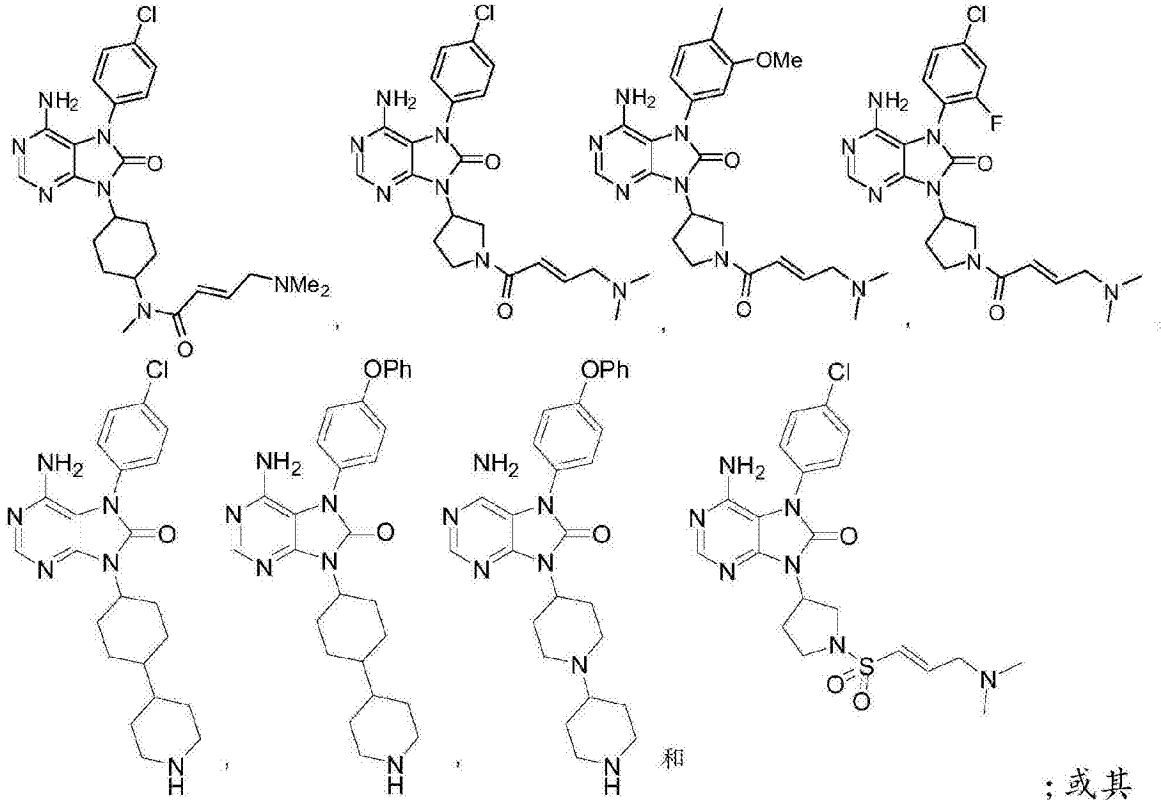
[0548]



[0549]



[0550]

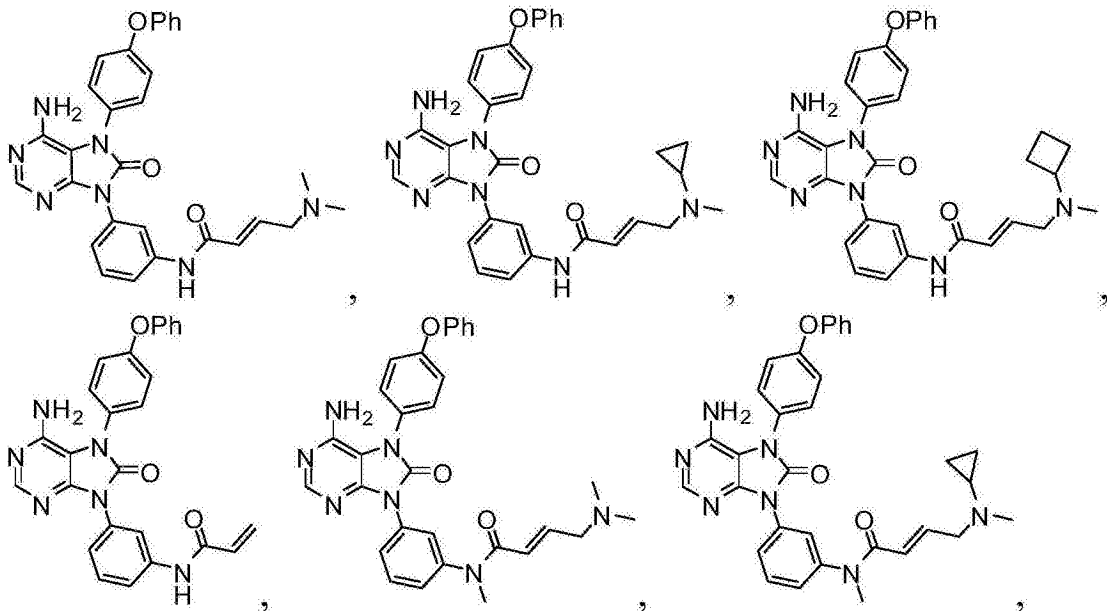


药 学

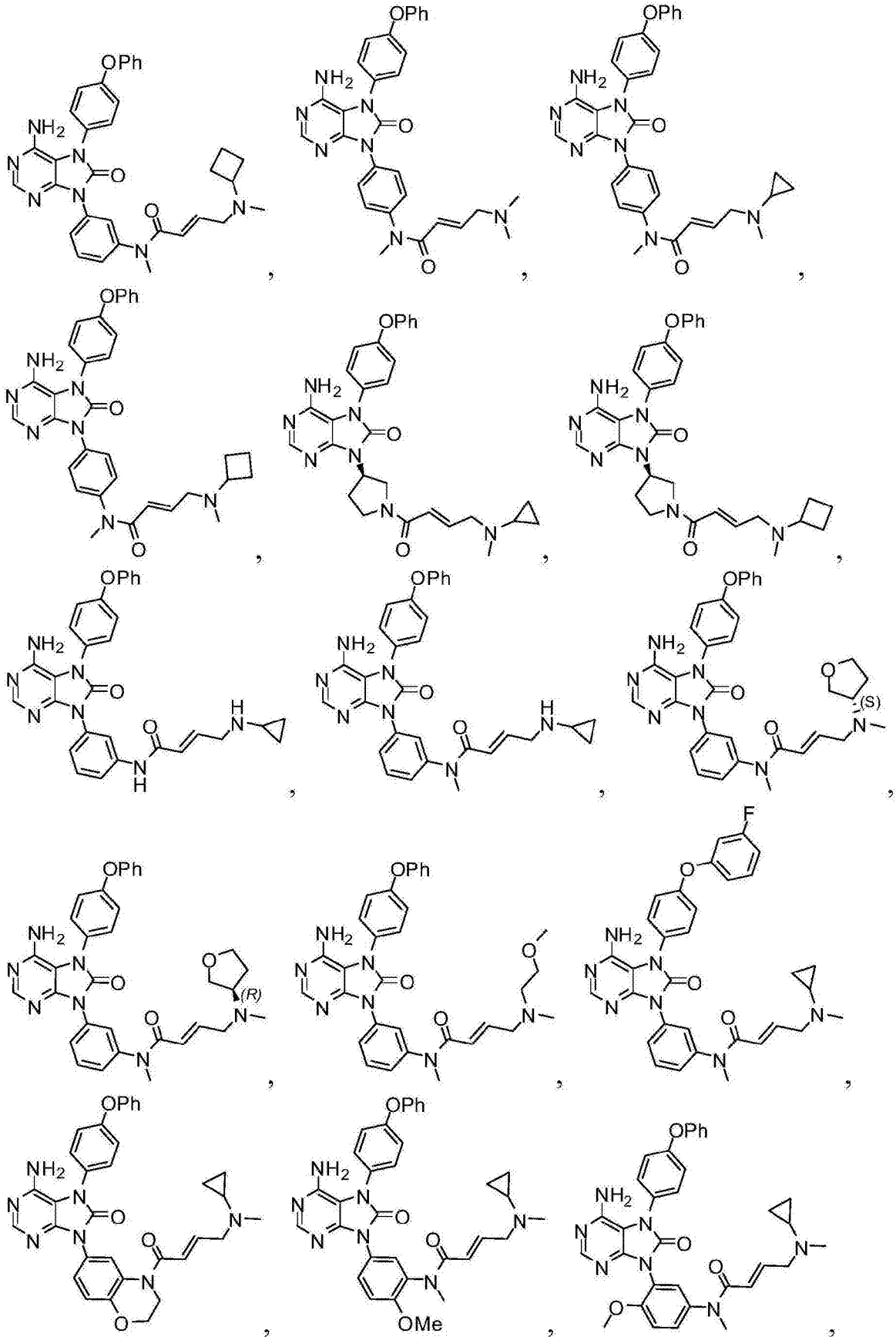
上可接受的盐。

[0551] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)化合物的进一步的实施方案包括但不限于选自下组的化合物:

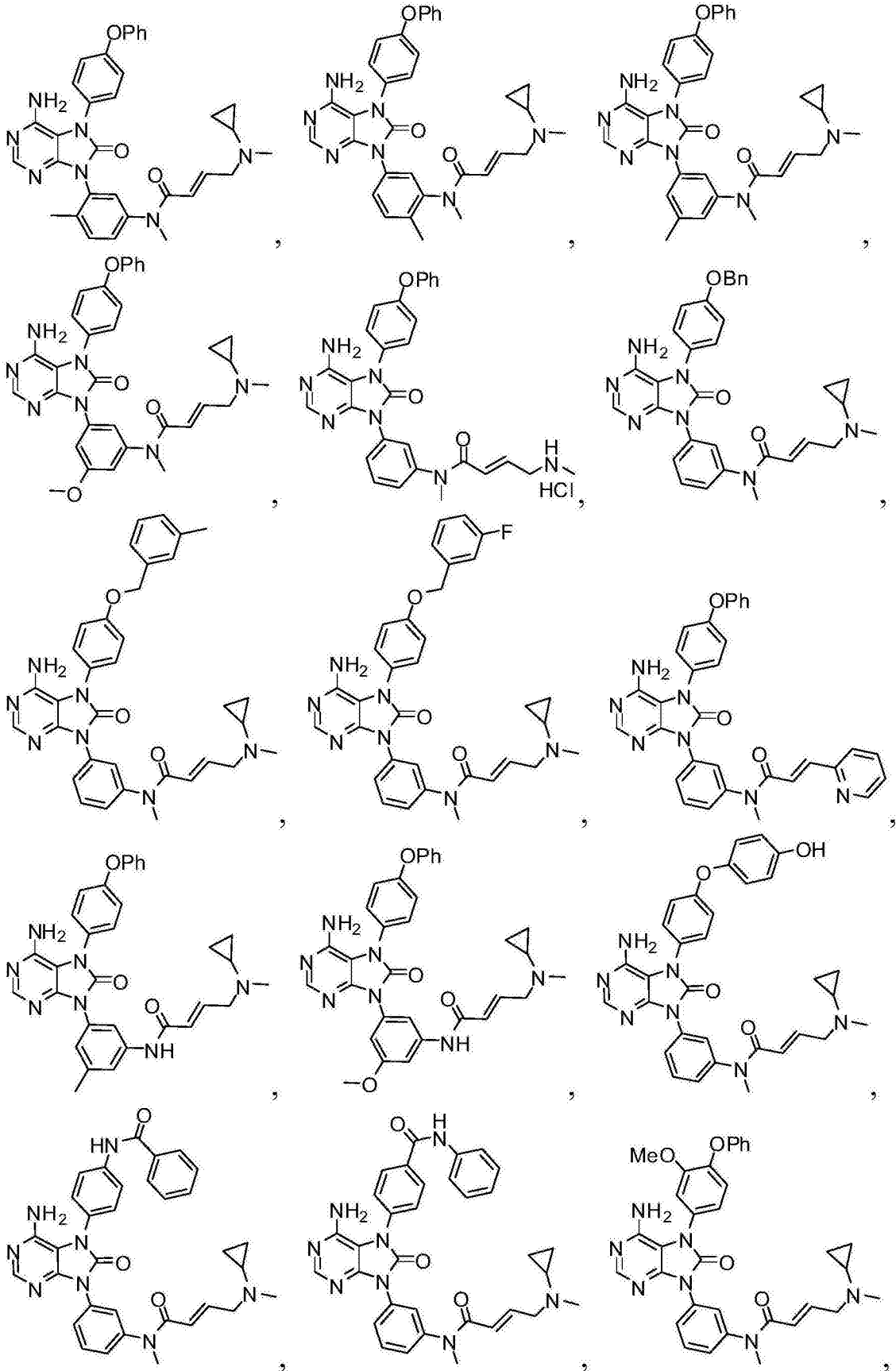
[0552]



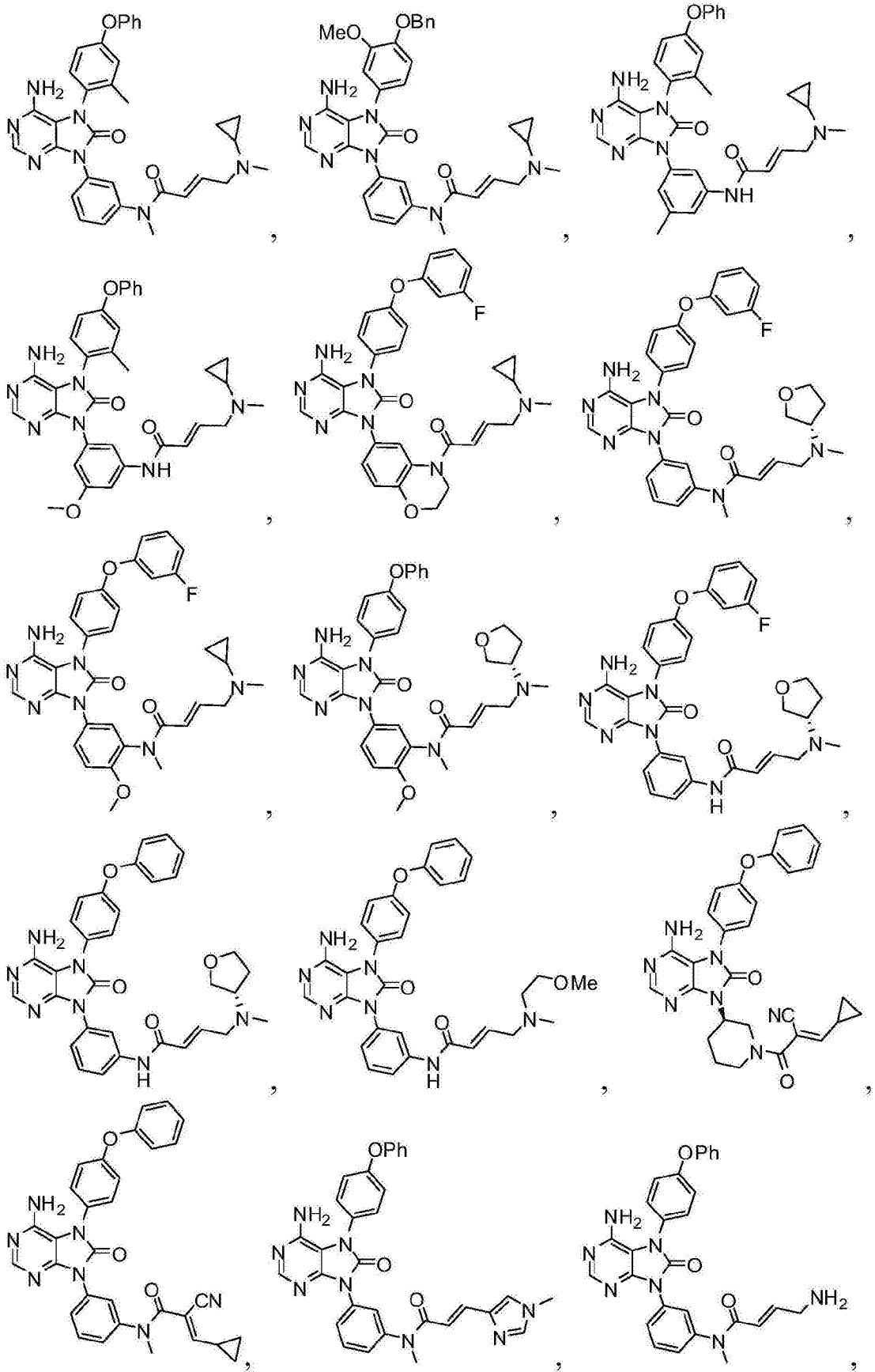
[0553]



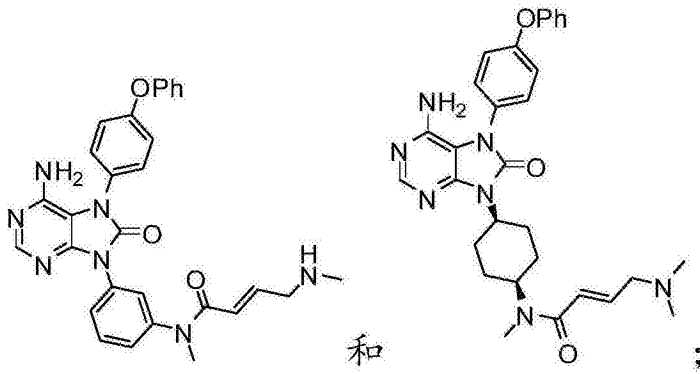
[0554]



[0555]



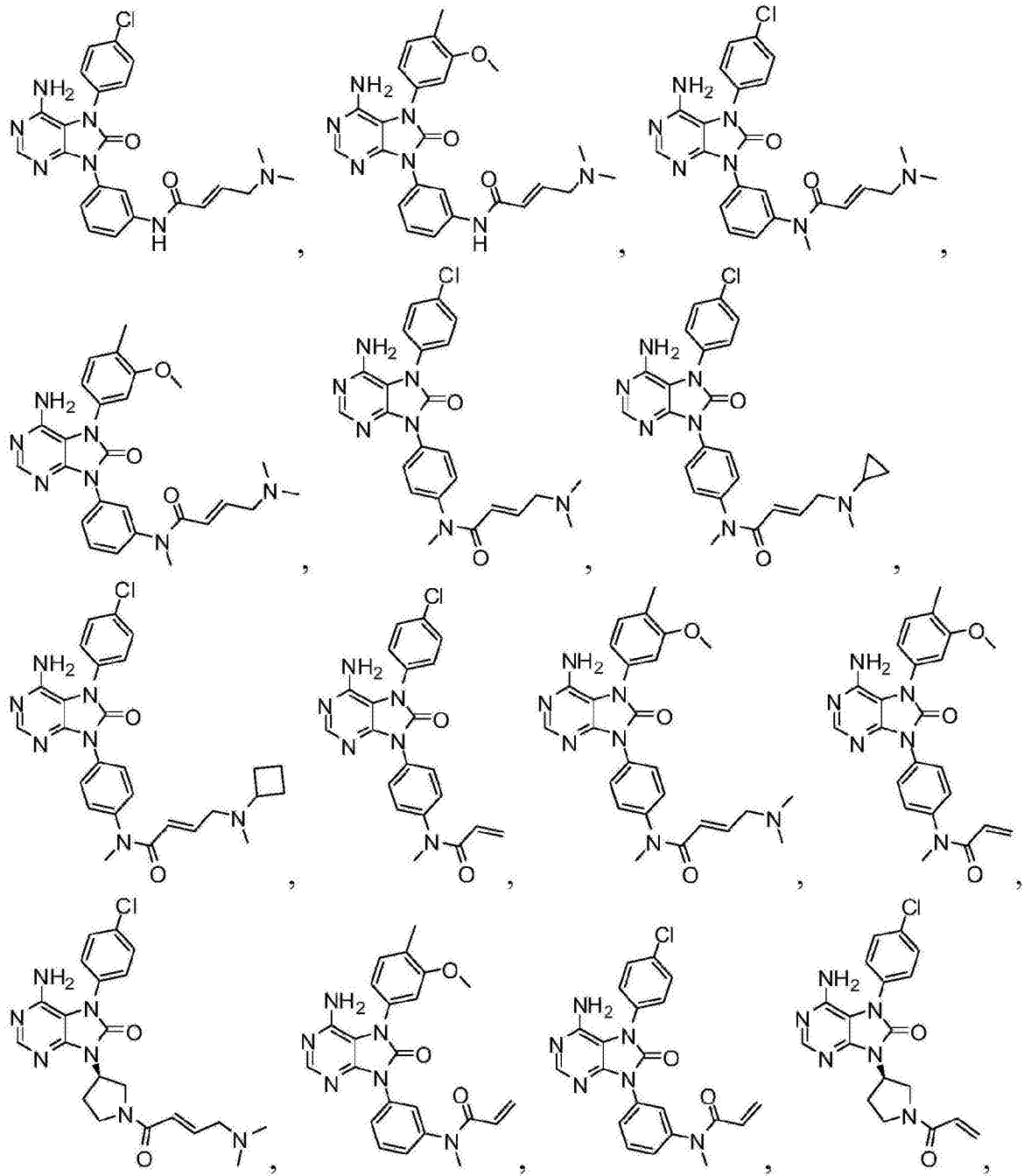
[0556]



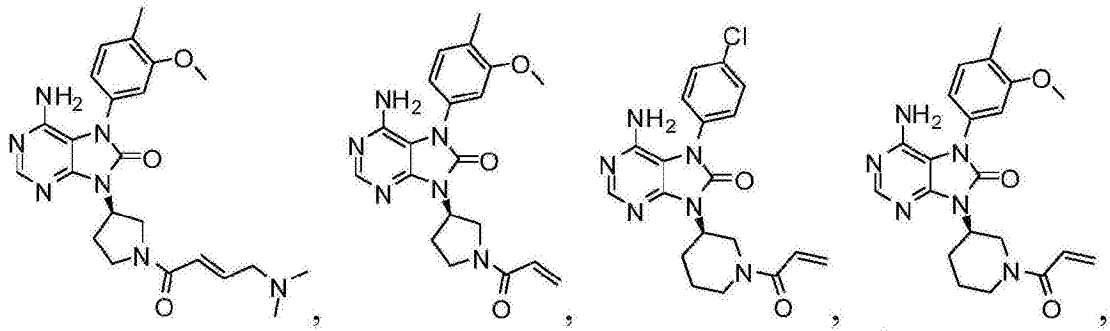
或其药学上可接受的盐。

[0557] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)化合物的进一步的实施方案包括但不限于选自下组的化合物：

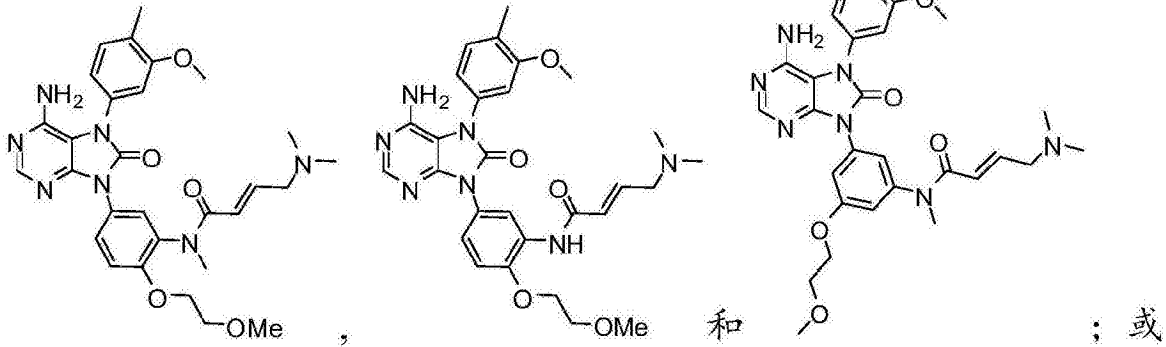
[0558]



[0559]



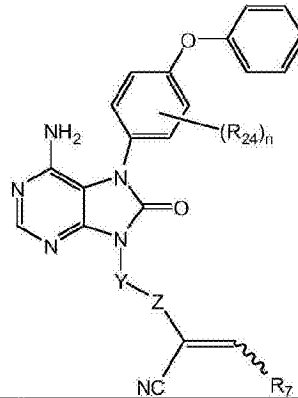
其药



；或

学上可接受的盐。

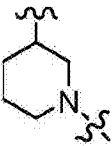
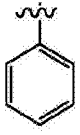
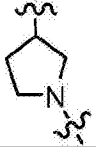
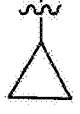
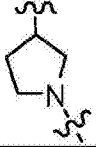
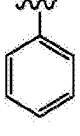

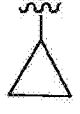
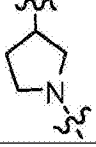

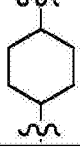
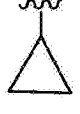
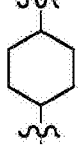
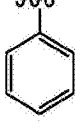
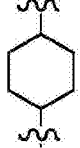
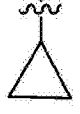
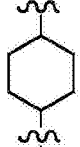
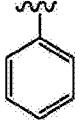
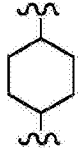
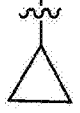
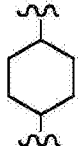
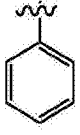
[0560] 式(I)或(II)化合物的进一步的实施方案包括但不限于选自下组的化合物：



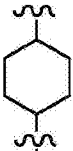

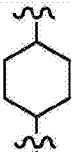
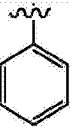
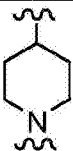

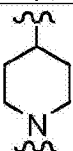
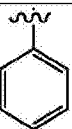
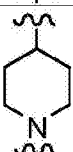

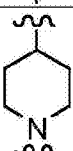
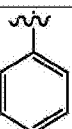
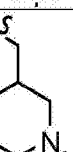
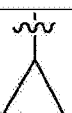
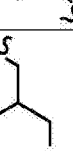
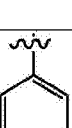
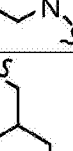
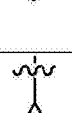

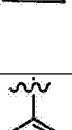
[0561]

Y	Z	R ₇	n	R ₂₄
	-C(=O)		0	-
	-C(=O)		0	-
	-C(=O)		1	3-OCH ₃

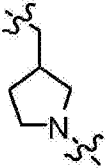
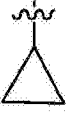
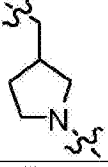
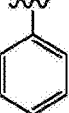
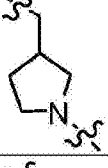
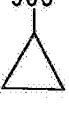
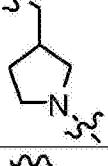

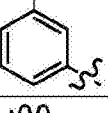
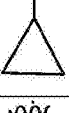
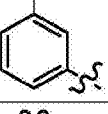

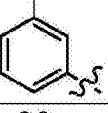
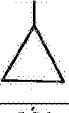
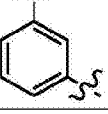

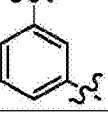

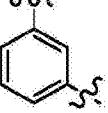
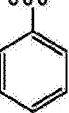
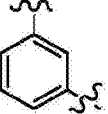
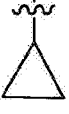
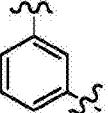
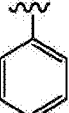
[0562]




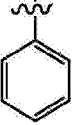

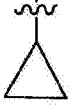

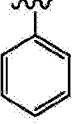
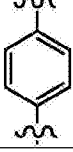
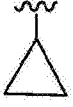
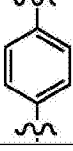
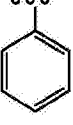

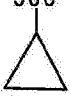
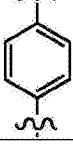

	-C(=O)		1	3-OCH ₃
	-C(=O)		0	-
	-C(=O)		0	-
	-C(=O)		1	3-OCH ₃
	-C(=O)		1	3-OCH ₃
	-N(H)C(=O)		0	-
	-N(H)C(=O)		0	-
	-N(H)C(=O)		1	3-OCH ₃
	-N(H)C(=O)		1	3-OCH ₃
	-N(CH ₃)C(=O)		0	-
	-N(CH ₃)C(=O)		0	-

[0563]

	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
	$-\text{C}(=\text{O})$		0	-
	$-\text{C}(=\text{O})$		0	-
	$-\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
	$-\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
	$-\text{C}(=\text{O})$		0	-
	$-\text{C}(=\text{O})$		0	-
	$-\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
	$-\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃

[0564]

	-C(=O)		0	-
	-C(=O)		0	-
	-C(=O)		1	3-OCH ₃
	-C(=O)		1	3-OCH ₃
	-N(H)C(=O)		0	-
	-N(H)C(=O)		0	-
	-N(H)C(=O)		1	3-OCH ₃
	-N(H)C(=O)		1	3-OCH ₃
	-N(CH ₃)C(=O)		0	-
	-N(CH ₃)C(=O)		0	-
	-N(CH ₃)C(=O)		1	3-OCH ₃
	-N(CH ₃)C(=O)		1	3-OCH ₃

		$-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})$		0	-
		$-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})$		0	-
		$-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
		$-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
[0565]		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$		0	-
		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$		0	-
		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃
		$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$		1	3-OCH ₃

[0566] 或其药学上可接受的盐。

[0567] 在整篇说明书中,基团及其取代基可由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0568] 在一些实施方案中,式(I)和(III)的化合物可逆地抑制Btk,并且在其它实施方案中用来治疗患有布鲁顿酪氨酸激酶依赖的或布鲁顿酪氨酸激酶介导的状况或疾病的患者,该状况或疾病包括但不限于癌症、自身免疫及其它炎性疾病。

[0569] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)的化合物不可逆地抑制Btk,并且在其它实施方案中用来治疗患有布鲁顿酪氨酸激酶依赖的或布鲁顿酪氨酸激酶介导的状况或疾病的患者,该状况或疾病包括但不限于癌症、自身免疫及其它炎性疾病。

[0570] 化合物的制备

[0571] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物可以利用本领域技术人员已知的标准合成反应或利用本领域已知的方法来合成。这些反应可以以线性顺序使用以提供化合物,或者可以用来合成片段,随后通过本领域已知的方法将这些片段连接起来。

[0572] 本文描述了抑制酪氨酸激酶如Btk的活性的化合物,及其制备方法。本文还描述了这样的化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物和药学上可接受的前药。提供了药物组合物,其包含至少一种这样的化合物或这样的化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物或药学上可接受的前药。

[0573] 用于合成本文所述的化合物的起始材料可以合成或者可以从商业来源得到,例如但不限于Aldrich Chemical Co.(Milwaukee,Wisconsin)、Bachem(Torrance,California)或Sigma Chemical Co.(St.Louis,Mo.)。本文所述的化合物和具有不同取代基的其它相关化合物可以使用例如在例如March,ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第四版,(Wiley 1992); Carey和Sundberg,ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第四版,A卷和B卷(Plenum 2000,2001); Green和Wuts,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS第三版,(Wiley 1999); Fieser和Fieser's Reagents for Organic Synthesis,1-17卷(John Wiley and Sons,1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,1-5卷和增补本(Elsevier Science Publishers,1989); Organic Reactions,1-40卷(John Wiley and Sons,1991);和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)(均通过引用整体并入本文)中描述的本领域技术人员已知的技术和材料合成。用于合成本文所述的化合物的其它方法可以在国际专利公开号W001/01982901;Arnold等人,Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters10(2000)2167-2170;Burchat等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters12(2002)1687-1690中找到。用于制备本文公开的化合物的一般方法可衍生自本领域已知的反应,并且为了引入在本文提供的通式中所见的各种部分,这些反应可利用适当的试剂和条件进行修改,这将是本领域技术人员能够认识到的。

[0574] 如果需要的话,反应产物可以使用常规技术来分离和纯化,包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。这样的材料可以使用常规手段来表征,包括物理常数和波谱数据。

[0575] 本文所述的化合物可以被制备为单一异构体或异构体的混合物。

[0576] 化合物的其它形式

[0577] 本文公开的化合物具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的结构。应当理解,当提到本文所述的化合物时,除非另有指明,否则意在包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物,以及落入这些通式范围内的所有具体化合物。

[0578] 本文描述的化合物可具有一个或多个立构中心,而且各个中心可以以R或S构型存在。本文提出的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式,及其适当混合物。如果需要的话,通过本领域已知的方法可以获得立体异构体,例如经手性色谱柱分离立体异构体。

[0579] 基于其理化差异,通过已知的方法,例如通过色谱法和/或分级结晶,可将非对映异构体混合物分离成其单独的非对映异构体。在一个实施方案中,对映异构体可以通过手性色谱柱分离。在其它实施方案中,对映异构体可以如下分离:通过与适当的旋光化合物

(例如醇)反应而将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物,分离非对映异构体,并将单独的非对映异构体转化(例如水解)成相应的纯的对映异构体。所有这样的异构体,包括非对映异构体、对映异构体及其混合物,被认为是本文所述的组合物的一部分。

[0580] 本文所述的方法和制剂包括使用本文所述的化合物的N-氧化物、结晶形式(也称作多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些情况下,化合物可作为互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文提出的化合物的范围内。另外,本文所述的化合物可以以非溶剂化的形式存在,也可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等组成溶剂化物的形式存在。本文提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。

[0581] 通过在0到80°C下,用诸如但不限于硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物等还原剂,在诸如但不限于乙腈、乙醇、二氧杂环己烷水溶液等合适的惰性有机溶剂中处理,可以由式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的N-氧化物制备出未氧化形式的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物。

[0582] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物制备为前药。“前药”是指在体内被转化为母体药物的药剂。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们比母体药物更易于施用。例如,它们可通过口服施用而可生物利用,而母体药物则不能。前药在药物组合物中也可具有比母体药物改善的溶解度。前药的一个非限制性实例是本文所述的化合物,其作为酯(“前药”)施用,以促进跨过其中水溶性对移动性不利的细胞膜的输送,但其随后一旦在水溶性有利的细胞内部则被代谢水解成羧酸(活性实体)。前药的另一实例可以是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸),其中该肽经代谢以显露活性部分。在某些实施方案中,在体内施用前药时,前药经化学转化为生物学上、药学上或治疗上活性形式的化合物。在某些实施方案中,前药通过一个或多个步骤或过程经酶代谢为生物学上、药学上或治疗上活性形式的化合物。为了产生前药,修饰药学活性的化合物,使得在体内施用时将该活性化合物再生。前药可设计成改变药物的代谢稳定性或输送特性、掩饰副作用或毒性、改善药物味道或改变药物的其它特性或性质。凭借对体内药效过程和药物代谢的认识,本领域技术人员一旦知道了药学活性化合物,就可以设计出该化合物的前药。(参见,例如Nogrady(1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392页; Silverman(1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401页, Saulnier等人(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol.4, p.1985)。

[0583] 本文所述的化合物的前药形式(其中该前药在体内代谢产生如本文所阐述的衍生物)包括在权利要求书的范围内。在一些情况下,一些本文描述的化合物可为另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0584] 前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们可比母体药物更易于施用。例如,它们可通过口服施用而可生物利用,而母体药物则不能。前药在药物组合物中也可具有比母体药物改善的溶解度。前药可设计成可逆的药物衍生物,以用作提高药物向位点特异性组织输送的调节剂。在一些实施方案中,前药的设计增加有效水溶性。参见,例如Fedorak等人, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218(1995); McLoed等人, *Gastroenterol*, 106:405-413

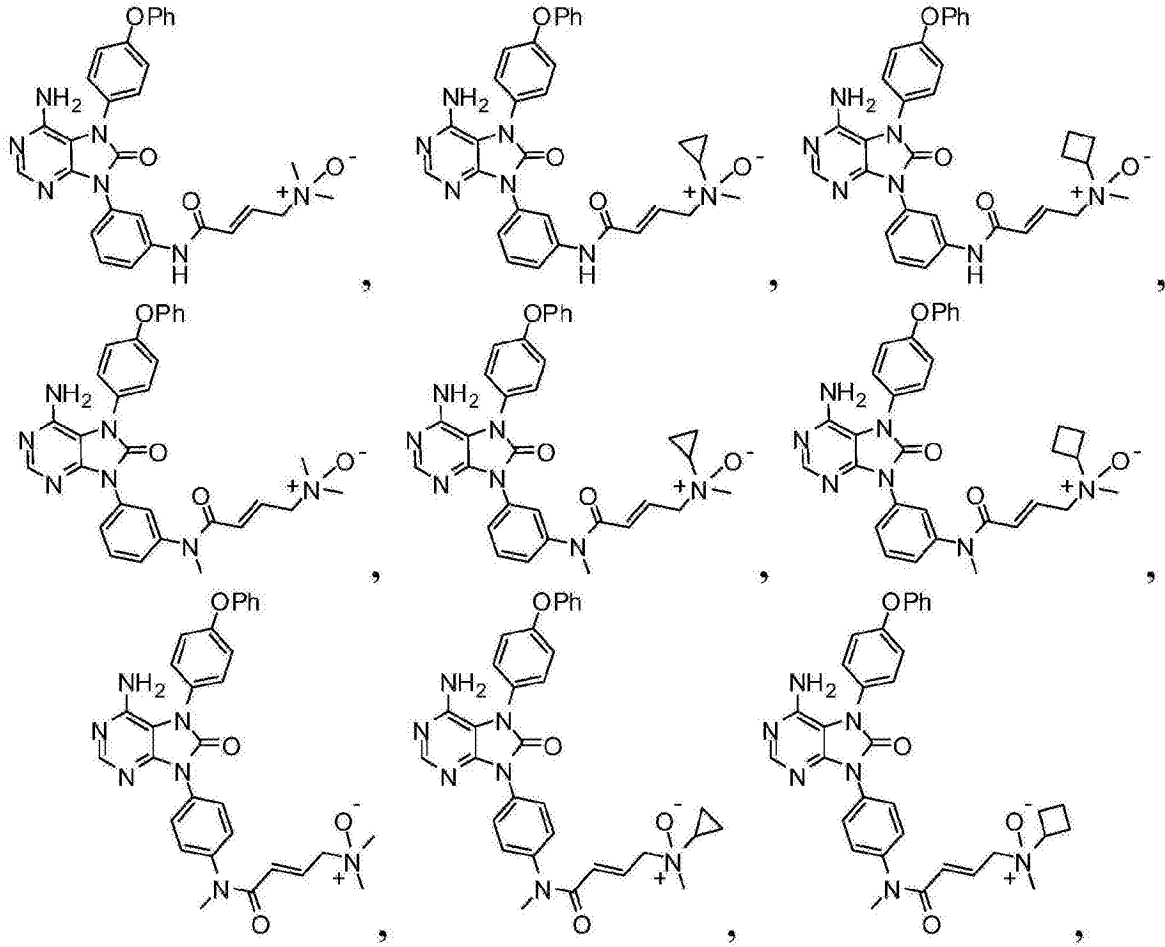
(1994);Hochhaus等人,Biomed.Chrom.,6:283-286(1992);J.Larsen和H.Bundgaard, Int.J.Pharmaceutics,37,87(1987);J.Larsen等人,Int.J.Pharmaceutics,47,103(1988);Sinkula等人,J.Pharm.Sci.,64:181-210(1975);T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,A.C.S.学术讨论会丛刊第14卷;和Edward B.Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,所有文献均全文并入本文中。

[0585] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的芳族环部分上的位点可能易受各种代谢反应的影响,因此在芳族环结构上并入适当的取代基,仅举例来说,如卤素,可以减少、最小化或排除这个代谢途径。

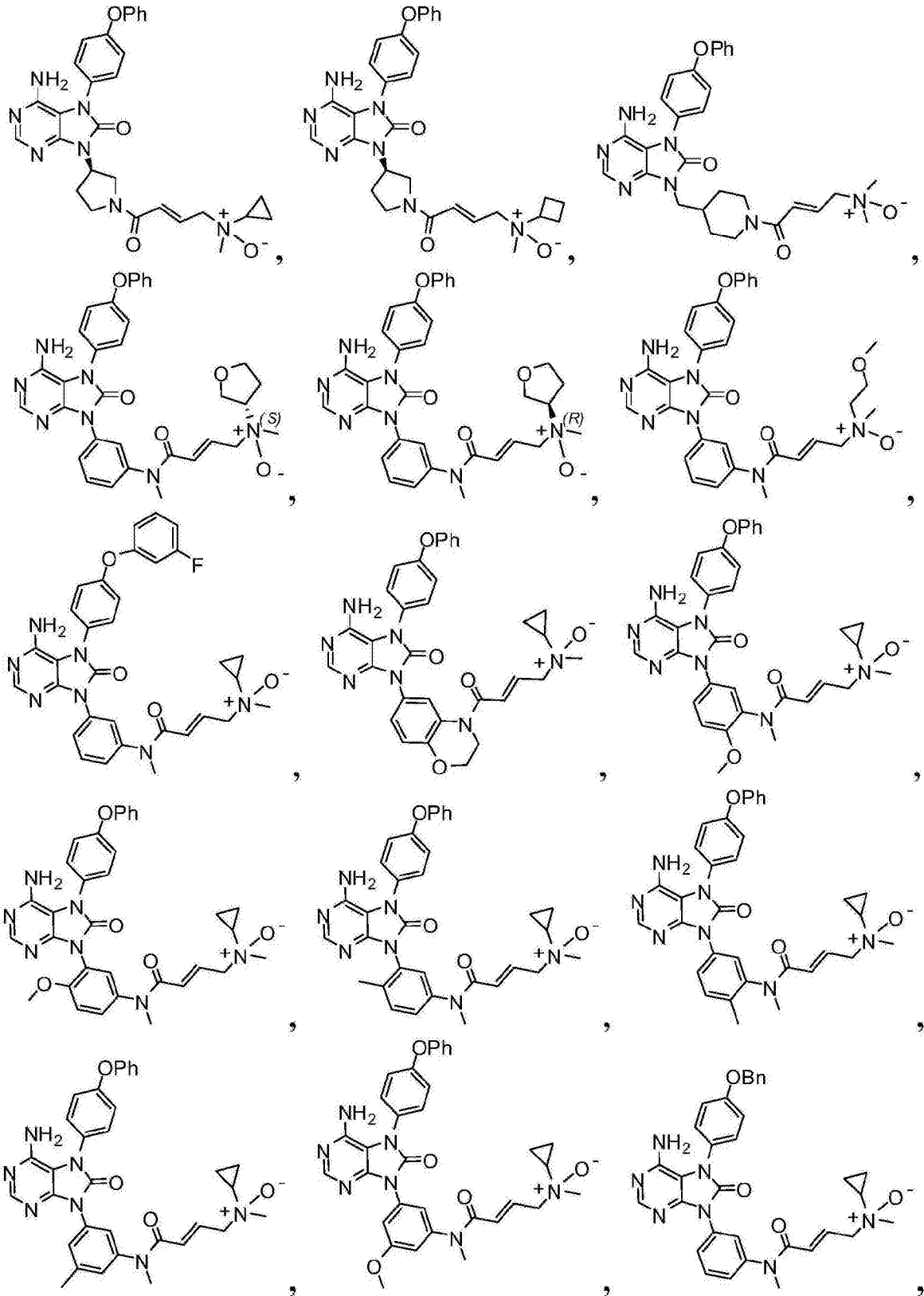
[0586] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物,它们与本文提出的各种通式和结构中列举的化合物除了以下事实外是相同的:一个或多个原子被替换成具有的原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子。可以并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。某些同位素标记的本文所述的化合物,例如并入了放射性同位素例如 ^3H 和 ^{14}C 的化合物,在药物和/或底物组织分布试验中是有用的。此外,用同位素例如氘(即 ^2H)替换,可以提供某些由更高的代谢稳定性带来的治疗优势,例如延长的体内半衰期或减少的剂量需求。

[0587] 在另外的或进一步的实施方案中,本文所述的化合物当施用到有需要的生物体时被代谢,以生成代谢物,该代谢物随后用来产生所需的效果,包括所需的治疗效果。在一些实施方案中,本文所述的化合物的代谢物是N-氧化物。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)和(IIIc)化合物的代谢物包括但不限于选自下组的化合物:

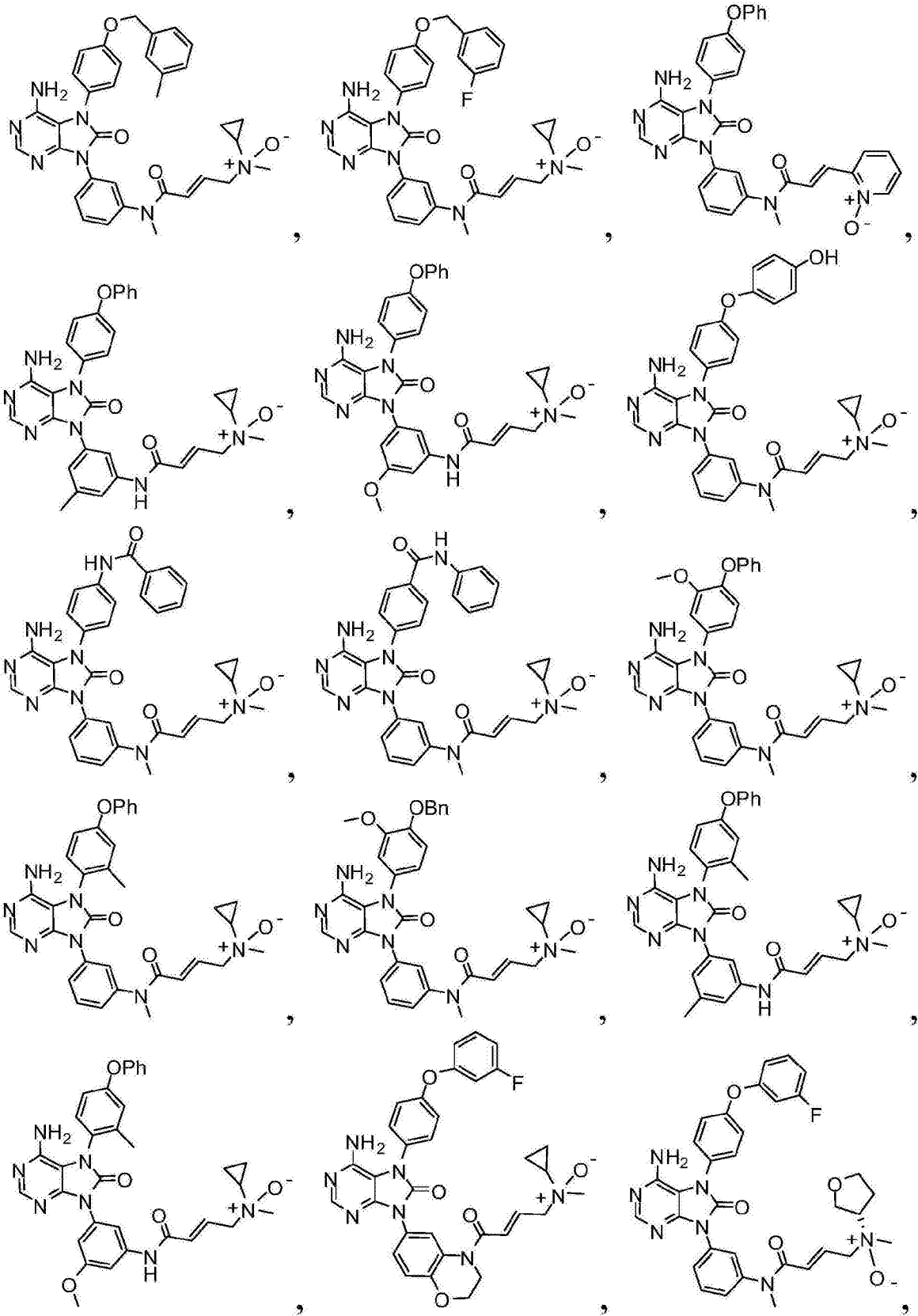
[0588]



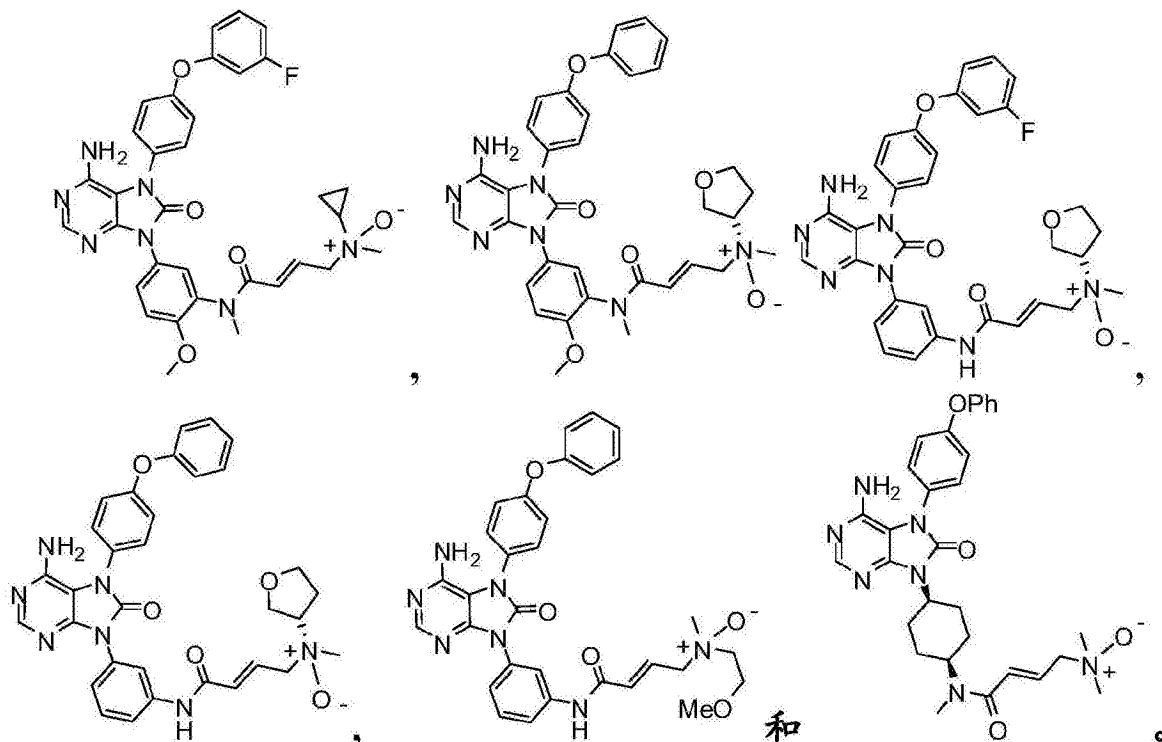
[0589]



[0590]



[0591]



[0592] 本文所述的化合物可形成为和/或用作药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的类型包括但不限于：(1)酸加成盐，它们是通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的酸反应而形成的，所述酸包括：无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等；或有机酸，例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等；(2)当母体化合物中存在的酸性质子被置换成金属离子例如碱金属离子（例如锂、钠、钾）、碱土金属离子（例如镁或钙）或铝离子或与有机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0593] 药学上可接受的盐的对应的抗衡离子可以使用各种方法来分析和鉴别，包括但不限于离子交换色谱法、离子色谱法、毛细管电泳、电感耦合等离子体、原子吸收光谱法、质谱法或其任意组合。

[0594] 盐使用以下技术中的至少一种来回收：过滤、用非溶剂沉淀后过滤、蒸发溶剂或（在水溶液情况下）冻干。

[0595] 应当理解，提及药学上可接受的盐，包括溶剂添加形式或其晶体形式，特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量的或非化学计量的量的溶剂，并且可以在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶化的过程期间形成。当溶剂是水时，形成水合物，或者，当溶剂是醇时，形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可以在本文所述的过程期间方便地制备或形成。另外，本文提供的化合物可以以非溶剂化的以及溶剂化的形式存在。通常，

对于本文提供的化合物和方法而言,溶剂化形式被认为与非溶剂化形式是等价的。

[0596] 应当理解,提及盐,包括溶剂添加形式或其晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量的或非化学计量的量的溶剂,并且通常在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶化的过程期间形成。当溶剂是水时,形成水合物,或者,当溶剂是醇时,形成醇化物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图样、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光电性质、稳定性和溶解度。诸如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素都可能导致单一晶型占优势。

[0597] 本文所述的化合物可以处于各种形式,包括但不限于无定形形式、碾碎形式和纳米微粒形式。另外,本文所述的化合物包括结晶形式,也称作多晶型物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图样、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光电性质、稳定性和溶解度。诸如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素都可能导致单一晶型占优势。

[0598] 药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂化物的筛选和表征可以使用多种技术来完成,包括但不限于热分析、X射线衍射、光谱法、蒸汽吸附和显微术。热分析方法对于热化学降解或热物理过程,包括但不限于多晶转变,并且此类方法用于分析多晶型之间的关系,确定重量损失,以发现玻璃化转变温度,或用于赋形剂相容性研究。此类方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制式差示扫描量热法(MDSC)、热重量分析(TGA)以及热重量和红外分析(TG/IR)。X射线衍射法包括但不限于单晶和粉末衍射仪和同步加速器源。使用的各种光谱技术包括但不限于拉曼、FTIR、UVIS和NMR(液态和固态)。各种显微镜检查技术包括但不限于偏振光显微术、具有能量色散X射线分析(EDX)的扫描电子显微术(SEM)、具有EDX的环境扫描电子显微术(在气体或水蒸汽气氛中)、IR显微术和拉曼显微术。

[0599] 在整篇说明书中,基团及其取代基可由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0600] 药物组合物/制剂

[0601] 药物组合物可以使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式来配制,该载体包括赋形剂和辅料,其有利于将活性化合物加工为可药学使用的制品。合适的制剂取决于选择的给药途径。任何公知的技术、载体和赋形剂可以适当地并且如本领域所理解的那样来使用。本文所述的药物组合物的概述可见于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L. 编, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999), 其通过引用整体并入本文。

[0602] 如本文所用的药物组合物是指本文所述的化合物例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物与其它化学成分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。药物组合物有助于化合物对生物体的施用。在本文提供的治疗方法或用途的实践中,治疗有效量的本文描述的化合物在药物组合物中对患有待治疗的疾病、病症或状况的哺乳动物施用。优选地,该哺乳动物

是人。治疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用化合物的效力和其它因素而变化很大。化合物可以单独使用,或与作为混合物的成分的一种或多种治疗剂联合使用。

[0603] 在某些实施方案中,组合物还可以包含一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸,如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷;和缓冲剂,如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。这类酸、碱和缓冲剂以使组合物的pH维持在可接受的范围内所需的量被包括在其中。

[0604] 在其它实施方案中,组合物还可包含一种或多种盐,其量是使该组合物的摩尔渗透压浓度处于可接受的范围内所需要的量。此类盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0605] 如本文所用的术语“药物组合”意指通过混合或组合超过一种活性成分而得到的产品,并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分例如本文所述的化合物和助剂两者以单一实体或剂量的形式同时向患者施用。术语“非固定组合”意指活性成分例如本文所述的化合物和助剂作为单独的实体同时、并行或相继地向患者施用,没有具体的间隔时间限制,其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0606] 本文所述的药物制剂可通过多种给药途径对受试者施用,该途径包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊部、局部、直肠或经皮给药途径。本文所述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉末、立即释放制剂、控制释放制剂、速熔制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多颗粒制剂和混合的立即释放和控制释放制剂。

[0607] 包含本文所述的化合物的药物组合物可以以常规方式制备,例如,仅举例来说,通过常规的混合、溶解、制粒、包糖衣、研细、乳化、囊封、包封或压制工艺。

[0608] 药物组合物将包含游离酸或游离碱形式或药学上可接受的盐形式的至少一种本文所述的化合物,例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物,作为活性成分。另外,本文所述的方法和药物组合物包括使用这些化合物的具有同类型活性的N-氧化物、晶体形式(也称作多晶型)以及活性代谢物。在一些情况下,化合物可作为互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文提出的化合物的范围内。另外,本文所述的化合物可以以非溶剂化的形式存在,也可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等组成溶剂化物的形式存在。本文提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。

[0609] “消泡剂”减少加工过程中的泡沫形成,这种泡沫形成可以造成水性分散体的凝聚、完成的膜中的气泡或一般受损的加工。示例性的消泡剂包括硅乳化剂或失水山梨糖醇倍半油酸酯(sorbitan sesquoleate)。

[0610] “抗氧化剂”包括例如丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠和生育酚。在某些实施方案中,如需要,抗氧化剂增强化学稳定性。

[0611] 在某些实施方案中,本文提供的组合物还可包含一种或多种防腐剂,以抑制微生物活性。合适的防腐剂包括含汞物质,如硼酸苯汞(merfen)和硫柳汞;稳定的二氧化氯;和

季铵化合物,如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶。

[0612] 本文所述的制剂可受益于抗氧化剂、金属整合剂、含巯基(thiol)化合物和其它普通稳定剂。此类稳定剂的实例包括但不限于:(a)约0.5%至约2%w/v的甘油,(b)约0.1%至约1%w/v的甲硫氨酸,(c)约0.1%至约2%w/v的硫代甘油,(d)约1mM至约10mM EDTA,(e)约0.01%至约2%w/v的抗坏血酸,(f)0.003%至约0.02%w/v的聚山梨酯80,(g)0.001%至约0.05%w/v的聚山梨酯20,(h)精氨酸,(i)肝素,(j)硫酸葡聚糖,(k)环糊精,(l)戊聚糖多硫酸酯和其它类肝素,(m)二价阳离子如镁和锌;或(n)其组合。

[0613] “粘合剂”赋予粘着性质,并且包括例如藻酸及其盐;纤维素衍生物,如羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如**Methocel**[®])、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如**Klucel**[®])、乙基纤维素(例如**Ethocel**[®])和微晶纤维素(例如**Avicel**[®]);微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸;皂土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙酯共聚物;交聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;黄耆胶,糊精,糖,如蔗糖(例如**Dipac**[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇(例如**Xylitab**[®])和乳糖;天然或合成树胶,如阿拉伯树胶、黄耆胶、印度胶、isapol皮的胶浆、聚乙烯吡咯烷酮(例如**Polyvidone**[®]CL、**Kollidon**[®]CL、**Polypladone**[®]XL-10)、落叶松聚阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan)、**Veegum**[®]、聚乙二醇、蜡、藻酸钠等。

[0614] “载体”或“载体材料”包括制药学中任何常用的赋形剂,且应当基于与本文公开的化合物如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物和第二药剂的相容性以及所需剂型的释放谱性质进行选择。示例性的载体材料包括,例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂、稀释剂等。“药学上相容的载体材料”可包括但不限于阿拉伯树胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、丙三醇、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、纤维素和纤维素缀合物、糖、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉等。参见,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,JohnE.,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack PublishingCo.,Easton,Pennsylvania1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams & Wilkins1999)。

[0615] “分散剂”和/或“粘度调节剂”包括通过液体介质或制粒方法或混合方法来控制药物的扩散和均匀性的材料。在一些实施方案中,这些试剂还有助于包衣或可蚀性基质的有效性。示例性扩散辅助剂/分散剂包括例如亲水性聚合物、电解质、吐温[®] 60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称为**Plasdone**[®]),和基于碳水化合物的分散剂,例如羟丙基纤维素(例如HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸镁

铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆(例如 Pluronic F68[®]、F88[®]和F108[®],它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和泊洛沙胺(poloxamines)(例如Tetronic 908[®],也称为泊洛沙胺908[®],其为通过将环氧丙烷和环氧乙烷相继添加到乙二胺上而衍生的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N. J.))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇(例如聚乙二醇可以具有约300至约6000或约3350至约4000或约7000至约5400的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、藻酸钠、树胶如黄蓍胶和阿拉伯树胶、瓜尔豆胶、黄原胶类(包括黄原胶)、糖、纤维素制品如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚山梨醇酯-80、藻酸钠、聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮、卡波姆、聚乙烯醇(PVA)、藻酸盐、壳聚糖及其组合。增塑剂如纤维素或三乙基纤维素也可以用作分散剂。在脂质体分散体和自乳化分散体中特别有用的分散剂是二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自蛋类的天然磷脂酰胆碱、来自蛋类的天然磷脂酰甘油、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0616] 一种或多种蚀解促进剂与一种或多种扩散辅助剂的组合也可以用于本组合物中。

[0617] 术语“稀释剂”是指在递送之前用于稀释感兴趣的化合物的化学化合物。稀释剂也可以用来稳定化合物,因为他们可以提供更稳定的环境。在本领域中溶解于缓冲溶液(其还可以提供pH控制或维持)的盐类用作稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲溶液。在某些实施方案中,稀释剂增加组合物的体积,以便于压制或产生对于用于胶囊充填的均质共混物而言足够的体积。此类化合物包括例如乳糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素如 Avicel[®];磷酸氢钙、磷酸二钙二水合物;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥的乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖如 Di-Pac[®] (Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、基于蔗糖的稀释剂、糖粉;磷酸二氢钙一水合物、硫酸钙二水合物;乳酸钙三水合物、葡萄糖结合剂(dextrates);水解的谷物固形物、直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、皂土等。

[0618] 术语“崩解”包括当剂型与胃肠液接触时的溶解以及分散。“崩解剂”有助于物质的分解或崩解。崩解剂的实例包括淀粉,例如天然淀粉,如玉米淀粉或土豆淀粉、预胶化淀粉如National1551或 Amijel[®]或羧基乙酸淀粉钠如 Promogel[®]或 Explotab[®],纤维素如木制品、甲基结晶纤维素例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、MingTia[®]和Solka-Floc[®]、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素,交联淀粉如羧基乙酸淀粉钠,交联聚合物如交联聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮,藻酸盐如藻酸或藻酸的盐如藻酸钠,粘土如 Veegum[®] HV(硅酸镁铝),胶如琼脂、瓜尔豆胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶,羧基乙酸淀粉钠,皂土,天然海绵,表面活性剂,树脂如阳离子交换树脂,柑橘渣,十二烷基硫酸钠,十二烷基硫酸钠与淀粉的组合,等等。

[0619] “药物吸收”或“吸收”一般是指药物从药物施用部位通过屏障移动到血管或作用部位内的过程,例如药物从胃肠道移动到门静脉或淋巴系统。

[0620] “肠溶衣”是一种物质,其在胃中基本上保持完整但在小肠或结肠中溶解并释放出药物。一般来说,肠溶衣包含聚合材料,该材料在胃的低pH环境中阻止释放但在较高的pH下(一般为6至7的pH值)离子化,而因此充分地溶解在小肠或结肠中以释放出其中的活性剂。

[0621] “蚀解促进剂”包括控制特定物质在胃肠液中的蚀解的材料。蚀解促进剂一般为本领域技术人员所知。示例性的蚀解促进剂包括例如亲水性聚合物、电解质、蛋白质、肽和氨基酸。

[0622] “填充剂”包括诸如乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等化合物。

[0623] 适用于本文所述制剂的“调味剂”和/或“甜味剂”包括例如阿拉伯树胶糖浆、安赛蜜K、阿力甜、大茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣酒(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜蜜素、cylamate、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、水果潘趣酒(fruit punch)、姜、甘草亭酸盐、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵盐(MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露醇、枫树、药蜀葵(marshmallow)、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙子、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊糖、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、安赛蜜钾、甘露醇、talin、sylitol、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任何组合,例如大茴香-薄荷醇、樱桃-大茴香、肉桂-橙子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙子-奶油、香草-薄荷,及其混合物。

[0624] “润滑剂”和“助流剂”是可阻止、减少或抑制物质的粘附或摩擦的化合物。示例性的润滑剂包括例如硬脂酸,氢氧化钙,滑石,硬脂酰富马酸钠,碳氢化合物如矿物油,或氢化植物油如氢化大豆油(Sterotex[®]),高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐,硬脂酸,硬脂酸钠,甘油,滑石,蜡、Stearowet[®],硼酸,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠,亮氨酸,聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇如Carbowax[™],油酸钠,苯甲酸钠,山萘酸甘油酯,聚乙二醇,十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠,胶态二氧化硅如Sylloid[™]、Cab-O-Sil[®],淀粉如玉米淀粉,硅油,表面活性剂,等等。

[0625] “可测量的血清浓度”或“可测量的血浆浓度”描述血清或血浆浓度,通常以施用后吸收到血流中的每ml、dl或l血清中的mg、 μ g或ng治疗剂来测量。如本文所用的可测量的血浆浓度一般以ng/ml或 μ g/ml来测量。

[0626] “药效学”是指决定相对于作用部位的药物浓度所观察到的生物响应的因素。

[0627] “药代动力学”是指决定在作用部位达到和保持适当药物浓度的因素。

[0628] “增塑剂”是用来软化微胶囊化材料或薄膜包衣以使它们较不易碎的化合物。合适的增塑剂包括例如聚乙二醇如PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350和PEG800、硬脂

酸、丙二醇、油酸、三乙基纤维素和三醋精。在一些实施方案中,增塑剂还可以起分散剂或湿润剂的作用。

[0629] “增溶剂”包括诸如三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、维生素E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆盐、聚乙二醇200-600、糖原质、还氧二元醇(transcutol)、丙二醇和二甲基异山梨醇酯等化合物。

[0630] “稳定剂”包括诸如任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂等化合物。

[0631] 如本文所用的“稳态”是当在一个给药间隔内药物施用量等于药物排除量时,导致平稳的或恒定的血浆药物暴露。

[0632] “悬浮剂”包括如下的化合物,如聚乙烯吡咯烷酮例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S630),聚乙二醇(例如聚乙二醇可以具有约300至约6000或约3350至约4000或约7000至约5400的分子量),羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯,聚山梨醇酯-80,羟乙基纤维素,藻酸钠,树胶例如黄蓍胶和阿拉伯树胶,瓜尔豆胶,黄原胶类(包括黄原胶),糖,纤维素制品例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素,聚山梨醇酯-80,藻酸钠,聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯,聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯,聚维酮等。

[0633] “表面活性剂”包括如下的化合物,如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、吐温60或80、三醋精、维生素E TPGS、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomers)、胆盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物例如Pluronic[®](BASF)等。一些其它的表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。在一些实施方案中,可包含表面活性剂来增强物理稳定性或用于其它目的。

[0634] “粘度增强剂”包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、阿拉伯树胶、壳聚糖及其组合。

[0635] “湿润剂”包括诸如油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、吐温80、维生素E TPGS、铵盐等化合物。

[0636] 剂型

[0637] 本文所述的组合物可以经由任何常规手段配制以供施用于受试者,包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下或肌肉内)、颊部、鼻内、直肠或透皮施用途径。如本文所用的术语“受试者”用于指动物,优选哺乳动物,包括人或非人动物。术语患者和受试者可交换使用。

[0638] 此外,本文所述的包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的药物组合物可以配制为任意合适的剂型,包括但不限于水性口服分散体、液体、凝胶、糖浆、酞剂、浆剂、悬浮液等(以供待治疗的患者口服摄入),固体口服剂型、气雾剂、控制释放制剂、速熔制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖

锭剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多颗粒制剂和混合的立即释放和控制释放制剂。

[0639] 供口服使用的药物制剂可以如下获得：将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的化合物混合，任选地研磨得到的混合物，并在加入合适的辅料后(如果需要的话)加工颗粒混合物，以获得片剂或糖锭芯。合适的赋形剂包括例如填充剂，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；纤维素制品，例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；或其它，例如：聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要的话，可以加入崩解剂，例如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或者藻酸或其盐例如藻酸钠。

[0640] 糖锭芯具有合适的包衣。为了这一目的，可使用浓缩的糖溶液，其可任选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液，以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或色素可以加入到片剂或糖锭包衣中，以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0641] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊，以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。推入配合式胶囊可以包含与诸如乳糖的填充剂、诸如淀粉的粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性化合物可溶解或悬浮在合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外，可加入稳定剂。供口服施用的所有制剂应当处于适合此类施用的剂量。

[0642] 在一些实施方案中，本文公开的固体剂型可处于片剂(包括混悬片剂、速熔片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或小胶囊)、丸剂、粉末(包括无菌包装的粉末、可分配的粉末或泡腾粉末)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊，例如用动物来源的明胶或植物来源的HPMC制成的胶囊，或“撒布胶囊”)、固体分散体、固溶体、生物蚀解剂型、控制释放制剂、脉冲式释放剂型、多颗粒剂型、丹剂、颗粒或气雾剂的形式。在其它实施方案中，药物制剂处于粉末形式。在另外其它的实施方案中，药物制剂处于片剂形式，包括但不限于速熔片剂。此外，本文描述的药物制剂可以作为单一胶囊或多胶囊剂型施用。在一些实施方案中，药物制剂以两个或三个或四个胶囊或片剂施用。

[0643] 在一些实施方案中，固体剂型，例如片剂、泡腾片剂和胶囊，通过将式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的颗粒与一种或多种药物赋形剂混合以形成大体积共混组合物来制备。当这些大体积共混组合物被称作均质时，意思是式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的颗粒遍布组合物均匀地分散，使得该组合物可被轻易地细分成等效的单位剂型，例如片剂、丸剂和胶囊。单个单位剂量也可以包含薄膜包衣，该薄膜包衣在口服摄入时或与稀释剂接触时崩解。这些制剂可以通过常规药理学技术制造。

[0644] 常规药理学技术包括例如下列方法之一或其组合：(1)干混，(2)直接压制，(3)碾磨，(4)干法或非水法制粒，(5)湿法制粒，或(6)融合。参见，例如，Lachman等人，The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)。其它方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如沃斯特包衣法)、切向包衣、顶部喷雾、制片、挤出等。

[0645] 本文描述的药物固体剂型可以包含本文描述的化合物和一种或多种药学上可接

受的添加剂,例如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂,或其一种或多种组合。在又一些其它方面,使用标准包衣程序,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些程序,围绕式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的制剂提供薄膜包衣。在一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的一些或全部颗粒被包衣。在另一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的一些或全部颗粒被微胶囊化。在又另一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的颗粒未被微胶囊化也未被包衣。

[0646] 用于本文描述的固体剂型中的合适的载体包括但不限于阿拉伯树胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、丙三醇、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇等。

[0647] 用于本文描述的固体剂型中的合适的填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0648] 为了将式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物从固体剂型基质中尽可能有效地释出,在制剂中常常使用崩解剂,特别是当剂型用粘合剂压制时。当水分被吸收到剂型中时,崩解剂通过膨胀或毛细作用帮助破裂剂型基质。用于本文描述的固体剂型中的合适的崩解剂包括但不限于天然淀粉如玉米淀粉或土豆淀粉,预胶化淀粉如National1551或Amijel[®]或羧基乙酸淀粉钠如Promogel[®]或Explotab[®],纤维素如木制品,甲基结晶纤维素例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和Solka-Floc[®]、甲基纤维素,交联羧甲基纤维素,或交联的纤维素如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素,交联的淀粉如羧基乙酸淀粉钠,交联的聚合物如交联维酮,交联的聚乙烯吡咯烷酮,藻酸盐如藻酸或藻酸的盐如藻酸钠,粘土如Veegum[®] HV(硅酸镁铝),胶如琼脂、瓜尔豆胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶,羧基乙酸淀粉钠,皂土,天然海绵,表面活性剂,树脂如阳离子交换树脂,柑橘渣,十二烷基硫酸钠,十二烷基硫酸钠与淀粉的组合,等等。

[0649] 粘合剂赋予固体口服剂型制剂粘结性:对于粉末填充的胶囊制剂,它们有助于可以被填充到软或硬壳胶囊中的填塞体的形成,而对片剂制剂,它们确保片剂在压制后保持完整,并且在压制或填充步骤前帮助保证共混物的均匀度。在本文描述的固体剂型中适合用作粘合剂的材料包括但不限于羧甲基纤维素,甲基纤维素(例如Methocel[®]),羟丙基甲基纤维素(例如Hypromellose USP Pharmaccoat-603,羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯

(Aqoate HS-LF和HS),羟乙基纤维素,羟丙基纤维素(例如 Klucel[®]),乙基纤维素(例如 Ethocel[®]),和微晶纤维素(例如 Avicel[®]),微晶右旋糖,直链淀粉,硅酸镁铝,多糖酸,皂土,明胶,聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物,交聚维酮,聚维酮,淀粉,预胶化淀粉,黄耆胶,糊精,糖例如蔗糖(例如 Dipac[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇(例如 Xylitab[®])、乳糖,天然或合成的树胶例如阿拉伯树胶、黄耆胶、印度胶、isapol皮的胶浆,淀粉,聚乙烯吡咯烷酮(例如 Povidone[®]CL、Kollidon[®]CL、Polyplasdone[®]XL-10和 Povidone[®]K-12),落叶松阿拉伯半乳聚糖, Veegum[®],聚乙二醇,蜡,藻酸钠,等等。

[0650] 一般而言,在粉末填充的明胶胶囊制剂中使用20-70%的粘合剂水平。无论是直接压制、湿法制粒、碾压还是使用其它赋形剂(例如自身可充当适度的粘合剂的填充剂),片剂制剂中的粘合剂使用水平是变化的。本领域中熟练的配制者可以为制剂确定粘合剂水平,但最高达70%的粘合剂使用水平在片剂制剂中是常见的。

[0651] 用于本文描述的固体剂型中的合适的润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸,氢氧化钙,滑石,玉米淀粉,硬脂酰富马酸钠,碱金属和碱土金属盐例如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐,硬脂酸,硬脂酸钠,硬脂酸镁,硬脂酸锌,蜡, Stearowet[®],硼酸,苯甲酸钠,醋酸钠,氯化钠,亮氨酸,聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇例如Carbowax[™]、PEG4000、PEG5000、PEG6000,丙二醇,油酸钠,山萘酸甘油酯,棕榈酸硬脂酸甘油酯,苯甲酸甘油酯,十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠,等等。

[0652] 用于本文描述的固体剂型中的合适的稀释剂包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多糖(包括葡萄糖结合剂和麦芽糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇和山梨糖醇)、环糊精等。

[0653] 术语“非水溶性稀释剂”代表在药物制剂中典型地使用的化合物,例如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉和微晶纤维素,以及微纤维素(例如,具有约0.45g/cm³的密度,例如 Avicel、粉状纤维素)和滑石。

[0654] 用于本文描述的固体剂型中的合适的湿润剂包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如Polyquat10[®])、油酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS等。

[0655] 用于本文描述的固体剂型中的合适的表面活性剂包括例如十二烷基硫酸钠、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomers)、胆盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物例如Pluronic[®](BASF),等等。

[0656] 用于本文描述的固体剂型中的合适的悬浮剂包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30,聚乙二醇,例如聚乙二醇可具有约300到约6000或约3350到约4000或约7000到约5400的分子量,乙基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S630),羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,聚山梨醇酯-80,羟乙基纤维素,藻酸钠,树胶,例如黄耆胶和阿拉伯树胶,瓜尔豆胶,黄原胶类(包括黄原胶),糖,纤维素制品,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素

钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素,聚山梨醇酯-80,藻酸钠,聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯,聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯,聚维酮等。

[0657] 用于本文描述的固体剂型中的合适的抗氧化剂包括例如丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0658] 应当意识到,在本文描述的固体剂型中使用的添加剂之间存在相当大的重叠。因此,上面列出的添加剂应当仅被认为是示例性的,而非限制本文描述的固体剂型中可以包含的添加剂的类型。本领域技术人员依照所需的特定性质,可以轻易地确定此类添加剂的量。

[0659] 在其它实施方案中,药物制剂的一个或多个层被增塑。说明性地,增塑剂一般是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以添加包衣组合物的约0.01%到约50%重量(w/w)。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸盐和蓖麻油。

[0660] 压制的片剂是通过压制上面描述的制剂的大体积共混物而制备的固体剂型。在各种实施方案中,被设计为在口中溶解的压制片剂将包含一种或多种调味剂。在其它实施方案中,压制片剂将包含围绕最终的压制片剂的薄膜。在一些实施方案中,薄膜包衣可以提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物从制剂中的延迟释放。在其它实施方案中,薄膜包衣有助于患者的依从性(例如Opadry[®]包衣或糖衣)。薄膜包衣,包括Opadry[®],一般为片重的约1%到约3%。在其它实施方案中,压制的片剂包含一种或多种赋形剂。

[0661] 例如通过将上面描述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的制剂的大体积共混物放置到胶囊内部,可以制备胶囊。在一些实施方案中,制剂(非水性悬浮液和溶液)被放置在明胶软胶囊中。在其它实施方案中,制剂被放置在标准明胶胶囊或非明胶胶囊例如包含HPMC的胶囊中。在其它实施方案中,制剂被放置在撒布胶囊中,其中该胶囊可以被整个吞下或者可以在食用前打开该胶囊并将内容物撒布到食物上。在一些实施方案中,将治疗剂量分到多个(例如二、三或四个)胶囊中。在一些实施方案中,制剂的全部剂量以一个胶囊的形式递送。

[0662] 在各种实施方案中,将式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的颗粒和一种或多种赋形剂干混并压制成块,例如片剂,其具有的硬度足以提供在口服施用后少于约30分钟、少于约35分钟、少于约40分钟、少于约45分钟、少于约50分钟、少于约55分钟或少于约60分钟内基本崩解从而将制剂释放到胃肠液中的药物组合物。

[0663] 在另一方面,剂型可以包括微胶囊化的制剂。在一些实施方案中,微胶囊化材料中存在一种或多种其它相容的材料。示例性的材料包括但不限于pH调节剂、蚀解促进剂、消泡剂、抗氧化剂、调味剂和载体材料如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0664] 对本文描述微胶囊化有用的材料包括与式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物相容的材料,其足以隔离式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物和其它不相容

的赋形剂。与式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物相容的材料是在体内延迟式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的释放的那些材料。

[0665] 对延迟包含本文描述的化合物的制剂的释放有用的示例性微胶囊化材料包括但不限于:羟丙基纤维素醚(HPC)如 **Klucel**[®]或Nisso HPC,低取代的羟丙基纤维素醚(L-HPC),羟丙基甲基纤维素醚(HPMC)例如Seppifilm-LC、**Pharmacoat**[®]、Metolose SR、**Methocel**[®]-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824和Benecel MP843,甲基纤维素聚合物例如 **Methocel**[®]-A,羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯Acoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)和 **Metolose**[®],乙基纤维素(EC)及其混合物例如E461、**Ethocel**[®]、**Aqualon**[®]-EC、**Surelease**[®],聚乙烯醇(PVA)例如Opadry AMB,羟乙基纤维素例如**Natrosol**[®],羧甲基纤维素(CMC)和羧甲基纤维素的盐例如 **Aqualon**[®]-CMC,聚乙烯醇和聚乙二醇的共聚物例如 **Kollicoat IR**[®],甘油单酯(Myverol),甘油三酯(KLX),聚乙二醇,改性食物淀粉,丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物例如 **Eudragit**[®] EP0、**Eudragit**[®] L30D-55、**Eudragit**[®] FS30D、**Eudragit**[®] L100-55、**Eudragit**[®] L100、**Eudragit**[®] S100、**Eudragit**[®] RD100、**Eudragit**[®] E100、**Eudragit**[®] L12.5、**Eudragit**[®] S12.5、**Eudragit**[®] NE30D和 **Eudragit**[®] NE40D,纤维素醋酸酯邻苯二甲酸酯,sepiflms例如HPMC和硬脂酸的混合物,环糊精,以及这些材料的混合物。

[0666] 在又一些其它的实施方案中,增塑剂,例如聚乙二醇如PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350和PEG800,硬脂酸,丙二醇,油酸和三醋精被并入到微胶囊化材料中。在其它实施方案中,对延迟药物组合物的释放有用的微胶囊化材料来自USP或国家处方集(NF)。在又一些其它的实施方案中,微胶囊化材料是Klucel。在又一些其它的实施方案中,微胶囊化材料是羟丙基甲基纤维素(methocel)。

[0667] 微胶囊化的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物可以通过本领域普通技术人员已知的方法配制。此类已知方法包括例如喷雾干燥法、旋转盘-溶剂法、热熔法、喷雾冷却法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、液-气或固-气界面聚合、压力挤出或喷雾溶剂萃取浴。除了这些方法以外,还可以使用数种化学技术,例如复合凝聚、溶剂蒸发、聚合物-聚合物不相容性、液体介质中的界面聚合、原位聚合、液中干燥和在液体介质中的去溶剂化。此外,也可以使用其它方法,例如碾压、挤出/滚圆、凝聚或纳米颗粒包衣。

[0668] 在一个实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的颗粒在被配制以上形式之一之前被微胶囊化。在又一个实施方案中,一些或大多数颗粒在进一步配制之前通过使用标准包衣程序进行包衣,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些程序。

[0669] 在其它实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的固体剂量制剂被增塑(包衣)了一层或多层。说明性地,增塑剂一般是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以添加包衣组合物的约0.01%到约50%重

量(w/w)。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸盐和蓖麻油。

[0670] 在其它实施方案中,包括本文描述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的制剂的粉末可以被配制为包含一种或多种药物赋形剂和调味剂。这样的粉末可以通过例如将制剂和任选的药物赋形剂混合形成大体积共混组合物来制备。另外的实施方案还包括悬浮剂和/或湿润剂。这一大体积共混物被均匀细分成单位剂量包装或多剂量包装单位。

[0671] 在又一些其它的实施方案中,泡腾粉末也依照本公开内容制备。已经使用泡腾盐来将药物分散在水中供口服施用。泡腾盐是在干混合物中包含药剂的颗粒或粗粉,通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当本文描述的组合物的盐加入到水中时,酸和碱反应释放出二氧化碳气体,从而导致了“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠的混合物、柠檬酸和/或酒石酸。任何导致二氧化碳释放的酸碱组合都可以用于代替碳酸氢钠与柠檬酸和酒石酸的组合,只要这些成分适合药用,并且得到约6.0或更高的pH。

[0672] 在其它实施方案中,本文描述的制剂是固体分散体。生产此类固体分散体的方法是本领域已知的,包括但不限于例如美国专利号4,343,789、5,340,591、5,456,923、5,700,485、5,723,269和美国公开申请2004/0013734,其各自特此通过引用并入。在又一些其它的实施方案中,本文描述的制剂是固溶体。固溶体同时并入了物质与活性剂和其它赋形剂,使得加热混合物导致药物溶解,然后冷却得到的组合物,以提供固体共混物,其可以被进一步配制或直接加入到胶囊中或压制成片剂。生产此类固溶体的方法是本领域已知的,包括但不限于例如美国专利号4,151,273、5,281,420和6,083,518,其各自特此通过引用并入。

[0673] 包括本文描述的制剂(其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物)的药物固体口服剂型可以进一步配制,以提供该化合物的控制释放。控制释放是指式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物在延长的时间段内从其并入的剂型中按照所需模式(profile)释放。控制释放模式包括例如持续释放、延长释放、脉冲释放和延迟释放模式。相对于立即释放组合物,控制释放组合物允许药剂在延长的时间段内按照预定模式对受试者递送。这样的释放速率可以在延长的时间段提供药剂的治疗有效水平,从而与常规的快速释放剂型相比,在提供更长的药理反应时期的同时使副作用最小化。这样的更长的反应时期提供了相应的短效立即释放制剂无法达到的许多固有益处。

[0674] 在一些实施方案中,本文描述的固体剂型可以被配制为肠溶衣延迟释放口服剂型,即,如本文描述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶衣影响在胃肠道的小肠中的释放。肠溶衣剂型可以是压制或模制或挤出的片剂/模(包衣或未包衣的),包含活性成分和/或其它组合物成分的颗粒、粉末、小丸、珠或颗粒,它们自身是包衣或未包衣的。肠溶衣口服剂型还可以是胶囊(包衣或未包衣的),包含固体载体或组合物的小丸、珠或颗粒,它们自身是包衣或未包衣的。

[0675] 本文所用的术语“延迟释放”是指这样的递送,其使得释放可以在肠道中的一些通常可预测的位置完成,该位置比如果无延迟释放改变时释放会完成的位置更居于远端。在

一些实施方案中,延迟释放的方法是包衣。任何包衣应当以足够的厚度应用,使得整个包衣不在pH低于约5的胃肠液中溶解,但在pH约5及以上确实溶解。可以预期,显示pH依赖的溶解度谱的任意阴离子聚合物可以在本文描述的方法和组合物中用作肠溶衣,以实现向下胃肠道的递送。在一些实施方案中,本文描述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其它实施方案中,聚合物及其相容的混合物,以及它们的一些性质,包括但不限于:

[0676] 紫胶,也叫做纯化虫胶,是由昆虫的树脂分泌物获得的精制产物。该包衣在pH>7的介质中溶解;

[0677] 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能(主要是它们在生物流体中的溶解度)可以基于取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS和NE(Rohm Pharma)可在有机溶剂、水性分散液或干粉中溶解而应用。Eudragit系列RL、NE和RS在胃肠道中是不溶的,但是可渗透的,而且主要用于靶向结肠。Eudragit系列E在胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D和S在胃中是不溶的,而在肠中溶解;

[0678] 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物的实例是:乙基纤维素;纤维素的部分醋酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。基于取代的程度和类型,性能可以变化。纤维素醋酸酯邻苯二甲酸酯(CAP)在pH>6时溶解。Aquateric(FMC)是基于水性的体系,而且是颗粒<1 μ m的喷雾干燥的CAP假胶乳。Aquateric中的其它成分可以包括Pluronic、吐温和乙酰化甘油单酯。其它合适的纤维素衍生物包括:纤维素醋酸酯偏苯三酸酯(Eastman);甲基纤维素(Pharmacoat, Methocel);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCS);和羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯(例如AQOAT(Shin Etsu))。基于取代的程度和类型,性能可以变化。举例来说,HPMCP例如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F级是合适的。基于取代的程度和类型,性能可以变化。例如,合适级别的羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯包括但不限于AS-LG(LF),其在pH5时溶解;AS-MG(MF),其在pH5.5时溶解;和AS-HG(HF),其在更高的pH时溶解。这些聚合物作为颗粒或细粉提供,用于水性分散液;

[0679] 聚乙烯基醋酸酯邻苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP在pH>5时溶解,而且它对水汽和胃液具有相当低的渗透性。

[0680] 在一些实施方案中,包衣可以而且通常确实包含增塑剂和其它可能的包衣赋形剂例如着色剂、滑石和/或硬脂酸镁,这些是本领域熟知的。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯(Citroflex2)、三醋精(三醋酸甘油酯)、乙酰基柠檬酸三乙酯(Citroflex A2)、Carbowax400(聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化甘油单酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。特别地,阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常将包含10-25重量%的增塑剂,特别是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三醋精。使用常规的包衣技术例如喷雾或锅包衣来施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型在到达肠道中的所需局部递送部位前保持完整。

[0681] 除了增塑剂以外,着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如棕榈蜡或PEG)也可以加入到包衣中,以溶解或分散包衣材料,并改善包衣性能和包衣产物。

[0682] 在其它实施方案中,本文描述的制剂使用脉冲剂型递送。脉冲剂型能够在可控的延迟时间后在预定的时间点或在特定部位提供一个或多个立即释放脉冲。包括本文描述的制剂(其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一

个的化合物)的脉冲剂型可以使用本领域已知的多种脉冲制剂施用。例如,这样的制剂包括但不限于在美国专利号5,011,692、5,017,381、5,229,135和5,840,329中描述的那些制剂,这些专利各自特此通过引用而并入。适合与本制剂一起使用的其它脉冲释放剂型包括但不限于例如美国专利号4,871,549、5,260,068、5,260,069、5,508,040、5,567,441和5,837,284,其全都特此通过引用而并入。在一个实施方案中,控制释放剂型是脉冲释放固体口服剂型,其包含至少两组颗粒(即,多颗粒),这些颗粒各自包含本文描述的制剂。当被哺乳动物摄入时,第一组颗粒提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的基本立即的剂量。第一组颗粒可以未包衣,或者包含包衣和/或密封剂。第二组颗粒包括包衣颗粒,其在所述制剂中包含总剂量的约2%到约75%、约2.5%到约70%或约40%到约70%(重量)的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物,与一种或多种粘合剂混合。包衣包含药学上可接受的成分,其量足以在摄入后在第二剂量释放前提供约2小时到约7小时的延迟。合适的包衣包括一种或多种可差异降解的包衣,例如,仅举例来说,pH敏感的包衣(肠溶衣),例如单独的或与纤维素衍生物例如乙基纤维素共混的丙烯酸树脂(例如 Eudragit® EPO、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS30D Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5、Eudragit® NE30D、Eudragit® NE40D®),或非肠溶衣,其具有可变的厚度,以提供包含任何式(I)化合物的制剂的差异释放。

[0683] 许多其它类型的控制释放系统是本领域普通技术人员已知的,并且适合与本文描述的制剂一起使用。此类递送系统的实例包括例如基于聚合物的系统,例如聚乳酸和聚羟基乙酸、聚酞和聚己内酯;多孔基质;为脂质的基于非聚合物的系统,包括甾醇如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪如单-、二-和三甘油酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣,可生物蚀解的剂型,使用常规粘合剂压制的片剂,等等。参见,例如 Liberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms,第2版,第1卷,209-214页(1990);Singh等人,Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,第2版,751-753页(2002);美国专利号4,327,725、4,624,848、4,968,509、5,461,140、5,456,923、5,516,527、5,622,721、5,686,105、5,700,410、5,977,175、6,465,014和6,932,983,其各自特此通过引用而并入。

[0684] 在一些实施方案中,提供药物制剂,其包含本文描述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的颗粒和至少一种分散剂或悬浮剂,以供对受试者口服施用。该制剂可以是用于悬浮的粉末和/或颗粒,并且当与水混合时获得基本均匀的悬浮液。

[0685] 供口服施用的液体制剂剂型可以是水性悬浮液,其选自包括但不限于药学上可接受的水性口服分散液、乳液、溶液、酞剂、凝胶和糖浆的组。参见,例如Singh等人,Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,第2版,754-757页(2002)。除了本文描述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物的颗粒以外,该液体剂型还可以包含添加剂,例如:(a)崩解剂;(b)分散剂;(c)湿润剂;(d)至少一种防腐剂;(e)粘度增强剂;(f)至少一种甜味剂;和(g)至少一种调味剂。在一些实施方案中,水性分散液可以进一步包含结晶抑制剂。

[0686] 本文描述的水性悬浮液和分散液可以保持在均匀状态,如USP药剂师药典(2005版,第905章)中所定义的,至少保持4小时。均匀性应当通过跟测定整个组合物的均匀性一致的取样方法来测定。在一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到1分钟的物理搅拌而重悬为均匀悬浮液。在另一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到45秒的物理搅拌而重悬为均匀悬浮液。在又一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到30秒的物理搅拌而重悬为均匀悬浮液。在又一个实施方案中,不需要搅拌来保持均匀的水性分散液。

[0687] 在水性悬浮液和分散液中使用的崩解剂的实例包括但不限于淀粉例如天然淀粉,例如玉米淀粉或土豆淀粉,预胶化淀粉例如National1551或Amijel[®],或羧基乙酸淀粉钠例如Promogel[®]或Explotab[®];纤维素例如木制品,甲基结晶纤维素例如Avicel[®]、Avicel[®]PH101、Avicel[®]PH102、Avicel[®]PH105、Elcema[®]P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和Solka-Floc[®],甲基纤维素,交联羧甲纤维素,或交联的纤维素例如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲纤维素;交联的淀粉例如羧基乙酸淀粉钠;交联的聚合物例如交聚维酮;交联的聚乙烯吡咯烷酮;藻酸盐例如藻酸或藻酸的盐如藻酸钠;粘土例如Veegum[®]HV(硅酸镁铝);树脂例如琼脂、瓜尔豆胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶;羧基乙酸淀粉钠;皂土;天然海绵;表面活性剂;树脂例如阳离子交换树脂;柑橘渣;十二烷基硫酸钠;十二烷基硫酸钠与淀粉的组合;等等。

[0688] 在一些实施方案中,适合本文描述的水性悬浮液和分散液的分散剂是本领域已知的,并且包括例如亲水聚合物、电解质、吐温[®]60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称作Plasdone[®])和基于碳水化合物的分散剂,例如羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(Plasdone[®],例如S-630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称作泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如Pluronic F68[®]、F88[®]和F108[®],它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和泊洛沙胺(例如Tetronic 908[®],也称作泊洛沙胺 908[®],它是通过将环氧丙烷和环氧乙烷相继添加到乙二胺上而衍生的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))。在其它实施方案中,分散剂选自不包含以下试剂之一的组:亲水聚合物;电解质;吐温[®]60或80;PEG;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如HPC、HPC-SL和HPC-L);羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M和Pharmacoat[®] USP2910(Shin-Etsu));羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟乙基纤维素;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯;非结晶纤维素;硅酸镁铝;三乙醇胺;聚乙烯醇(PVA);4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物;泊洛沙姆(例如Pluronic F68[®]、F88[®]和F108[®],它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);或泊洛沙胺(例如Tetronic 908[®],也称作泊洛沙胺 908[®])。

[0689] 适合于本文描述的水性悬浮液和分散液的湿润剂是本领域已知的,并且包括但不限于十六醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯(例如可商业购买的吐温[®],例如吐温20[®]和吐温80[®](ICI Specialty Chemicals))和聚乙二醇(例如Carbowaxs 3350[®]和1450[®]以及Carbopol934[®](Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS、牛磺胆酸钠、二甲基硅油、磷脂酰胆碱等。

[0690] 适合于本文描述的水性悬浮液或分散液的防腐剂包括例如山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯(例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯),苯甲酸及其盐,对羟基苯甲酸的其它酯如对羟基苯甲酸丁酯,醇如乙醇或苯甲醇,酚类化合物如苯酚,或季铵化合物如苯扎氯铵。如本文所用的防腐剂以足以抑制微生物生长的浓度并入到剂型中。

[0691] 适合于本文描述的水性悬浮液或分散液的粘度增强剂包括但不限于甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdon[®]S-630、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、阿拉伯树胶、壳聚糖及其组合。粘度增强剂的浓度将取决于选择的药剂和所需的粘度。

[0692] 适合于本文描述的水性悬浮液或分散液的甜味剂的实例包括例如阿拉伯树胶糖浆、安赛蜜K、阿力甜、大茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣酒(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜蜜素、cyclamate、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、水果潘趣酒(fruit punch)、姜、甘草亭酸盐、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵盐(MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露醇、枫树、药蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙子、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊糖、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、安赛蜜钾、甘露醇、talin、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任意组合,例如大茴香-薄荷醇、樱桃-大茴香、肉桂-橙子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙子-奶油、香草-薄荷,及其混合物。在一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约0.001%到约1.0%的甜味剂或调味剂。在另一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约0.005%到约0.5%的甜味剂或调味剂。在又一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约0.01%到约1.0%的甜味剂或调味剂。

[0693] 除了上面列出的添加剂以外,液体制剂还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂。示例性的乳化剂是乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苯甲酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,十二烷基硫酸钠,多库酯钠,胆固醇,胆固醇酯,牛磺胆酸,磷脂酰胆碱,油例如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油,甘油,四氢糠醇,聚乙二醇,失水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物,

等等。

[0694] 在一些实施方案中,本文描述的药物制剂可以是自乳化药物递送系统(SED DS)。乳液是不混溶的一个相在另一个相中的分散液,通常为小滴的形式。一般地,乳液通过剧烈的机械分散而生成。与乳液或微乳液相反,SED DS在加入到过量的水中时不需任何外部机械分散或搅拌,即可自发形成乳液。SED DS的一个优点是让小滴遍布在溶液中分配仅需要轻柔的混合。此外,水或水相可以在施用前即刻加入,这确保了不稳定的或疏水性的活性成分的稳定性。因此,SED DS提供了用于口服和肠胃外递送疏水活性成分的有效递送系统。SED DS可以提供疏水活性成分的生物利用度的改善。生产自乳化剂型的方法是本领域已知的,并且包括但不限于例如美国专利号5,858,401、6,667,048和6,960,563,其各自特此通过引用而并入。

[0695] 应当意识到,在本文描述的水性分散液或悬浮液中使用的上面列出的添加剂之间存在重叠,因为给定的添加剂经常被该领域中的不同从业者进行不同的分类,或者常常针对数种不同功能中的任一种来使用。因此,上面列出的添加剂应当仅被认为是示例性的,而不是限制本文描述的制剂中可以包含的添加剂的类型。本领域技术人员依照所需的特定性质,可以轻易地确定此类添加剂的量。

[0696] 鼻内制剂

[0697] 鼻内制剂是本领域已知的,并且在例如美国专利号4,476,116、5,116,817和6,391,452中描述,其各自特此通过引用而并入。依照本领域熟知的这些和其它技术制备的包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的制剂,使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、氟碳化合物和/或其它本领域已知的增溶剂或分散剂,在盐水中制备为溶液。参见,例如Ansel, H. C. 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第六版(1995)。优选地,这些组合物和制剂使用合适的无毒的药学上可接受的成分来制备。这些成分是熟悉鼻腔剂型制备的技术人员已知的,并且其中一些可以在本领域的标准参考书REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 第21版, 2005中找到。合适的载体的选择高度依赖于所需鼻腔剂型的确切性质,例如溶液、悬浮液、软膏或凝胶。除了活性成分以外,鼻腔剂型一般还包含大量水。还可以存在少量其它成分,例如pH调节剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂以及其它稳定剂和增溶剂。鼻腔剂型应当与鼻腔分泌物等渗。

[0698] 对于通过吸入施用,本文描述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物可以处于气雾剂、薄雾或粉末的形式。本文描述的药物组合物方便地使用合适的推进剂从增压包装或喷雾器中以气雾剂喷雾表现形式递送,该推进剂例如是二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在增压气雾剂的情况下,通过提供阀来递送计量的量,可以确定剂量单位。在吸入器或吹入器中使用的(例如,仅举例来说)明胶的胶囊和药筒,可以被配制为包含本文描述的化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0699] 口颊制剂

[0700] 包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的口颊制剂可以使用本领域已知的多种制剂来施用。例如,此类制剂包括但不限于美国专利号4,229,447、4,596,795、4,755,386和5,739,136,其各自特此通过引用而

并入。另外,本文描述的口颊剂型可以进一步包含生物可蚀解(可水解)的聚合物载体,该聚合物载体也用于将剂型粘附至颊粘膜。制备口颊剂型,以便于在预定的时间段内逐步蚀解,其中基本上自始至终提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的递送。如本领域技术人员将意识到的,颊部药物递送避免了口服药物施用所遇到的缺点,例如缓慢吸收、活性剂被胃肠道中存在的流体降解和/或在肝脏中的首过失活。对于生物可蚀解(水解)的聚合物载体,将意识到,实际上可以使用任意此类载体,只要不危害所需的药物释放谱即可,并且载体与式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物和可能在口颊剂量单位中存在的任何其它成分相容。一般地,聚合物载体包含粘附在颊粘膜的湿表面上的亲水(水可溶的和可膨胀的)聚合物。本文中有用的聚合物载体的实例包括丙烯酸聚合物和共聚物,例如称作“卡波姆”的那些(Carbopol[®],可从B.F.Goodrich获得,是一种这样的聚合物)。其它成分也可以并入到本文描述的口颊剂型中,包括但不限于崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、调味剂、着色剂、防腐剂等。对于颊部或舌下施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶的形式。

[0701] 透皮制剂

[0702] 本文描述的透皮制剂可以使用本领域已描述过的多种装置施用。例如,此类装置包括但不限于美国专利号3,598,122、3,598,123、3,710,795、3,731,683、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,972,995、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,077,407、4,201,211、4,230,105、4,292,299、4,292,303、5,336,168、5,665,378、5,837,280、5,869,090、6,923,983、6,929,801和6,946,144,其各自特此通过引用而整体并入。

[0703] 本文描述的透皮剂型可以并入某些本领域常规的药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本文描述的透皮制剂包含至少三种成分:(1)式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的制剂;(2)渗透促进剂;和(3)水性佐剂。另外,透皮制剂可以包含另外的成分,例如但不限于胶凝剂、乳膏和软膏基质等。在一些实施方案中,透皮制剂可以进一步包含织造或非织造的背衬材料,以增强吸收并防止透皮制剂从皮肤上移除。在其它实施方案中,本文描述的透皮制剂可以保持饱和或过饱和状态,以促进向皮肤中的扩散。

[0704] 适合于本文描述的化合物的透皮施用的制剂可以使用透皮递送装置和透皮递送贴剂,并且可以是亲脂性乳液或缓冲的水溶液,溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中。此类贴剂可以被构造为用于药剂的连续、脉冲或按需递送。更进一步地,本文描述的化合物的透皮递送可以借助于离子电渗贴剂等来完成。此外,透皮贴剂可以提供式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的受控递送。通过使用速率控制膜,或者通过将化合物捕获在聚合物基质或凝胶内,可以减慢吸收速率。相反,可以使用吸收促进剂来增加吸收。吸收促进剂或载体可以包括可吸收的药学上可接受的溶剂,以协助穿过皮肤。例如,透皮装置为绷带形式,其包含背衬部件;储库,其包含化合物,任选地包含载体;任选的速率控制屏障,以在延长的时间段内以受控的预定速率向宿主的皮肤递送化合物;和将该装置固定在皮肤上的工具。

[0705] 可注射的制剂

[0706] 适合于肌肉内、皮下或静脉内注射的包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物的制剂可以包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,以及用于重建成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛(cremophor)等)、其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯如油酸乙酯。例如,通过使用包衣如卵磷脂,在分散液的情况下通过保持所需颗粒大小,以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。适合皮下注射的制剂还可以包含添加剂如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保阻止微生物的生长。也可能需要包含等渗剂如糖、氯化钠等。可注射的药物形式的延长吸收可以通过使用诸如单硬脂酸铝和明胶等吸收延迟剂来实现。

[0707] 对于静脉内注射,本文描述的化合物可以在水性溶液中配制,优选地在生理学上相容的缓冲液如汉克斯液、林格液或生理盐水缓冲液中配制。对于经粘膜施用,在制剂中使用适合于所渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂是本领域公知的。对于其它肠胃外注射,适当的制剂可以包括水性或非水性溶液,优选地包含生理学上相容的缓冲液或赋形剂。此类赋形剂是本领域公知的。

[0708] 肠胃外注射可以包括快速浓注或连续输注。用于注射的制剂可以呈现于单位剂型例如安瓿中或添加了防腐剂的多剂量容器中。本文描述的药物组合物可以处于适合肠胃外注射的形式,作为在油性或水性载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液,并且可以包含配制用剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水性溶液。此外,活性化合物的悬浮液可以制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如芝麻油,或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液可以包含增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可以包含合适的稳定剂或增加化合物溶解度的用剂,以允许制备高度浓缩的溶液。或者,活性成分可以处于粉末形式,以供在使用前用合适的载体例如无菌无热原水重建。

[0709] 其它制剂

[0710] 在某些实施方案中,可以使用药物化合物的递送系统,例如脂质体和乳液。在某些实施方案中,本文提供的组合物还可以包含粘膜粘附聚合物,其选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0711] 在一些实施方案中,本文描述的化合物可以局部施用,并且可以配制成多种可局部施用的组合物,例如溶液、悬浮液、洗液、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏中。此类药物化合物可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0712] 本文描述的化合物还可以配制成直肠组合物,如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂,其含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯,以及合成的聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等。在组合物的栓剂形式中,首先融化的是低熔点蜡,例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物,任选地与可可脂联合。

[0713] 给药方法和治疗方案的实例

[0714] 本文描述的化合物可用于制备抑制Btk或其同源物或治疗至少部分将受益于Btk的抑制的疾病或状况的药物。另外,在需要此类治疗的受试者中治疗本文描述的任意疾病或状况的方法包括以治疗有效量向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物包含至少一种本文描述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0715] 可以施用包含本文描述的化合物的组合物,以用于预防性和/或治疗性处理。在治疗性应用中,对已患有疾病或状况的患者施用该组合物,其施用量足以治愈或至少部分阻止该疾病或状况的症状。对该应用有效的量将取决于疾病或状况的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况、体重和对药物的反应,以及治疗医师的判断。通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)确定这样的治疗有效量被认为在本领域的技能范围内。

[0716] 在预防性应用中,对易感或有风险患有特定疾病、病症或状况的患者施用包含本文描述的化合物的组合物。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在该应用中,精确的量也取决于患者的健康状态、体重等。通过常规实验(例如剂量递增临床试验)确定这样的预防有效量被认为在本领域的技能范围内。当在患者中使用时,对该应用有效的量将取决于疾病、病症或状况的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况和对药物的反应,以及治疗医师的判断。

[0717] 在患者的状况不改善的情况下,根据医生的自由裁量,化合物的施用可以长期进行,即持续延长的一段时间,包括患者生命的整个持续时间,以便改善或者以其它方式控制或限制患者的疾病或状况的症状。

[0718] 在患者的状态确实改善的情况下,根据医生的裁量,化合物的施用可以连续给予;或者,施用的药物剂量可以暂时减少或暂时中止某段时间(即“休药期”)。休药期的长度可以在2天到1年之间不等,仅举例来说,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少可以为10%–100%,仅举例来说,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0719] 一旦患者状况发生改善,如果必要的话,施用维持剂量。随后,剂量或施用频率或二者可以根据症状的变化减少到疾病、病症或状况的改善得以保持的水平。但是,当症状有任何复发时,患者可能需要长期的间歇性治疗。

[0720] 对应于此量的给定药剂的量将根据诸如特定的化合物、疾病或状况及其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特性(例如体重)等因素而变化,不过仍可以根据该病例的特定情况以本领域已知的方式进行例行确定,所述情况包括例如施用的具体药剂、施用途径、所治疗的状况和所治疗的受试者或宿主。但是,一般而言,对成人治疗使用的剂量将一般在每天0.02–5000mg或每天约1–1500mg的范围内。所需剂量可方便地在单一剂量中或作为分开的剂量呈现,所述分开的剂量同时(或在短时间内)或以适当的间隔施用,例如每天二次、三次、四次或更多次亚剂量。

[0721] 在一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约1mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或

(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约2mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约5mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约10mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约20mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约30mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约40mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约50mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约60mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约70mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约80mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约90mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约100mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约150mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约200mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约250mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约300mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约350mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约400mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约500mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约600mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约700mg/天。在另一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约800mg/天。

[0722] 在一个实施方案中,适合于本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约0.01至约50mg/kg每体重。

[0723] 在一些实施方案中,基于与个别治疗方案有关的若干变量,剂型中的活性成分的每日剂量或含量低于或高于本文所述的范围。在各种实施方案中,每日和单位剂量根据若干变量而改变,该变量包括但不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或状况、给药方式、受试个体的需求、所治疗的疾病或状况的严重程度以及治疗医师的判断。

[0724] 本文所述的药物组合物可以处于适合单一施用精确剂量的单位剂型中。在单位剂型中,制剂被分成含有适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是含有离散量的制剂的包装的形式。非限制性实例是包装的片剂或胶囊,和小瓶或安瓿中的粉末。水性悬浮组合物可以包装在不可再次盖紧的单剂量容器中。或者,可以使用可再次盖紧的多剂量

容器,在该情况下,组合物中一般包含防腐剂。仅举例来说,用于肠胃外注射的制剂可以呈现于包括但不限于安瓿的单位剂型中,或添加了防腐剂的多剂量容器中。

[0725] 前述范围仅是建议性的,因为关于个体治疗方案的变量数目很大,并且距离这些推荐值的相当大的偏离也并非不常见的。此类剂量可以根据许多变量而改变,这些变量不限于所使用的化合物的活性、所治疗的疾病或状况、给药模式、受试个体的需求、所治疗的疾病或状况的严重程度,以及从业医生的判断。

[0726] 此类治疗方案的毒性和治疗效果可以通过标准药理学程序在细胞培养物或实验动物中确定,包括但不限于LD₅₀值(群体的50%致死剂量)和ED₅₀值(群体的50%治疗有效剂量)的确定。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表示成LD₅₀值和ED₅₀值之间的比值。显示出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养试验和动物研究获得的数据可以用于制定在人体中使用的剂量范围。此类化合物的剂量优选地处于包括ED₅₀且具有最小毒性的循环浓度的范围内。剂量可以在该范围内变化,这取决于所使用的剂型和所使用的给药途径。

[0727] 联合治疗

[0728] 本文所述的可逆或不可逆Btk抑制剂组合物也可与其它因对要治疗的状况的治疗价值而被选择的熟知的治疗试剂联合使用。一般而言,本文所述的组合物和(在使用联合治疗的实施方案中)其它药剂不必在同一药物组合物中施用,并且可能因为物理和化学特性不同而必须通过不同途径施用。(在可能的情况下)在同一药物组合物中的给药方式和给药可取性的确定在有经验的临床医生的知识范围内。可根据本领域已知的已确立方案进行初始给药,然后可由技术人员基于观察到的效果修改剂量、给药方式和给药次数。

[0729] 在某些情况下,至少一种本文所述的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物与另一种治疗剂联合施用可能是合适的。仅举例来说,如果患者接受一种本文所述的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物时经历的副作用之一是恶心,那么抗恶心剂与初始治疗剂联合施用可能是合适的。或者,仅举例来说,一种本文所述的化合物的治疗有效性可通过施用佐剂而增强(即佐剂自身可具有最小的治疗益处,但当与另一种治疗剂联合时,对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,仅举例来说,通过施用一种本文所述的化合物和也具有治疗益处的另一种治疗剂(也包括治疗方案),患者经历的益处可能增加。无论如何,不管被治疗的疾病、病症或状况如何,患者经历的总体益处可以仅仅是两种治疗剂的累加,或者患者可经历协同益处。

[0730] 使用的化合物的具体选择将取决于主治医师的诊断和他们对患者的状况和适当的治疗方案的判断。化合物可同时(例如同时、基本同时或在同一治疗方案内)或相继施用,这取决于疾病、病症或状况的性质,患者的状况,和使用的化合物的实际选择。在对所治疗的疾病和患者状况进行评估后对治疗方案期间施用次序和各治疗剂的重复施用次数的确定在熟练技术人员的知识范围内。

[0731] 本领域技术人员已知,当药物在治疗组合中使用时,治疗有效剂量可以变化。经实验确定联合治疗方案中使用的药物和其它药剂的治疗有效剂量的方法在文献中有描述。例如,节律给药的使用在文献中已有广泛描述,即提供更频繁、更低的剂量,以便使毒副作用最小化。联合治疗还包括周期性治疗,其在不同的时间开始和停止,以辅助患者的临床治疗。

[0732] 对于本文所述的联合治疗,共同施用的化合物的剂量当然将根据使用的联合药物的类型、使用的具体药物、所治疗的疾病或状况等等而变化。另外,当与一种或多种生物活性剂共同施用,本文提供的化合物可以与生物活性剂同时施用或相继施用。如果相继施用,主治医师将决定与生物活性剂联合施用蛋白质的适当顺序。

[0733] 无论如何,多种治疗剂(其中一种是本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物)可以任意次序施用或甚至同时施用。如果同时施用,多种治疗剂可以单一的一体形式提供,或者以多种形式提供(仅举例来说,作为单一丸剂或作为两种分开的丸剂)。一种治疗剂可以以多个剂量给予,或者两种都可以作为多个剂量给予。如果不是同时施用,多个剂量间的时间可以从多于零周到少于四周不等。另外,组合方法、组合物和制剂并不限于仅两种药剂的使用;也设想多重治疗组合的使用。

[0734] 可以理解,治疗、预防或改善寻求缓解的状况的剂量方案可以根据多种因素加以修改。这些因素包括受试者患有的病症,以及受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况。因此,实际使用的剂量方案可以有很大不同,并因此可以偏离本文阐述的剂量方案。

[0735] 构成本文公开的联合治疗的药剂可以是联合剂型,或者是打算基本同时施用的分开剂型。构成联合治疗的药剂也可以相继施用,通过要求两步施用的方案施用任一治疗化合物。该两步施用方案可以要求活性剂的相继施用,或者分开的活性剂的间隔施用。多个施用步骤之间的时间段可以从数分钟到数小时不等,这取决于各药剂的性质,例如药剂的效能、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学谱。靶分子浓度的生理节奏变化也可以决定最佳剂量间隔。

[0736] 另外,本文所述的化合物还可以与可向患者提供额外或协同益处的程序联合使用。仅举例来说,预期患者在本文所述的方法中将获得治疗和/或预防益处,其中本文公开的化合物的药物组合物和/或与其它治疗剂的组合将与基因检测相结合,以确定个体是否是已知与某些疾病或状况相关的突变基因的携带者。

[0737] 本文所述的化合物和联合治疗可以在疾病或状况发生之前、期间或之后施用,并且包含化合物的组合物的施用时间可以变化。因此,例如,化合物可以用作预防剂,并且可以对具有发展为状况或疾病的倾向的受试者连续施用,以便预防疾病或状况的发生。该化合物和组合物可以在症状发作期间或在症状发作后尽可能快地对受试者施用。化合物的施用可以在症状发作的最初48小时内、症状发作的最初6小时内或症状发作的3小时内开始。初始施用可以通过任何实用的途径进行,例如静脉内注射、浓注、5分钟到约5小时内的输注、丸剂、胶囊、透皮贴剂、颊部递送等,或其组合。在检测到或怀疑疾病或状况发作后,应当尽可能快地施用化合物,并且持续治疗疾病所需的一段时间,例如约1个月到约3个月。对于各个受试者,治疗长度可能不同,并且可以使用已知的标准来确定长度。例如,化合物或包含该化合物的制剂可以施用至少2周,约1个月到约5年,或约1个月到约3年。

[0738] 与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的示例性治疗剂

[0739] 在受试者患有自身免疫疾病、炎性疾病或变态反应疾病或具有罹患该疾病的风险的情况下,可以以任意组合使用可逆或不可逆Btk抑制剂化合物与一种或多种以下治疗剂:免疫抑制剂(例如他克莫司、环孢菌素、雷帕霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、麦考酚酯或FTY720)、糖皮质激素(例如泼尼松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛固酮)、非甾体

抗炎药物(例如水杨酸盐、芳基链烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康类、昔布类或磺苯胺类)、Cox-2-特异性抑制剂(例如伐地昔布、塞来昔布或罗非昔布)、来氟米特、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金、aurofin、柳氮磺吡啶、羟基氯喹、米诺环素、TNF- α 结合蛋白(例如英利昔单抗、依那西普或阿达木单抗)、阿巴西普、阿那白滞素、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素-2、变态反应疫苗、抗组胺药、抗白三烯药、 β -激动剂、茶碱或抗胆碱能药。

[0740] 在受试者患有B细胞增殖性疾病(例如浆细胞性骨髓瘤)或具有罹患该疾病的风险的情况下,可以用可逆或不可逆Btk抑制剂化合物与一种或多种其它抗癌剂的任意组合治疗该受试者。在一些实施方案中,一种或多种抗癌剂是促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于以下任一种:棉酚、根纳三思(genasense)、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓虫素、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec®)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY11-7082、PKC412或PD184352, Taxol™, 也称作“紫杉醇”,是一种熟知的抗癌药物,它通过增强和稳定微管形成而起作用,以及Taxol™的类似物,例如Taxotere™。具有基本的紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物由于稳定化的微管而也显示具有将细胞阻滞在G2-M期的能力,并且可用于与本文所述的化合物联合治疗癌症。

[0741] 与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的抗癌剂的其它实例包括有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素或LY294002; Syk抑制剂; mTOR抑制剂; 和抗体(例如美罗华(rituxan))。

[0742] 可与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的其它抗癌剂包括阿霉素、放线菌素D、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 阿多来新; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 安波霉素; 醋酸阿美萘醌; 氨鲁米特; 安吡啶; 阿那曲唑; 安曲霉素; 天冬酰胺酶; 曲林菌素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴马司他; 苯佐替派; 比卡鲁胺; 盐酸比生群; 二甲磺酸双奈法德; 比折来新; 硫酸博来霉素; 布喹那钠; 溴匹立明; 白消安; 放线菌素C; 卡普唑酮; 卡醋胺; 卡贝替姆; 卡铂; 卡莫司汀; 盐酸卡柔比星; 卡折来新; 西地芬戈; 苯丁酸氮芥; 西罗霉素; 克拉屈滨; 甲磺酸克立那托; 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 达卡巴嗪; 盐酸柔红霉素; 地西他滨; 右奥马铂; 地扎瓜宁; 甲磺酸地扎瓜宁; 地吡醌; 多柔比星; 盐酸多柔比星; 屈洛昔芬; 柠檬酸屈洛昔芬; 丙酸屈他雄酮; 达佐霉素; 依达曲沙; 盐酸依氟鸟氨酸; 依沙芦星; 恩洛铂; 恩普氨酯; 依匹哌啶; 盐酸表柔比星; 厄布洛唑; 盐酸依索比星; 雌莫司汀; 雌莫司汀磷酸钠; 依他硝唑; 依托泊苷; 磷酸依托泊苷; 氯苯乙嘧啶; 盐酸法倔唑; 法扎拉滨; 芬维A胺; 氟尿苷; 磷酸氟达拉滨; 氟尿嘧啶; 氟西他滨; 磷喹酮; 福司曲星钠; 吉西他滨; 盐酸吉西他滨; 羟基脲; 盐酸伊达比星; 异环磷酰胺; 伊莫福新; 白细胞介素II(包括重组白细胞介素II或rIL2)、干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂; 盐酸依立替康; 醋酸兰瑞肽; 来曲唑; 醋酸亮丙瑞林; 盐酸利阿唑; 洛美曲索钠; 洛莫司汀; 盐酸洛索萘醌; 马索罗酚; 美登素; 盐酸氮芥; 醋酸甲地孕酮; 醋酸美仑孕酮; 美法仑; 美诺立尔; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 甲氨蝶呤钠; 氯苯氨啶; 美妥替哌; 米丁度胺; 米托克星; 丝裂红素; 米托洁林; 米托马星; 丝裂霉素; 丝裂帕菌素; 米托坦; 盐酸米托萘醌; 麦考酚酸; 诺考达唑; 诺拉霉素; 奥马铂; 奥昔舒仑; 培门冬酶; 培利霉素; 戊氮芥; 硫酸培洛霉素; 培磷酰

胺; 哌泊溴烷; 哌泊舒凡; 盐酸吡罗葱醌; 普卡霉素; 普洛美坦; 吡吩姆钠; 泊非霉素; 泼尼莫司汀; 盐酸丙卡巴肼; 嘌罗霉素; 盐酸嘌罗霉素; 吡唑咪喃菌素; 利波腺苷; 罗谷亚胺; 沙芬戈; 盐酸沙芬戈; 司莫司汀; 辛曲秦; 磷乙酰天冬氨酸钠; 司帕霉素; 盐酸锗螺胺; 螺莫司汀; 螺铂; 链黑菌素; 链佐星; 磺氯苯脲; 他利霉素; 替可加兰钠; 替加氟; 盐酸替洛葱醌; 替莫泊芬; 替尼泊苷; 替罗昔隆; 鞣内酯; 硫咪嘌呤; 硫鸟嘌呤; 塞替派; 噻唑咪林; 替拉扎明; 柠檬酸托瑞米芬; 醋酸曲托龙; 磷酸曲西立滨; 三甲曲沙; 三甲曲沙葡萄糖醛酸盐; 曲普瑞林; 盐酸妥布氯唑; 乌拉莫司汀; 乌瑞替派; 伐普肽; 维替泊芬; 硫酸长春碱; 硫酸长春新碱; 长春地辛; 硫酸长春地辛; 硫酸长春匹定; 硫酸长春甘酯; 硫酸长春罗新; 酒石酸长春瑞滨; 硫酸长春罗定; 硫酸长春利定; 伏氯唑; 折尼铂; 净司他丁; 盐酸佐柔比星。

[0743] 可与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的其它抗癌剂包括: 20-表-1, 25二羟基维生素D₃; 5-乙炔基尿嘧啶; 阿比特龙; 阿柔比星; 酰基富烯; 腺环戊醇; 阿多来新; 阿地白介素; ALL-TK拮抗剂; 六甲蜜胺; 氨莫司汀; 2,4-二氯苯氧乙酸; 氨磷汀; 氨基酮戊酸; 氨柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 穿心莲内酯; 血管生成抑制剂; 拮抗剂D; 拮抗剂G; 安雷利克斯; 抗背部化形态发生蛋白-1; 抗雄激素, 前列腺癌; 抗雌激素; 抗瘤酮; 反义寡核苷酸; 甘氨酸阿非科林; 凋亡基因调节剂; 凋亡调节剂; 脱嘌呤核酸; ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨酶; 9-[2-甲氧基-4-(甲基磺酰基氨基)苯基氨基]-N,5-二甲基-4-吡啶甲酰胺(asulacrine); 阿他美坦; 阿莫司汀; axinastatin1; axinastatin2; axinastatin3; 阿扎司琼; 阿扎毒素; 重氮酪氨酸; 浆果赤霉素III衍生物; 巴兰醇(balanol); 巴马司他; BCR/ABL拮抗剂; 苯并绿素类; 苯甲酰基星孢菌素; β内酰胺衍生物; β-alethine; 贝塔克拉霉素(betaclamycin)B; 白桦脂酸; bFGF抑制剂; 比卡鲁胺; 比生群; 二氮丙啶基精胺; 双奈法德; 二枸橼酸环己噻萘酯A; 比折来新; 布福雷(breflate); 溴匹立明; 布度钛; 丁硫氨酸亚砷胺; 卡泊三醇; 钙感光蛋白C(calphostin C); 喜树碱衍生物; 金丝雀痘IL-2; 卡培他滨; 甲酰胺-氨基-三唑; 羧基酰胺基三唑; CaRest M3; CARN700; 软骨源的抑制剂; 卡折来新; 酪蛋白激酶抑制剂(ICOS); 栗精胺; 天蚕抗菌肽B; 西曲瑞克; 二氢卞酚; 磺胺氯喹啉; 西卡前列腺素; 顺式卞啉; 克拉屈滨; 氯米芬类似物; 克霉唑; 考利丝霉素(collismycin)A; 考利丝霉素B; 考布他汀A4; 考布他汀类似物; conagenin; crambescidin816; 克立那托; 自念珠藻环肽8; 自念珠藻环肽A衍生物; curacin A; 环戊葱醌; 环铂(cycloplata); 赛可霉素(cypemycin); 阿糖胞苷十八烷基磷酸钠; 细胞裂解因子; 磷酸己烷雌酚; 达昔单抗; 地西他滨; 脱氢的环羧酚酸肽(dehydrodidemnin)B; 地洛瑞林; 地塞米松; 右异环磷酰胺; 右雷佐生; 右维拉帕米; 地吡醌; 膜海鞘素B; 3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox); 二乙基去甲精胺; 二氢-5-氮杂胞苷; 9-二草霉素; 二苯基螺莫司汀; 二十二烷醇; 多拉司琼; 去氧氟尿苷; 屈洛昔芬; 屈大麻酚; 多卡霉素(duocarmycin)SA; 依布硒; 依考莫司汀; 依地福新; 依决洛单抗; 依氟鸟氨酸; 榄香烯; 乙噻替氟; 表柔比星; 爱普列特; 雌莫司汀类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 磷酸依托泊苷; 依西美坦; 法倔唑; 法扎拉滨; 芬维A胺; 非格司亭; 非那雄胺; 夫拉平度; 氟卓斯汀; 茛菪固酮; 氟达拉滨; 盐酸氟道诺霉素; 福酚美克; 福美坦; 福司曲星; 福莫司汀; 得克萨菲啉钆; 硝酸镓; 加洛他滨; 加尼瑞克; 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; 氨基磺酸1,7-庚烷二基酯(hepsulfam); 神经生长因子(hergulin); 六亚甲基二乙酰胺; 金丝桃素; 伊班膦酸; 伊达比星; 艾多昔芬; 伊决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; 咪唑并吡啶酮; 咪唑莫特; 免疫刺激肽; 胰岛素样生长因子-1受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白细胞介

素;碘苄胍;碘多柔比星;4-甘薯醇;伊罗普拉;伊索拉定;异邦格唑(isobenzazole); isohomohalicondrin B;伊他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;三乙酸片螺素-N;兰瑞肽;雷那霉素(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线形聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;得克萨菲啉;1-((R)-5-羟基己基)可可碱(lysofylline);裂解肽;美坦新;mannostatin A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝氨酸蛋白酶抑制蛋白(maspin);基质溶解素抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍脞;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;迈托毒素(mitotoxin)成纤维细胞生长因子-皂草素;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分支杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多药抗药性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂1的治疗;芥抗癌剂;mycaperoxide B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+镇痛新;napavin;萘萘二醇;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;尼沙霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;双氯非那胺(oracin);口服的细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥克萨霉素(oxaunomycin);帕劳胺;棕榈酰根瘤菌素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;六配位儿茶胺铁螯合剂副菌铁素(parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培非格司亭;培得星;戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;盘托唑(pentrozole);潘氟隆;培磷酰胺;紫苏子醇;吩嗪霉素(phenazinomycin);乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;毕西巴尼;盐酸匹鲁卡品;吡柔比星;吡曲克辛;胎盘素(placetin)A;胎盘素(placetin)B;纤溶酶原激活剂的抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基二-吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;羟基茜草素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯化血红蛋白聚氧乙烯共轭物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸铈Re186;根霉素;核酶;RII维A胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌植醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi1模拟物;司莫司汀;衰老源的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;斯拜可霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽;CD-螺环缩酮前体 δ -内酯1;鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶解素抑制剂;sulfinosine;强效的血管活性肠肽拮抗剂;suradista;舒拉明;苦马豆碱;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊昔;十氧化四氯;四氮胺(tetrazomine);唐松草碱;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基锡初紫红素;替拉扎明;二氯钛烯;topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立宾;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪

氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostins);UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦源的生长抑制因子;尿酸酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统,红细胞基因治疗;维拉雷琐;藜芦胺;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;长春磷汀;维他辛(vitaxin);伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苾维C;和净司他丁斯酯。

[0744] 可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的又一些其它的抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物或激素,例如氮芥类(例如氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0745] 可与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱类(例如长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素类(例如依托泊苷)、抗生素类(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)或生物反应调节剂(例如干扰素 α)。

[0746] 可与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的烷化剂的实例包括但不限于氮芥类(例如氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、塞替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星等)或三氮烯类(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0747] 可与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的激素和拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松)、孕酮(例如己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮)、雌激素(例如己烯雌酚、炔雌醇)、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾酮、氟甲睾酮)、抗雄激素(例如氟他胺)、促性腺激素释放激素类似物(例如亮丙瑞林)。可以在本文所述的方法和组合中用于治疗或预防癌症的其它药剂包括铂配位络合物(例如顺铂、卡铂)、葱醌(例如米托葱醌)、取代的脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦、氨鲁米特)。

[0748] 通过由于稳定化微管而将细胞阻滞于G2-M期而起作用并且可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物联合使用的抗癌剂实例包括但不限于下列市售药物和开发中的药物:厄布洛唑(Erbulazole,也称为R-55104)、多拉司他汀10(Dolastatin10,也称为DLS-10和NSC-376128)、羟乙基磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate,也称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide,也称为NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott,也称为E-7010)、阿托瑞亭(Altorhyrtin,如阿托瑞亭A和阿托瑞亭C)、海绵抑素(Spongistatin,如海绵抑素1、海绵抑素2、海绵抑素3、海绵抑素4、海绵抑素5、海绵抑素6、海绵抑素7、海绵抑素8和海绵抑素9)、盐酸西马多丁(Cemadotin hydrochloride,也称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素类(如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(也称为脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(也称为KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B的N-氧化物、埃博霉素A的N-氧化物、16-氮杂埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(也称为BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(也称为脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素)、阿瑞他丁PE(Auristatin PE,也称为NSC-654663)、索利多丁(Soblidotin,也称为TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia,也称为LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,也称为LS-477-P)、LS-4477

(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,也称为WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF,也称为ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、念珠藻环肽52(Cryptophycin52,也称为LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,也称为AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,也称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、矢车菊黄素(Centaureidin,也称为NSC-106969)、T-138067(Tularik,也称为T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(Parker Hughes Institute,也称为DDE-261和WHI-261)、H10(Kansas State University)、H16(Kansas State University)、奥可西丁A1(Oncocidin A1,也称为BT0-956和DIME)、DDE-313(Parker Hughes Institute)、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute,也称为SPIKET-P)、3-IAABU(细胞骨架/Mt.Sinai School of Medicine,也称为MF-569)、宁咳平(Narcosine)(也称为NSC-5366)、那可丁(Nascapine)、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、哈密特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(细胞骨架/Mt.Sinai School of Medicine,也称为MF-191)、TMPN(Arizona State University)、双钒乙酰丙酮化物、T-138026(Tularik)、Monsatrol、Inanocine(也称为NSC-698666)、3-1AABE(细胞骨架/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197(Abbott)、T-607(Tularik,也称为T-900607)、RPR-115781(Aventis)、艾榴素(Eleutherobin,诸如去甲基艾榴素、去乙酰基艾榴素、异艾榴素A和Z-艾榴素)、Caribaeoside、Caribaeolin、软海绵素B(Halichondrin B)、D-64131(Asta Medica)、D-68144(Asta Medica)、含氯环肽A(Diazonamide A)、A-293620(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、根薯酮内酯A(Taccalonolide A、TUB-245(Aventis)、A-259754(Abbott)、Diozostatin、(-)-苯基ahistin(也称为NSCL-96F037)、D-68838(Asta Medica)、D-68836(Asta Medica)、肌基质蛋白B(Myoseverin B)、D-43411(Zentaris,也称为D-81862)、A-289099(Abbott)、A-318315(Abbott)、HTI-286(也称为SPA-110,三氟醋酸盐)(Wyeth)、D-82317(Zentaris)、D-82318(Zentaris)、SC-12983(NCI)、Resverastatin磷酸钠、BPR-0Y-007(National Health Research Institutes)和SSR-250411(Sanofi)。

[0749] 在受试者患有血栓栓塞病症(例如中风)或具有罹患该疾病的风险的情况下,可用可逆或不可逆Btk抑制剂化合物与一种或多种其它抗血栓栓塞剂的任意组合治疗该受试者。抗血栓栓塞剂的实例包括但不限于以下任一种:血栓溶解剂(例如阿替普酶、阿尼普酶、链激酶、尿激酶或组织纤溶酶原激活物)、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群(例如达比加群酯)、因子Xa抑制剂(例如磺达肝素、draparinux、利伐沙班、DX-9065a、奥米沙班、LY517717或YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747(普拉格雷、LY640315)、希美加群或BIBR1048。

[0750] 药盒/制品

[0751] 为了在此处描述的治疗性应用中使用,本文还描述了药盒和制品。这样的药盒可包括载具、包装或容器,该容器被区室化为接纳一个或多个容器如小瓶、管等等,每个容器包括将在本文描述的方法中使用的一个单独的元件。合适的容器包括,例如,瓶子、小瓶、注射器和试管。该容器可由多种材料如玻璃或塑料形成。

[0752] 本文提供的制品含有包装材料。用于包装药物产品的包装材料是本领域技术人员公知的。参见,例如,美国专利号5,323,907、5,052,558和5,033,252。药物包装材料的例子包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子,以及任何适合于选定的制剂和预期给药和治疗模式的包装材料。考虑到本文提供的化合物和组合物的大量制剂,作为对通过Btk抑制而受益或Btk是其症状或病因的介质或贡献者的任何疾病、病症或状况的多种治疗。

[0753] 例如,容器可以包括一种或多种本文所述的化合物,任选地在组合物中或与另一种本文公开的药剂联合。容器任选地具有无菌入口(例如,容器可以是静脉内溶液袋或带有可被皮下注射针头刺穿的塞子的小瓶)。此类试剂盒任选地包含化合物,以及识别说明或标签或与其在本文描述的方法中的应用有关的说明书。

[0754] 试剂盒一般将包括一个或多个额外的容器,各个容器含有从商业和使用者的角度来看对本文所述化合物的应用而言为理想的的各种材料中的一种或多种(例如试剂,任选地为浓缩形式,和/或装置)。此类材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针头、注射器;载具、包装、容器、小瓶和/或管标签,其列出了内容物和/或使用说明,以及带有使用说明的包装插入物。一般也将包括一套说明书。

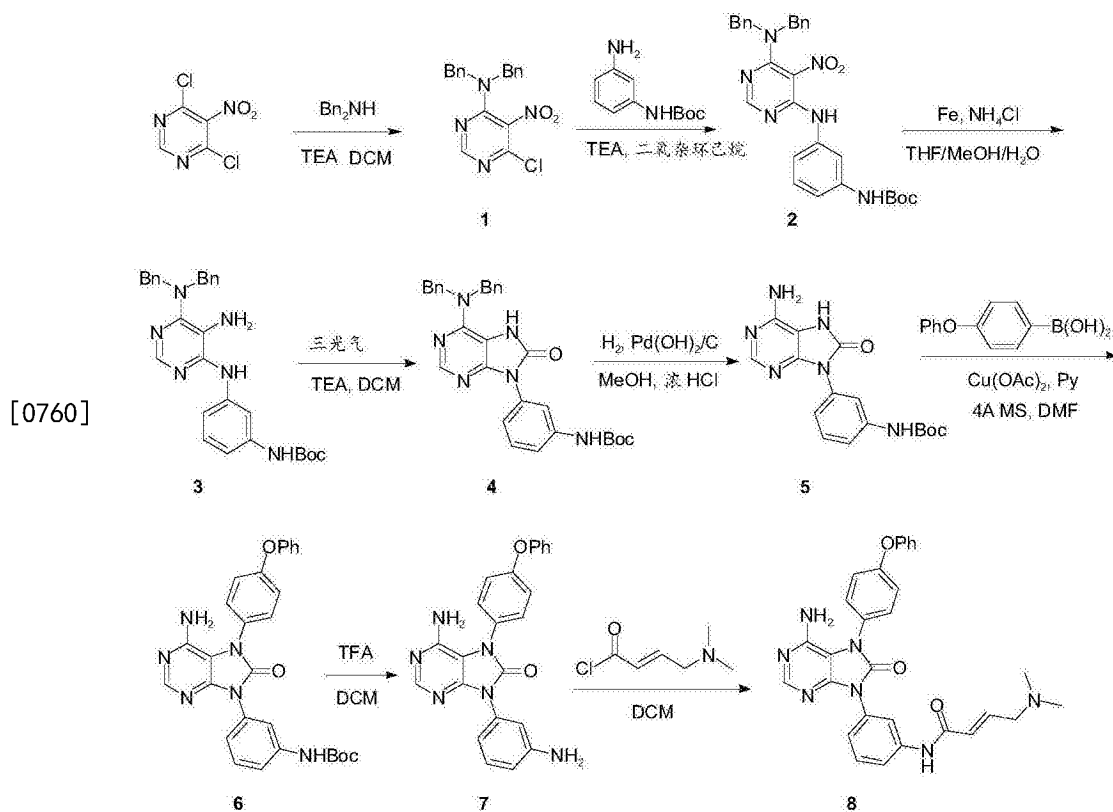
[0755] 标签可以位于容器上或与容器相关联。当构成标签的字母、数字或其它字符附着、模塑或铭刻于容器自身时,标签可以位于容器上;当它存在于也支撑容器的托座或载具内时,例如作为包装插入物时,标签可以与容器相关联。标签可以用来指示内容物将用于特定的治疗性应用。标签还可以指示内容物的使用说明,例如在本文描述的方法中。

[0756] 在某些实施方案中,该药物组合物可以呈现在包装或分配装置中,该装置可含有一种或多种含有本文提供的化合物的单位剂型。例如,包装可以包含金属或塑料箔,如泡罩包装。该包装或分配装置可以伴随有给药说明。该包装或分配装置还可以伴随有监管药物生产、使用或销售的政府机构所规定的形式的、与容器相关联的通知,该通知反映了该机构对用于人类或兽医给药的药物形式的批准。例如,这样的通知可以由美国食品药品监督管理局对处方药批准的标签或批准的产品插页。也可以制备含有在相容的制药载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将其置于适当的容器中,并且标示出用于所示状况的治疗。

[0757] 实施例

[0758] 以下具体且非限制性的实施例将被解释为仅为说明性的,并不以任何方式限制本公开内容。无需进一步阐述,一般认为,本领域技术人员基于本文的描述能够最大限度地利用本公开内容。所有在本文中引用的出版物特此通过引用整体并入本文。当提到URL或其它此类标识符或地址时,应当理解,此类标识符可以改变,并且因特网上的特定信息可能时有时无,但是等同的信息可以通过搜索因特网而找到。对其之提及证明了此信息的可获得性和公开发布。

[0759] 实施例1:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(8)的合成



[0761] 经2小时,向在0℃、N₂下的4,6-二氯-5-硝基咪唑(7g,36mmol)和TEA(10mL,72mmol)在DCM(60mL)中的搅拌溶液中逐滴加入在DCM(10mL)中的Bn₂NH。在用水(100mL)稀释反应混合物之前继续搅拌30min。分离各层并用DCM(50mL X3)萃取水层。将合并的有机层用水(100mL X2)和盐水(100mL X1)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。得到作为棕色浆液的N,N-二苄基-6-氯-5-硝基咪唑-4-胺(1)(12.8g,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)355。

[0762] 向N,N-二苄基-6-氯-5-硝基咪唑-4-胺(1)(7.0g,19.7mmol)和TEA(5.5mL,40mmol)在二氧杂环己烷(100mL)中的溶液中加入3-氨基苯基氨基甲酸叔丁酯(4.2g,20.0mmol)。在N₂下将反应混合物加热至70℃6小时。在将反应冷却至室温后,引入水(150mL)。分离各层并用EtOAc(50mL X2)萃取水层。将合并的有机层用水(150mL X2)和盐水(100mL X1)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩至干。得到作为棕色固体的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪唑-4-基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯(2)(9.2g,88%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)527。

[0763] 向3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪唑-4-基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯(2)(9.2g,17.5mmol)在100mL THF中的溶液中加入Fe粉(9.8g,175mmol)、NH₄Cl(18.7g,350mmol)、100mL MeOH和20mL H₂O。将反应混合物在50℃、N₂下加热7小时。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液浓缩至100mL,并用EtOAc(80mL X3)萃取。将合并的有机层用水(100mL X2)和盐水(100mL X1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后真空浓缩至干。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%的乙酸乙酯)进行纯化,得到作为棕色固体的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪唑-4-基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯(3)(4.0g,46.1%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)497。

[0764] 将3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪唑-4-基氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯(3)(4.0g,8.1mmol)和TEA(2mL,14.5mmol)在80mL干DCM中的溶液在N₂下冷却至0℃,在2小时中逐滴加入在10mL干DCM中的三光气(1.2g,4.0mmol)。在另外搅拌1小时后,用水(100mL)猝灭反应。

将有机层分离,用水(100mL X2)和盐水(100mL X1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后真空浓缩至干。得到作为棕色固体的3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(4)(3.0g,71%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)523。

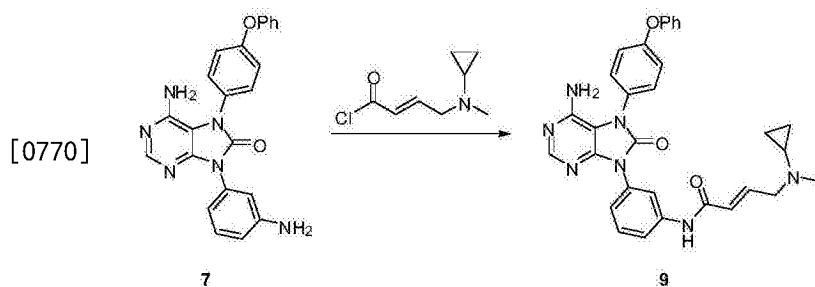
[0765] 向3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(4)(3.0g,5.7mmol)在120mL MeOH中的混合物中加入3.0gPd(OH)₂/C(20wt%)和6滴浓HCl。在经过两次真空/H₂循环以从反应烧瓶中除去空气后,在60℃、氢气气氛下加热经搅拌的混合物过夜。将反应混合物通过Celite过滤,并将滤液在真空中浓缩至干。将残余物通过柱层析(硅胶,在DCM中的0-5%甲醇)纯化,得到作为白色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(5)(1.5g,76%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)343。

[0766] 向3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(5)(600mg,1.8mmol)和400mg 4-氨基苯基硼酸(1.05g,4.9mmol)、Cu(OAc)₂(320mg,1.8mmol)和吡啶(1mL,12.7mmol)。将反应混合物在O₂气氛下37℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温后通过Celite过滤。将滤液用水(100mL)稀释并用EtOAc(50mL X3)萃取。将合并的有机层用水(100mL X2)和盐水(100mL X1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩至干。将残余物通过柱层析(硅胶,在DCM中的0-5%甲醇)进行纯化,得到作为棕色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(6)(404mg,45%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)511。

[0767] 向3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(6)(404mg,0.8mmol)在8mL DCM中的溶液中逐滴加入2mL TFA。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩至干。将残余物通过柱层析(硅胶,在DCM(0.3%Et₃N)中的0-5%甲醇)纯化,得到作为黄色固体的6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(7)(325mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)411。

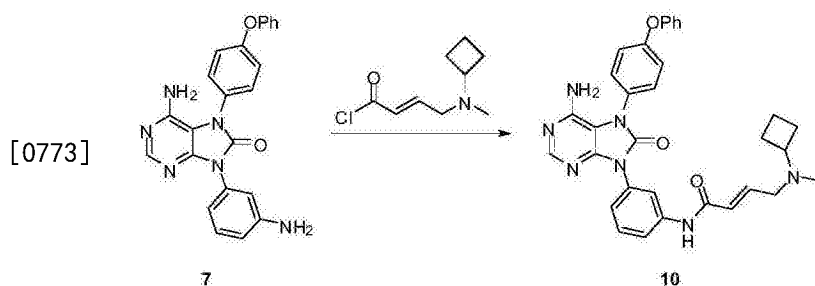
[0768] 在N₂下,向4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐(81mg,0.49mmol)和1滴DMF在3mL干CH₃CN中的混合物中逐滴加入0.5mL草酰氯。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩至干。将得到的固体溶解于2mL干DCM中,并转移至在冰水浴中的6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(7)(100mg,0.24mmol)和1滴TEA在3mL干DCM中的搅拌溶液中。搅拌2小时后,用MeOH猝灭反应。将得到的混合物浓缩至干,通过柱层析(硅胶,在DCM中的0-5%甲醇)预纯化,随后通过使用10-95%乙腈的水(0.1%TFA)溶液的Gilson,得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(8)(61mg,48%)。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ 10.56(s,1H),9.79(s,1H),8.11(s,1H),8.00(s,1H),7.71(d,J=8.9Hz,1H),7.58-7.32(m,6H),7.25-7.07(m,5H),6.84-6.65(m,1H),6.46(d,J=15.4Hz,1H),5.88(s,2H),4.02-3.87(m,2H),2.79(s,3H),2.78(s,3H)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)522。

[0769] 实施例2:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(9)的合成



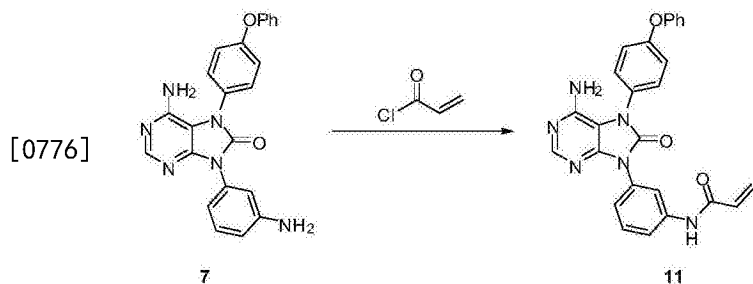
[0771] 以与实施例1所述相似的方式,由中间体7(80mg,0.19mmol)和(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(9)(29mg,28%)。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.58(s,1H),9.64(s,1H),8.11(s,1H),8.02(s,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),7.56-7.39(m,5H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),7.23-7.11(m,5H),6.85-6.73(m,1H),6.49(d,J=15.3Hz,1H),5.90(s,2H),4.23-3.96(m,2H),2.86(s,4H),0.87(d,J=30.2Hz,4H)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)548。

[0772] 实施例3:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(10)的合成



[0774] 以与实施例1所述相似的方式,由中间体7(80mg,0.19mmol)和(E)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(10)(29mg,27%)。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.29(s,1H),8.10(s,1H),8.00(s,1H),7.67(d,J=8.9Hz,1H),7.58-7.38(m,5H),7.30(d,J=8.7Hz,1H),7.24-7.09(m,5H),6.82-6.65(m,1H),6.27(d,J=14.8Hz,1H),5.85(s,2H),3.14-2.93(m,2H),2.92-2.75(m,1H),2.02(s,3H),1.99-1.90(m,2H),1.87-1.68(m,2H),1.69-1.50(m,2H)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)562。

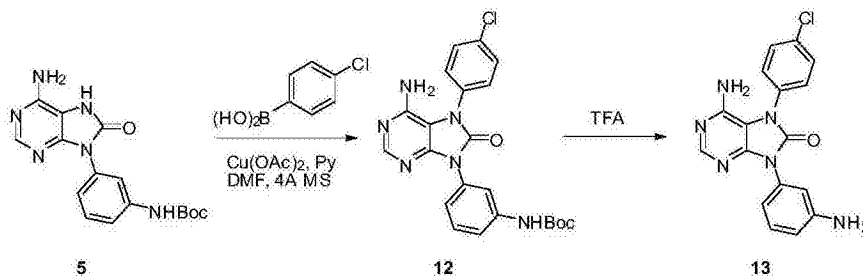
[0775] 实施例4:N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)丙烯酰胺(11)的合成



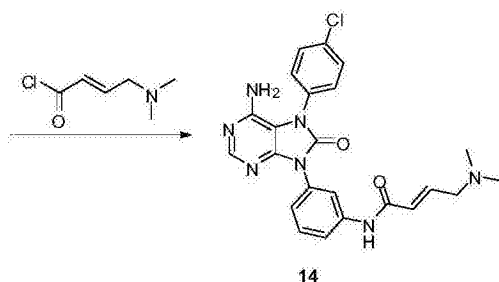
[0777] 以与实施例1所述相似的方式,由中间体7和丙烯酰氯在制备型HPLC纯化后制得作为灰白色固体的N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)丙烯酰胺(11)

酰胺的TFA盐(11)(33mg)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 449。

[0778] 实施例5:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(14)的合成



[0779]



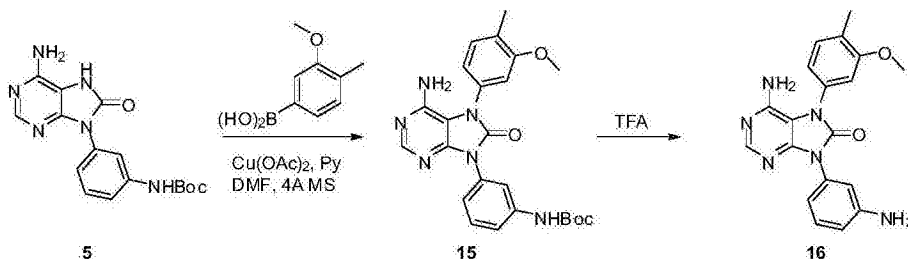
[0780] 向3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(5)(300mg, 0.88mmol)和4A MS(300mg)在干DMF(10mL)中的混合物中加入4-氯苯基硼酸(413mg, 2.64mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (160mg, 0.88mmol)和吡啶(1mL)。将反应混合物在 O_2 气氛下加热至 35°C 过夜,并通过Celite垫过滤。将滤液用水(50mL)稀释,用EtOAc(30mL X3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化,得到3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(12)(234mg, 59.1%)。LC-MS(ESI): $m/z(M/M+2)$ 453/455。

[0781] 向3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(12)(234mg, 0.52mmol)在DCM(8mL)中的溶液中逐滴加入TFA(2mL)。将反应混合物在浓缩前在室温下搅拌1h。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3% Et_3N)中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色固体的6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-氯苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(13)(180mg, 98.9%)。LC-MS(ESI): $m/z(M/M+2)$ 353/355。

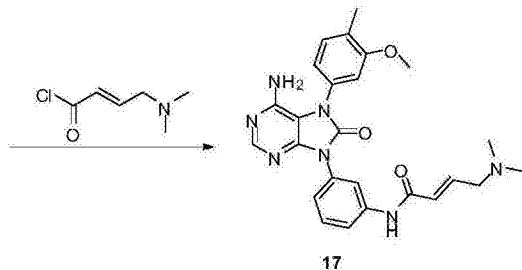
[0782] 在引入 $(\text{COCl})_2$ (0.5mL, 5.3mmol)之前,向(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(94mg, 0.57mmol)在干乙腈(5mL)中的悬浮液中加入1滴DMF。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。浓缩,并溶解于干DCM(2mL)中,然后引入6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-氯苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(13)(100mg, 0.28mmol)在DCM(2mL)中的溶液。将得到的溶液在室温下搅拌2小时,然后用MeOH(2mL)猝灭反应。除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3% Et_3N)中的0-10%甲醇)预纯化,随后通过制备型HPLC(RP, C18, 在水(0.2% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)中的10-95%乙腈),得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(14)(25mg, 19.1%)。LC-MS(ESI): $m/z(M/M+2)$ 464/466。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.57(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.71(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.62(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.45(m, 3H), 7.35(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.65(m, 1H), 6.46(d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 5.98(s, 2H), 4.01-3.87(m, 2H), 2.79(s,

3H), 2.78(s, 3H)。

[0783] 实施例6:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(17)的合成

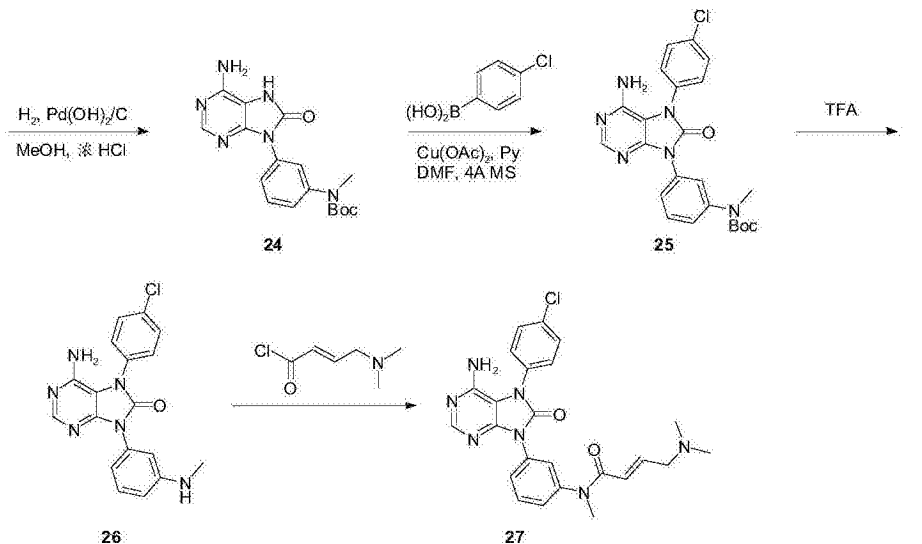
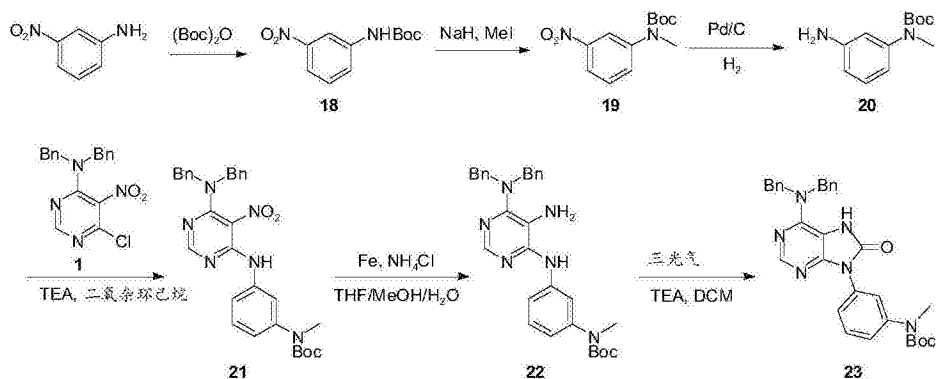


[0784]

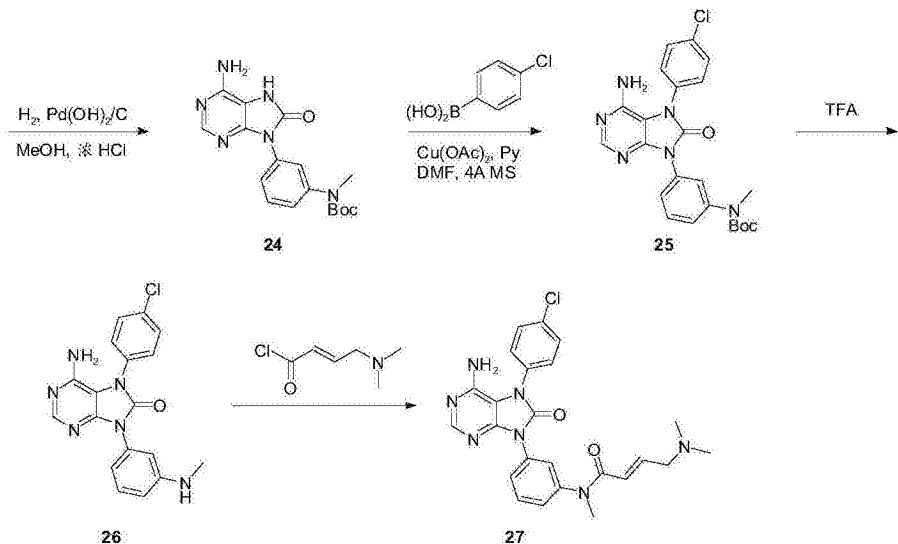


[0785] 以与实施例5所述相似的方式,从中间体5和3-甲氧基-4-甲基苯基硼酸开始经三个步骤制得作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(17)(26mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)474。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ10.57(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.50(t, J=8.1Hz, 1H), 7.39-7.29(m, 2H), 7.15(s, 1H), 7.03(d, J=7.7Hz, 1H), 6.79-6.69(m, 1H), 6.46(d, J=15.2Hz, 1H), 5.74(s, 2H), 3.97-3.90(m, 2H), 3.80(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.22(s, 3H)。

[0786] 实施例7:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(27)的合成



[0787]



[0788] 向3-硝基苯胺(10g, 72.5mmol)、三乙胺(10mL)和4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(4.42g, 36.3mmol)在无水 CH_2Cl_2 (150mL)中的溶液中逐滴加入二碳酸二叔丁酯(15.8g, 72.5mmol)在 CH_2Cl_2 (50mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌3小时,并用盐水洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,并将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到8.3g作为黄色固体的3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(18)(产率48%)。LC-MS(ESI): $m/z(\text{M}+1)$ 237。

[0789] 向 0°C 下的 NaH (在矿物油中60%分散, 2.1g, 41.8mmol)在 DMF (80mL)中的悬浮液中加入3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(18)(8.3g, 34.9mmol)在 DMF (50mL)中的溶液。在逐滴加入 CH_3I (4.9mL, 52.35mmol)前将混合物在 0°C 搅拌0.5小时。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用水(200mL)稀释,并用 DCM (60mL X3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到8.8g作为黄色固体的甲基(3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(19)(产率100%)。LC-MS(ESI): $m/z(\text{M}+1)$ 253。

[0790] 将含有甲基(3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(19)(8.8g, 34.9mmol)、10%炭载钯(880mg)和 THF-MeOH (80mL/80mL)的圆底烧瓶抽空并用氢气冲洗三次。将混合物在氢气气氛下剧烈搅拌过夜。将催化剂通过 CeLite 垫过滤去除,并蒸发滤液以得到7g作为黄色固体的3-氨基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(20)(产率91%)。LC-MS(ESI): $m/z(\text{M}+1)$ 223。

[0791] 向3-氨基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(20)(4.6g, 20.8mmol)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基咪唑-4-胺(1)(7g, 19.8mmol)在二氧杂环己烷(100mL)中的溶液中加入 Et_3N (6mL),并将反应混合物在 60°C 搅拌过夜。将混合物冷却至室温,在引入水(200mL)和 EA (100mL)之

前蒸发溶剂。将有机层分离并用EA(60mL X2)萃取。将有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥后蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到6.7g作为黄色固体的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(21)(产率63%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)541。

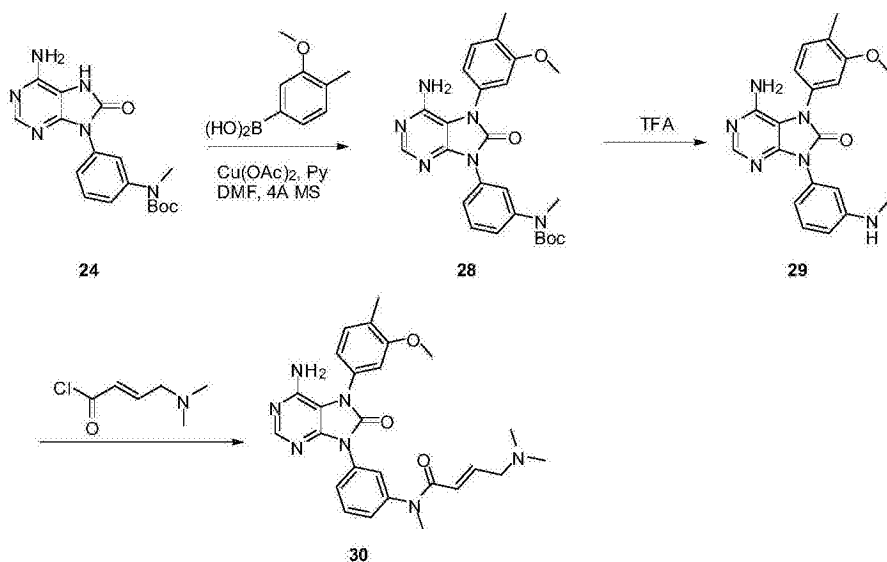
[0792] 向3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(21)(6.7g,12.4mmol)在THF/MeOH/H₂O(100mL/50mL/30mL)中的溶液中加入Fe粉(3.47g,62mmol)和NH₄Cl(6.63g,124mmol)。将反应混合物在N₂下于50℃加热5h。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(30mL X3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为黄色固体的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(22)(6g,产率95%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)511。

[0793] 在1h中,向在0℃及N₂气氛下的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(22)(3.1g,6.08mmol)和TEA(1.75mL,12.16mmol)在干DCM(40mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三光气(722mg,2.43mmol)在干DCM(20mL)中的溶液。在继续搅拌1h后,用水(10mL)猝灭反应。将有机层分离,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为浅棕色固体的3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(23)(3g,92%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)537。

[0794] 向3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(23)(3g,5.6mmol)在MeOH(120mL)中的混合物中加入Pd(OH)₂/C(3g,20wt%)和6滴浓HCl。将得到的混合物用H₂净化(2X),然后在H₂气氛下加热至60℃过夜。将混合物冷却至室温,通过Celite垫过滤,并真空除去溶剂,得到作为浅黄色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(1.9g,95%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)357。

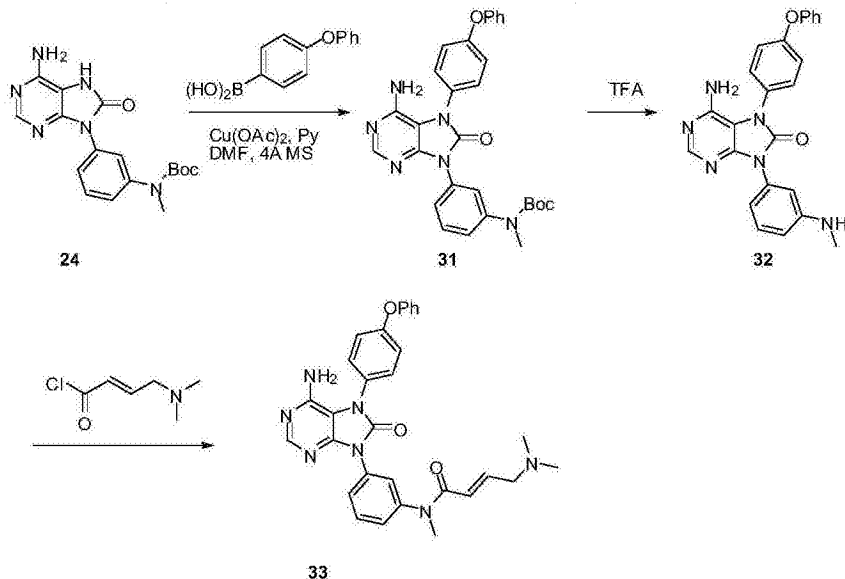
[0795] 以与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)经三个步骤制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(27)(55mg)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)478/480。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.12(s,1H),7.71-7.52(m,5H),7.48(d,J=8.7Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,1H),6.65(dt,J=15.2,6.0Hz,1H),6.11-5.90(m,3H),3.27(s,3H),2.91(d,J=5.7Hz,2H),2.04(s,6H)。

[0796] 实施例8:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(30)的合成



[0798] 以与实施例5所述相似的方式,从中间体24和3-甲氧基-4-甲基苯基硼酸开始经三个步骤制得作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(30)(26mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)488。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.11(s,1H),7.71-7.55(m,3H),7.33(t,J=8.1Hz,2H),7.12(s,1H),7.00(d,J=7.6Hz,1H),6.71-6.59(m,1H),6.03(m,1H),5.74(br,2H),3.80(s,3H),3.27(s,3H),2.91(d,J=5.7Hz,2H),2.21(s,3H),2.04(s,6H)。

[0799] 实施例9:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(33)的合成



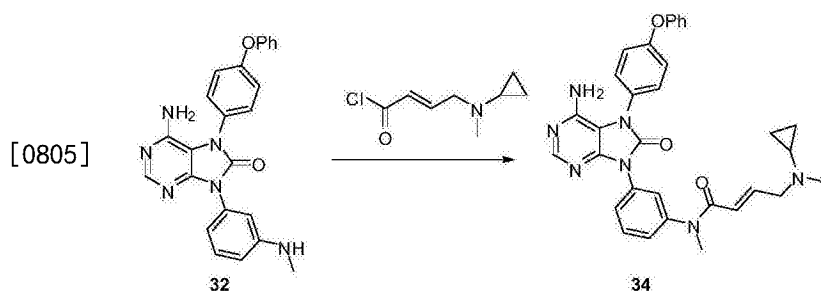
[0801] 向3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(600mg,1.68mmol)和4A MS(800mg)在干DMF(10mL)中的混合物中加入4-苯氧基苯基硼酸(1.08g,5.06mmol)、Cu(OAc)₂(307mg,1.68mmol)和吡啶(1mL)。将反应混合物在O₂气氛下加热至37℃过夜,并通过Celite垫过滤。将滤液用水(30mL)稀释,用EtOAc(10mL X3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化,得到作为浅黄色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-

7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(31)(450mg,51%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)525。

[0802] 向3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(31)(450mg,0.86mmol)在DCM(8mL)中的溶液中逐滴加入TFA(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h,然后进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-10%甲醇)纯化,得到6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(364mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)425。

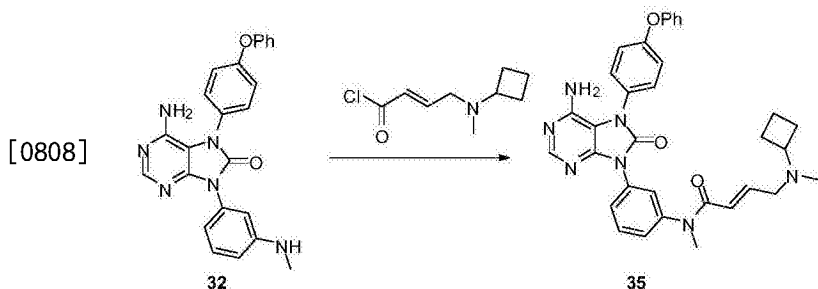
[0803] 在引入(COCl)₂(0.25mL,2.86mmol)之前,向(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐(95mg,0.57mmol)在乙腈(5mL)中的悬浮液中加入1滴DMF。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。浓缩并溶解于DCM(2mL)中,之后引入至6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(100mg,0.24mmol)在DCM(2mL)中的溶液。在用MeOH(2mL)猝灭反应之前将得到的溶液在室温下搅拌2小时。除去溶剂并将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(1%Et₃N)中的0-10%甲醇)进行预纯化,随后通过制备型HPLC(RP,C18,在水(0.2%NH₃)中的10-95%乙腈),得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(33)(60mg,47%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)536。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.11(s,1H),7.72-7.56(m,3H),7.51-7.33(m,5H),7.23-7.09(m,5H),6.65(dt,J=15.2,6.1Hz,1H),6.04(d,J=16.6Hz,1H),5.90(br,2H),3.27(s,3H),2.99(s,2H),2.10(s,6H)。

[0804] 实施例10:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(34)的合成



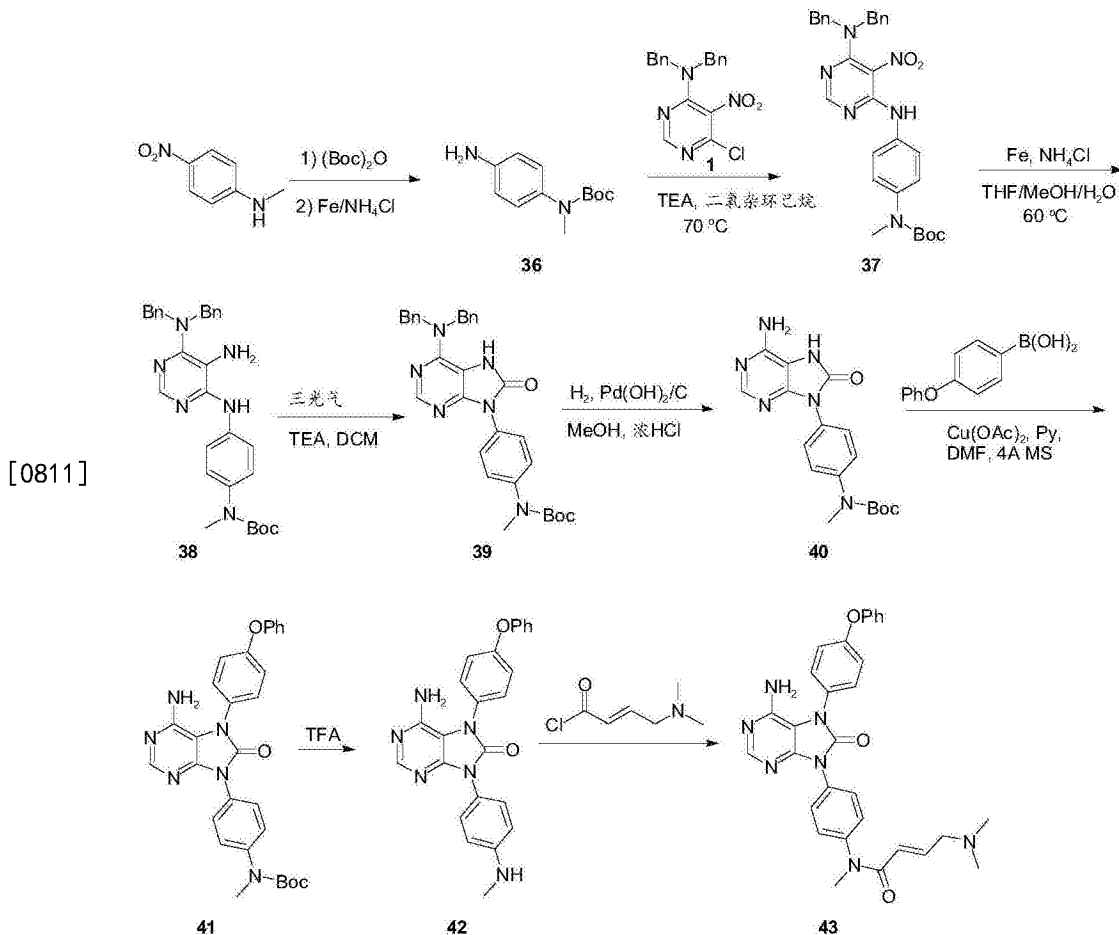
[0806] 以与实施例9所述相似的方式,由中间体32和(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(34)(67mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)562。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.11(s,1H),7.70-7.56(m,3H),7.52-7.30(m,5H),7.23-7.10(m,5H),6.72-6.62(m,1H),5.99(d,J=14.3Hz,1H),5.90(s,2H),3.27(s,3H),3.11(d,J=6.4Hz,2H),2.11(s,3H),1.64-1.54(m,1H),0.39-0.28(m,2H),0.25-0.11(m,2H)。

[0807] 实施例11:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(35)的合成



[0809] 以与实施例9所述相似的方式,由中间体32和(E)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(35)(61mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 576。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.12(s,1H),7.71-7.57(m,3H),7.50-7.36(m,5H),7.21-7.11(m,5H),6.74-6.61(m,1H),6.29-6.00(m,1H),5.91(s,2H),3.50-3.30(m,4H),2.35-1.74(m,7H),1.63-1.44(m,2H)。

[0810] 实施例12:(E)-N-(4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(43)的合成



[0812] 向N-甲基-4-硝基苯胺(5.0g,32.9mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(10.76g,49.4mmol)和DMAP(201mg,1.6mmol)。将反应混合物在冷却至室温之前在N₂下回流2h。在除去溶剂后,用EtOAc(200mL)溶解残余物。将得到的溶液用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色油的甲基(4-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(8.3g,

100%)。向甲基(4-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(8.3g, 32.9mmol)在THF/MeOH/H₂O(150mL/40mL/80mL)中的溶液中加入Fe粉(9.4g, 168mmol)和NH₄Cl(18g, 337mmol)。将反应混合物在N₂下于50℃加热4h。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(100mL X3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为黄色固体的4-氨基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(36)(7.3g,产率100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)223。

[0813] 向4-氨基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(36)(7g, 31.5mmol)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)(11.2g, 31.5mmol)在二氧杂环己烷(100mL)中的溶液中加入Et₃N(8mL),并将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,在引入水(200mL)和EA(100mL)之前蒸发溶剂。将有机层分离并用EA(60mL X2)萃取。在将有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥后,蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到9g作为黄色固体的4-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(37)(产率53%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)541。

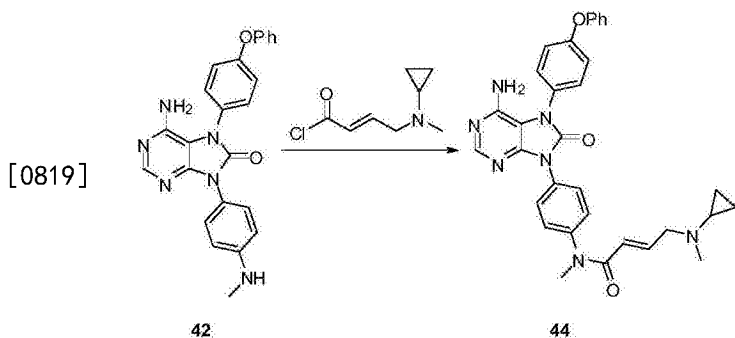
[0814] 向4-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(37)(6g, 11.1mmol)在THF/MeOH/H₂O(100mL/100mL/30mL)中的溶液中加入Fe粉(3.11g, 55.5mmol)和NH₄Cl(5.94g, 111mmol)。将反应混合物在N₂下于60℃加热4h。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(100mL X3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为黄色固体的4-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(38)(5.4g,产率95%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)511。

[0815] 在1h中,向在0℃及N₂气氛下的4-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(38)(5.4g, 10.6mmol)和TEA(2.14g, 21.2mmol)在干DCM(60mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三光气(1.07g, 3.6mmol)在干DCM(30mL)中的溶液。在用水(20mL)猝灭反应之前继续搅拌1h。将有机层分离,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为浅棕色固体的4-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(39)(4.2g, 74%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)537。

[0816] 向4-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(39)(3g, 5.6mmol)在MeOH(120mL)中的混合物中加入Pd(OH)₂/C(3g, 20wt%)和6滴浓HCl。将得到的混合物用H₂净化(2X)并在H₂气氛下加热至60℃过夜。将混合物冷却至室温,通过Celite垫过滤,并真空除去溶剂,得到作为浅黄色固体的4-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40)(2g, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)357。

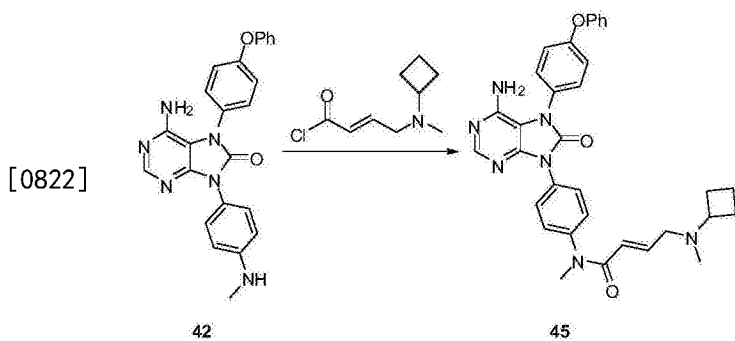
[0817] 以与实施例9所述相似的方式,从中间体40开始经三个步骤制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(43)(25mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)536。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ 9.69(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.76(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.59-7.37(m, 6H), 7.29-7.05(m, 5H), 6.77-6.57(m, 1H), 6.36-6.11(m, 1H), 5.92(s, 2H), 3.91-3.69(m, 2H), 3.31(s, 3H), 2.68(s, 6H)。

[0818] 实施例13:(E)-N-(4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(44)的合成



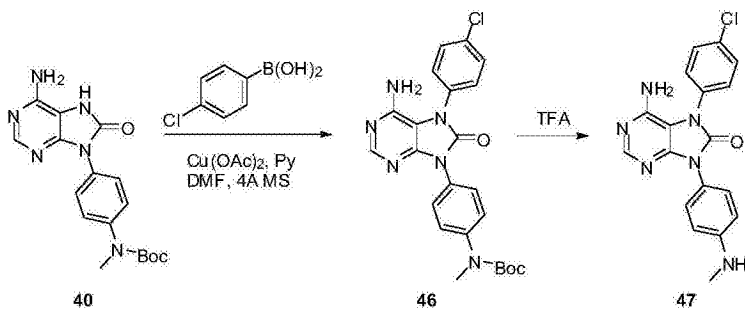
[0820] 以与实施例12所述相似的方式,由中间体42和(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(44)(27mg)。LC-MS(ESI):m/z (M+1)562。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ9.51(s,1H),8.13(s,1H),7.76(d,J=8.5Hz,2H),7.56-7.39(m,6H),7.26-7.10(m,5H),6.79-6.62(m,1H),6.34-6.13(m,1H),5.94(s,2H),4.12-3.82(m,2H),3.31(s,3H),2.76(s,4H),0.97-0.67(m,4H)。

[0821] 实施例14:(E)-N-(4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(45)的合成

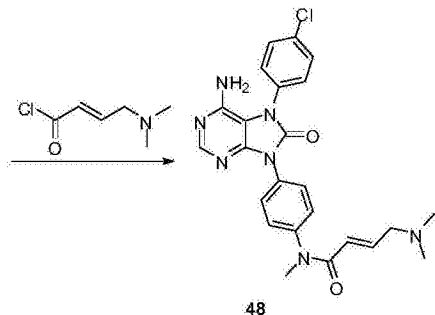


[0823] 以与实施例11所述相似的方式,由中间体42和(E)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(45)(61mg)。LC-MS(ESI):m/z (M+1)576。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ9.85(s,1H),8.13(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,2H),7.56-7.38(m,6H),7.26-7.09(m,5H),6.74-6.57(m,1H),6.34-6.15(m,1H),5.93(s,2H),3.89-3.76(m,1H),3.72-3.50(m,2H),3.30(s,3H),2.53(d,J=4.4Hz,3H),2.20-2.00(m,4H),1.76-1.55(m,2H)。

[0824] 实施例15:(E)-N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(48)的合成

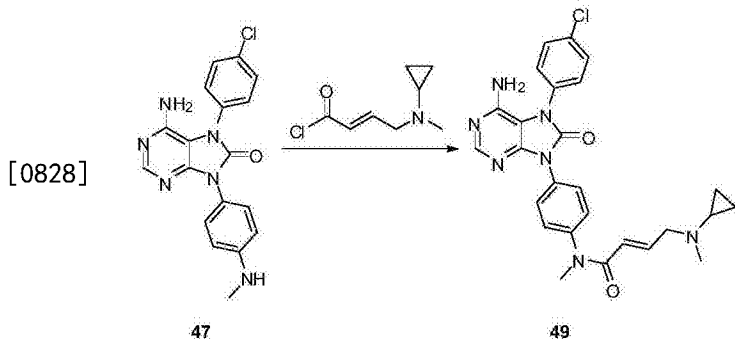


[0825]



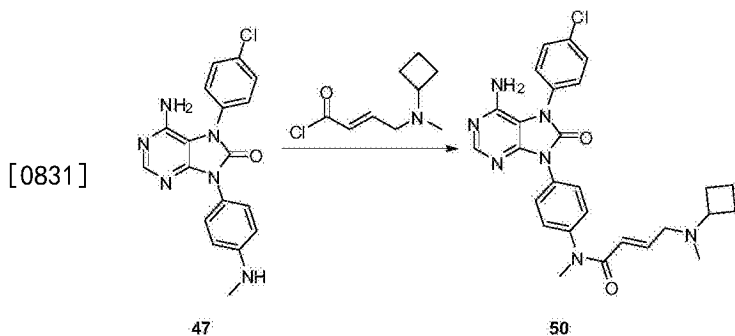
[0826] 以与实施例12所述相似的方式,从中间体40和4-氯苯基硼酸开始经三个步骤制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(48)(34mg)。LC-MS(ESI): m/z ($M/M+2$)479/481。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.13(s, 1H), 7.73(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.63(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.48(dd, $J=19.3, 8.7\text{Hz}$, 4H), 6.72-6.60(m, 1H), 6.08-5.90(m, 3H), 3.27(s, 3H), 2.95(d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.08(s, 6H)。

[0827] 实施例16:(E)-N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(49)的合成



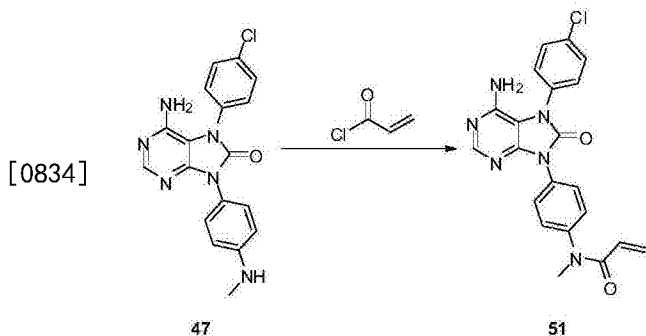
[0829] 以与实施例15所述相似的方式,由中间体47和(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(49)(32mg)。LC-MS(ESI): m/z ($M/M+2$)504/506。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.13(s, 1H), 7.72(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.63(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.47(dd, $J=23.1, 8.7\text{Hz}$, 4H), 6.76-6.61(m, 1H), 6.09-5.83(m, 3H), 3.27(s, 3H), 3.11(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.13(s, 3H), 1.68-1.55(m, 1H), 0.42-0.29(m, 2H), 0.26-0.17(m, 2H)。

[0830] 实施例17:(E)-N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(50)的合成



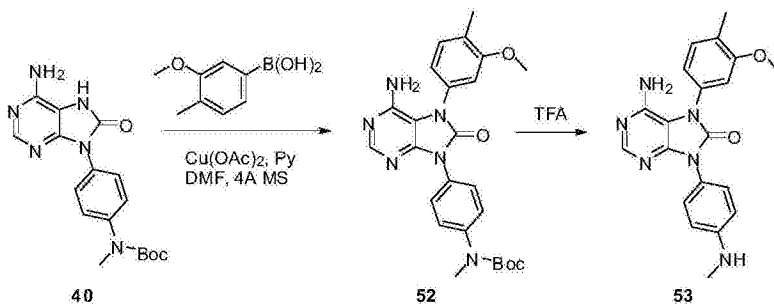
[0832] 以与实施例15所述相似的方式,由中间体47和(E)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丁基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(50)(30mg)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)518/520。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ9.84(s,1H),8.13(s,1H),7.75(d,J=8.5Hz,2H),7.63(d,J=8.7Hz,2H),7.49(d,J=7.1Hz,4H),6.74-6.57(m,1H),6.36-6.15(m,1H),6.03(s,2H),3.90-3.74(m,1H),3.72-3.51(m,2H),3.30(s,3H),2.53(d,J=4.4Hz,3H),2.21-2.00(m,4H),1.82-1.53(m,2H)。

[0833] 实施例18:N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(51)的合成

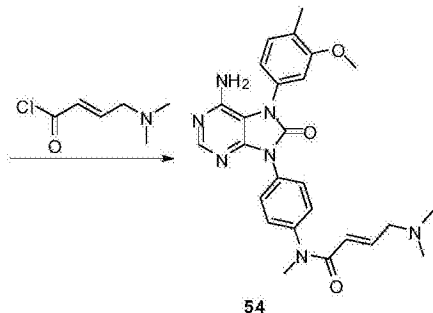


[0835] 以与实施例15所述相似的方式,由中间体47和丙烯酰氯制备作为白色固体的N-(4-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(51)(40mg)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)421/423。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.13(s,1H),7.72(d,J=8.5Hz,2H),7.62(d,J=8.5Hz,2H),7.48(dd,J=17.1,8.5Hz,4H),6.24-6.07(m,2H),5.99(s,2H),5.67-5.57(m,1H),3.29(s,3H)。

[0836] 实施例19:(E)-N-(4-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(54)的合成

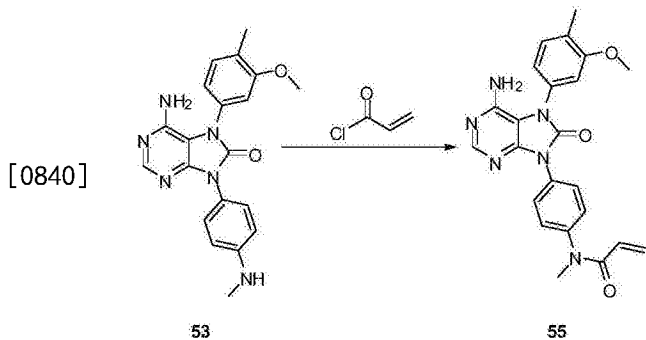


[0837]



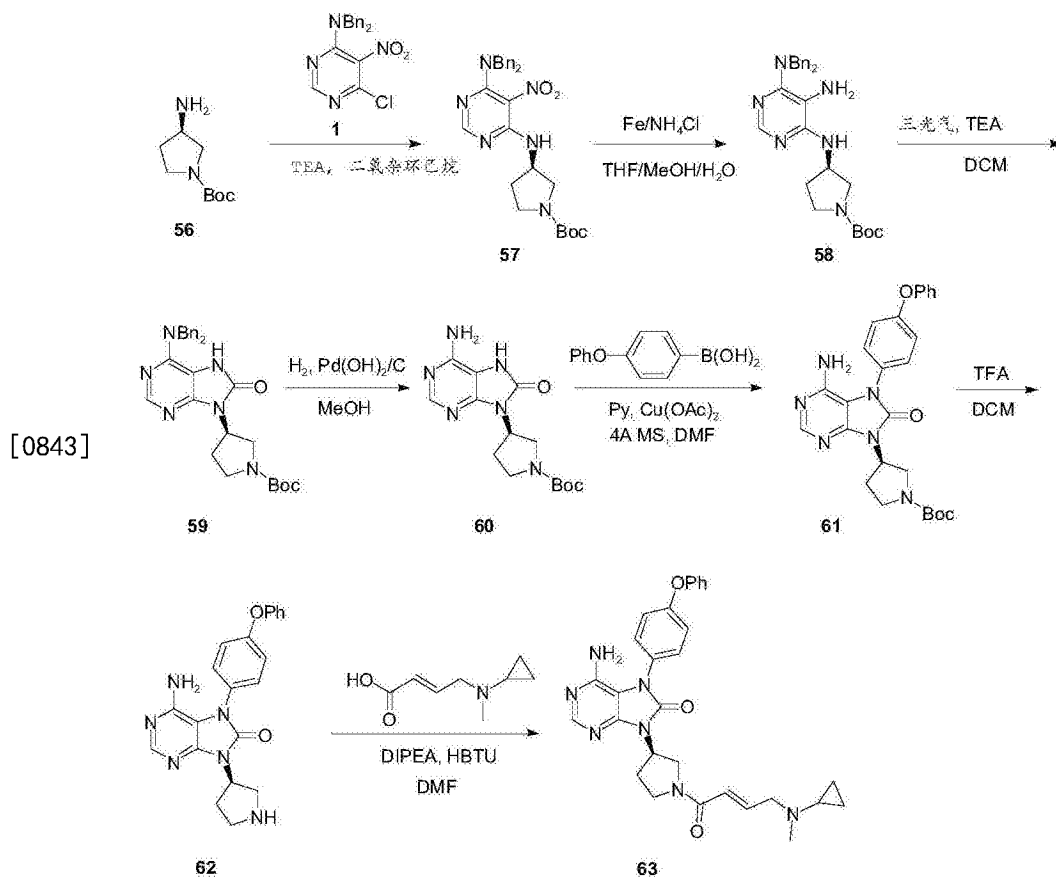
[0838] 以与实施例12所述相似的方式,从中间体40和3-甲氧基-4-甲基苯基硼酸开始经三个步骤制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(54)(45mg)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)488。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.72(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.76(d, J=8.5Hz, 2H), 7.50(d, J=8.7Hz, 2H), 7.33(d, J=7.8Hz, 1H), 7.16-7.09(m, 1H), 7.06-6.97(m, 1H), 6.75-6.57(m, 1H), 6.30-6.14(m, 1H), 5.78(s, 2H), 3.80(s, 5H), 3.30(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.22(s, 3H)。

[0839] 实施例20:N-(4-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(55)的合成



[0841] 以与实施例19所述相似的方式,由中间体53和丙烯酰氯制备作为白色固体的N-(4-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(55)(30mg)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)431。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.12(s, 1H), 7.74(d, J=8.6Hz, 2H), 7.46(d, J=8.7Hz, 2H), 7.33(d, J=7.7Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.02(d, J=7.8Hz, 1H), 6.23-6.05(m, 2H), 5.73(s, 2H), 5.66-5.58(m, J=12.0Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.29(d, J=8.0Hz, 3H), 2.22(s, 3H)。

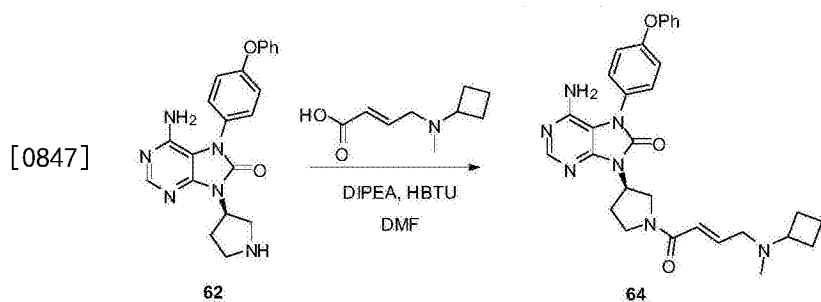
[0842] 实施例21:(R,E)-6-氨基-9-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(63)的合成



[0844] 以与实施例1所述相似的方式,从(R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(56)开始制备作为棕色油的(R)-6-氨基-7-(4-苯氧基苯基)-9-(吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(62)(174mg)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)389。¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 8.12(s, 1H), 7.74(d, J=8.6Hz, 2H), 7.46(d, J=8.7Hz, 2H), 7.33(d, J=7.7Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.02(d, J=7.8Hz, 1H), 6.23-6.05(m, 2H), 5.73(s, 2H), 5.66-5.58(m, J=12.0Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.29(d, J=8.0Hz, 3H), 2.22(s, 3H)。

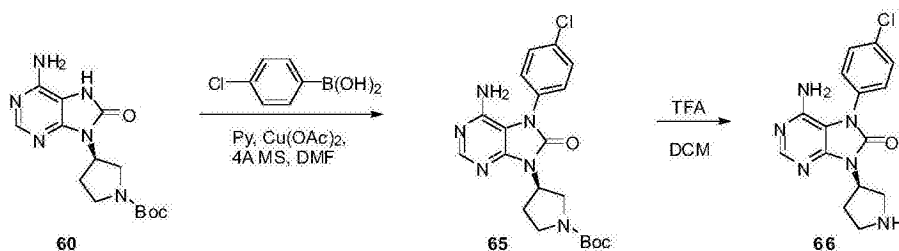
[0845] 将(R)-6-氨基-7-(4-苯氧基苯基)-9-(吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(62)(95mg, 0.24mmol)、4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐(69mg, 0.36mmol)和DIPEA(213 μ L, 1.2mmol)在5mL干DMF中的溶液冷却至0 $^{\circ}$ C。一次性加入HBTU(190mg, 0.49mmol)。将反应混合物加热至室温,并在N₂下搅拌2小时,然后使用10-95%乙腈的水(0.2%NH₃·H₂O)溶液通过Gilson直接纯化,得到作为浅黄色固体的(R,E)-6-氨基-9-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(63)(31mg, 17.7%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)526。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.14(d, J=6.0Hz, 1H), 7.55-7.34(m, 4H), 7.30-7.08(m, 5H), 6.76-6.59(m, 1H), 6.36(dd, J=37.4, 15.1Hz, 1H), 5.82(d, J=9.1Hz, 2H), 5.20-4.99(m, 1H), 4.11-3.40(m, 4H), 3.26(dd, J=17.7, 6.4Hz, 2H), 2.78-2.59(m, 1H), 2.24(d, J=12.4Hz, 3H), 1.80-1.63(m, 1H), 0.51-0.37(m, 2H), 0.37-0.24(m, 2H)。

[0846] 实施例22:(R,E)-6-氨基-9-(1-(4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(64)的合成

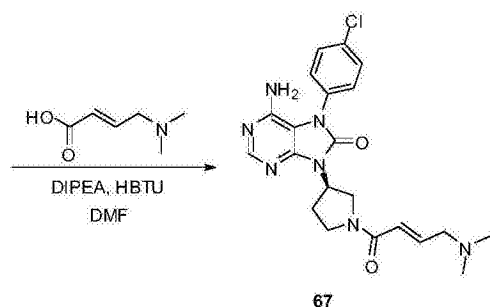


[0848] 将(R)-6-氨基-7-(4-苯氧基苯基)-9-(吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(62)(95mg, 0.24mmol)、(E)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐(76mg, 0.37mmol)和DIPEA(213 μ L, 1.2mmol)在5mL干DMF中的混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 一次性加入HBTU(190mg, 0.49mmol)。将反应混合物加热至室温, 并在N₂下搅拌2小时, 并通过制备型HPLC(RP C18, 在水(0.2% NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈)直接纯化, 得到作为浅黄色固体的(R,E)-6-氨基-9-(1-(4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(64)(36mg, 25.9%)。LC-MS(ESI): m/z(M/M+2) 518/520。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.11(d, J=6.0Hz, 1H), 7.48-7.36(m, 4H), 7.23-7.07(m, 5H), 6.69-6.55(m, 1H), 6.34(dd, J=35.9, 15.1Hz, 1H), 5.89-5.67(m, 2H), 5.18-4.95(m, 1H), 4.15-3.42(m, 4H), 2.97(dd, J=18.6, 6.2Hz, 2H), 2.85-2.73(m, 1H), 2.73-2.58(m, 1H), 2.33-2.10(m, 1H), 1.98(d, J=12.6Hz, 3H), 1.95-1.87(m, 2H), 1.80-1.67(m, 2H), 1.63-1.48(m, 2H)。

[0849] 实施例23: (R,E)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-9-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(67)的合成



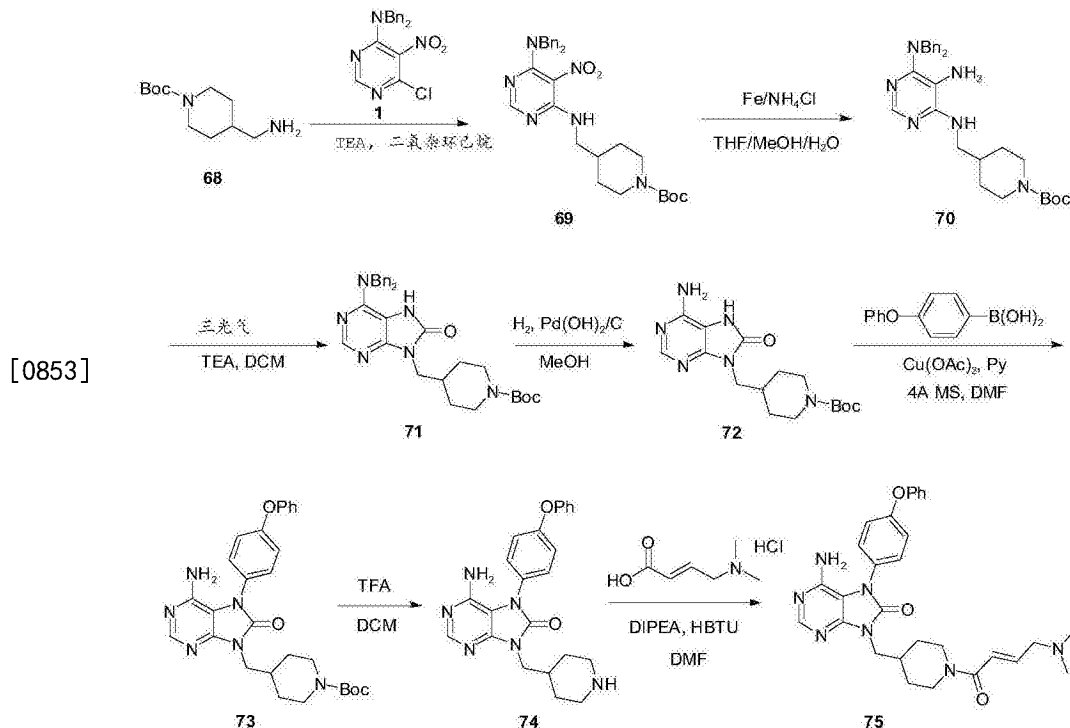
[0850]



[0851] 以与实施例21所述相似的方式, 从中间体60和4-氯苯基硼酸开始经三个步骤制备作为白色固体的(R,E)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-9-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(67)(24mg)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 442。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.12(d, J=5.9Hz, 1H), 7.65-7.53(m, 2H), 7.41(dd, J=8.7, 3.3Hz, 2H), 6.70-6.54(m, 1H), 6.39(dd, J=38.2, 15.2Hz, 1H), 5.89(d, J=11.1Hz, 2H), 5.19-4.97(m, 1H), 4.12-3.57(m, 3H), 3.12(dd, J=19.6, 5.8Hz, 2H), 2.76-2.55(m, J=21.1, 10.8Hz, 1H), 2.22(s,

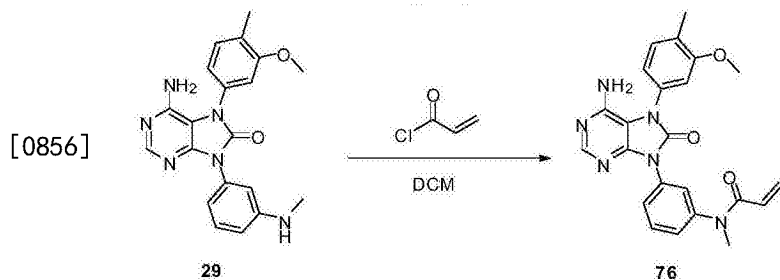
3H), 2.19(s, 3H)。

[0852] 实施例24:(E)-6-氨基-9-((1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-4-基)甲基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(75)的合成



[0854] 以与实施例21所述相似的方式,从4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯68开始制备作为白色固体的(E)-6-氨基-9-((1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-4-基)甲基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(75)(31mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)528。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.12(s, 1H), 7.49-7.36(m, 4H), 7.25-7.06(m, 5H), 6.60-6.50(m, 2H), 5.78(s, 2H), 4.35(d, 1H), 3.98(d, 1H), 3.72(d, J=7.2Hz, 2H), 3.05-2.92(m, 3H), 2.65-2.52(m, 1H), 2.11(s, 6H), 1.63(s, 2H), 1.22-0.94(m, 3H)。

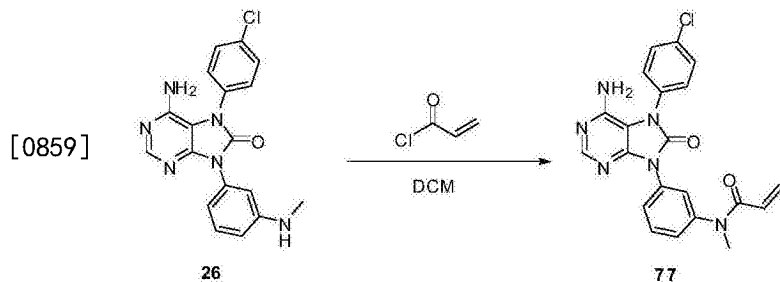
[0855] 实施例25:N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(76)的合成



[0857] 在0℃下,向6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(29)(80mg, 0.21mmol)在无水DCM(5mL)中的溶液中加入丙烯酰氯(26μL, 0.32mmol)。将反应混合物在N₂下搅拌1小时,然后用MeOH猝灭。除去溶剂,并将残余物通过制备型HPLC(RP C18,在水(0.2%NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈)纯化,得到作为白色固体的N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(76)(30mg, 33%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)431.2。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ□NMR(400MHz,

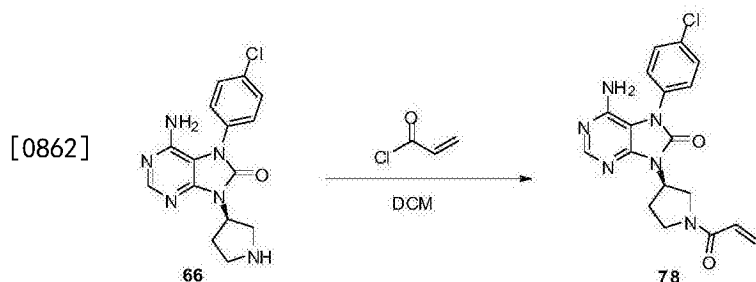
DMSO) δ 2. J=8.4Hz, 1H), 7.66-7.54(m, 2H), 7.39-7.25(m, 2H), 7.13(d, J=1.8Hz, 1H), 6.28-6.07(m, 2H), 5.71(s, 2H), 5.64-5.57(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.22(s, 3H)。

[0858] 实施例26:N-(3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(77)的合成



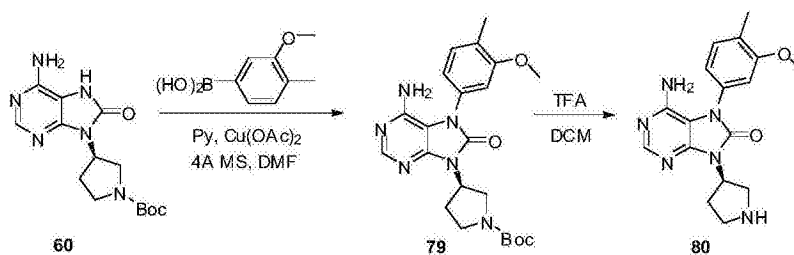
[0860] 以与实施例25所述相似的方式,从6-氨基-7-(4-氯苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(26)(80mg)开始制备作为白色固体的N-(3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丙烯酰胺(77)(40mg, 44%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)421.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.13(s, 1H), 7.77-7.54(m, 5H), 7.53-7.22(m, 3H), 6.18(s, 2H), 5.95(s, 2H), 5.72-5.42(m, 1H), 3.28(s, 3H)。

[0861] 实施例27:(R)-9-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(78)的合成

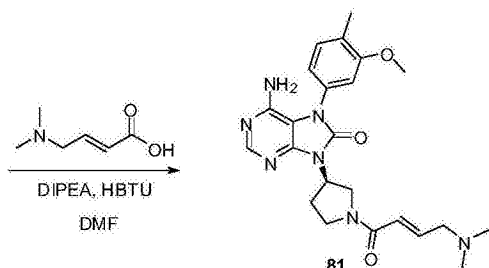


[0863] 以与实施例25所述相似的方式,从(R)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-9-(吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(66)(119mg)开始制备作为白色固体的(R)-9-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(78)(55mg, 40%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)385.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.13(s, 1H), 7.58(d, J=8.6Hz, 2H), 7.42(dd, J=8.8, 2.6Hz, 2H), 6.69-6.44(m, 1H), 6.14(dt, J=16.7, 2.3Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 5.71-5.60(m, 1H), 5.21-4.98(m, 1H), 4.16-3.34(m, 4H), 2.76-2.54(m, 1H), 2.35-2.11(m, 1H)。

[0864] 实施例28:(R,E)-6-氨基-9-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(81)的合成



[0865]

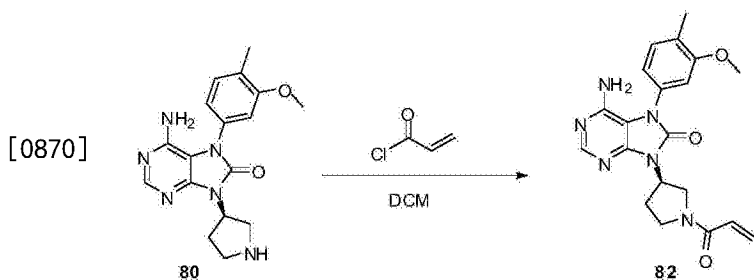


[0866] 向(R)-3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60)(75mg, 0.23mmol)和4A MS(200mg)在干DMF(5mL)中的混合物中加入2-甲氧基-1-甲基-4-苯氧基苯(150mg, 0.9mmol)、Cu(OAc)₂(43mg, 0.23mmol)和吡啶(111μL, 1.4mmol)。将得到的混合物在O₂气氛下加热至35℃过夜。将反应溶液冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用水(50mL)稀释,并用EtOAc(30mL X3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色油的(R)-3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(79)(93mg, 90%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)441。

[0867] 向(R)-3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(79)(93mg, 0.21mmol)在DCM(3mL)中的溶液中逐滴加入TFA(0.8mL)。在真空浓缩反应混合物之前,将反应混合物在室温下搅拌1小时,得到作为棕色固体的(R)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(80)(72mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)341。

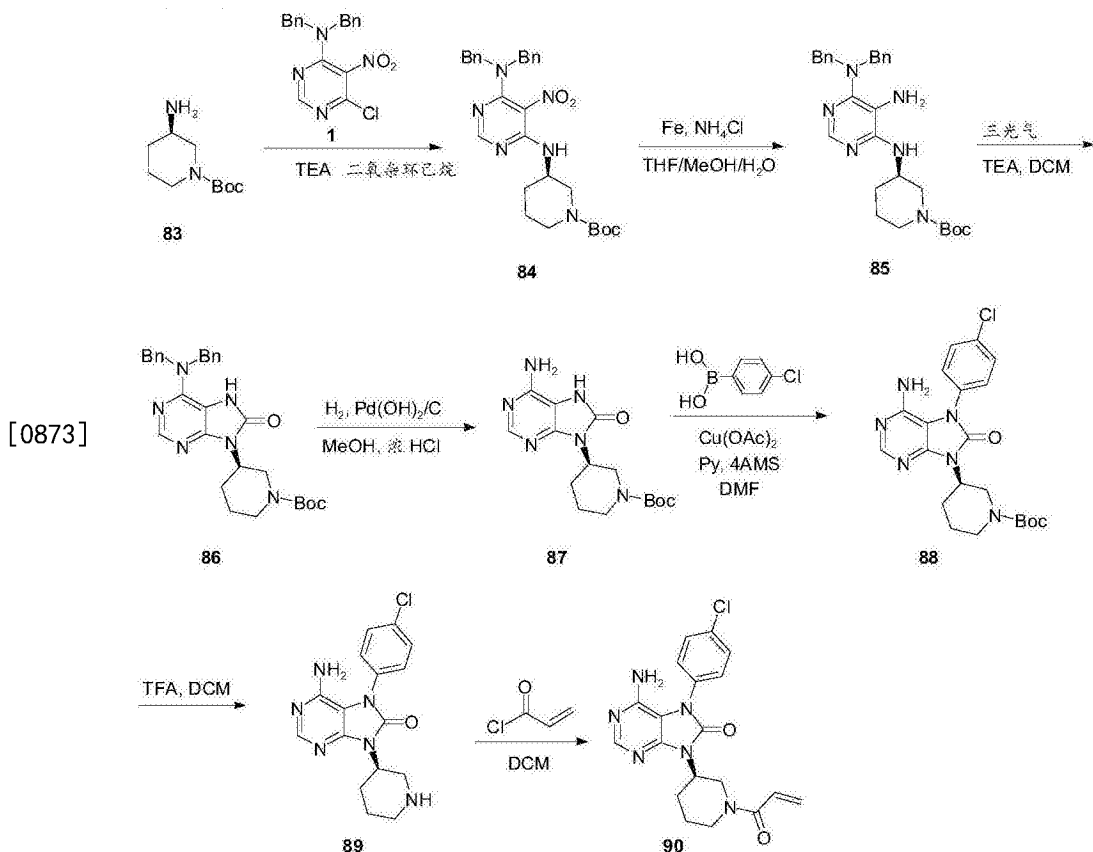
[0868] 将(R)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(80)(72mg, 0.21mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐(42mg, 0.25mmol)和DIPEA(187μL, 1.1mmol)在干DMF(5mL)中的混合物冷却至0℃。一次性加入HBTU(164mg, 0.42mmol)。将反应混合物加热至室温,并在N₂下搅拌2小时。将反应溶液直接装填至制备型HPLC,并使用在水(0.2%NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈纯化,得到作为白色固体的(R,E)-6-氨基-9-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(81)(49mg, 51%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)452。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.13(d, J=5.9Hz, 1H), 7.31(d, J=7.7Hz, 1H), 7.06(dd, J=5.2, 1.8Hz, 1H), 7.00-6.91(m, 1H), 6.70-6.59(m, 1H), 6.39(dd, J=35.5, 15.2Hz, 1H), 5.65(s, 2H), 5.21-5.00(m, 1H), 4.12-3.86(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.79-3.39(m, 2H), 3.04(dd, J=16.6, 5.6Hz, 2H), 2.81-2.59(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.14(s, 3H)。

[0869] 实施例29:(R)-9-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(82)的合成



[0871] 以与实施例25所述相似的方式,从(R)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(吡咯烷-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(80)(93mg)开始制备作为白色固体的(R)-9-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(82)(27mg,25%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)395.2。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ □NMR(400J=5.3Hz,1H),7.29(d,J=7.9Hz,1H),7.04(dd,J=4.8,1.9Hz,1H),6.98-6.86(m,1H),6.68-6.45(m,1H),6.14(dd,J=16.9,2.0Hz,1H),5.76-5.51(m,3H),5.22-4.93(m,1H),4.12-3.87(m,2H),3.83-3.72(m,4H),3.70-3.37(m,1H),2.79-2.56(m,1H),2.35-2.11(m,4H)。

[0872] 实施例30:(R)-9-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(90)的合成



[0874] 向(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(83)(600mg,3.0mmol)和TEA(0.85mL,6.1mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入N,N-二苄基-6-氯-5-硝基咪唑-4-胺(1)(1.28g,3.6mmol)。在引入水(20mL)之前将反应混合物在 N_2 下加热至 70°C 6h。将得到的混合物冷却至室温,并用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-15%乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色固体的(R)-3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪唑-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(84)(0.8g,51.5%)。

LC-MS(ESI):m/z(M+1)519。

[0875] 向(R)-3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(84)(0.8g, 1.5mmol)在THF/MeOH/H₂O(20mL/10mL/5mL)中的溶液中加入Fe粉(0.43g, 7.7mmol)和NH₄Cl(0.83g, 15.4mmol)。将反应混合物在N₂下加热至50℃7h。在反应混合物冷却至室温后,将反应混合物通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(30mL x3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色固体的(R)-3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(85)(750mg, 99.5%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)489。

[0876] 在1h中,向在0℃及N₂气氛下的(R)-3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(85)(750mg, 1.5mmol)和TEA(430μL, 3.1mmol)在干DCM(15mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三光气(229mg, 0.77mmol)在干DCM(5mL)中的溶液。继续搅拌1h后,用水(30mL)猝灭反应。将有机层分离,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为浅棕色固体的(R)-3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(86)(668mg, 84.6%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)515。

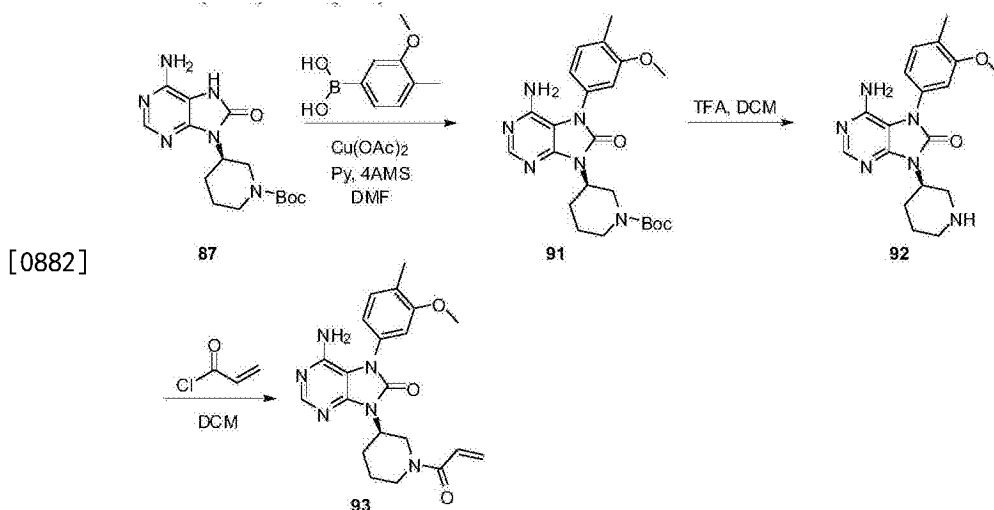
[0877] 向(R)-3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(86)(668mg, 1.3mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中加入Pd(OH)₂/C(660mg, 20wt%)和3滴浓HCl。将得到的混合物在H₂气氛下加热至60℃过夜之前,用H₂净化(2X)。将混合物冷却至室温,通过Celite垫过滤,并真空除去溶剂,得到作为白色固体的(R)-3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(87)(434mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)335。

[0878] 以与实施例23所述相似的方式,从(R)-3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(87)(130mg)和4-氯苯基硼酸(184mg)开始制备作为棕色固体的(R)-3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(88)(173mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)445.3。

[0879] 以与实施例23所述相似的方式,从(R)-3-(6-氨基-7-(4-氯苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(88)(173mg)开始制备作为棕色油的(R)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-9-(哌啶-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(89)(134mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)345.1。

[0880] 以与实施例23所述相似的方式,从(R)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-9-(哌啶-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(89)(134mg)开始制备作为白色固体的(R)-9-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-6-氨基-7-(4-氯苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(90)(26mg, 17%)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)399.2/401.2。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.13(s, 1H), 7.63-7.53(m, 2H), 7.43(d, J=7.8Hz, 2H), 6.87-6.68(m, 1H), 6.11(dd, J=16.7, 2.2Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 5.72-5.59(m, 1H), 4.58-4.03(m, 3H), 3.93-2.92(m, 1H), 2.66-2.49(m, 2H), 1.96-1.79(m, 2H), 1.56-1.42(m, 1H)。

[0881] 实施例31:(R)-9-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(93)的合成

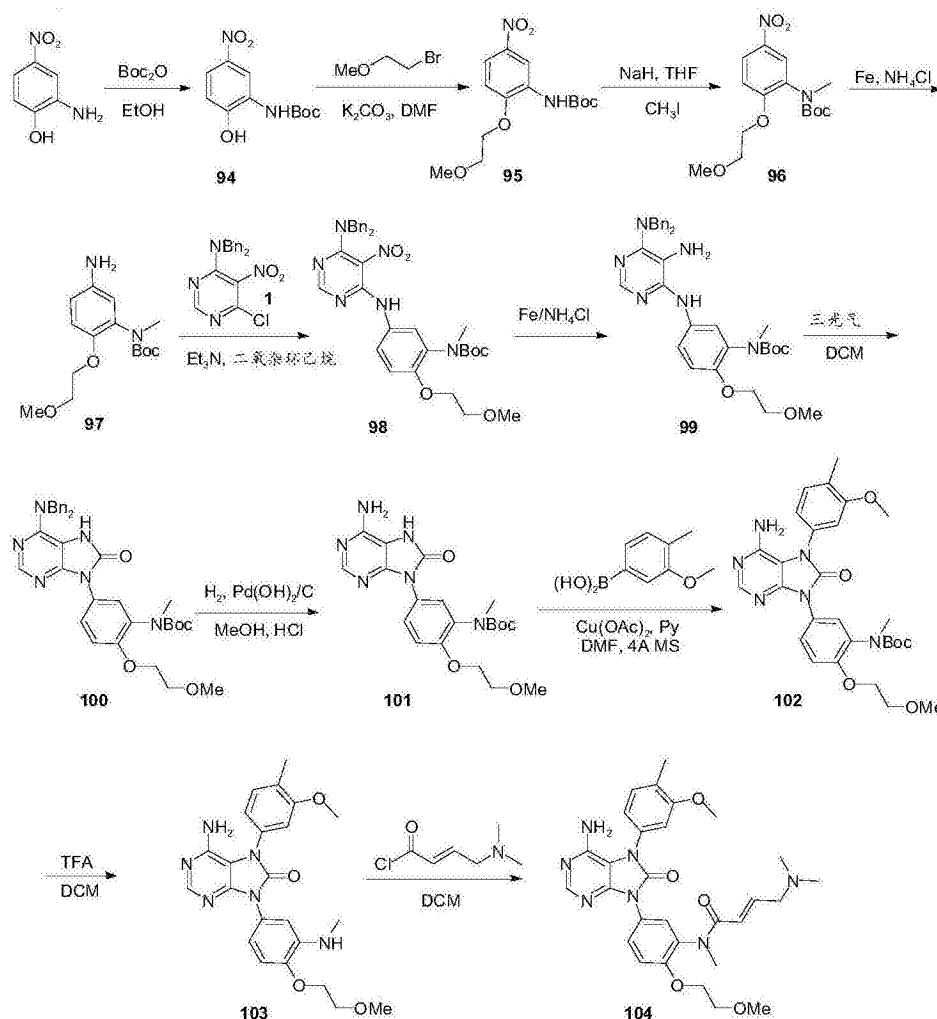


[0883] 以与实施例28所述相似的方式,从(R)-3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(87)(130mg)和3-甲氧基-4-甲基苯基硼酸(192mg)开始制备作为棕色固体的(R)-3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(91)(57mg,32%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)395.2。LC-MS(ESI):m/z(M+1)455.2。

[0884] 以与实施例28所述相似的方式,从(R)-3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(91)(57mg)开始制备作为棕色油的(R)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(哌啶-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(92)(44mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)345.1。

[0885] 以与实施例28所述相似的方式,从(R)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(哌啶-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(92)(44mg)开始制备作为白色固体的(R)-9-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(93)(30mg,61%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)409.3。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.11(s,1H),7.33-7.24(m,1H),7.10-6.99(m,1H),6.98-6.88(m,1H),6.88-6.69(m,1H),6.12(d,J=16.6Hz,1H),5.73-5.51(m,3H),4.58-3.70(m,6H),3.48-2.96(m,1H),2.67-2.51(m,1H),2.46-2.27(m,1H),2.20(s,3H),1.97-1.77(m,2H),1.60-1.36(m,1H)。

[0886] 实施例32:(E)-N-(5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(104)的合成



[0887]

[0888] 向2-氨基-4-硝基苯酚(8.0g, 52mmol)在EtOH(100mL)中的溶液中加入Boc酸酐(22g, 101mmol)。在真空除去溶剂之前将反应混合物在N₂气氛下室温搅拌24h。将残余物用石油醚洗涤, 真空下干燥, 得到作为黄色固体的2-羟基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(94)(11.2g, 85%)。LC-MS(ESI): m/z(M-1) 253.1。

[0889] 在N₂下, 向2-羟基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(94)(4.0g, 15.7mmol)和K₂CO₃(10.9g, 79mmol)在干DMF(40mL)中的混合物中逐滴加入1-溴-2-甲氧基乙烷(4.4mL, 47mmol)。将得到的混合物在40℃加热过夜, 然后通过Celite垫过滤。将滤液用水(100mL)稀释, 用EtOAc(50mL X3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶, 在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化, 得到作为棕色油的2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(95)(3.5g, 76%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 311.2。

[0890] 向0℃下的NaH(在矿物油中60%分散, 327mg, 8.2mmol)在无水THF(15mL)中的悬浮液中加入2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(95)(1.7g, 5.4mmol)在THF(10mL)中的溶液。在逐滴引入CH₃I(0.5mL, 8.1mmol)之前将混合物在0℃搅拌0.5小时。在减压浓缩之前继续在室温下搅拌过夜。将残余物用水(100mL)稀释, 用EtOAc(50mL X3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到作为棕色固体的2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(96)(1.8g, 定量的)。LC-MS(ESI): m/z(M+

1)327.2。

[0891] 向2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(96)(1.8g, 5.5mmol)在THF/EtOH/H₂O(16mL/8mL/4mL)中的溶液中加入铁粉(1.52g, 27mmol)和NH₄Cl(2.94g, 55mmol)。将得到的混合物在N₂下于50℃加热7小时。在将反应混合物冷却至室温后,将反应混合物通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(50mL X3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色固体的5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(97)(1.6g, 99%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)297.1。

[0892] 向5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(97)(1.6g, 5.4mmol)和TEA(1.5mL, 10.8mmol)在二氧杂环己烷(50mL)中的溶液中加入N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)(1.9g, 5.4mmol)。在引入水(100mL)之前,将反应混合物在N₂下70℃加热过夜。将得到的混合物用EtOAc(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色油的5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(98)(3.3g, 98%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)615.1。

[0893] 向5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(98)(3.3g, 5.4mmol)在THF/EtOH/H₂O(24mL/12mL/6mL)中的溶液中加入铁粉(3.0g, 54mmol)和NH₄Cl(5.8g, 108mmol)。将反应混合物在N₂下50℃加热4小时。在将反应混合物冷却至室温后,将反应混合物通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(50mLX3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色油的5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(99)(3.0g, 96%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)585.2。

[0894] 经1小时,向在0℃及N₂气氛下5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(99)(3.0g, 5.1mmol)和TEA(1.4mL, 10mmol)在无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中加入三光气(763mg, 2.6mmol)在无水DCM(10mL)中的溶液。在继续搅拌1小时后,将反应混合物用水(100mL)猝灭。分离各层,并将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色固体的5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100)(1.9g, 61%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)611.3。

[0895] 向5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100)(800mg, 1.3mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中加入Pd(OH)₂/C(800mg, 20wt%)和3滴浓HCl。在将得到的混合物在H₂气氛下加热至60℃过夜之前,将混合物用H₂净化(2X)。将混合物冷却至室温,通过Celite垫过滤,并真空除去溶剂,得到作为白色固体的5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(101)(527mg, 94%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)430.2。

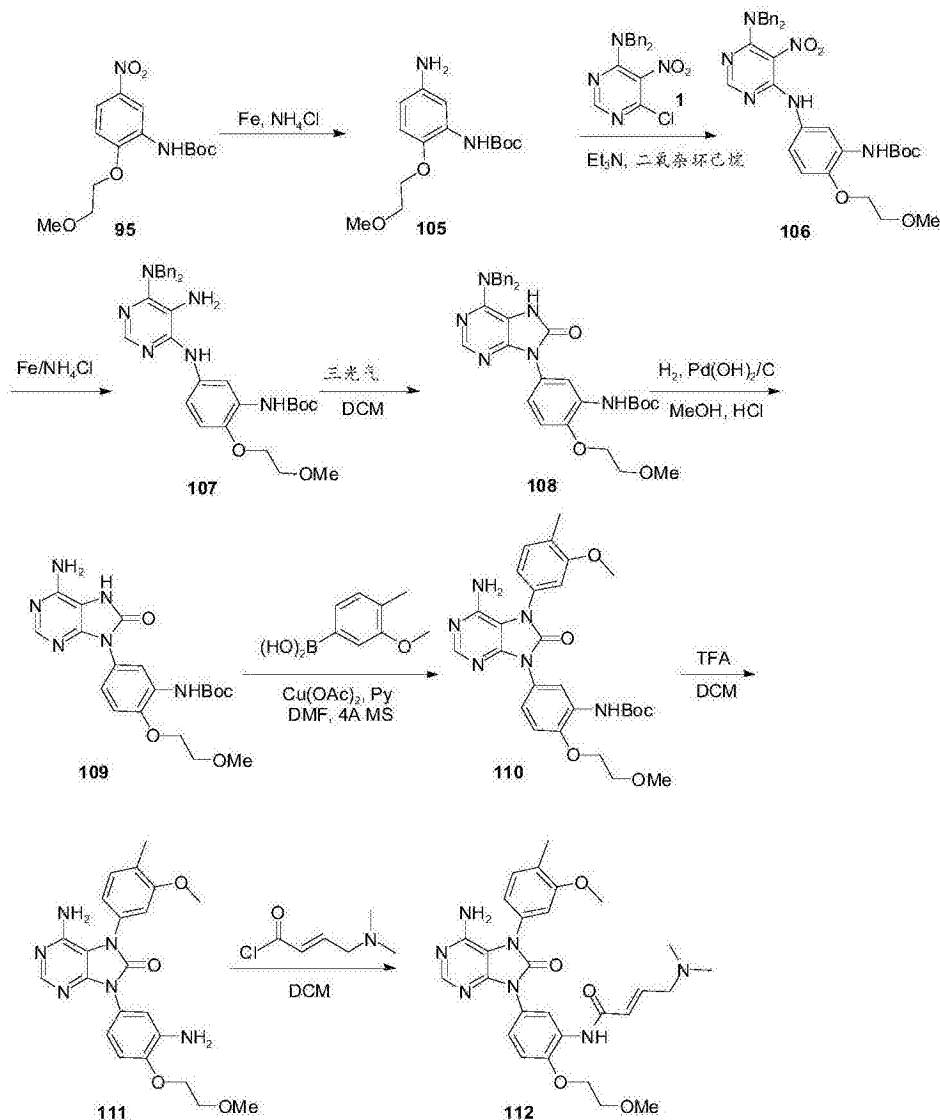
[0896] 向5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(101)(527mg, 1.2mmol)和4A MS(300mg)在无水DMF(15mL)中的混合物中加入3-甲氧基-4-甲基苯基硼酸(612mg, 3.7mmol)、Cu(OAc)₂(224mg, 1.2mmol)和吡啶(0.6mL, 7.2mmol)。在将反应混合物通过Celite垫过滤之前,将反应混合物在O₂气氛下37℃加热过夜。将滤液用水(50mL)稀释,用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经

Na₂SO₄干燥,并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化得到作为棕色油的5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(102)(122mg,18%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 551.1。

[0897] 向5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(102)(122mg,0.22mmol)在DCM(4mL)中的溶液中逐滴加入TFA(1mL)。反应混合物在浓缩之前在室温下搅拌1小时。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色油的6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(103)(100mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)451.2。

[0898] 在引入(COCl)₂(0.5mL,5.3mmol)之前,向(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐(90mg,0.54mmol)在无水乙腈(5mL)中的悬浮液中加入1滴DMF。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂。将新生成的酰氯溶解于无水DCM(2mL)中,并引入至6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(103)(100mg,0.24mmol)在DCM(3mL)中的溶液。反应混合物在用MeOH(2mL)猝灭之前,在室温下搅拌1小时。除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-10%甲醇)进行预纯化,随后通过制备型HPLC(RP,C18,在水(0.2%NH₃·H₂O)溶液中的10-95%乙腈),得到作为白色固体的(E)-N-(5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(104)(26mg,21%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)562.3。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.08(s,1H),7.63(d,J=8.7Hz,1H),7.57-7.48(m,1H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),7.10(s,1H),6.99(d,J=7.8Hz,1H),6.68-6.52(m,1H),5.86(d,J=15.3Hz,1H),5.69(s,2H),4.29-4.09(m,J=5.0Hz,2H),3.80(s,3H),3.62(t,J=4.5Hz,2H),3.27(s,3H),3.13(s,3H),2.92-2.80(m,2H),2.21(s,3H),2.02(s,6H)。

[0899] 实施例33:(E)-N-(5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(112)的合成



[0900]

[0901] 以与实施例32所述相似的方式,从2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(95)(1.75g)开始制备作为棕色油的5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(105)(1.58g,100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 283.1。

[0902] 以与实施例32所述相似的方式,从5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(105)(1.58g)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基咪唑-4-胺(1)开始制备作为棕色油的5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪唑-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(106)(3.4g,100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 601.3。

[0903] 以与实施例32所述相似的方式,从5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪唑-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(106)(3.36g)开始制备作为棕色油的5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪唑-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(107)(3.0g,94%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 569.2。

[0904] 以与实施例32所述相似的方式,从5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪唑-4-基氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(107)(3.0g)开始制备作为棕色油的5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(108)(1.9g,61%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 597.2。

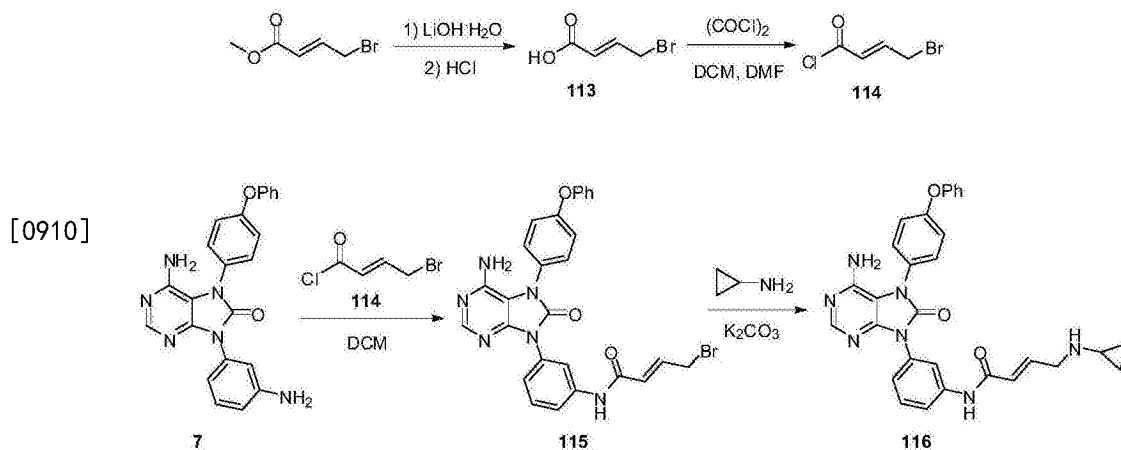
[0905] 以与实施例32所述相似的方式,从5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(108)(800mg)开始制备作为棕色固体的5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(109)(462mg,83%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)417.1。

[0906] 以与实施例32所述相似的方式,从5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(109)(462mg)和3-甲氧基-4-甲基苯基硼酸(553mg)开始制备作为棕色油的5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(110)(258mg,43%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)537.3。

[0907] 以与实施例32所述相似的方式,从5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(110)(258mg)开始制备作为棕色油的6-氨基-9-(3-氨基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(111)(209mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)437.2。

[0908] 以与实施例32所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-氨基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(111)(209mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(5-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(112)(31mg,12%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)548.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.25(s,1H),8.31(s,1H),8.07(s,1H),7.36-7.17(m,3H),7.15(s,1H),7.02(d,J=6.2Hz,1H),6.75-6.63(m,1H),6.50(d,J=15.4Hz,1H),5.65(s,2H),4.30-4.18(m,2H),3.80(s,3H),3.76-3.70(m,2H),3.33(s,3H),3.06(d,J=5.7Hz,2H),2.21(s,3H),2.17(s,6H)。

[0909] 实施例34:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基氨基)丁-2-烯酰胺(116)的合成



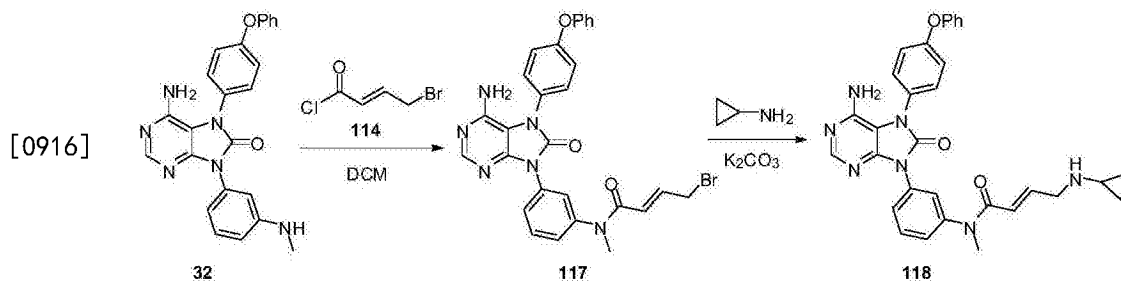
[0911] 经15min,向在0℃及N₂气氛下的(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(6g,33.5mmol)在THF(60mL)中的溶液中逐滴加入一水合氢氧化锂(1.83g,43.6mmol)的水(20mL)溶液。将得到的混合物在0℃搅拌3小时。然后引入冷水(150mL)和石油醚(200mL),并在0℃继续搅拌10min。分离各层。在0℃下将水层用浓HCl酸化至pH~1,并用DCM(80mL X3)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压蒸发,得到作为黄色固体的(E)-4-溴丁-2-烯酸(113)(4.5g,82%产率)。

[0912] 向(E)-4-溴丁-2-烯酸(113)(162mg,0.98mmol)和一滴DMF在无水DCM(3mL)中的溶液中逐滴加入草酰氯(250mg,1.96mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。真空除去溶剂,得到(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(114)(定量的)并直接用于下一个步骤。

[0913] 向0℃下的6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(7)(200mg,0.49mmol)在无水DCM(3mL)中的溶液中逐滴加入在DCM(2mL)中的新生成的(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(114)(179mg,0.98mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时,之后用MeOH(0.5mL)和水(5mL)猝灭。然后用DCM(3mL X3)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为浅黄色油的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-溴丁-2-烯酰胺(115)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)557.4/559.4。

[0914] 向(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-溴丁-2-烯酰胺(115)(273mg,0.49mmol)和K₂CO₃(200mg,1.47mmol)在MeCN(5mL)中的悬浮液中加入环丙胺(56mg,0.98mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。滤出固体悬浮物,并将滤液真空浓缩。将残余物通过柱层析(在DCM中的0-10%MeOH)进行预纯化,随后通过制备型HPLC纯化(RP C18,在水(0.2%NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈),得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基氨基)丁-2-烯酰胺(116)(29mg,3步产率11%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)534.4。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ 10.25(s,1H),8.34-8.21(m,1H),8.10(s,1H),8.00(s,1H),7.66(s,1H),7.53(d,J=8.8Hz,2H),7.46-7.40(m,3H),7.30(s,1H),7.22-7.11(m,5H),6.88-6.75(m,1H),6.24(d,J=15.4Hz,1H),5.82(s,2H),3.36(d,J=4.2Hz,2H),2.13-2.02(m,1H),0.41-0.30(m,2H),0.28-0.16(m,2H)。

[0915] 实施例35:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(118)的合成

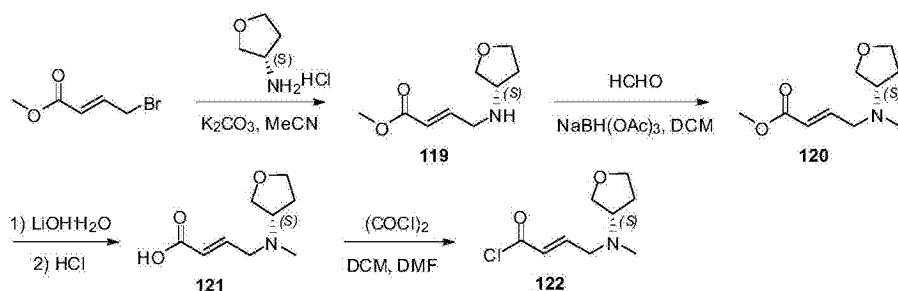


[0917] 以与实施例34所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(120mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-溴-N-甲基丁-2-烯酰胺(117)(100mg,62%)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)571.4/573.4。

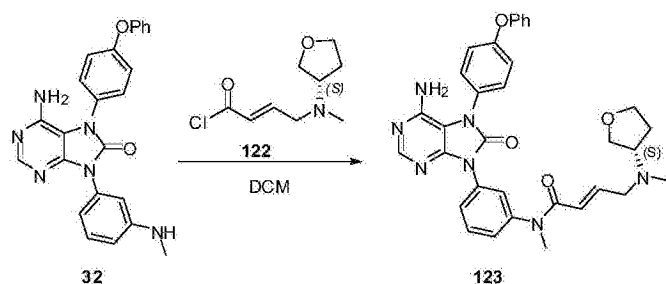
[0918] 以与实施例34所述相似的方式,从(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-溴-N-甲基丁-2-烯酰胺(117)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(118)(32mg,34%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)540.2。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ 8.11(s,1H),7.66(d,J=7.9Hz,1H),7.62-7.56(m,2H),7.49(d,J=8.8Hz,2H),7.43(t,J=7.9Hz,2H),7.34(d,J=8.6Hz,1H),7.18-7.12(m,5H),6.78-6.70(m,1H),

6.03(d, J=15.3Hz, 1H), 5.87(s, 2H), 3.28(s, 3H), 3.25-3.17(m, 3H), 2.01-1.86(m, 1H), 0.25-0.19(m, 2H), 0.13-0.04(m, 2H)。

[0919] 实施例36:(S,E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(123)的合成



[0920]



[0921] 向(S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(500mg, 4mmol)和 K_2CO_3 (830mg, 6mmol)在MeCN(10mL)中的悬浮液中加入(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(663mg, 3.9mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。滤出固体,并将滤液真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-50%乙酸乙酯)纯化,得到作为浅黄色油的(S,E)-4-(四氢呋喃-3-基氨基)丁-2-烯酸甲酯(119)(500mg, 69%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)186.1

[0922] 向(S,E)-4-(四氢呋喃-3-基氨基)丁-2-烯酸甲酯(119)(400mg, 2.16mmol)和HCHO(38%, 854mg, 10.8mmol)在DCM(8mL)中的溶液中加入 $NaBH(OAc)_3$ (1.37g, 6.48mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时,之后用水(0.5mL)猝灭。真空除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-50%乙酸乙酯)纯化,得到作为浅黄色油的(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(120)(350mg, 81%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)200.1。

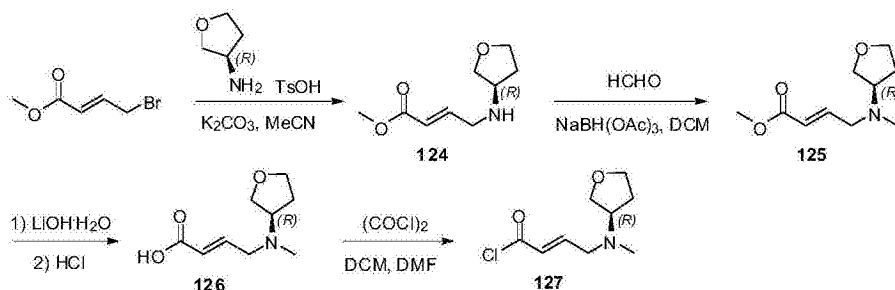
[0923] 向(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(120)(350mg, 1.76mmol)在THF(3mL)中的搅拌溶液中逐滴加入一水合氢氧化锂(148mg, 3.51mmol)的水(2mL)溶液。将得到的混合物在室温下搅拌1h,并随后用浓HCl酸化至pH~1。直接真空除去溶剂,得到与LiCl盐混合的粗(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(121)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)186.1。

[0924] 以与实施例34所述相似的方式,从(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(121)(55mg)开始制备作为黄色固体的(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰氯(122)(定量的)。

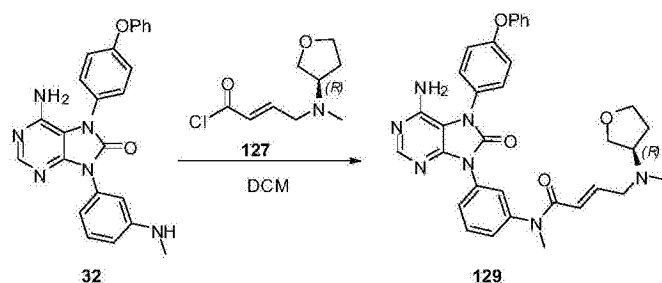
[0925] 以与实施例34所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(100mg)开始制备作为白色固体的(S,E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(123)(22mg, 15%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)592.3。 1H NMR(400MHz, DMSO) δ

8.12(s, 1H), 7.76-7.54(m, 3H), 7.54-7.30(m, 5H), 7.25-7.06(m, 5H), 6.71-6.60(m, 1H), 6.12-5.98(m, 1H), 5.87(br, 2H), 3.75-3.64(m, 1H), 3.61-3.55(m, 1H), 3.54-3.46(m, 1H), 3.42-3.33(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.11-2.90(m, 3H), 2.01(s, 3H), 1.90-1.73(m, 1H), 1.70-1.54(m, 1H)。

[0926] 实施例37:(R,E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(129)的合成



[0927]



[0928] 以与实施例36所述相似的方式,从(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(466mg)和(R)-四氢呋喃-3-胺4-甲基苯磺酸酯(676mg)开始制备作为白色固体的(R,E)-4-(四氢呋喃-3-基氨基)丁-2-烯酸甲酯(124)(330mg, 68%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)186.1。

[0929] 以与实施例36所述相似的方式,从(R,E)-4-(四氢呋喃-3-基氨基)丁-2-烯酸甲酯(124)(300mg)开始制备作为浅黄色油的(R,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(125)(320mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)200.1。

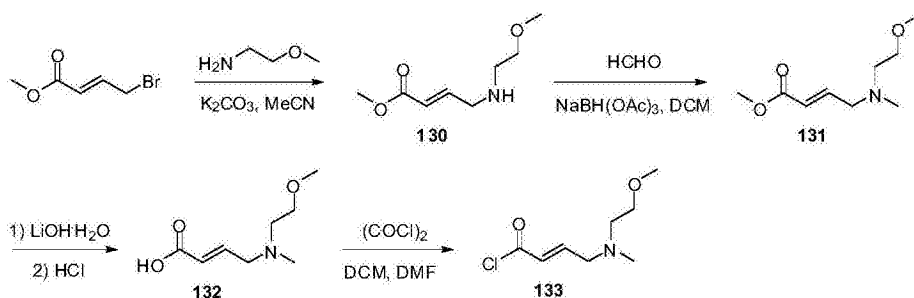
[0930] 以与实施例36所述相似的方式,从(R,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(125)(320mg)开始制备作为浅黄色油的(R,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(126)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)186.1。

[0931] 以与实施例34所述相似的方式,从(R,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(126)(55mg)开始制备作为黄色固体的(R,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰氯(127)(定量的)。

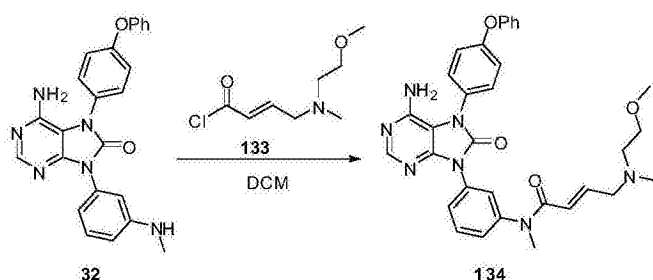
[0932] 以与实施例34所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(100mg)开始制备作为白色固体的(R,E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(129)(40mg, 28%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)592.2。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ 8.14(s, 1H), 7.74-7.59(m, 3H), 7.50-7.37(m, 5H), 7.21-7.14(m, 4H), 6.70-6.60(m, 1H), 6.42-6.22(m, 1H), 5.92(br, 2H), 4.02-3.75(m, 5H), 3.67-3.44(m, 2H), 3.31(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.22-1.94(m, 2H)。

[0933] 实施例38:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)

基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(134)的合成



[0934]



[0935] 以与实施例36所述相似的方式,从(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(1g)和2-甲氧基乙胺(504mg)开始制备作为浅黄色油的(E)-4-(2-甲氧基乙基氨基)丁-2-烯酸甲酯(130)(800mg,82%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)174.1。

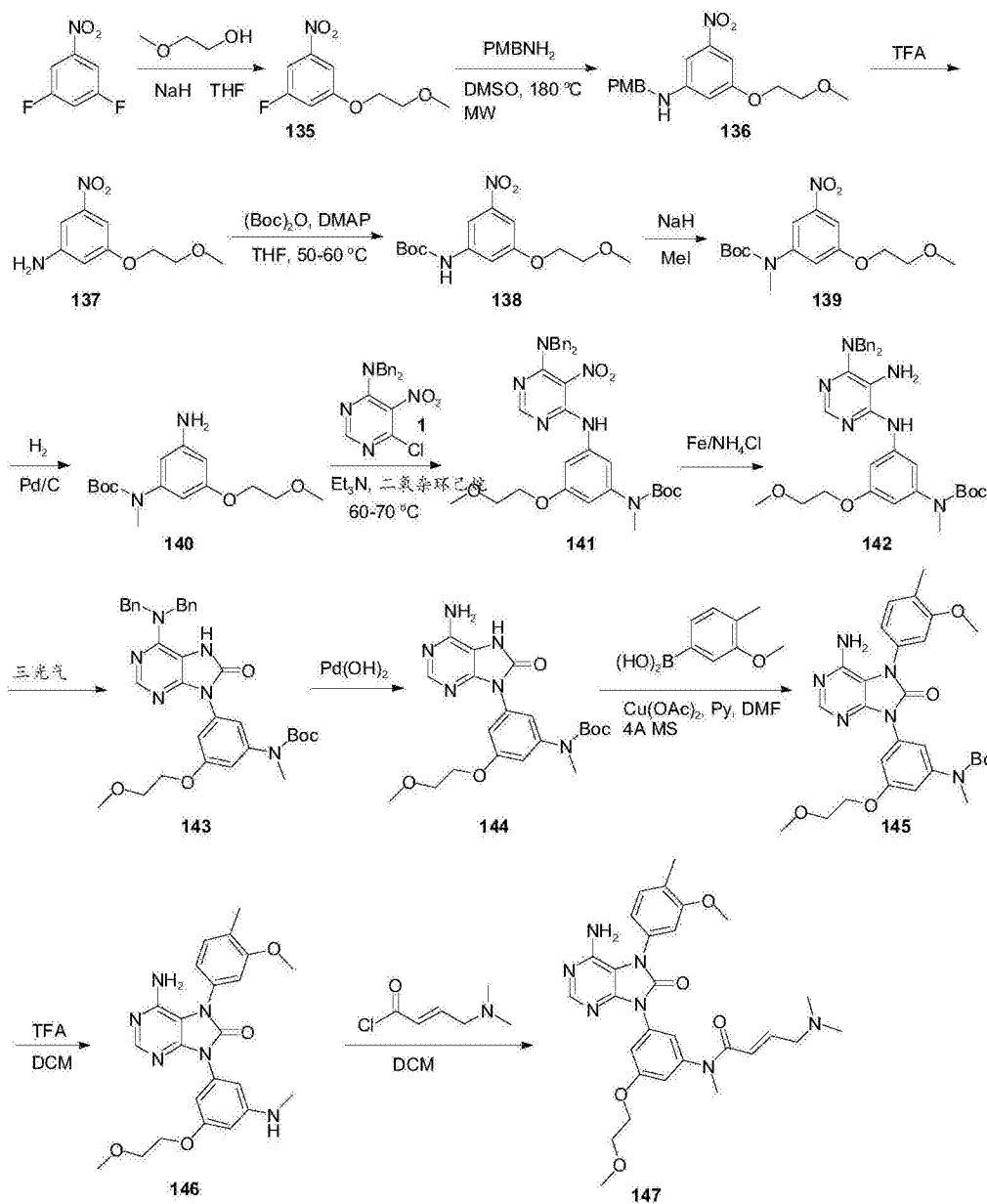
[0936] 以与实施例36所述相似的方式,从(E)-4-(2-甲氧基乙基氨基)丁-2-烯酸甲酯(130)(500mg)开始制备作为浅黄色油的(E)-4-(2-甲氧基乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(131)(330mg,72%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)188.1。

[0937] 以与实施例36所述相似的方式,从(E)-4-(2-甲氧基乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(131)(330mg)开始制备作为白色固体的(E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸(132)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)172.2。

[0938] 以与实施例34所述相似的方式,从(E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸(132)(133mg)开始制备作为黄色固体的(E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯(133)(定量的)。

[0939] 以与实施例34所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(134)(32mg,23%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)580.2。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ 9.74(s,1H),8.14(s,1H),7.85-7.59(m,3H),7.51-7.37(m,4H),7.23-7.10(m,4H),6.66(dd,J=14.8,7.1Hz,1H),6.36-6.22(m,1H),5.93(br,2H),3.95-3.70(m,2H),3.64-3.44(m,2H),3.31(s,3H),3.27-3.02(m,5H),2.66(s,3H)。

[0940] 实施例39:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(147)的合成



[0941]

[0942] 向0℃下的2-甲氧基乙醇(3.58g, 47.2mmol)在无水DMF(50mL)中的搅拌溶液中加入NaH(60%, 3.14g, 78.6mmol)。在引入1,3-二氟-5-硝基苯(452mg, 2.4mmol)之前将混合物在室温下搅拌10min。在将得到的混合物在室温下搅拌2小时后,用水(100mL)猝灭反应,并用EA(50mL X3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油中的0-20%乙酸乙酯)纯化,以得到作为黄色油的1-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯(135)(6.4g, 95%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)216.1。

[0943] 向1-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯(135)(1g, 4.65mmol)和(4-甲氧基苄基)甲胺(3.18g, 23.2mmol)在DMSO(14mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.93g, 13.95mmol)。将混合物在180℃、微波下搅拌1小时。在将反应混合物冷却至室温后,将其倾倒入水(100mL)中,并用EA(30mL X3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₃干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为红色油的N-(4-(甲氧基苄基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯胺(136)(530mg, 35%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)333.2。

[0944] 在室温下,将N-(4-(甲氧基苄基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯胺(136)(3.6g,

10.8mmol)在TFA(15mL)中搅拌过夜。真空除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色油的3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯胺(137)(1.84g,80%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)213.2。

[0945] 向3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯胺(137)(1.83g,8.63mmol)、Et₃N(2mL)和(Boc)₂O(3.76g,17.26mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中加入DMAP(催化(cat.))。将混合物在65℃、N₂下搅拌过夜。在将反应混合物冷却至室温后,真空除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(138)(1.78g,66%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)313.2。

[0946] 以与实施例32所述相似的方式,从3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(138)(1.78g)开始制备作为橙色油的3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(139)(1.25,68%)。

[0947] 使3-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(139)(1.25g,3.8mmol)和Pd/C(125mg)悬浮于MeOH(50mL)中。将反应混合物在室温、H₂气氛下搅拌2小时。将混合物过滤,并将滤液真空浓缩,得到作为黄色油的3-氨基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(140)(1.13g,定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)297.3。

[0948] 以与实施例32所述相似的方式,从3-氨基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(140)(1.13g)开始制备作为黄色固体的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(141)(2.0g,85%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)615.2。

[0949] 以与实施例32所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(141)(2.0g)开始制备作为黄色固体的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(142)(1.35g,25%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)585.3。

[0950] 以与实施例32所述相似的方式,从3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(142)(1.35g)开始制备作为黄色固体的3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(143)(1.3g,93%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)611.3。

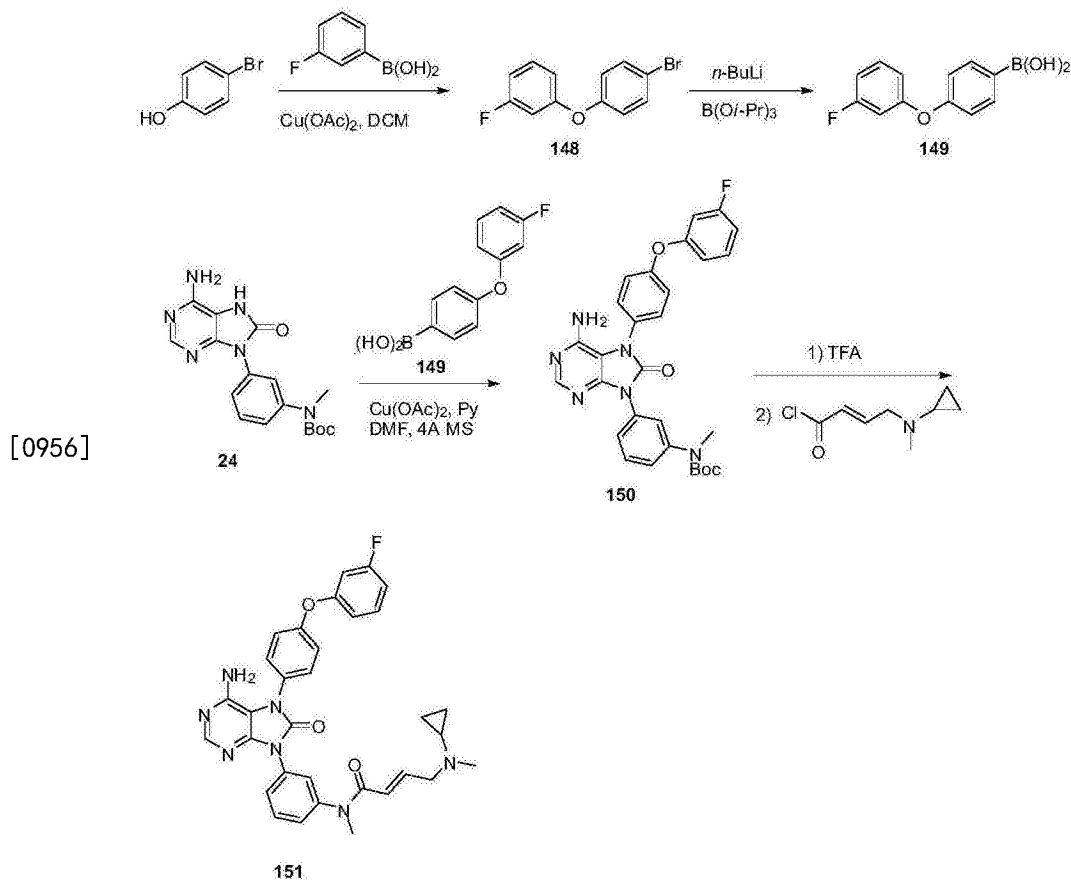
[0951] 以与实施例32所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(143)(1.3g)开始制备作为棕色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(144)(800mg,89%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)431.3。

[0952] 以与实施例32所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(144)(800mg)开始制备作为浅黄色固体的3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(145)(660mg,25%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)551.3。

[0953] 以与实施例32所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(145)(660mg)开始制备作为白色固体的6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(3-(2-甲氧基乙氧基)-5-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(146)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)451.2。

[0954] 以与实施例32所述相似的方式,从6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-9-(3-(2-甲氧基乙氧基)-5-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(146)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(147)(49mg,40%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)562.3。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.11(s,1H),7.36-7.26(m,2H),7.20(s,1H),7.11(d,J=1.8Hz,1H),7.02-6.95(m,2H),6.64(dt,J=15.2,6.1Hz,1H),6.05(d,J=15.1Hz,1H),5.71(s,2H),4.18-4.11(m,2H),3.80(s,3H),3.69-3.62(m,2H),3.26(s,3H),2.91(d,J=5.6Hz,2H),2.21(s,3H),2.04(s,6H)。

[0955] 实施例40:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(151)的合成



[0957] 向4-溴苯酚(500mg,2.89mmol)、3-氟苯基硼酸(809mg,5.78mmol)和 Et_3N (2mL,14.45mmol)在DCM中的溶液中加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (525mg,2.89mmol)和分子筛(4A,1g)。将混合物在室温、 O_2 气氛下搅拌过夜。将混合物过滤,并将滤液真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色固体的1-(4-溴苯氧基)-3-氟苯(148)(350mg,45%)。

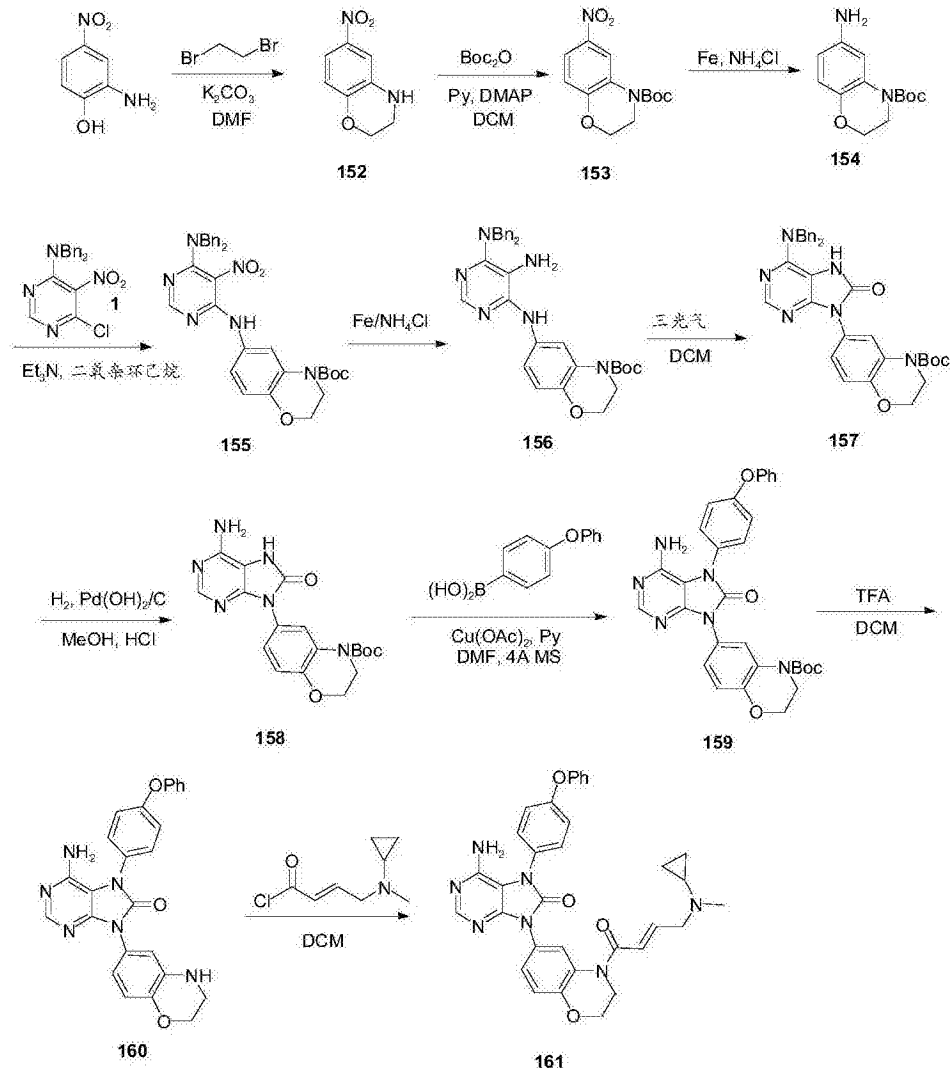
[0958] 向在 -78°C 及 N_2 气氛下的1-(4-溴苯氧基)-3-氟苯(148)(345mg,1.3mmol)在THF(10mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M,0.7mL,1.7mmol)。在加入硼酸三异丙酯(0.35mL)之前将混合物在 -78°C 搅拌20min。将混合物加热至室温,并搅拌3小时。用HCl(1N)猝灭反应,并用EA进行(5mL X3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂,得到作为白色固体的4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(149)(150mg,50%)。LC-MS(ESI):

m/z(M-1)231.1。

[0959] 以与实施例1所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(525mg)开始制备作为黄色固体的3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(150)(80mg,43%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)543.3。

[0960] 以与实施例1所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(150)(80mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(151)(26mg,33%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)543.3。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.12(s,1H),7.71-7.56(m,3H),7.51(d,J=8.7Hz,2H),7.44(dd,J=15.3,8.1Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.23(d,J=8.7Hz,2H),7.08-6.95(m,3H),6.75-6.60(m,1H),6.09-5.87(m,3H),3.30(s,3H),3.12(d,J=5.6Hz,2H),2.12(s,3H),1.68-1.51(m,1H),0.36-0.28(m,2H),0.25-0.13(m,2H)。

[0961] 实施例41:(E)-6-氨基-9-(4-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(161)的合成



[0963] 向2-氨基-4-硝基苯酚(5.0g,32.5mmol)在无水DMF(100mL)中的溶液中加入K₂CO₃

(13.4g, 97mmol)和1,2-二溴乙烷(3.3mL, 39mmol)。将得到的混合物在125℃、N₂下搅拌过夜。在反应混合物冷却至室温后,将反应混合物进行浓缩,用水(100mL)稀释,并用EtOAc(50mL X3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色固体的6-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(152)(2.0g, 34%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)181.2。

[0964] 用Boc₂O(6.2g, 28.4mmol)、吡啶(3.6mL, 45mmol)和起催化作用的DMAP(40mg)处理6-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(152)(2.0g, 11.1mmol)在无水DCM(50mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜,然后用水(100mL)稀释,用EtOAc(50mL X3)萃取。将合并的有机层用10%的柠檬酸溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化得到作为黄色固体的6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(153)(1.0g, 32%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)281.1。

[0965] 向6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(153)(1.0g, 3.6mmol)在THF/MeOH/H₂O(24mL/12mL/6mL)中的溶液中加入铁粉(2.0g, 36mmol)和NH₄Cl(3.9g, 72mmol)。将得到的悬浮液在N₂下于50℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(50mL X3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色油的6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(154)(0.8g, 89%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)251.1。

[0966] 向6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(154)(0.8g, 3.2mmol)和TEA(0.9mL, 6.4mmol)在二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)(1.13g, 3.2mmol)。在引入水(100mL)之前将反应混合物在N₂下70℃加热过夜。将得到的混合物用EtOAc(50mL X3)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色油的6-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(155)(1.8g, 99%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)569.1。

[0967] 向6-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(155)(1.8g, 3.2mmol)在THF/EtOH/H₂O(24mL/12mL/6mL)中的溶液中加入Fe粉(1.77g, 32mmol)和NH₄Cl(3.46g, 64mmol)。将得到的悬浮液在N₂下于50℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(50mL X3)萃取,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色油的6-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(156)(1.7g, 定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)539.0。

[0968] 经1hr,向在0℃及N₂气氛下的6-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(156)(1.7g, 3.2mmol)和TEA(0.9mL, 6.4mmol)在无DCM(50mL)中的搅拌溶液中加入三光气(475mg, 1.6mmol)在无DCM(10mL)中的溶液。在用水(100mL)猝灭反应之前,继续搅拌1小时。分离各层,将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色固体的6-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(157)(1.5g, 85%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)565.2。

[0969] 向6-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4

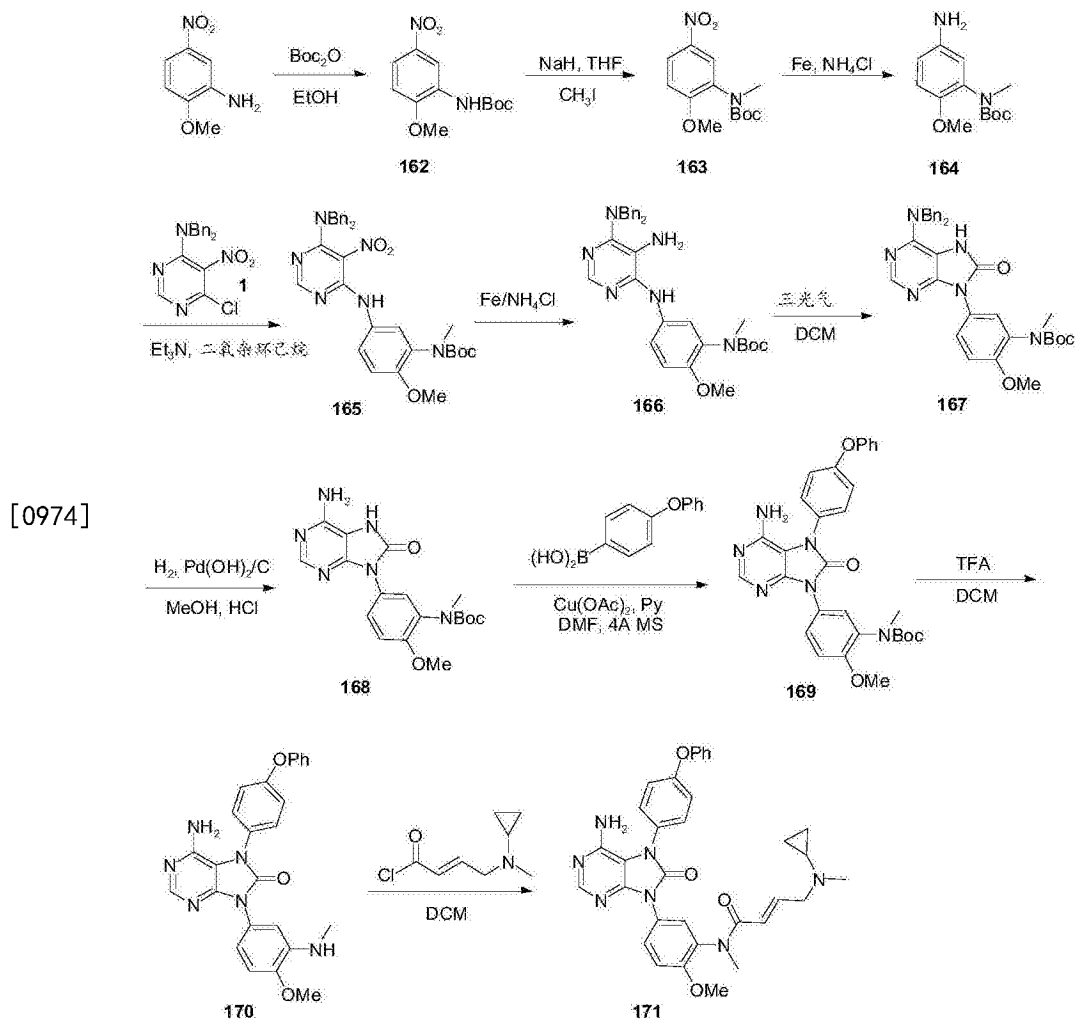
(3H)-甲酸叔丁酯(157)(0.8g, 1.4mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中加入Pd(OH)₂/C(800mg, 20wt%)和3滴浓HCl。将得到的混合物用H₂净化(2X),之后在H₂气氛下加热至60℃过夜。将反应混合物冷却至室温,通过Celite垫过滤,并将滤液真空浓缩,得到作为黄色固体的6-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(158)(0.5g, 92%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)385.0。

[0970] 向6-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(158)(0.5g, 1.3mmol)和4A MS(300mg)在干DMF(20mL)中的混合物中加入4-苯氧基苯基硼酸(836mg, 3.9mmol)、Cu(OAc)₂(237mg, 1.3mmol)和吡啶(0.6mL, 7.8mmol)。将反应混合物在O₂气氛下于37℃加热过夜,通过Celite垫过滤。将滤液用水(80mL)稀释,用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色油的6-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(159)(663mg, 92%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)553.2。

[0971] 向6-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(159)(663mg, 1.2mmol)在DCM(4mL)中的溶液中逐滴加入TFA(1mL)。将反应混合物在浓缩之前,在室温下搅拌1小时。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色油的6-氨基-9-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(160)(424mg, 78%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)453.1。

[0972] 在引入(COCl)₂(1.0mL, 10.6mmol)之前,向(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐(169mg, 0.88mmol)在无水乙腈(5mL)中的悬浮液中加入1滴DMF。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂。将新生成的酰氯溶解于干DCM(2mL)中,并引入至6-氨基-9-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(160)(200mg, 0.44mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌1小时,之后用MeOH(2mL)猝灭。除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-10%甲醇)进行预纯化,随后通过制备型HPLC(RP, C18,在水(0.2%NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈),得到作为白色固体的(E)-6-氨基-9-(4-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(161)(19mg, 7%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)590.1。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ9.60(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.52-7.40(m, 4H), 7.40-7.34(m, 1H), 7.23-7.11(m, 5H), 7.08(d, J=8.8Hz, 1H), 7.02-6.88(m, 1H), 6.82-6.66(m, 1H), 5.86(s, 2H), 4.36(t, 2H), 4.09-3.89(m, 4H), 2.88-2.63(m, 4H), 0.93-0.58(m, 4H)。

[0973] 实施例42:(E)-N-(5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(171)的合成



[0975] 向2-甲氧基-5-硝基苯胺(5.0g, 30mmol)在EtOH(50mL)中的溶液中加入Boc酸酐(13g, 60mmol)。将反应混合物在室温、N₂气氛下搅拌24h。真空除去溶剂。将残余物用石油醚洗涤, 真空下干燥, 得到作为黄色固体的2-甲氧基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(162)(6.0g, 75%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 269.0。

[0976] 向0℃下的NaH(在矿物油中60%分散, 1.3g, 33mmol)在干THF(40mL)中的悬浮液中加入2-甲氧基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(162)(6.0g, 22mmol)在THF(40mL)中的溶液。在逐滴加入CH₃I(2.5mL, 37mmol)之前, 将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在室温下继续搅拌过夜, 然后减压浓缩。将残余物用水(200mL)稀释, 用EtOAc(80mL X 3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到作为棕色固体的2-甲氧基-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(163)(6.3g, 定量的)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 283.2。

[0977] 以与实施例41所述相似的方式, 从2-甲氧基-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(163)(6.3g)开始制备作为棕色固体的5-氨基-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(164)(5.6g, 100%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 253.1。

[0978] 以与实施例41所述相似的方式, 从5-氨基-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(164)(5.6g)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)(7.8g)开始制备作为棕色油的5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(165)(8.0g, 63%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 571.2。

[0979] 以与实施例41所述相似的方式,从5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(165)(8.0g)开始制备作为棕色固体的5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(166)(6.9g,91%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)541.1。

[0980] 以与实施例41所述相似的方式,从5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(166)(6.9g)开始制备作为棕色油的5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(167)(6.0g,83%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)567.0。

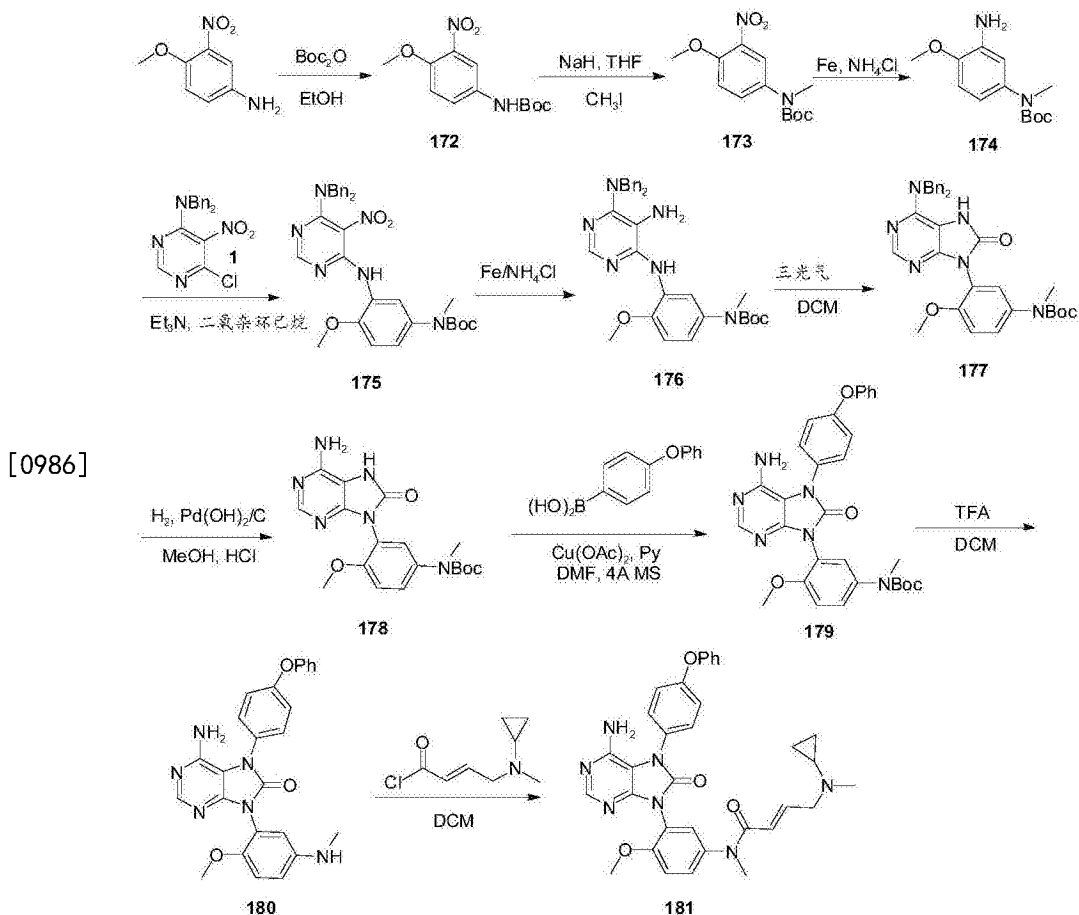
[0981] 以与实施例41所述相似的方式,从5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(167)(0.8g)开始制备作为棕色固体的5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(168)(0.5g,92%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)387.2。

[0982] 以与实施例41所述相似的方式,从5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(168)(500mg)和4-苯氧基苯基硼酸(832mg)开始制备作为棕色油的5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(169)(300mg,42%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.1。

[0983] 以与实施例41所述相似的方式,从5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(169)(265mg)开始制备作为棕色油的6-氨基-9-(4-甲氧基-3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(170)(217mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)455.1。

[0984] 以与实施例41所述相似的方式,从6-氨基-9-(4-甲氧基-3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(170)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(171)(34mg,26%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)592.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.11(s,1H),7.73-7.63(m,1H),7.58(s,1H),7.49-7.40(m,4H),7.34(d,J=9.0Hz,1H),7.22-7.11(m,5H),6.71-6.59(m,1H),6.14(d,J=14.9Hz,1H),5.88(s,2H),3.98-3.88(m,2H),3.86(s,3H),3.16(s,3H),2.78-2.65(m,4H),0.87-0.67(m,4H)。

[0985] 实施例43:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(181)的合成



[0987] 以与实施例42所述相似的方式,从4-甲氧基-3-硝基苯胺(2.0g)开始制备作为黄色固体的4-甲氧基-3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(172)(3.2g,100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 269.1。

[0988] 采用与实施例42所述相似的方式,从4-甲氧基-3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(172)(3.2g)开始制备作为棕色固体的4-甲氧基-3-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(173)(3.4g,100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 283.2。

[0989] 采用与实施例41所述相似的方式,从4-甲氧基-3-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(173)(3.4g)开始制备作为棕色固体的3-氨基-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(174)(3.0g,100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 253.0。

[0990] 采用与实施例41所述相似的方式,从3-氨基-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(174)(3.0g)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基咪唑-4-胺(1)(4.25g)开始制备作为棕色油的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪唑-4-基氨基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(175)(6.8g,98%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 571.0。

[0991] 采用与实施例41所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪唑-4-基氨基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(175)(6.8g)开始制备作为棕色固体的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪唑-4-基氨基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(176)(6.1g,94%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 541.1。

[0992] 采用与实施例41所述相似的方式,从3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪唑-4-基氨基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(176)(6.1g)开始制备作为棕色油的3-(6-(二苄基

基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(177)(5.4g, 85%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)567.1。

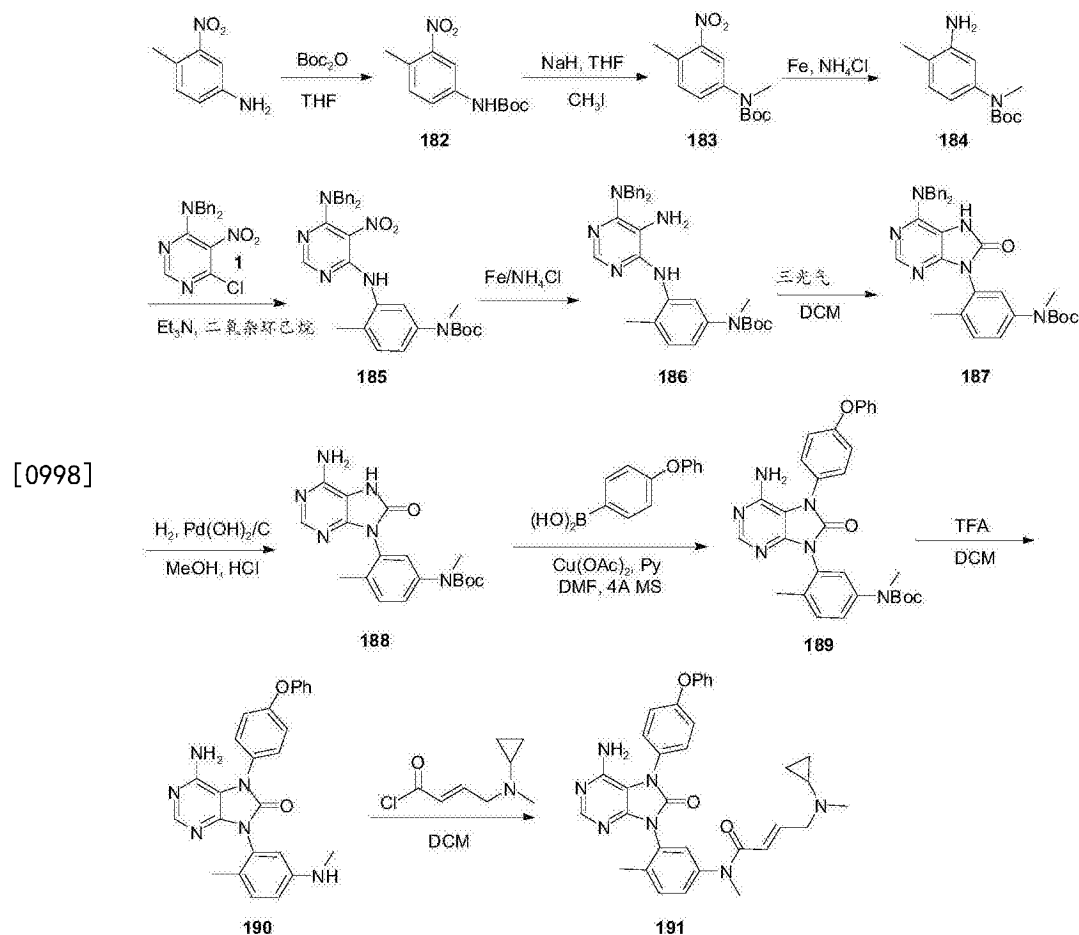
[0993] 采用与实施例41所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(177)(1.3g)开始制备作为黄色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(178)(0.9g, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)387.2。

[0994] 采用与实施例41所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(178)(902mg)和4-苯氧基苯基硼酸(1.5g)开始制备作为棕色油的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(179)(440mg, 34%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.1。

[0995] 采用与实施例41所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(179)(440mg)开始制备作为棕色油的6-氨基-9-(2-甲氧基-5-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(180)(360mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)455.1。

[0996] 采用与实施例41所述相似的方式,从6-氨基-9-(2-甲氧基-5-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(180)(230mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(181)(35mg, 12%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)592.1。¹H NMR (400MHz, DMSO)δ8.32(HCOOH), 8.03(s, 1H), 7.52-7.24(m, 6H), 7.22-7.09(m, 6H), 6.72-6.58(m, 1H), 6.02-5.88(m, 1H), 5.86(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.10(d, J=6.0Hz, 2H), 2.12(s, 3H), 1.67-1.54(m, 1H), 0.37-0.30(m, 2H), 0.26-0.17(m, 2H)。

[0997] 实施例44:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(191)的合成



[0999] 向4-甲基-3-硝基苯胺(5.0g, 33mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入Boc酸酐(12g, 55mmol)。将反应混合物在N₂气氛下回流过夜。真空除去溶剂。将残余物在水(100mL)和DCM(150mL)之间分配。分离各层。将有机层用10%的柠檬酸溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色固体的4-甲基-3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(182)(8.3g, 定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)253.2。

[1000] 向在0℃下的NaH(在矿物油中60%分散, 1.98g, 49.5mmol)在干THF(40mL)中的悬浮液中加入4-甲基-3-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(182)(8.3g, 33mmol)在THF(40mL)中的溶液。在逐滴引入CH₃I(3.0mL, 50mmol)前将得到的混合物在0℃搅拌0.5小时。在用水(10mL)猝灭反应之前继续在室温下搅拌过夜。在减压浓缩混合物。将残余物用水(200mL)处理,并将粗产物用EtOAc(80mL X3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色固体的甲基(4-甲基-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(183)(6.7g, 77%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)267.2。

[1001] 向甲基(4-甲基-3-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(183)(3.0g, 11.3mmol)在THF/MeOH/H₂O(24mL/12mL/6mL)中的溶液中加入铁粉(6.3g, 113mmol)和NH₄Cl(12.2g, 226mmol)。将得到的混合物在N₂下50℃加热5小时。将反应混合物在冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(60mL X3)萃取,并将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色固体的3-氨基-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(184)(2.0g, 75%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)237.1。

[1002] 向3-氨基-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(184)(2.0g, 8.5mmol)和TEA(2.3mL, 17mmol)在二氧杂环己烷(40mL)中的溶液中加入N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)(3.0g, 8.5mmol)。将得到的混合物在N₂下于70℃加热过夜。引入水(100mL)以猝灭反应。将反应混合物用EtOAc(50mL x3)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色油的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(185)(2.6g, 55%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.1。

[1003] 向3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(185)(2.6g, 4.7mmol)在THF/MeOH/H₂O(24mL/12mL/6mL)中的溶液中加入铁粉(2.6g, 47mmol)和NH₄Cl(5.0g, 94mmol)。将得到的悬浮液在N₂下于50℃加热5小时。将反应混合物在冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(50mL x3)萃取,并将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。得到作为棕色油的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(186)(2.0g, 81%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)523.0。

[1004] 经1小时,向在0℃及N₂气氛下的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(186)(2.0g, 3.8mmol)和TEA(1.1mL, 7.6mmol)在无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三光气(564mg, 1.9mmol)在无水DCM(10mL)中的溶液。继续搅拌1小时后用水(100mL)猝灭反应。分离各层。将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色固体的3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(187)(2.1g, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)551.1。

[1005] 向3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(187)(0.8g, 1.45mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中加入Pd(OH)₂/C(800mg, 20wt%)和3滴浓HCl。将得到的混合物用H₂净化(2X),之后在H₂气氛下加热至60℃过夜。将混合物冷却至室温,并通过Celite垫过滤。将滤液真空浓缩,得到作为黄色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(188)(538mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)371.0。

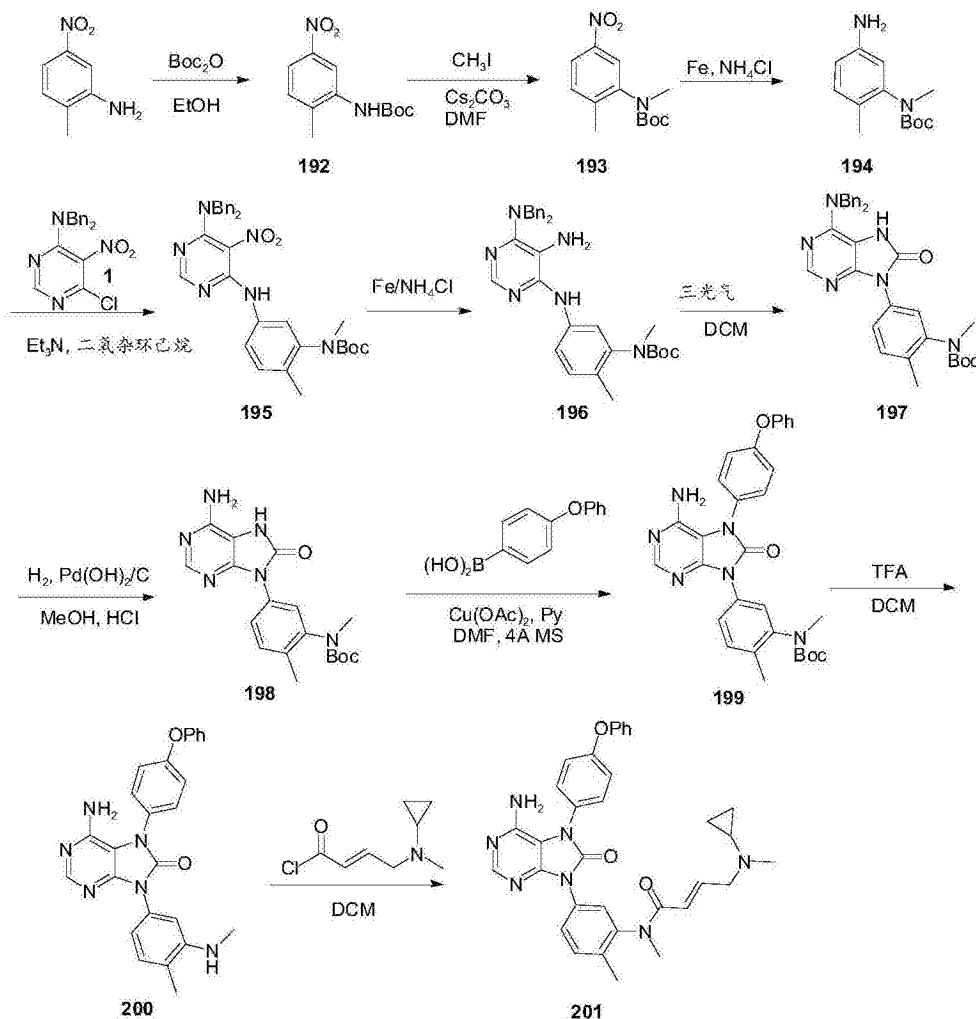
[1006] 向3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(188)(538mg, 1.45mmol)和4A MS(300mg)在无水DMF(20mL)中的混合物中加入4-苯氧基苯基硼酸(934mg, 4.4mmol)、Cu(OAc)₂(265mg, 1.4mmol)和吡啶(0.7mL, 8.7mmol)。将得到的混合物在O₂气氛下于37℃加热过夜。将混合物通过Celite垫过滤后,将滤液进一步用水(80mL)稀释,用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色油的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(189)(300mg, 38%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)539.1。

[1007] 向3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(189)(300mg, 0.56mmol)在DCM(4mL)中的溶液中逐滴加入TFA(1mL)。将反应混合物在进行浓缩之前在室温下搅拌1小时。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色油的6-氨基-9-(2-甲基-5-(甲基氨基)苯

基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(190)(244mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 439.1。

[1008] 向(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐(230mg, 0.92mmol)在无水乙腈(5mL)中的悬浮液中加入1滴DMF,随后加入(COCl)₂(1.0mL, 10.6mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂。将新生成的酰氯溶解于干DCM(2mL)中,然后引入至6-氨基-9-(2-甲基-5-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(190)(200mg, 0.46mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。在用MeOH(2mL)猝灭反应之前继续在室温下搅拌1小时。除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-10%甲醇)进行预纯化,随后通过制备型HPLC(RP, C18,在水(0.2%NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈),得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-4-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(191)(14mg, 5%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 576.1。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.05(s, 1H), 7.54-7.39(m, 5H), 7.37-7.30(m, 2H), 7.23-7.10(m, 5H), 6.72-6.60(m, 1H), 6.06-5.93(m, 1H), 5.87(s, 2H), 3.24(s, 3H), 3.11(d, J=6.2Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.63-1.55(m, 1H), 0.36-0.29(m, 2H), 0.25-0.19(m, 2H)。

[1009] 实施例45:(E)-N-(5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(201)的合成



[1011] 向2-甲基-5-硝基苯胺(5g, 32.86mmol)在EtOH(60mL)中的溶液中加入(Boc)₂O(9.32g, 42.72mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时。通过过滤收集黄色沉淀,并用石油醚进一步洗涤,得到作为黄色固体的2-甲基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(192)(6.3g, 76%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)253.1。

[1012] 向2-甲基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(192)(5g, 19.8mmol)和Cs₂CO₃(12.9g, 39.6mmol)在DMF(80mL)中的搅拌悬浮液中加入MeI(4.22g, 29.7mmol)。将混合物在室温、N₂气氛下搅拌5小时。用水(100mL)猝灭反应,并将混合物用EA(50mL X3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为黄色固体的甲基(2-甲基-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(193)(5.1g, 97%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)267.2。

[1013] 采用与实施例44所述相似的方式,从甲基(2-甲基-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(193)(3.0g)开始制备作为浅黄色固体的5-氨基-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(194)(2.66g, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)237.2。

[1014] 采用与实施例44所述相似的方式,从5-氨基-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(194)(2.66g)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)开始制备作为黄色固体的5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(195)(5.32g, 85%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.6。

[1015] 采用与实施例44所述相似的方式,从5-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯开始制备作为黄色固体的5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(196)(2.4g, 85%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)525.1。

[1016] 采用与实施例44所述相似的方式,从5-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(196)(2.2g)开始制备作为黄色固体的5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(197)(2.3g, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)551.2。

[1017] 采用与实施例44所述相似的方式,从5-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(197)(2.0g)开始制备作为浅黄色固体的5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(198)(1.33g, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)371.2。

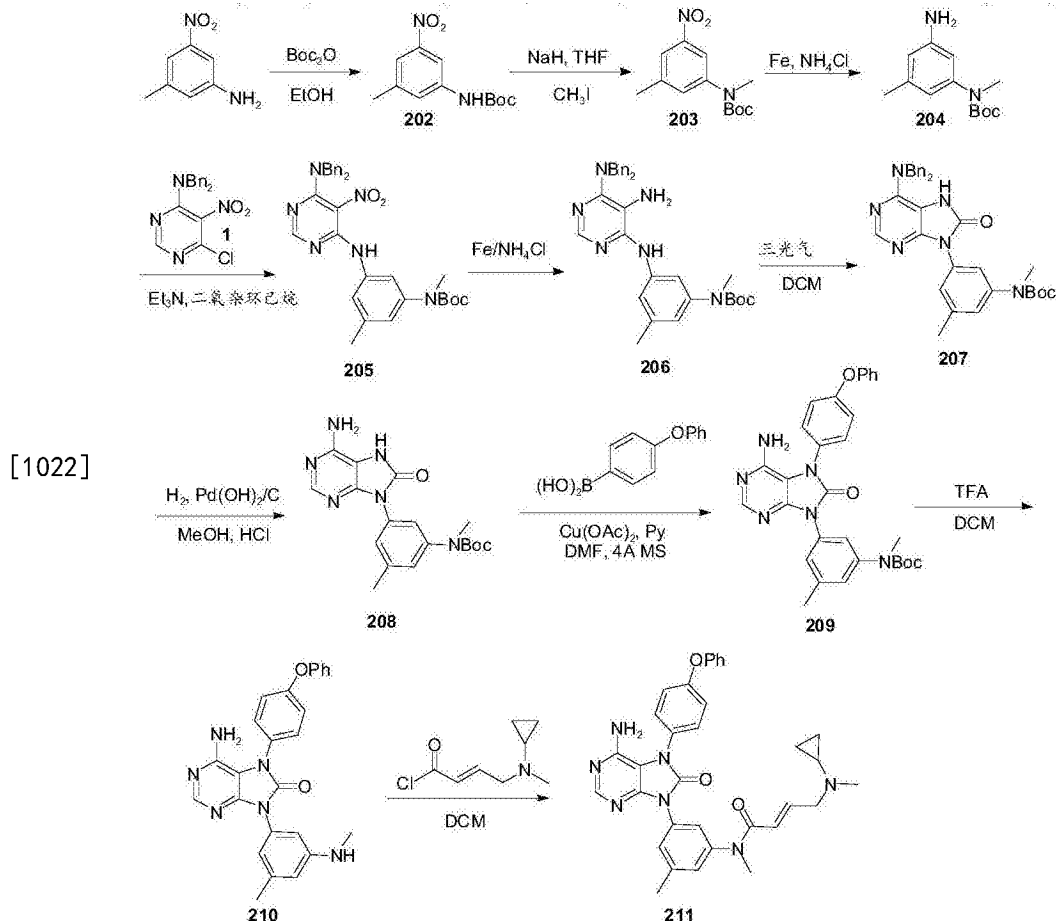
[1018] 采用与实施例44所述相似的方式,从5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(198)(1.3g)和4-苯氧基苯基硼酸开始制备作为浅黄色固体的5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(199)(1.4g, 70%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)539.1。

[1019] 采用与实施例44所述相似的方式,从5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(199)(1.4g)开始制备作为黄色固体的6-氨基-9-(4-甲基-3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(200)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)439.1。

[1020] 采用与实施例44所述相似的方式,从6-氨基-9-(4-甲基-3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(200)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨

基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(201)(24mg, 18%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 576.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.11(s, 1H), 7.71-7.33(m, 8H), 7.21-7.12(m, 5H), 6.77-6.68(m, 1H), 5.87(s, 3H), 3.17(s, 3H), 2.26-2.09(m, 4H), 1.01-0.05(m, 4H)。

[1021] 实施例46:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(211)的合成



[1023] 向2-甲氧基-5-硝基苯胺(2.0g, 13mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中加入Boc酸酐(8.6g, 39mmol)。将得到的混合物在室温、N₂气氛下搅拌24小时。真空除去溶剂。将残余物用石油醚洗涤,真空下干燥,得到作为黄色固体的3-甲基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(202)(3.3g, 定量的)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 253.0。

[1024] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-甲基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(202)(3.3g)开始制备作为棕色固体的甲基(3-甲基-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(203)(3.5g, 100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 267.2。

[1025] 采用与实施例44所述相似的方式,从甲基(3-甲基-5-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯(203)(3.5g)开始制备作为棕色固体的3-氨基-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(204)(3.1g, 99%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 237.2。

[1026] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-氨基-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(204)(3.1g)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)开始制备作为棕色油的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(205)(6.9g, 94%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 555.1。

[1027] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(205)(6.9g)开始制备作为棕色固体的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(206)(6.0g,92%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)525.1。

[1028] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(206)(6.0g)开始制备作为棕色油的3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(207)(5.1g,81%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)551.1。

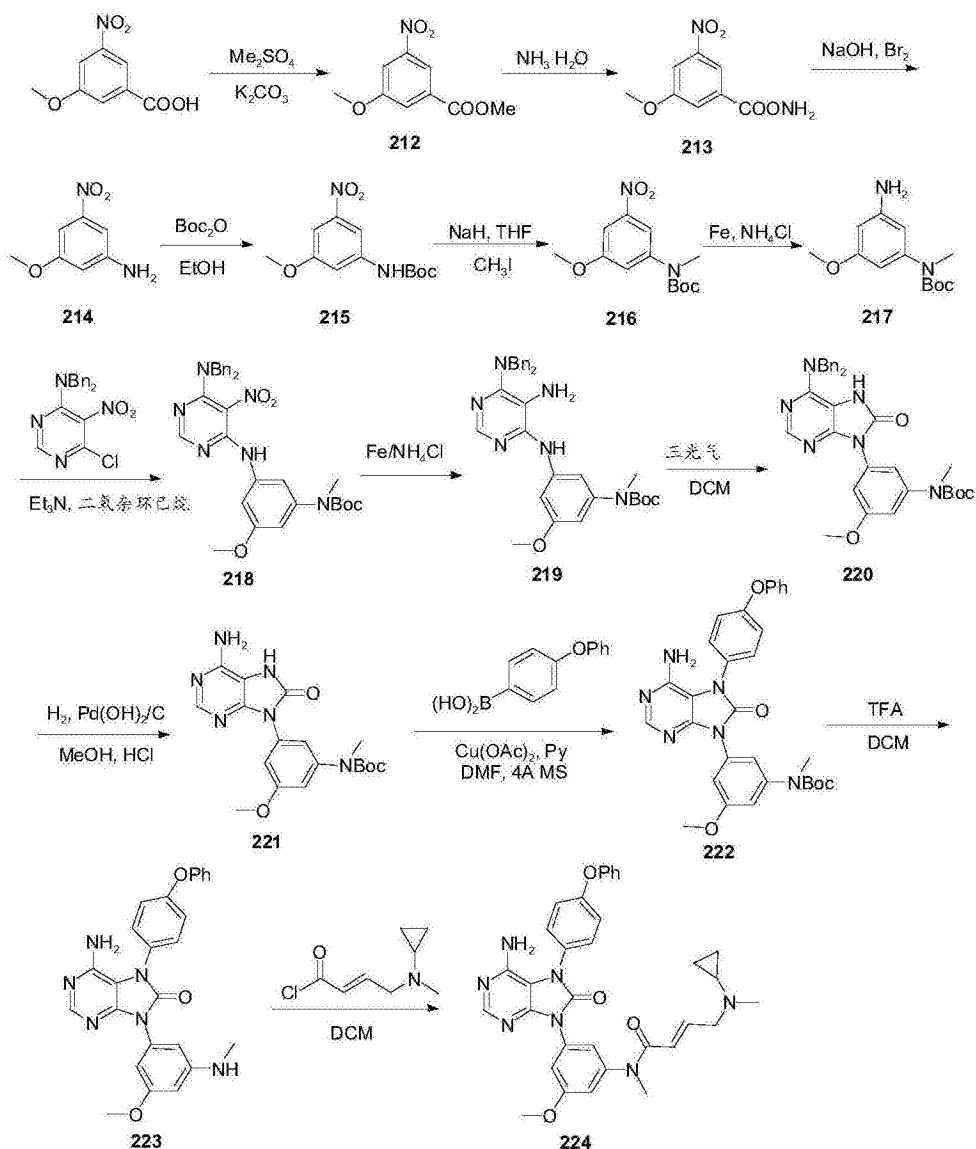
[1029] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(207)(1.2g)开始制备作为黄色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(208)(807mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)371.2。

[1030] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(208)(807mg)和4-苯氧基苯基硼酸(1.58g)开始制备作为棕色油的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(209)(420mg,36%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)539.1。

[1031] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(209)(420mg)开始制备作为棕色油的6-氨基-9-(3-甲基-5-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(210)(293mg,86%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)439.1。

[1032] 采用与实施例44所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-甲基-5-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(210)(293mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(211)(44mg,12%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)576.1。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.26(HCOOH),8.11(s,1H),7.53-7.32(m,6H),7.23-7.09(m,6H),6.73-6.60(m,1H),6.01(d,J=15.4Hz,1H),5.86(s,2H),3.25(s,3H),3.12(d,J=6.4Hz,2H),2.38(s,3H),2.12(s,3H),1.65-1.55(m,1H),0.37-0.28(m,2H),0.24-0.16(m,2H)。

[1033] 实施例47:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(224)的合成



[1035] 经30min,向3-甲氧基-5-硝基苯甲酸(2.12g,10.7mmol)和 K_2CO_3 (1.68g,12.2mmol)在无水丙酮(20mL)中的回流溶液中逐滴加入硫酸二甲酯(2mL)。将反应混合物回流过夜,并冷却至室温。真空除去溶剂。将得到的固体用水洗涤,进行真空干燥,得到作为黄色固体的3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(212)(2.3g,定量的)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 212.1。

[1036] 向3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(212)(2.3g,11mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入氢氧化铵水溶液(25mL)。将混合物在室温下于密封管中搅拌3天,然后真空浓缩。将得到的固体过滤,用水洗涤,真空干燥,得到作为棕色固体的3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺(213)(2.1g,定量的)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 197.1。

[1037] 向 $0^\circ C$ 下的NaOH(6g,150mmol)的水(50mL)溶液中逐滴加入纯溴(4.8g,30mmol)。将一份上述制备的水性NaOBr(21mL)缓慢转移至3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺(213)(2.0g,10mmol)在甲醇(60mL)中的溶液中。在室温下继续搅拌1.5小时。在减压下除去溶剂。将固体残余物溶解于 $NaHCO_3$ (1.2g)的水(60mL)溶液中,加热至 $80^\circ C$,并搅拌2小时。通过过滤收集橙色沉淀,得到3-甲氧基-5-硝基苯胺(214)(1.0g,59%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 169.0。

[1038] 采用与实施例46所述相似的方式,从3-甲氧基-5-硝基苯胺(214)(1.0g)开始制备

作为棕色固体的3-甲氧基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(215)(710mg,44%)。LC-MS(ESI):
m/z(M+1)269.1。

[1039] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-甲氧基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(215)
(700mg)开始制备作为棕色固体的3-甲氧基-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(216)
(733mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)283.2。

[1040] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-甲氧基-5-硝基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁
酯(216)(733mg)开始制备作为棕色固体的3-氨基-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯
(217)(655mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)253.1。

[1041] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-氨基-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁
酯(217)(655mg)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)(922mg)开始制备作为棕色油的
3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(218)
(800mg,54%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)571.1。

[1042] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨
基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(218)(800mg)开始制备作为棕色固体的3-(5-氨
基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(219)(750mg,
100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)541.1。

[1043] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨
基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(219)(750mg)开始制备作为棕色油的3-(6-(二
苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(220)
(540mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)567.1。

[1044] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9
(8H)-基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(220)(540mg)开始制备作为黄色固体的3-
(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(221)(300mg,
82%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)387.2。

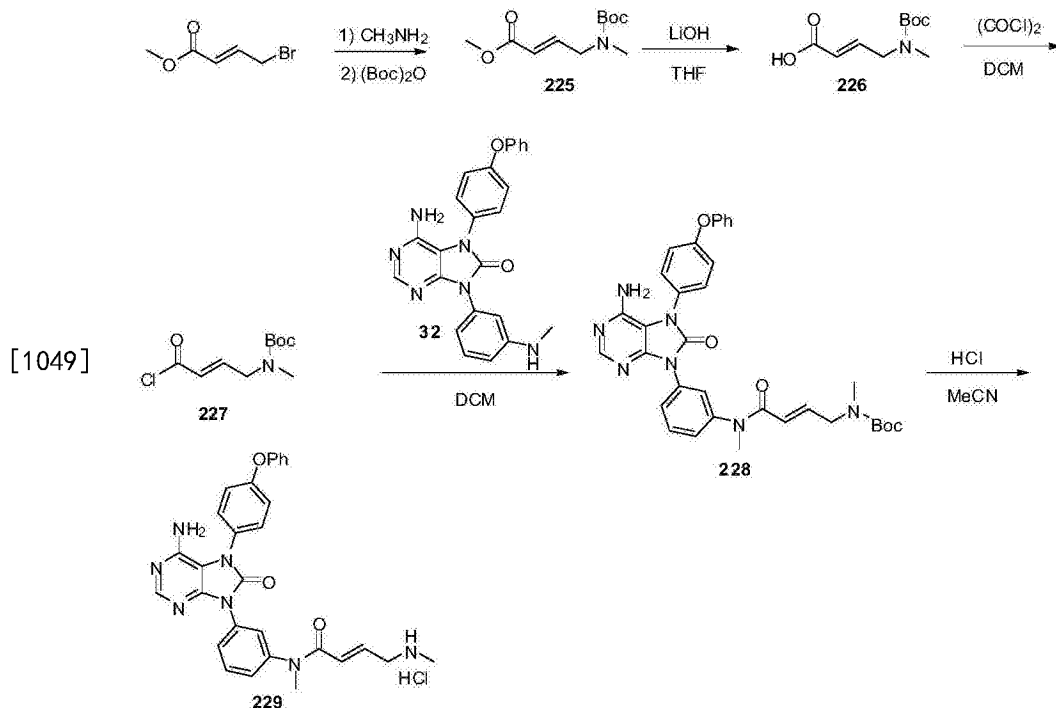
[1045] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-
甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(221)(300mg)和4-苯氧基苯基硼酸(500mg)开始制备作
为棕色油的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基(甲
基)氨基甲酸叔丁酯(222)(230mg,54%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.1。

[1046] 采用与实施例44所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-
嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(222)(230mg)开始制备作为棕色油
的6-氨基-9-(3-甲氧基-5-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(223)
(129mg,67%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)455.1。

[1047] 采用与实施例44所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-甲氧基-5-(甲基氨基)苯基)-
7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(223)(129mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-
(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲
基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(224)(69mg,12%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)592.1。¹H NMR
(400MHz,DMSO)δ8.27(HCOOH),8.11(s,1H),7.51-7.39(m,4H),7.27(s,1H),7.21-7.11(m,
6H),6.96(s,1H),6.75-6.61(m,1H),6.04(d,J=15.2Hz,1H),5.87(s,2H),3.80(s,3H),
3.26(s,3H),3.13(d,J=6.5Hz,2H),2.12(s,3H),1.64-1.55(m,1H),0.38-0.27(m,2H),

0.25-0.16(m, 2H)。

[1048] 实施例48:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰胺盐酸盐(229)的合成



[1050] 向0℃的甲胺(在MeOH中33%, 20mL, 56mmol)和K₂CO₃(11g, 80mmol)在THF(50mL)中的悬浮液中加入(E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(5g, 28mmol)。将得到的混合物在0℃搅拌3小时后,将反应溶液过滤。将滤液真空浓缩,并将残余物溶解于DCM(50mL)中,加入Et₃N(7.7mL, 56mmol)和(Boc)₂O(7.32g, 33.6mmol)。在引入水(50mL)前将得到的混合物在室温下搅拌2小时。分离各层,并用DCM(20mL X2)萃取水相。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-50%乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色油的(E)-4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(225)(3g, 两步产率为47%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)230.1。

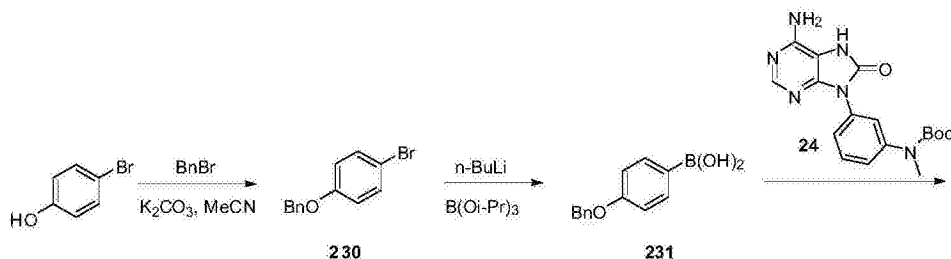
[1051] 经15min,向在0℃及N₂气氛下的(E)-4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(225)(6.1g, 26.6mmol)在THF(60mL)中的溶液中逐滴加入一水合氢氧化锂(1.68g, 43.6mmol)的水(20mL)溶液。将得到的混合物在0℃搅拌3小时。然后引入冷水(150mL)和石油醚(200mL),并在0℃继续搅拌10min。分离各层。在0℃下用浓HCl将水层小心酸化至pH~4,并用DCM(80mL X3)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下蒸发,得到作为黄色油的(E)-4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(226)(3.5g, 产率61%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)214.1。

[1052] 向0℃的(E)-4-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(226, 200mg, 0.93mmol)在无水DCM(3mL)中的悬浮液中加入1滴DMF,随后加入(COCl)₂(0.4mL, 0.93mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。然后蒸发溶剂。将新生成的酰氯(227)溶解于无水DCM(2mL)中,并在随后引入至6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(197mg, 0.465mmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时后,用MeOH(2mL)猝灭反应。除去溶剂,并将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=8/1(v/v))纯化,得到作

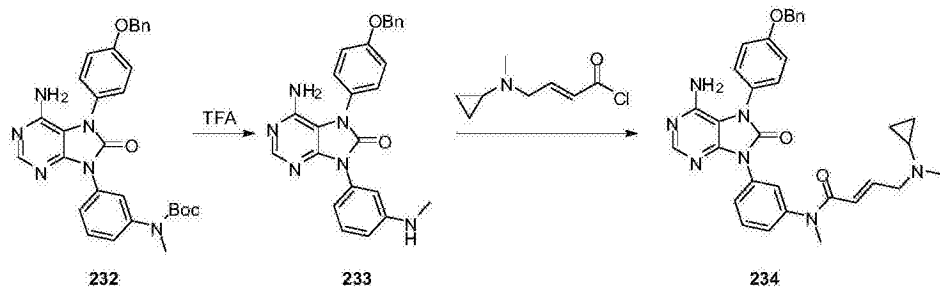
为白色固体的(E)-4-((3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苄氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)(甲基)氨基)-4-氧代丁-2-烯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(228)(120mg,产率42%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)622.1。

[1053] 向0℃的(E)-4-((3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苄氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)(甲基)氨基)-4-氧代丁-2-烯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(228)(100mg,0.16mmol)在MeCN(2mL)中的溶液中加入HCl(浓,0.3mL)。将混合物在0℃搅拌1小时,真空除去溶剂,并通过冻干法进行干燥,得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苄氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰胺(229)(75mg,产率89%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)522.0。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ9.20(br,2H),8.33(s,1H),7.69-7.57(m,3H),7.51(d,J=8.8Hz,2H),7.46-7.38(m,3H),7.23-7.11(m,5H),6.74-6.64(m,1H),6.36-6.16(m,1H),3.60(d,J=5.7Hz,2H),3.31(s,3H),2.44-2.35(m,3H)。

[1054] 实施例49:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(234)的合成



[1055]



[1056] 向4-溴苯酚(3.7g,21.4mmol)和K₂CO₃(4g,29.1mmol)在MeCN(40mL)中的悬浮液中加入(溴甲基)苯(3.66g,21.4mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。滤出固体,并将滤液真空浓缩,得到作为黄色油的粗1-(苄氧基)-4-溴苯(230)(5.2g,产率92%)。

[1057] 经5min,通过注射器向在-78℃及N₂气氛下的1-(苄氧基)-4-溴苯(230)(1.5g,6mmol)在无水THF(20mL)中的搅拌溶液中加入正丁基锂(2.5M,3.1mL,7.8mmol)。在引入硼酸三异丙酯(1.5mL)之前,在相同的温度下继续搅拌20min。然后,经3小时,将反应缓慢加热至室温,并用1N HCl(5mL)猝灭反应。分离各层。用乙酸乙酯(30mLX2)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并进行蒸发。将残余物用PE和Et₂O洗涤,得到作为白色固体的4-(苄氧基)苯基硼酸(231)(1g,73%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)227.1。

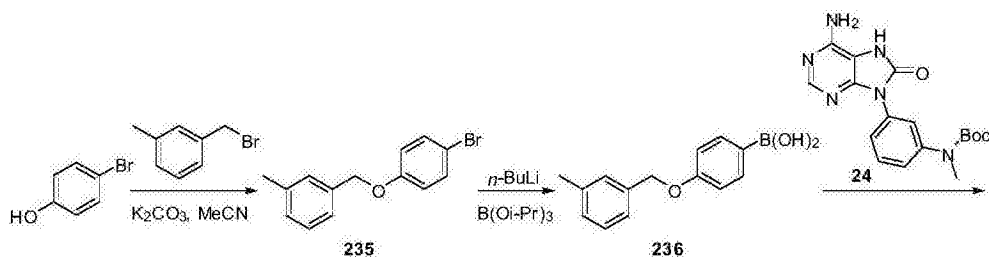
[1058] 向3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(500mg,1.4mmol)和4A MS(500mg)在无水DMF(15mL)中的混合物中加入4-(苄氧基)苯基硼酸(231)(800mg,3.5mmol)、Cu(OAc)₂(255mg,1.4mmol)和吡啶(670mg,8.4mmol)。将反应混合物在O₂气氛下加热至40℃过夜。完成反应后,去除油浴。然后将反应冷却至室温并用NH₃·H₂O(3mL)猝灭。真空蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-50%乙酸

乙酯)纯化,得到作为黄色固体的3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(232)(365mg,48%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)539.2。

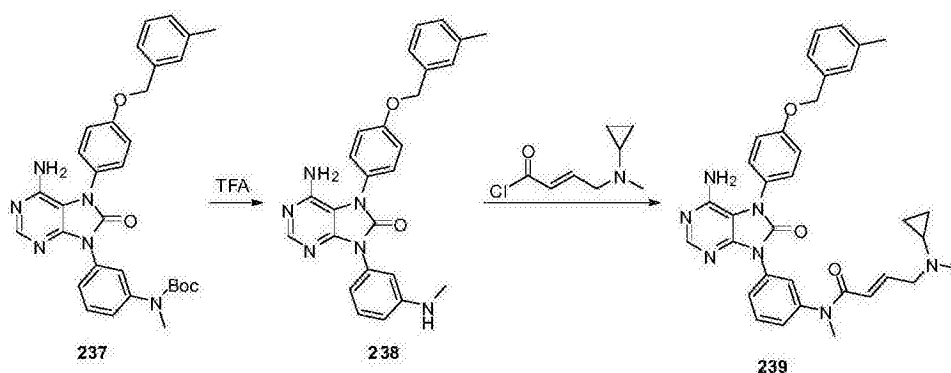
[1059] 向3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(232)(365mg,0.678mmol)在DCM(8mL)中的溶液中逐滴加入TFA(2mL)。将得到的混合物在进行浓缩前在室温下搅拌1小时。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3% Et₃N)中的0-5%甲醇)纯化,得到作为黄色油的6-氨基-7-(4-(苄氧基)苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(233)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)439.2。

[1060] 采用与实施例48所述相似的方式,从6-氨基-7-(4-(苄氧基)苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(233)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(234)(50mg,38%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)576.2。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.10(s,1H),7.71-7.55(m,3H),7.49-7.38(m,6H),7.37-7.30(m,2H),7.20(d,J=8.9Hz,2H),6.68(dt,J=15.1,6.5Hz,1H),6.00(d,J=14.1Hz,1H),5.68(br,2H),5.17(s,2H),3.27(s,3H),3.12(d,J=5.6Hz,2H),2.12(s,3H),1.67-1.52(m,1H),0.36-0.29(m,2H),0.25-0.16(m,2H)。

[1061] 实施例50:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(239)的合成



[1062]



[1063] 采用与实施例49所述相似的方式,从4-溴苯酚(2g)和1-(溴甲基)-3-甲基苯(2.14g)开始制备作为黄色油的1-((4-溴苯氧基)甲基)-3-甲基苯(235)(3.2g,100%)。

[1064] 采用与实施例49所述相似的方式,从1-((4-溴苯氧基)甲基)-3-甲基苯(235)(1.5g)开始制备作为白色固体的4-(3-甲基苄氧基)苯基硼酸(236)(1.1g,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)241.1。

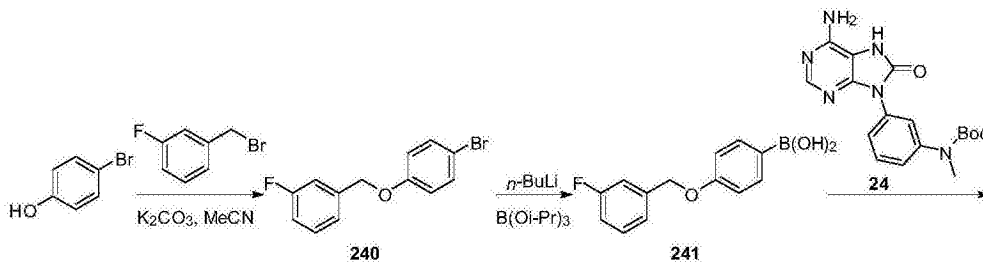
[1065] 采用与实施例49所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸酯(24)(500mg)和4-(3-甲基苄氧基)苯基硼酸(236)(850mg)开始制备作为黄色固体的3-(6-氨基-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲

基)氨基甲酸叔丁酯(237)(370mg,48%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)553.2。

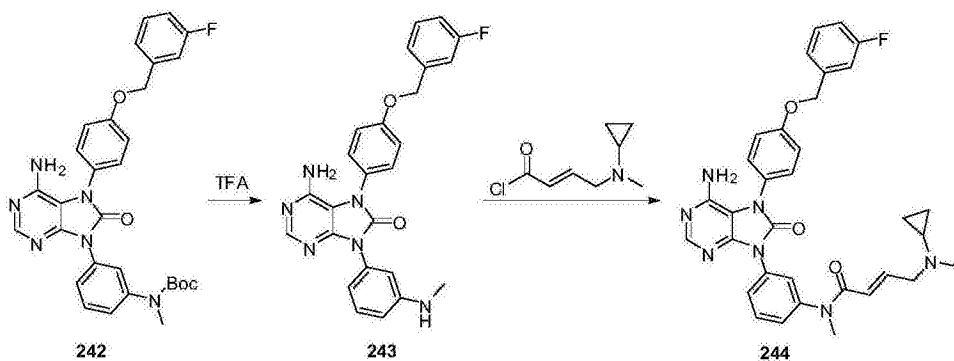
[1066] 采用与实施例49所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(237)(120mg)开始制备作为黄色固体的6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(238)(100mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)453.2。

[1067] 采用与实施例48所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(238)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(239)(50mg,39%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)590.2。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.10(s,1H),7.72-7.54(m,3H),7.45(d,J=8.9Hz,2H),7.37-7.23(m,4H),7.21-7.11(m,3H),6.74-6.62(m,1H),6.08-5.89(m,1H),5.68(br,2H),5.13(s,2H),3.27(s,3H),3.12(d,J=5.9Hz,2H),2.32(s,3H),2.12(s,3H),1.64-1.54(m,1H),0.35-0.29(m,2H),0.24-0.16(m,2H)。

[1068] 实施例51:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(244)的合成



[1069]



[1070] 采用与实施例49所述相似的方式,从4-溴苯酚(2g)和1-(溴甲基)-3-氟苯(2.2g)开始制备作为黄色油的1-((4-溴苯氧基)甲基)-3-氟苯(240)(3.2g,100%)。

[1071] 采用与实施例49所述相似的方式,从1-((4-溴苯氧基)甲基)-3-氟苯(240)(1.5g)开始制备作为浅黄色油的4-(3-氟苄氧基)苯基硼酸(241)(400mg,31%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)245.1。

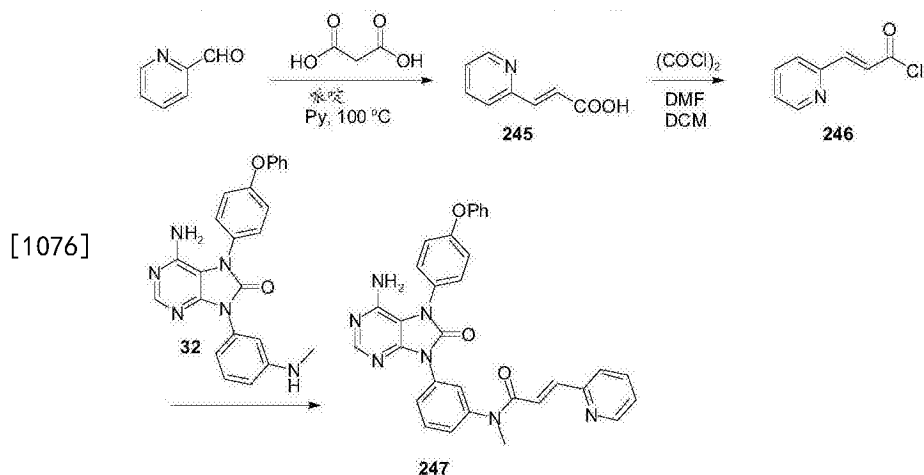
[1072] 采用与实施例49所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸酯(24)(500mg)和4-(3-氟苄氧基)苯基硼酸(241)(400mg)开始制备作为黄色固体的3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(242)(300mg,39%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)557.2。

[1073] 采用与实施例49所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-8-氧

代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(242)(120mg)开始制备作为黄色固体的6-氨基-9-(3-(氟氨基)苯基)-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(243)(100mg,100%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)457.2。

[1074] 采用与实施例48所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-(氟氨基)苯基)-7-(4-(3-甲基苄氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(243)(100mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(244)(50mg,38%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)594.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.10(s,1H),7.68-7.56(m,3H),7.51-7.41(m,3H),7.35-7.28(m,3H),7.23-7.12(m,3H),6.73-6.63(m,1H),6.08-5.92(m,1H),5.69(s,2H),5.20(s,2H),3.27(s,3H),3.11(d,J=6.4Hz,2H),2.11(s,3H),1.63-1.56(m,1H),0.35-0.29(m,2H),0.23-0.16(m,2H)。

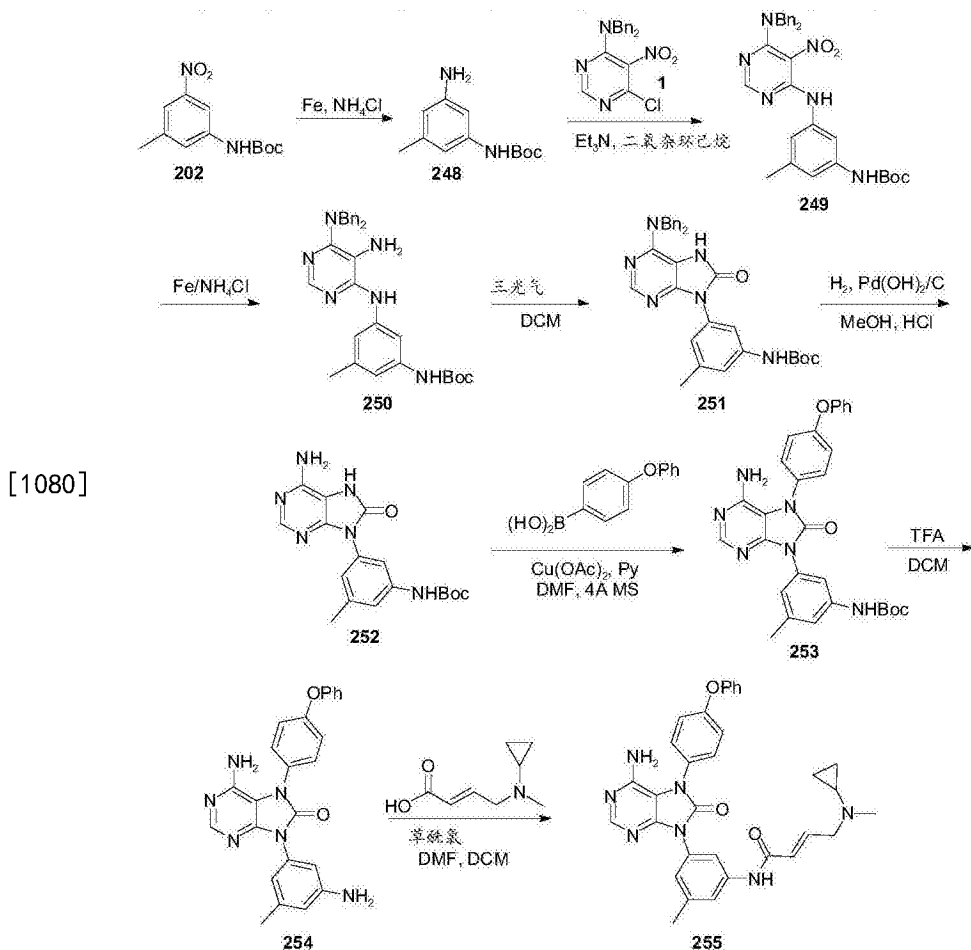
[1075] 实施例52:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺(247)的合成



[1077] 将吡啶-2-甲醛(5.0g,46.7mmol)、丙二酸(4.8g,46.1mmol)、吡啶(10mL)和哌啶(0.05mL)的溶液在100°C加热2小时,随后在室温下搅拌10小时。然后用6N HCl将反应混合物酸化至pH~4。通过过滤收集产生的沉淀。在用冷水洗涤后通过泵进行干燥,得到作为白色固体的(E)-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(245)(2.3g,35%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)150.2。

[1078] 采用与实施例5所述相似的方式,从(E)-3-(吡啶-2-基)丙烯酸(140mg)和6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(200mg)开始制备作为浅黄色油的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺(247)(52mg,20%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)556.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.53(d,J=4.4Hz,1H),8.04(s,1H),7.87-7.78(m,1H),7.75-7.68(m,2H),7.66-7.54(m,3H),7.50(d,J=8.8Hz,2H),7.45-7.38(m,3H),7.36-7.30(m,1H),7.22-7.10(m,5H),7.07-6.96(m,1H),5.91(br,2H),3.35(s,3H)。

[1079] 实施例53:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(255)的合成



[1081] 向3-甲基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(202)(1.47g, 5.8mmol)在THF/MeOH/H₂O(24mL/12mL/6mL)中的溶液中加入铁粉(3.28g, 58mmol)和NH₄Cl(6.32g, 117mmol)。将得到的混合物在N₂下于50℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。用EtOAc(50mL X3)萃取滤液,并将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色固体的3-氨基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(248)(0.9g, 75%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)223.1。

[1082] 向3-氨基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(248)(0.9g, 4.0mmol)和TEA(1.1mL, 8mmol)在二氧杂环己烷(30mL)中的溶液中加入N,N-二苄基-6-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(1)(1.4g, 4.0mmol)。将得到的混合物在N₂下于70℃加热过夜,然后冷却至室温,用水(50mL)猝灭,并用EtOAc(50mL X3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-20%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色油的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(249)(1.8g, 82%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)541.1。

[1083] 向3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(249)(1.8g, 3.3mmol)在THF/MeOH/H₂O(24mL/12mL/6mL)中的溶液中加入铁粉(1.87g, 33mmol)和NH₄Cl(3.6g, 67mmol)。将得到的悬浮液在N₂下于50℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温后通过Celite垫过滤。将滤液用EtOAc(50mL X3)萃取,并将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到作为棕色油的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(250)(1.56g, 92%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)

511.0。

[1084] 经1小时,向在0℃及N₂气氛下的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)嘧啶-4-基氨基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(250)(1.56g,3.0mmol)和TEA(0.85mL,6.1mmol)在无水DCM(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入三光气(456mg,1.5mmol)在无水DCM(10mL)中的溶液。在用水(100mL)进行猝灭之前继续搅拌1小时。分离各层。将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱层析(硅胶,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯)纯化,得到作为棕色固体的3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(251)(1.6g,定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)537.1。

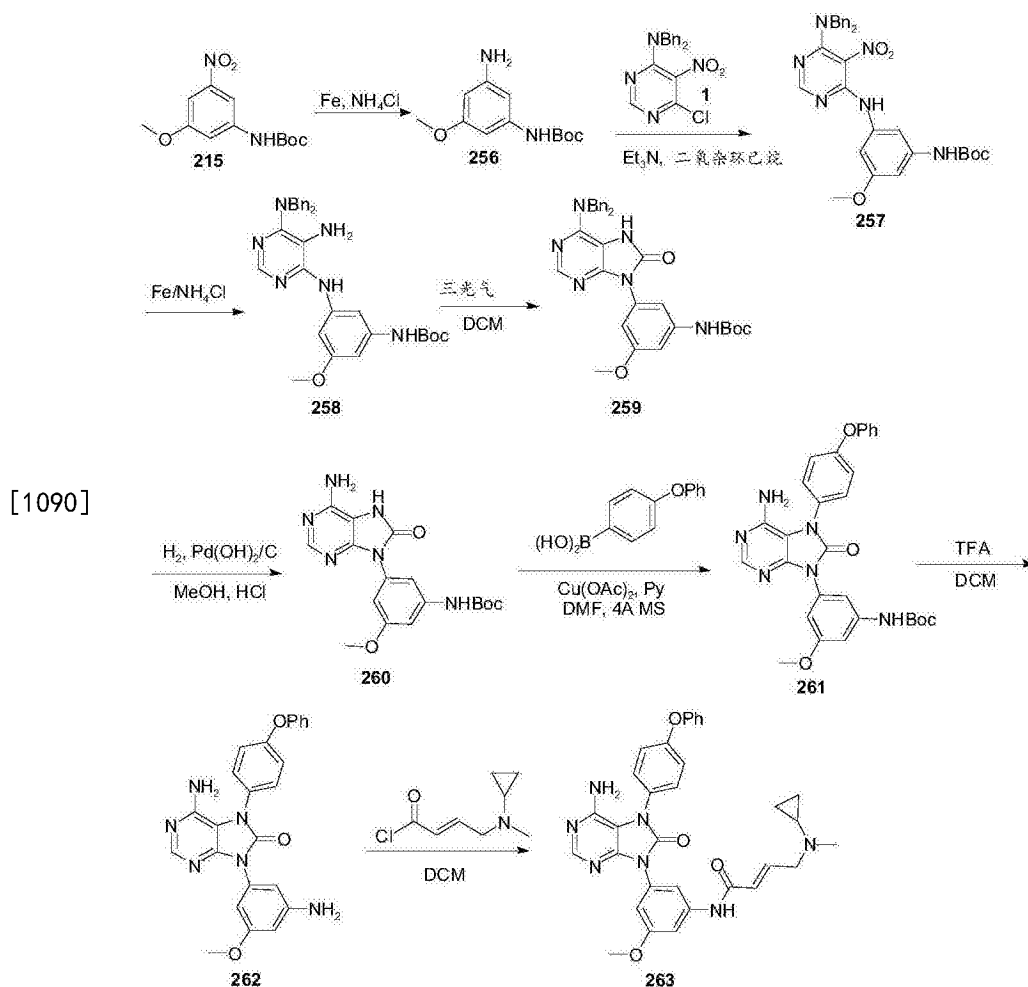
[1085] 向3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(251)(1.6g,3.0mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中加入Pd(OH)₂/C(1.6g,20wt%)和3滴浓HCl。将得到的混合物用H₂净化(2X),之后在H₂气氛下加热至60℃过夜。将混合物冷却至室温,并通过Celite垫过滤。将滤液真空浓缩,得到作为黄色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(252)(1.04g,97%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)357.0。

[1086] 采用与实施例46所述相似的方式,由3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(252)(520mg)和4-苯氧基苯基硼酸(938mg)制备3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(253)(350mg,46%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)525.1。

[1087] 采用与实施例46所述相似的方式,由3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(253)(350mg)制备6-氨基-9-(3-氨基-5-甲基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(254)(230mg,81%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)425.1。

[1088] 向(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐(207mg,1.1mmol)在无水乙腈(5mL)中的悬浮液中加入1滴DMF,随后加入(COCl)₂(1.0mL,10.6mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂。将新生成的酰氯溶解于干DCM(2mL)中,然后引入至6-氨基-9-(3-氨基-5-甲基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(254)(230mg,0.54mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。在用MeOH(2mL)进行猝灭之前继续在室温下搅拌1小时。除去溶剂,并将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-10%甲醇)进行预纯化,随后通过制备型HPLC(RP,C18,在水(0.2%NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈),得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(255)(45mg,15%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)562.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.18(s,1H),8.09(s,1H),7.77(s,1H),7.56-7.47(m,3H),7.43(t,J=7.9Hz,2H),7.24-7.07(m,6H),6.81-6.70(m,1H),6.22(d,J=15.3Hz,1H),5.81(s,2H),3.29-3.25(m,2H),2.33(s,3H),2.25(s,3H),1.77-1.68(m,1H),0.46-0.38(m,2H),0.34-0.27(m,2H)。

[1089] 实施例54:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(263)的合成



[1091] 采用与实施例53所述相似的方式,从3-甲氧基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯(215)(2.54g)开始制备作为棕色固体的3-氨基-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(256)(2.19g, 97%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 239.0。

[1092] 采用与实施例53所述相似的方式,从3-氨基-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(256)(2.19g)和N,N-二苄基-6-氯-5-硝基咪啶-4-胺(1)(3.3g)开始制备作为棕色油的3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪啶-4-基氨基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(257)(3.35g, 65%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 557.1。

[1093] 采用与实施例53所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-5-硝基咪啶-4-基氨基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(257)(800mg)开始制备作为棕色固体的3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪啶-4-基氨基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(258)(750mg, 100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 527.1。

[1094] 采用与实施例53所述相似的方式,从3-(5-氨基-6-(二苄基氨基)咪啶-4-基氨基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(258)(3.12g)开始制备作为棕色固体的3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(259)(1.2g, 37%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 553.1。

[1095] 采用与实施例53所述相似的方式,从3-(6-(二苄基氨基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(259)(1.2g)开始制备作为黄色固体的3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(260)(787mg, 97%)。LC-MS

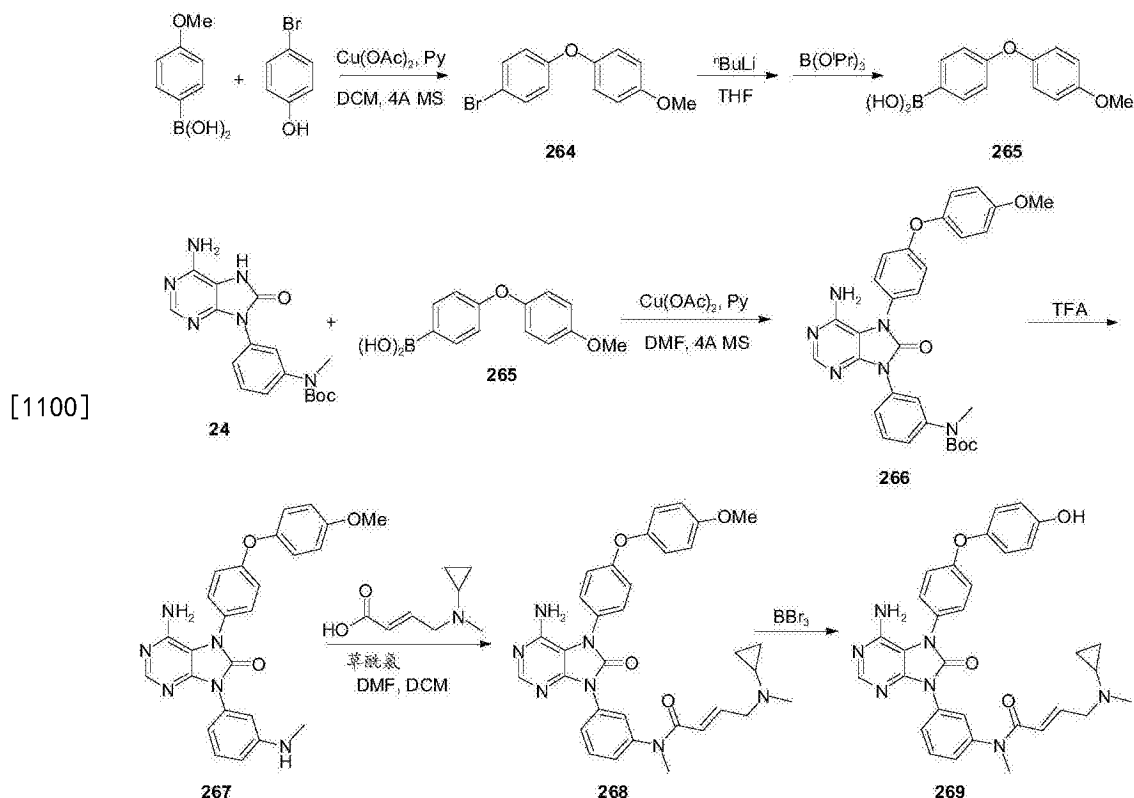
(ESI): $m/z(M+1)373.2$ 。

[1096] 采用与实施例53所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(260)(300mg)和4-苯氧基苯基硼酸(600mg)开始制备作为棕色油的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(261)(236mg,54%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)541.1$ 。

[1097] 采用与实施例53所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(261)(236mg)开始制备作为棕色油的6-氨基-9-(3-氨基-5-甲氧基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(262)(192mg,100%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)441.1$ 。

[1098] 采用与实施例53所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-氨基-5-甲氧基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(262)(192mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(263)(54mg,21%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)577.8$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO})\delta$ 10.23(s,1H),8.10(s,1H),7.59-7.48(m,3H),7.47-7.37(m,3H),7.25-7.07(m,5H),6.96-6.89(m,1H),6.82-6.71(m,1H),6.22(d, $J=15.4\text{Hz}$,1H),5.82(s,2H),3.76(s,3H),3.28(d, $J=6.2\text{Hz}$,2H),2.25(s,3H),1.79-1.66(m,1H),0.46-0.39(m,2H),0.34-0.28(m,2H)。

[1099] 实施例55:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(269)的合成



[1101] 向4-溴苯酚(760mg,4.4mmol)和4A MS(500mg)在干DCM(20mL)中的混合物中加入4-甲氧基苯基硼酸(1.0g,6.6mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (798mg,4.4mmol)和吡啶(2.1mL,26mmol)。将反应混合物在 O_2 气氛下于 37°C 加热过夜,然后通过Celite垫过滤。将滤液用水(80mL)稀释,用DCM(50mL X3)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并进行浓缩。将

残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-10%乙酸乙酯)纯化,得到作为黄色固体的1-溴-4-(4-甲氧基苯氧基)苯(264)(1.2g,定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M/M-2)278.9/276.9。

[1102] 经30min,向在-78℃及N₂气氛下的1-溴-4-(4-甲氧基苯氧基)苯(264)(1.2g, 4.3mmol)在无水THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入正丁基锂(2.2mL, 5.6mmol, 在己烷中2.5M)。在引入硼酸三异丙酯(2.0mL, 8.6mmol)之前将得到的混合物在-78℃继续保持1小时。再继续搅拌1小时。然后将反应缓慢加热至室温,用1N HCl(30mL)猝灭,并真空浓缩至一半体积。将得到的混合物用EtOAc(50mL x3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物用石油醚洗涤,真空下干燥,得到作为白色固体的4-(4-甲氧基苯氧基)苯基硼酸(265)(1.05g,定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)243.0。

[1103] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(535mg, 1.5mmol)和4-(4-甲氧基苯氧基)苯基硼酸(265)(1.05g)制备3-(6-氨基-7-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(266)(320mg, 38%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.1。

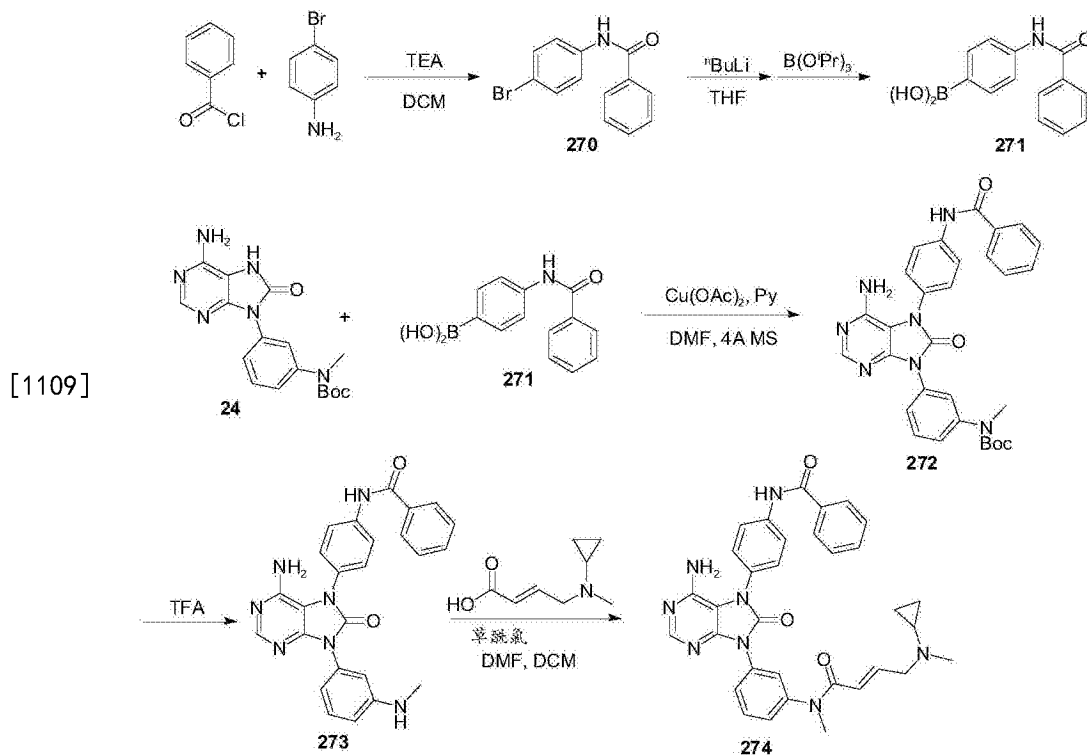
[1104] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(266)(320mg)制备6-氨基-7-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(267)(223mg, 85%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)455.1。

[1105] 采用与实施例53所述相似的方式,从6-氨基-7-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(267)(223mg)开始制备作为黄色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(268)(230mg, 79%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)592.1。

[1106] 向在-78℃及N₂气氛下的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(268)(230mg, 0.39mmol)在无水DCM(8mL)中的搅拌溶液中逐滴加入BBr₃(0.19mL, 2.0mmol)。将得到的混合物在-78℃下搅拌1小时,然后缓慢加热至室温,用冰水猝灭,并用碳酸钠溶液碱化至pH6~7。将溶液真空浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(RP, C18, 在水(0.2%NH₃·H₂O)中的10-95%乙腈)纯化,得到作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(269)(32mg, 14%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)578.1。

[1107] ¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.23(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.70-7.53(m, 3H), 7.44(d, J=8.8Hz, 2H), 7.33(d, J=7.7Hz, 1H), 7.10-6.91(m, 4H), 6.80(d, J=8.9Hz, 2H), 6.74-6.60(m, 1H), 6.07-5.91(m, 1H), 5.78(s, 2H), 3.27(s, 3H), 3.11(d, J=6.4Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 1.64-1.54(m, 1H), 0.37-0.25(m, 2H), 0.25-0.14(m, 2H)。

[1108] 实施例56:(E)-N-(4-(6-氨基-9-(3-(4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺)苯基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苯基)苯甲酰胺(274)的合成



[1110] 向在0℃及N₂气氛下的4-溴苯胺(4.7g, 27mmol)和TEA(3.8mL, 27mmol)在无水DCM(30mL)中的搅拌溶液中逐滴加入苯甲酰氯(3.8mL, 33mmol)。在用MeOH(10mL)猝灭之前,在室温下继续搅拌1小时。将得到的混合物真空浓缩。将粗产物用乙醚和水洗涤,真空干燥,得到作为白色固体的N-(4-溴苯基)苯甲酰胺(270)(7.0g, 93%)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2) 276.0/278.0。

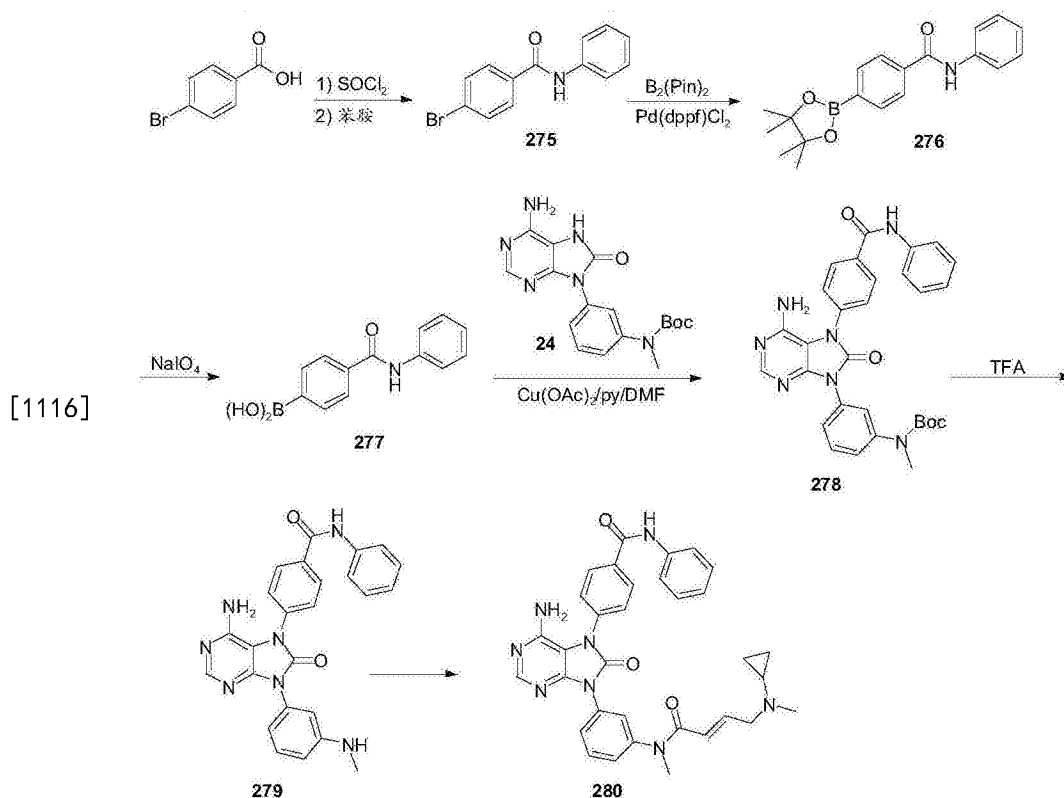
[1111] 采用与实施例55所述相似的方式,从N-(4-溴苯基)苯甲酰胺(270)(2.0g)制备作为黄色固体的4-苯甲酰胺基苯基硼酸(271)(0.73g, 42%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 242.1。

[1112] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(200mg)和4-苯甲酰胺基苯基硼酸(271)(406mg)制备3-(6-氨基-7-(4-苯甲酰胺基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(272)(227mg, 73%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 552.1。

[1113] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(4-苯甲酰胺基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(272)(227mg)制备N-(4-(6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苯基)苯甲酰胺(273)(186mg, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 452.1。

[1114] 采用与实施例53所述相似的方式,从N-(4-(6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苯基)苯甲酰胺(273)(186mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(4-(6-氨基-9-(3-(4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺)苯基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苯基)苯甲酰胺(274)(85mg, 35%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1) 589.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.49(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.03-7.93(m, 4H), 7.68(d, J=8.8Hz, 1H), 7.64-7.45(m, 7H), 7.39-7.29(m, 1H), 6.78-6.57(m, 1H), 6.01(d, J=14.9Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 3.28(s, 3H), 3.12(d, J=6.2Hz, 2H), 2.12(s, 3H), 1.66-1.53(m, 1H), 0.36-0.29(m, 2H), 0.24-0.18(m, 2H)。

[1115] 实施例57:(E)-4-(6-氨基-9-(3-(4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺)苯基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)-N-苯基苯甲酰胺(280)的合成



[1117] 将4-溴苯甲酸(4.02g, 20mmol)在SOCl₂(40mL)中的悬浮液加热至回流1小时。在减压下除去过量的SOCl₂,并将残余物用DCM(10mL)稀释,然后将其引入至在0℃及N₂气氛下的苯胺(1.86g, 20mmol)和TEA(1mL)在DCM(10mL)中的溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌过夜,接着用1N NaOH(30mL)猝灭。分离各层,并将有机层用1N HCl(30mL)、H₂O洗涤,经Na₂SO₄干燥,并进行浓缩,以提供作为白色固体的4-溴-N-苯基苯甲酰胺(275)(4.47g, 81%)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)274.0/276.0。

[1118] 将4-溴-N-苯基苯甲酰胺(4.47g, 16.188mmol)、4-溴-N-苯基苯甲酰胺(4.11g, 16.188mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(397mg, 0.486mmol)和KOAc(4.766g, 48.564mmol)在二氧杂环己烷(100mL)中的悬浮液用N₂净化(3X)。然后将反应混合物在90℃下搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物通过急骤层析(硅胶,在PE/DCM(1/1)中的0-10%EA)直接纯化,得到作为黄色固体的N-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯甲酰胺(276)(5.4g, 100%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)324.1。

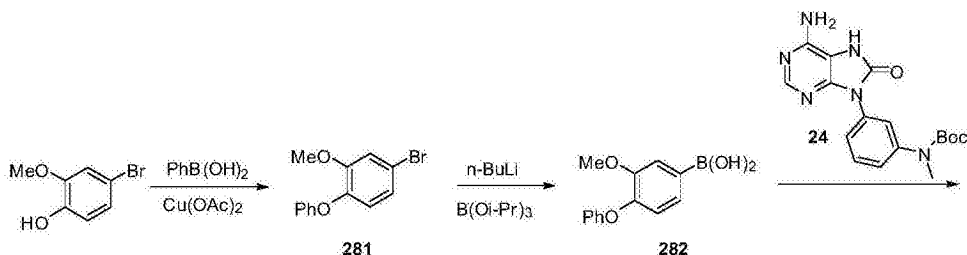
[1119] 向N-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)苯甲酰胺(1.94g, 6mmol)在THF/H₂O(40mL/8mL)中的溶液中加入NaIO₄(7.70g, 36mmol)。将得到的混合物在用EA(30mL)和H₂O(30mL)稀释之前在室温下搅拌过夜。用85%DCM/IPA(100mL)萃取产物。将有机萃取物经Na₂SO₄干燥。过滤和浓缩。将残余物通过急骤层析(硅胶,在PE中的0-50%EA)纯化,以提供4-(苯基氨基甲酰基)苯基硼酸(277)(816mg, 56%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)240.0。

[1120] 采用与实施例7所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(356mg)和4-(苯基氨基甲酰基)苯基硼酸(241mg)制备作为黄

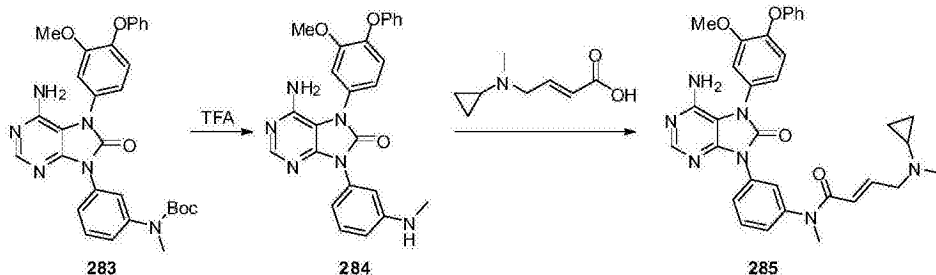
色油的3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-(苯基氨基甲酰基)苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(278)(225mg,41%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)551.8。

[1121] 采用与实施例7所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-(苯基氨基甲酰基)苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(278)(225mg)开始经两个步骤制备作为白色固体的(E)-4-(6-氨基-9-(3-(4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺)苯基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)-N-苯基苯甲酰胺(280)(75mg,37%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)589.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.37(s,1H),9.52(br,1H),8.21-8.11(m,3H),7.79(d,J=8.2Hz,2H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.67-7.58(m,4H),7.43-7.32(m,3H),7.11(t,J=7.4Hz,1H),6.70(dt,J=14.9,7.4Hz,1H),6.48-6.24(m,1H),6.03(s,2H),3.94(s,2H),3.32(s,3H),2.75(s,4H),0.94-0.64(m,4H)。

[1122] 实施例58:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(285)的合成



[1123]



[1124] 采用与实施例40所述相似的方式,从4-溴-2-甲氧基苯酚(1.5g)制备4-溴-2-甲氧基-1-苯氧基苯(281)(1.6g,78%)。

[1125] 采用与实施例40所述相似的方式,从4-溴-2-甲氧基-1-苯氧基苯(281)(1.0g)制备3-甲氧基-4-苯氧基苯基硼酸(282)(488mg,56%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)243.1。

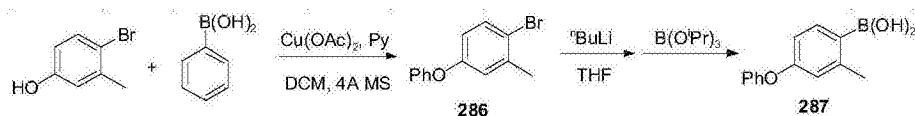
[1126] 采用与实施例40所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(500mg)和3-甲氧基-4-苯氧基苯基硼酸(282)(488mg)制备3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(283)(342mg,44%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.2。

[1127] 采用与实施例40所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(283)(170mg)制备6-氨基-7-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(284)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)455.2。

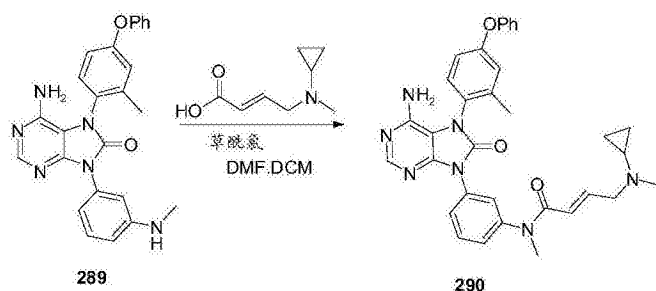
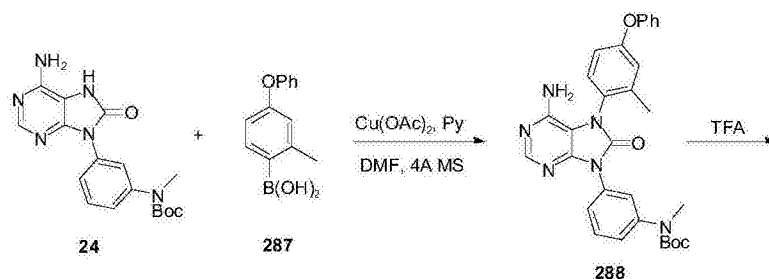
[1128] 采用与实施例40所述相似的方式,从6-氨基-7-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(284)(136mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(3-甲氧基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲

基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(285)(118mg,66%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)592.3。¹H NMR (400MHz,DMSO)δ8.12(s,1H),7.73-7.53(m,3H),7.33(dd,J=14.1,5.4Hz,4H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.10-7.03(m,2H),6.99(d,J=7.7Hz,2H),6.73-6.63(m,1H),6.06-5.92(m,3H),3.76(s,3H),3.28(s,3H),3.12(d,J=5.9Hz,2H),2.12(s,3H),1.64-1.55(m,1H),0.35-0.28(m,2H),0.24-0.17(m,2H)。

[1129] 实施例59:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(290)的合成



[1130]



[1131] 采用与实施例55所述相似的方式,从4-溴-3-甲基苯酚(6.0g)和苯基硼酸(11.7g)制备作为黄色液体的1-溴-2-甲基-4-苯氧基苯(286)(8.0g,95%)。

[1132] 采用与实施例55所述相似的方式,从1-溴-2-甲基-4-苯氧基苯(286)(4.0g)制备作为白色固体的2-甲基-4-苯氧基苯基硼酸(287)(3.0g,87%)。LC-MS(ESI):m/z(M-1)226.0。

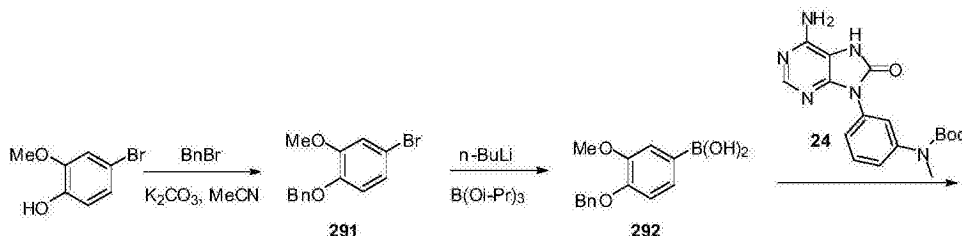
[1133] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(450mg)和2-甲基-4-苯氧基苯基硼酸(287)(861mg)制备作为棕色油的3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(288)(350mg,52%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)539.1。

[1134] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(288)(350mg)制备作为棕色油的6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(289)(195mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)439.1。

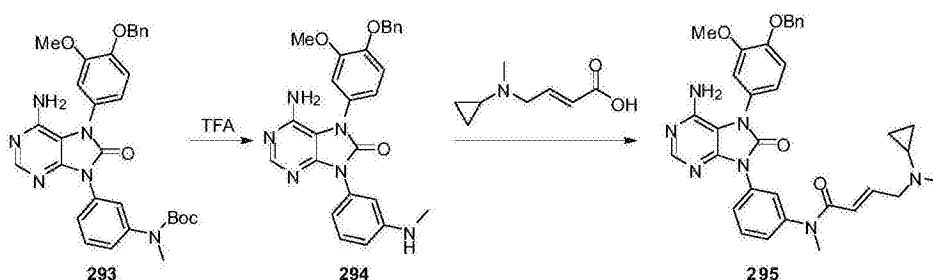
[1135] 采用与实施例53所述相似的方式,从6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(289)(195mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(290)(18mg,7%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)576.1。¹H NMR

(400MHz, DMSO) δ 9.46(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.80-7.53(m, 3H), 7.46-7.37(m, 3H), 7.24-7.11(m, 3H), 7.08(d, J=2.6Hz, 1H), 6.96(dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H), 6.74-6.63(m, 1H), 6.39-6.23(m, 1H), 5.72(s, 2H), 4.02-3.85(m, 2H), 3.31(s, 3H), 2.84-2.64(m, 4H), 2.16(s, 3H), 0.91-0.64(m, 4H)。

[1136] 实施例60: (E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(295)的合成



[1137]



[1138] 采用与实施例49所述相似的方式, 从4-溴-2-甲氧基苯酚(1g)和(溴甲基)苯(0.93g)制备1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基苯(291)(1.44g, 定量的)。

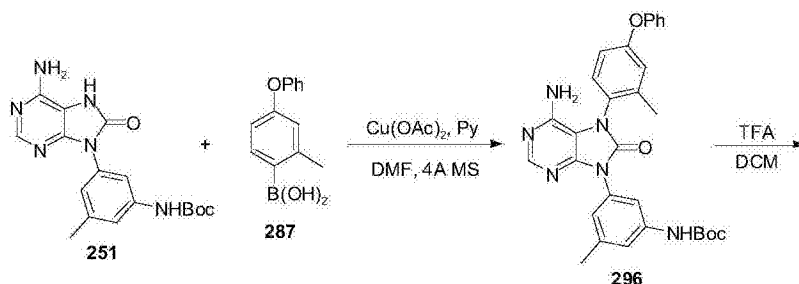
[1139] 采用与实施例49所述相似的方式, 从1-(苄氧基)-4-溴-2-甲氧基苯(291)(800mg)制备4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基硼酸(292)(410mg, 59%)。LC-MS(ESI): m/z(M-1) 257.1。

[1140] 采用与实施例7所述相似的方式, 从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(550mg)和4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基硼酸(292)(400mg)制备3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(293)(324mg, 37%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 569.3。

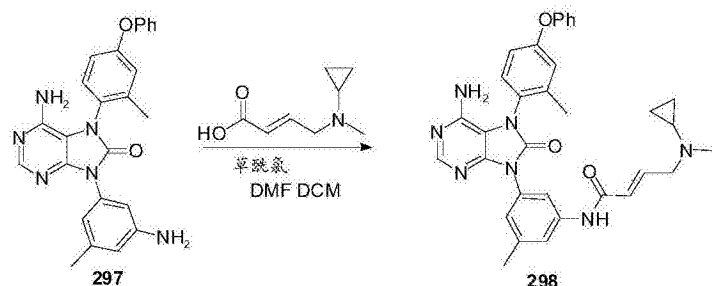
[1141] 采用与实施例49所述相似的方式, 从3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(293)(170mg)制备6-氨基-7-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(294)(定量的)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 469.3。

[1142] 采用与实施例7所述相似的方式, 从6-氨基-7-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(294)(140mg)制备(E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(295)(53mg, 29%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 606.3。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.10(s, 1H), 7.67(d, J=7.9Hz, 1H), 7.62-7.57(m, 2H), 7.47(d, J=7.3Hz, 2H), 7.40(t, J=7.4Hz, 2H), 7.33(d, J=5.1Hz, 2H), 7.19(dd, J=9.9, 5.4Hz, 2H), 7.05(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 6.68(dd, J=14.2, 7.6Hz, 1H), 6.13-5.92(m, 1H), 5.73(br, 2H), 5.15(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.27(s, 3H), 3.11(d, J=6.0Hz, 2H), 2.12(s, 3H), 1.68-1.53(m, 1H), 0.36-0.15(m, 4H)。

[1143] 实施例61:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(298)的合成



[1144]

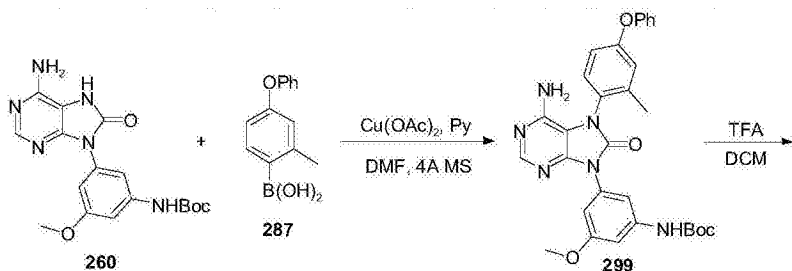


[1145] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(251)(520mg)和2-甲基-4-苯氧基苯基硼酸(287)(995mg)制备作为棕色油的3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(296)(245mg,31%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)539.1。

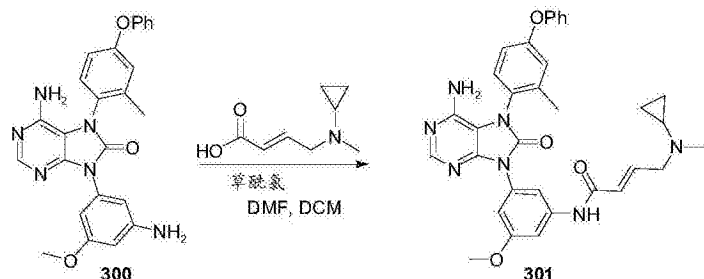
[1146] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(296)(245mg)制备作为棕色油的6-氨基-9-(3-氨基-5-甲基苯基)-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(297)(199mg,定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)439.1。

[1147] 采用与实施例53所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-氨基-5-甲基苯基)-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(297)(199mg)制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(298)(17mg,6%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)576.1。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ10.18(s,1H),8.09(s,1H),7.77(s,1H),7.53(s,1H),7.49-7.36(m,3H),7.24-7.10(m,4H),7.07(d,J=2.5Hz,1H),6.97-6.90(m,1H),6.81-6.70(m,1H),6.22(d,J=15.2Hz,1H),5.62(s,2H),3.28-3.26(m,2H),2.34(s,3H),2.24(s,3H),2.16(s,3H),1.75-1.68(m,1H),0.47-0.37(m,2H),0.36-0.25(m,2H)。

[1148] 实施例62:(E)-N-(3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(301)的合成



[1149]

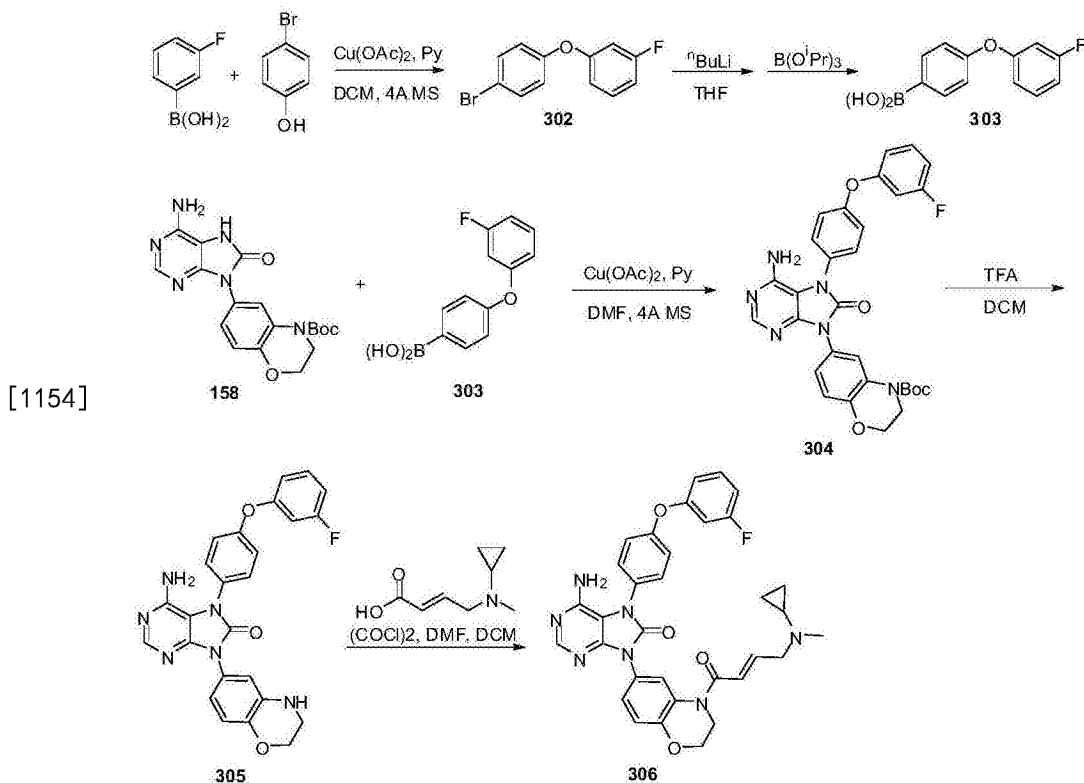


[1150] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(251)(487mg)和2-甲基-4-苯氧基苯基硼酸(287)(895mg)制备作为棕色油的3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(299)(359mg,50%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)555.1。

[1151] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(299)(359mg)制备作为棕色油的6-氨基-9-(3-氨基-5-甲氧基苯基)-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(300)(243mg,83%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)455.1。

[1152] 采用与实施例53所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-氨基-5-甲基苯基)-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(300)(243mg)制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-7-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-5-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(301)(35mg,6%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)593.2。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ10.23(s,1H),8.10(s,1H),7.57-7.50(m,1H),7.48-7.39(m,4H),7.24-7.11(m,3H),7.07(d,J=2.6Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),6.83-6.70(m,1H),6.21(d,J=15.4Hz,1H),5.63(s,2H),3.76(s,3H),3.28(d,J=6.2Hz,2H),2.25(s,3H),2.16(s,3H),1.77-1.68(m,1H),0.45-0.39(m,2H),0.34-0.28(m,2H)。

[1153] 实施例63:(E)-6-氨基-9-(4-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(306)的合成



[1155] 采用与实施例55所述相似的方式,从4-溴苯酚(1.7g)和3-氟苯基硼酸(1.95g)制备作为黄色固体的1-(4-溴苯氧基)-3-氟苯(302)(2.5g,96%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 267.1。

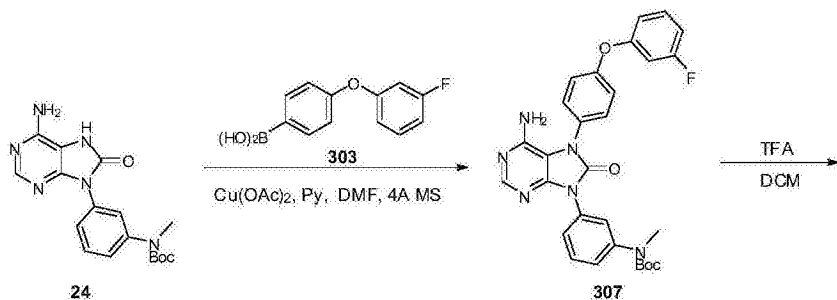
[1156] 采用与实施例55所述相似的方式,从1-(4-溴苯氧基)-3-氟苯(302)(2.5g)制备作为黄色固体的4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(303)(1.7g,78%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)231.0。

[1157] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(158)(372mg)和4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(303)(340mg)制备作为棕色油的6-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(304)(317mg,57%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 571.0。

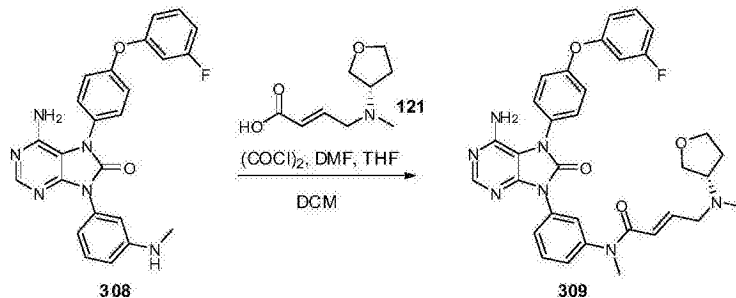
[1158] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-甲酸叔丁酯(304)(317mg)制备作为棕色油的6-氨基-9-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(305)(261mg,定量的)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)470.9。

[1159] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-氨基-9-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(305)(261mg)开始制备作为白色固体的(E)-6-氨基-9-(4-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(306)(72mg,21%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)607.6。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.11(s,1H),7.55-7.37(m,3H),7.32(d,J=8.8Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.10-6.92(m,4H),6.84-6.67(m,2H),5.93(s,2H),4.39-4.25(m,2H),4.04-3.87(m,2H),2.48(s,3H,overlapped with DMSO),2.38-1.99(m,3H),0.60-0.01(m,4H)。

[1160] 实施例64:(S,E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(309)的合成



[1161]

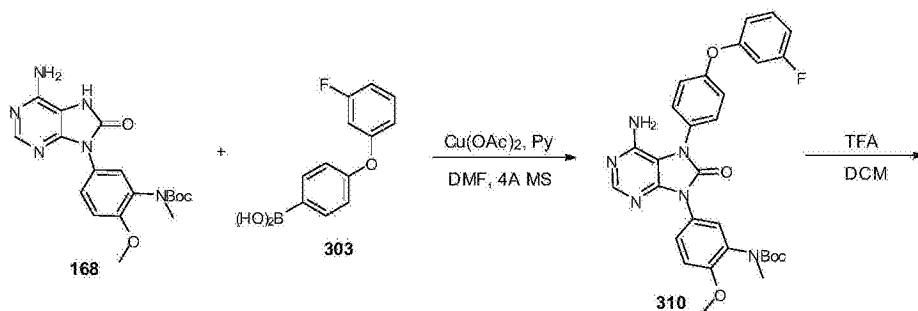


[1162] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(24)(459mg)和4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(303)(300mg)制备作为棕色油的3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(307)(353mg, 51%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)543.2。

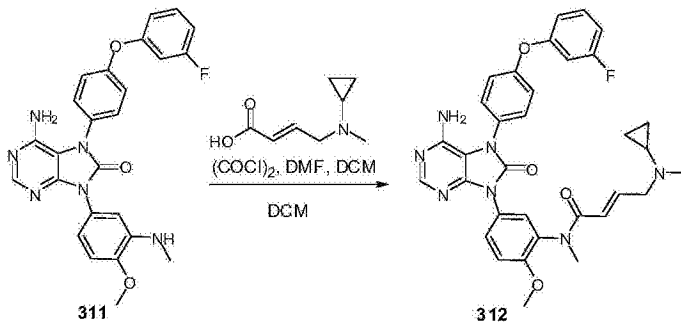
[1163] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(307)(118mg)制备作为棕色油的6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(308)(定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)443.2。

[1164] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(308)(97mg)和(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(81mg)(121)开始制备作为白色固体的(S,E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(309)(13mg, 9%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)610.1。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.11(s, 1H), 7.69-7.40(m, 6H), 7.34(d, J=8.0Hz, 1H), 7.22(d, J=7.8Hz, 2H), 7.08-6.92(m, 3H), 6.71-6.59(m, 1H), 6.12-5.99(m, 1H), 5.94(s, 2H), 3.73-3.64(m, 1H), 3.62-3.46(m, 2H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.27(s, 3H), 3.11-2.88(m, 3H), 2.00(s, 3H), 1.90-1.72(m, 1H), 1.70-1.50(m, 1H)。

[1165] 实施例65:(E)-N-(5-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(312)的合成



[1166]

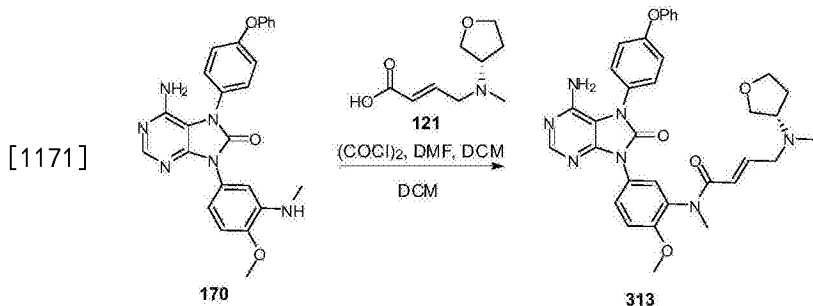


[1167] 采用与实施例5所述相似的方式,从5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(168)(500mg)和4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(303)(500mg)制备作为棕色油的5-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(310)(263mg,36%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)573.1。

[1168] 采用与实施例5所述相似的方式,从5-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(310)(263mg)制备作为棕色油的6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-9-(4-甲氧基-3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(311)(217mg,定量的)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)473.1。

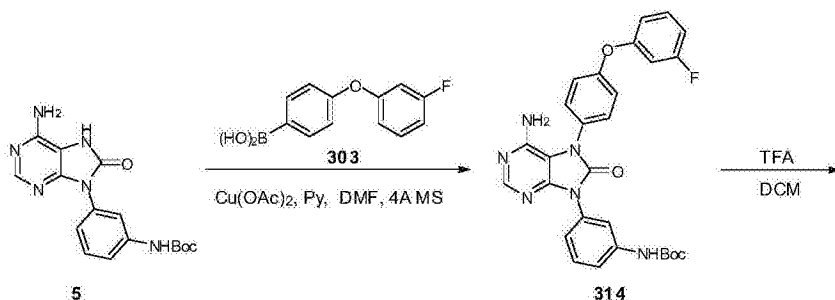
[1169] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-9-(4-甲氧基-3-(甲基氨基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(311)(217mg)和(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐(176mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(5-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(312)(29mg,10%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)610.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.09(s,1H),7.65(d,J=8.7Hz,1H),7.59-7.37(m,4H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.10-6.91(m,3H),6.70-6.56(m,1H),5.91(s,2H),5.81(d,J=15.1Hz,1H),3.83(s,3H),3.12(s,3H),3.07(d,J=6.5Hz,2H),2.10(s,3H),1.64-1.50(m,1H),0.31(d,J=4.9Hz,2H),0.24-0.14(m,2H)。

[1170] 实施例66:(S,E)-N-(5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(313)的合成

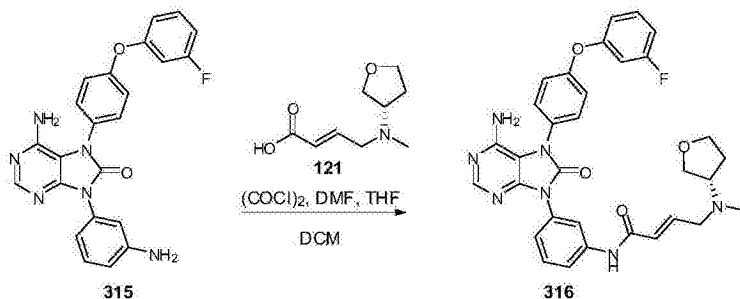


[1172] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-氨基-9-(4-甲氧基-3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(170)(200mg)和(S,E)-4-(甲基(四氢咪唑-3-基)氨基)丁-2-烯酸(195mg)(121)开始制备作为白色固体的(S,E)-N-(5-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(甲基(四氢咪唑-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(313)(8mg,3%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)622.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.09(s, 1H), 7.69-7.61(m, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.51-7.38(m, 4H), 7.30(d, J=8.9Hz, 1H), 7.19(d, J=7.4Hz, 1H), 7.17-7.11(m, 4H), 6.67-6.54(m, 1H), 5.90-5.75(m, 3H), 3.83(s, 3H), 3.75-3.64(m, 1H), 3.62-3.43(m, 2H), 3.42-3.31(m, 1H), 3.12(s, 3H), 3.04-2.84(m, 3H), 1.98(s, 3H), 1.86-1.73(m, 1H), 1.70-1.51(m, 1H)。

[1173] 实施例67:(S,E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(甲基(四氢咪唑-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(316)的合成



[1174]



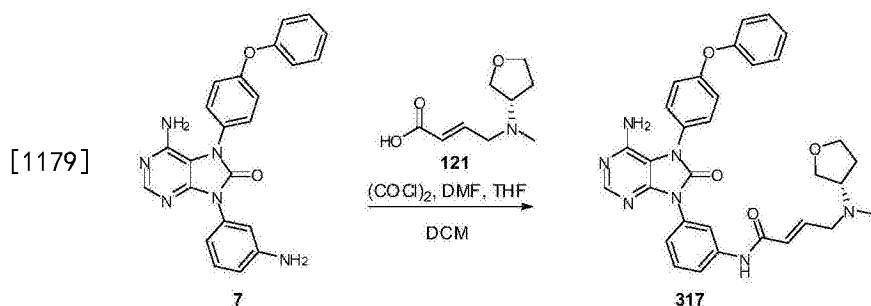
[1175] 采用与实施例5所述相似的方式,从5-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)-2-甲氧基苯基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(5)(650mg)和4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸(303)(880mg)制备作为浅黄色固体的3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(314)(650mg,65%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)529.2。

[1176] 采用与实施例5所述相似的方式,从3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(314)(650mg)制备作为黄色油的6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(315)(定量的)。LC-MS(ESI):

m/z(M+1)429.2。

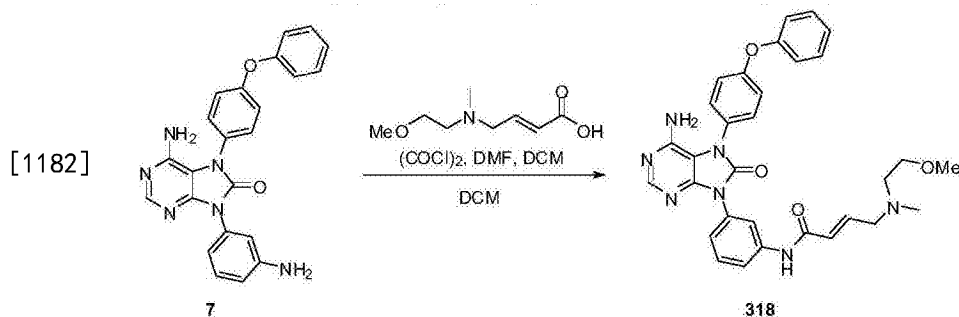
[1177] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(315)(100mg)和(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(51mg)(121)开始制备作为白色固体的(S,E)-N-(3-(6-氨基-7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(316)(21mg,15%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)596.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.28(s,1H),8.10(s,1H),8.01(s,1H),7.67(d,J=7.9Hz,1H),7.55(d,J=8.6Hz,2H),7.48-7.40(m,2H),7.31(d,J=7.7Hz,1H),7.22(d,J=8.6Hz,2H),7.15-6.88(m,3H),6.79-6.72(m,1H),6.29(d,J=15.7Hz,1H),3.82-3.70(m,2H),3.65-3.56(m,1H),3.52-3.45(m,1H),3.18-3.08(m,3H),2.14(s,3H),2.01-1.90(m,1H),1.78-1.67(m,1H)。

[1178] 实施例68:(S,E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(317)的合成



[1180] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(7)(100mg)和(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(67mg)(121)开始制备作为白色固体的(S,E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰胺(317)(10mg,7%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)578.1。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.26(s,1H),8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.71-7.61(m,1H),7.56-7.35(m,5H),7.34-7.25(m,1H),7.23-7.02(m,5H),6.79-6.70(m,1H),6.28(d,J=16.1Hz,1H),5.80(s,2H),3.87-3.67(m,2H),3.66-3.55(m,1H),3.54-3.42(m,1H),3.20-3.05(m,3H),2.14(s,3H),2.02-1.87(m,1H),1.81-1.65(m,1H)。

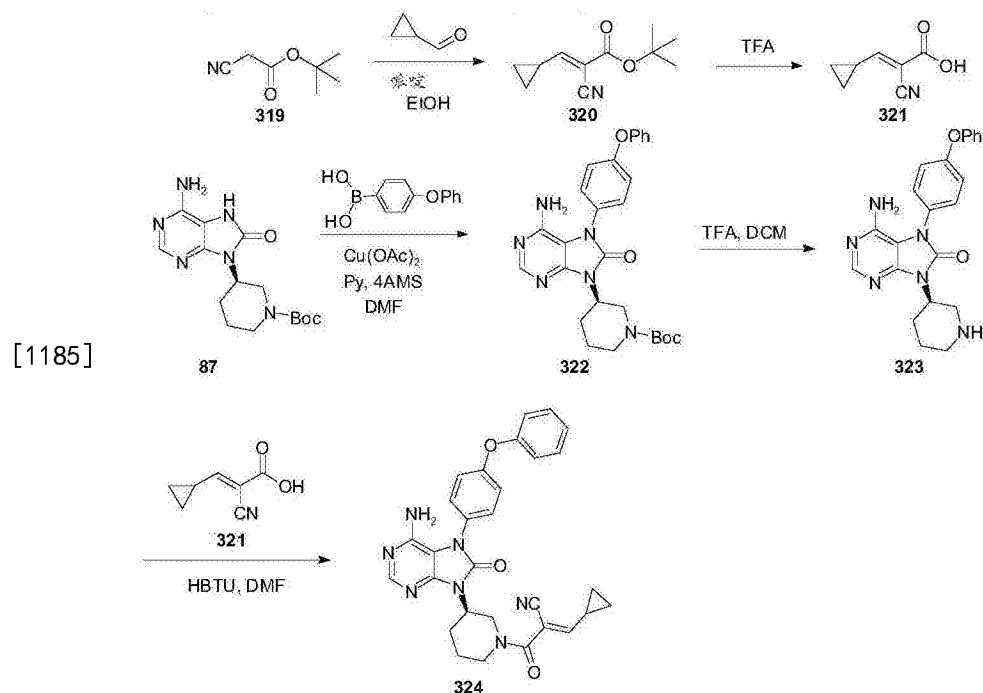
[1181] 实施例69:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(318)的合成



[1183] 采用与实施例5所述相似的方式,从6-氨基-9-(3-氨基苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(7)(100mg)和(E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸(62mg)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-

基)苯基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺(318)(36mg, 27%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 566.1。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.29(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.68(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.38(m, 5H), 7.31(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.08(m, 5H), 6.74(dt, $J=15.4, 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.29(d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 5.82(br, 2H), 3.44(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.27-3.13(m, 5H), 2.64-2.53(m, 2H), 2.32-2.17(m, 3H)。

[1184] 实施例70:(R,E)-2-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酸(324)的合成



[1186] 向环丙基甲醛(4g, 57mmol)在EtOH(50mL)中的溶液中加入2-氰基乙酸叔丁酯(319)(8.04g, 57mmol)和哌啶(628mg, 7.4mmol)。将得到的混合物在 N_2 气氛下于 85°C 搅拌2小时。真空下除去溶剂,并将残余物通过急骤层析(硅胶,在PE中的0-5%EA)纯化以提供(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸叔丁酯(320)(7.7g, 100%)。

[1187] 向(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸叔丁酯(320)(7.7g, 40mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入TFA(30mL)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。真空下除去过量的TFA。用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}(10:1, 10\text{mL} \times 3)$ 将残余物磨碎。通过过滤收集白色固体并进行干燥,以提供(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸(321)(3.7g, 68%)。LC-MS(ESI): $m/z(M-1)$ 136.0。

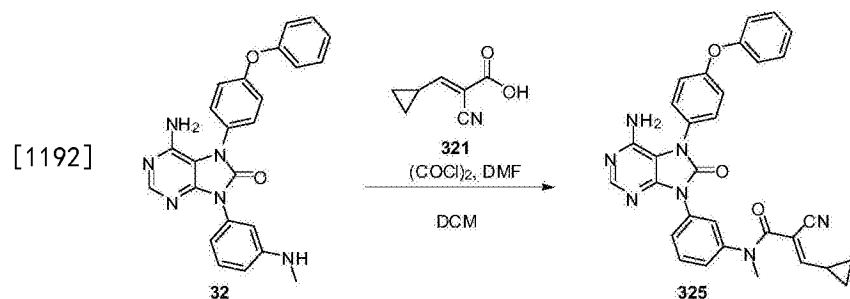
[1188] 向(R)-3-(6-氨基-8-氧代-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(87)(200mg, 0.6mmol)和4A MS(300mg)在干DMF(8mL)中的混合物中加入4-苯氧基苯基硼酸(384mg, 1.8mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (110mg, 0.6mmol)和吡啶(284 μL , 3.6mmol)。将反应混合物在 O_2 气氛下于 37°C 加热5h,并通过Celite垫过滤。将滤液用水(30mL)稀释,并用EtOAc(10mL $\times 3$)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶,在二氯甲烷中的0-5%甲醇)纯化,得到作为棕色固体的(R)-3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(322)(297mg, 99.0%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 503。

[1189] 向(R)-3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-甲酸

叔丁酯(322)(297mg, 0.6mmol)在DCM(8mL)中的溶液中逐滴加入TFA(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h, 然后进行浓缩。将残余物通过柱层析(硅胶, 在二氯甲烷(0.3%Et₃N)中的0-5%甲醇)纯化, 得到作为黄色固体的(R)-6-氨基-7-(4-苯氧基苯基)-9-(哌啶-3-基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(323)(227mg, 95.4%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1)403。

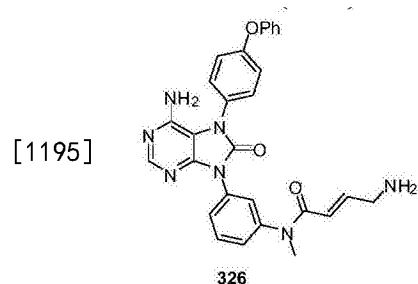
[1190] 采用与实施例21所述相似的方式, 从(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(323)(95mg)和(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸(321)(49mg)开始制备作为白色固体的(R,E)-2-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈(324)(13mg, 产率11%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1)522.1。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.12(s, 1H), 7.50-7.35(m, 4H), 7.26-7.04(m, 5H), 6.70-6.55(m, 1H), 5.77(s, 2H), 4.64-3.39(m, 4H), 2.70-2.51(m, 1H), 2.02-1.46(m, 5H), 1.19-1.09(m, 2H), 0.97-0.85(m, 2H)。

[1191] 实施例71:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-2-氰基-3-环丙基-N-甲基丙烯酰胺(325)的合成



[1193] 采用与实施例5所述相似的方式, 从6-氨基-9-(3-(甲基氨基)苯基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(32)(150mg)和(E)-2-氰基-3-环丙基丙烯酸(86mg)(121)开始制备作为白色固体的(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-2-氰基-3-环丙基-N-甲基丙烯酰胺(325)(29mg, 15%)。LC-MS(ESI): m/z(M+1)544.0。¹H NMR(400MHz, DMSO)δ8.12(s, 1H), 7.80-7.55(m, 3H), 7.53-7.30(m, 5H), 7.25-7.02(m, 5H), 6.55(d, J=11.2Hz, 1H), 5.89(br, 2H), 3.34(s, 3H), 1.82-1.62(m, 1H), 1.13-1.03(m, 2H), 0.80-0.68(m, 2H)。

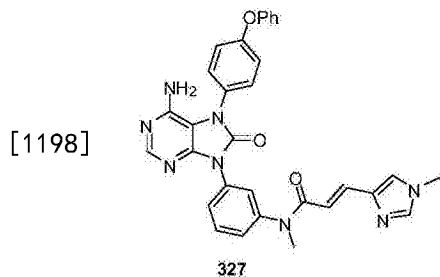
[1194] 实施例72:(E)-4-氨基-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(326)的合成



[1196] 采用与以上程序中描述的相似的方式制备(E)-4-氨基-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(326)。LC-MS(ESI): m/z(M+1)508.1。

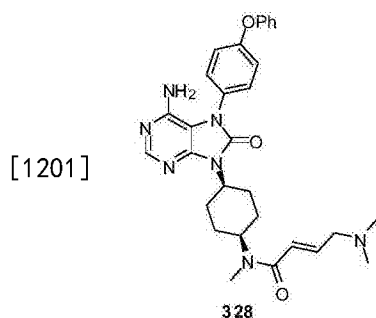
[1197] 实施例73:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯

基)-N-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙烯酰胺(327)的合成



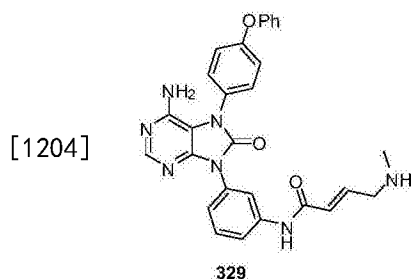
[1199] 采用与以上程序中描述的相似的方式制备(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-N-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙烯酰胺(327)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 559.1。

[1200] 实施例74:(E)-N-((1*s*,4*s*)-4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)环己基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(328)的合成



[1202] 采用与以上程序中描述的相似的方式制备(E)-N-((1*s*,4*s*)-4-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)环己基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(328)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 542.1。

[1203] 实施例75:(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰胺(329)的合成



[1205] 采用与以上程序中描述的相似的方式制备(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(甲基氨基)丁-2-烯酰胺(329)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)$ 508.1。

[1206] 实施例76a:Btk体外抑制活性(方法A)

[1207] TR-FRET试验

[1208] 如以下所述,在细胞激酶试验和BCR诱导的钙通量的细胞功能试验中测定本文公开的化合物的Btk IC_{50} 值。

[1209] 使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)法测定Btk激酶活性。使用96孔测定板,在50 μ L的反应体积中进行测量。激酶、抑制剂、ATP(在激酶的 K_m)和1 μ M肽底物(生物素-

AVLESEEELYSSARQ-NH₂)在pH7.4的反应缓冲液中温育一小时,该反应缓冲液由20mM Tris、50mM NaCl、MgCl₂(5-25mM,取决于激酶)、MnCl₂(0-10mM)、1mM DTT、0.1mM EDTA、0.01%牛血清白蛋白、0.005%吐温-20和10%DMSO组成。通过加入在25μL 1x Lance缓冲液(Perkin-Elmer)中的1.2当量的EDTA(相对于二价阳离子)猝灭反应。在25μL体积中,加入在1x Lance缓冲液中的链霉亲和素-APC(Perkin-Elmer)和Eu-标记的p-Tyr100抗体(Perkin-Elmer),得到分别为100nM和2.5nM的终浓度,并且使混合物温育一小时。在多模式读板仪上测量TR-FRET信号,激发波长(λ_{Ex})为330nm,检测波长(λ_{Em})为615和665nm。根据665nm处的荧光与615nm处的荧光的比值确定活性。对于各种化合物,在化合物的各种浓度下测量酶活性。阴性对照反应在不存在抑制剂的情况下重复进行六份,并且使用两个无酶对照来确定基线荧光水平。使用程序BatchKi(Kuzmic等人,(2000),Anal.Biochem.286:45-50)获得抑制常数K_i(app)。根据以下等式获得IC₅₀值:

[1210] $IC_{50} = \{K_i(\text{app}) / (1 + [\text{ATP}] / K_m^{\text{ATP}})\} + [E]_{\text{总}} / 2;$

[1211] 对于所有激酶, $[\text{ATP}] = K_m^{\text{ATP}}$, $[\text{Btk}]_{\text{总}} = 0.5\text{nM}$, 而 $[\text{Lck}]_{\text{总}} = 6\text{nM}$ 。

[1212] 实施例76b: Btk体外抑制活性(方法B)

[1213] 采用电泳迁移率变动分析法体外测定激酶活性。在总体积为25μL的384孔板中集中进行激酶反应。该反应包括:在由100mM HEPES, pH7.5、5mM MgCl₂、1mM DTT、0.1%牛血清白蛋白、0.01% Triton X-100和1%DMSO组成的反应缓冲液中的BTK酶(1nM、N-末端His6-标记的、重组的、全长的、且从杆状病毒Sf21昆虫细胞系统纯化的人BTK)、抑制剂、ATP(16μM, 针对激酶的表观K_m)、荧光标记的肽底物(1μM, FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂)。将反应温育1小时,并通过加入45μL的终止缓冲液(100mM HEPES, pH7.5, 0.01% Triton X-100, 30mM EDTA)进行猝灭。使用12通道 LabChip®3000 微流体检测仪(Caliper Life Sciences)分析终止后的反应。肽的酶促磷酸化导致净电荷的变化,使得能够从底物肽中电泳分离产物。分离底物肽和产物肽,观测到两个荧光峰。底物和产物峰的相对荧光强度的变化即为测定的参数,反映了酶的活性。在存在抑制剂的情况下,产物与底物之间的比例被改变:产物的信号降低,而底物的信号增加。

[1214] 将每个样品的活性确定为产物与总量之比(PSR): $P / (S + P)$, 其中P为产物肽的峰高, S为底物肽的峰高。针对每个化合物,在各个浓度(以3倍稀释度间隔隔开的化合物的12个浓度)测定酶的活性。阴性对照样品(在抑制剂不存在下的0%-抑制)和阳性对照样品(在20mM的EDTA存在下的100%-抑制)重复4份集中进行,并用于计算每种抑制剂在各浓度的%-抑制值。使用以下公式确定抑制百分比(P_{inh}):

[1215] $P_{\text{inh}} = (PSR_{0\%} - PSR_{\text{inh}}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$, 其中PSR_{inh}为在抑制剂存在下的产物总量比, PSR_{0%}为在抑制剂不存在下的平均产物总量比, 而PSR_{100%}为在100%-抑制对照样品中的平均产物总量比;

[1216] 采用XLfit4软件通过对抑制曲线(P_{inh}与抑制剂浓度)进行4参数S形(sigmoidal)剂量-响应模型拟合来确定抑制剂的IC₅₀值。

[1217] 实施例76c: Btk体外抑制活性(方法C)

[1218] 将人Btk激酶(GenBank登录号NP_000052)从昆虫细胞中纯化为含有N末端6X组氨酸标签的全长构建体。使用放射性测量的滤器结合分析法来确定Btk激酶的活性。在低μL反应体积的384孔测定板中进行测量。将BTK酶(反应中最终为8nM)、抑制剂(以所需的剂量)和

0.2mg/mL的肽底物(聚-谷氨酸-酪氨酸,4:1的比例)在由20mM HEPES(pH7.5)、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02%Brij35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na₃VO₄、2mM DTT、1%DMSO组成的反应缓冲液中温育15min,随后加入1μM ATP以启动试验。在室温下进行激酶反应120min。通过将反应样品点样到P81阳离子交换纸(Whatman)上使反应停止。通过在0.75%磷酸中彻底洗涤滤器来去除未结合的磷酸盐。在减去来源于包含钝化酶的对照反应中的背景(经加入饱和的EDTA)后,将测试化合物的各个剂量的激酶活性数据表示为测试样品中残留的激酶活性相对于载体(二甲基亚砷)反应的百分比。用Prism(GraphPad软件)得到IC₅₀值和曲线拟合。

[1219] 采用实施例76a、76b和76c中概述的方法之一来确定一组激酶的抑制程度。

[1220]

化合物	BTK IC50	EGFR IC50	LCK IC50
8	A	A	B
9	A	A	B
10	A	A	B
11	A	A	A
14	A	C	C
17	A	C	C
27	A	D	D
30	A	D	D
33	A	B	C
34	A	B	C
35	A	--	--
43	A	C	B
44	A	C	B
45	A	C	B
48	B	D	C
49	B	D	C
50	B	D	C
51	A	B	C
54	A	C	C
55	A	C	C
63	A	C	B
64	A	C	B
67	B	D	C
75	A	C	B
76	A		
77	A		
78	A		
81	A	D	C

[1221]

82	A		
90	A		
93	A		
104	B	D	D
112	A	C	C
116	A		
118	A	B	B
123	A	C	C
129	A	C	C
134	A	B	C
147	A	D	D
151	A	C	C
161	A	B	C
171	A	C	C
181	B		
191	B	D	D
201	A	C	C
211	A	B	C
224	A	C	C
229	A	A	C
234	A	C	C
239	A	C	D
244	A	C	D
247	B	C	C
255	A	B	B
263	A		
269	A		
274	A		
280	B		
285	A	C	C
290	A	C	C
295	A	D	D
298	A	B	C
301	A	B	C
306	A	B	C

[1222]	309	A	C	C
	312	A	D	D
	313	A	C	C
	316	A	B	C
	317	A	B	B
	318	A	A	B
	324	A	B	B
	325	A	B	B
	326	B		
	327	B	C	C
	328	A	A	A
	329	A	A	B

[1223] IC_{50} : $A < 100\text{nM}$; $100\text{nM} \leq B \leq 1\mu\text{M}$; $1\mu\text{M} < C \leq 10\mu\text{M}$; $D > 10\mu\text{M}$;

[1224] -- = 无数据

[1225] 实施例77: 药物组合物

[1226] 出于说明性目的, 用式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物介绍了以下描述的组合物。

[1227] 实施例77a: 肠胃外组合物

[1228] 为了制备适合通过注射给药的肠胃外药物组合物, 将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物的水溶性盐溶解在DMSO中, 然后与10mL 0.9% 无菌盐水混合。将混合物掺入到适合通过注射给药的剂量单位形式中。

[1229] 实施例77b: 口服组合物

[1230] 为了制备用于口服递送的药物组合物, 将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物与750mg淀粉混合。将混合物掺入到适合口服给药的口服剂量单位如硬明胶胶囊中。

[1231] 实施例77c: 舌下(硬锭剂)组合物

[1232] 为了制备用于颊部递送的药物组合物, 例如硬锭剂, 将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物与420mg糖粉混合, 该糖粉已混合有1.6mL低度玉米糖浆、2.4mL蒸馏水和0.42mL薄荷提取物。将混合物轻柔地共混, 并倒入模具中, 以形成适合颊部给药的锭剂。

[1233] 实施例77d: 吸入组合物

[1234] 为了制备用于吸入递送的药物组合物, 将20mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物与50mg无水柠檬酸和100mL 0.9% 氯化钠溶液混合。将混合物掺入到适合吸入给药的吸入递送单位如喷雾器中。

[1235] 实施例77e: 直肠凝胶组合物

[1236] 为了制备用于直肠递送的药物组合物, 将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物与2.5g甲基纤维素(1500mPa)、100mg对羟基

苯甲酸甲酯、5g甘油和100mL纯净水混合。然后将得到的凝胶混合物掺入到适合直肠给药的直肠递送单位如注射器中。

[1237] 实施例77f:局部凝胶组合物

[1238] 为了制备局部凝胶药物组合物,将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL肉豆蔻酸异丙酯和100mL纯化的醇USP混合。然后将得到的凝胶混合物掺入到适合局部给药的容器如管中。

[1239] 实施例77g:眼用溶液组合物

[1240] 为了制备眼用溶液药物组合物,将100mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物与0.9g NaCl在100mL纯净水中混合,并使用0.2微米过滤器过滤。然后将得到的等渗溶液掺入到适合眼部给药的眼部递送单位如滴眼液容器中。

[1241] 实施例78:式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物以及联合化疗用于治疗患有先前未经治疗的B细胞淋巴瘤的老年患者的临床试验

[1242] 本研究的目的在于确定与联合化疗一起给予式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物如何在治疗患有先前未经治疗的B细胞淋巴瘤的老年患者中起作用。

[1243] 标准

[1244] 疾病特点:

- [1245] • 侵袭性B细胞淋巴瘤的组织学诊断
- [1246] • 先前未经治疗的疾病
- [1247] • I-IV期疾病
- [1248] • CD20阳性疾病
- [1249] • 任何国际预后指数(IPI)评分
- [1250] • 在先前的化疗或放疗后无继发性淋巴瘤
- [1251] • 无原发性CNS淋巴瘤
- [1252] • 无原发性胃肠道(MALT)淋巴瘤

[1253] 患者特点:

- [1254] • ECOG情况评分0-2
- [1255] • 预期寿命 \geq 个月
- [1256] • 除非与淋巴瘤相关,AST和ALT淋巴 \leq 正常值3倍
- [1257] • 除非与淋巴瘤相关,胆红素 \leq 2mg/dL
- [1258] • 除非与淋巴瘤相关,肌酐 \leq 正常值2倍
- [1259] • 可生育的患者必须使用有效的避孕措施
- [1260] • 对外来蛋白质无已知的变态反应
- [1261] • 没有需要全身施用抗生素或抗病毒药物的活动性感染
- [1262] • 无非代偿性心力衰竭
- [1263] • 无扩张型心肌病
- [1264] • ECG中无ST段下降的冠状动脉心脏病
- [1265] • 在过去6个月中没有心肌梗死

- [1266] • 无伴有低氧血的慢性肺疾病
- [1267] • 无严重的非代偿性高血压
- [1268] • 无严重的非代偿性糖尿病
- [1269] • 无脑功能障碍的临床症状
- [1270] • 无严重的精神疾病
- [1271] • 无已知的HIV感染
- [1272] • 无慢性活动性乙型或丙型肝炎病毒感染
- [1273] • 排除如研究方案所概述的疗法的施用外没有其他并发疾病
- [1274] • 自参与先前的临床试验起超过12周
- [1275] • 以前没有参与过该研究
- [1276] • 对于该癌症,无包括鼠抗体的既往治疗
- [1277] • 之前没有器官移植
- [1278] • 无同时存在的响应适应性的放射治疗(“冰山放射治疗”)
- [1279] • 无其他同时存在的抗癌化疗或其他研究药物
- [1280] 研究设计
- [1281] 符合研究的年龄:61岁至80岁
- [1282] 符合研究的性别:男女两种
- [1283] 接受健康志愿者:否
- [1284] 所有患者均经历了以下治疗。
- [1285] • 前期治疗:患者在第-6天接受皮下注射长春新碱,并在第-6至0天口服强的松。
- [1286] • 免疫化疗和放疗:患者接受CHOP化疗,包括:在第1天,经15分钟静脉内施用环磷酰胺,静脉内施用盐酸多柔比星和静脉内长春新碱,并在第1-5天,每日一次口服强的松。患者还在第4、18和32天接受皮下施用培非司亭。在无疾病进展或不可接受的毒性的情况下,每14天重复一次采用CHOP化疗的治疗,最多重复6个疗程,在第4次CHOP化疗疗程后无反应的患者脱离(off)研究转而进行抢救化疗。
- [1287] 完成CHOP后2-4周对患者进行评估。具有初始大肿块病变(即直径 ≥ 7.5 cm)或结节外累及且达到完全反应(CR)、未经证实的CR(CRu)或部分反应的患者经受每周5天的放射治疗,共持续4周。对完成放疗后2个月未达到CR或Cru2的患者脱离研究转而进行抢救化疗。
- [1288] 然后根据中心、国际预后指数(1-2与3-5)、疾病累及(大肿块与结节外与大肿块和/或结节外)、年龄(61-70岁与71-80岁)和性别对患者进行分级。患者被随机分配至2个治疗组之一。
- [1289] • 组I:患者接受500mg式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物,每日一次持续105天。
- [1290] • 组II:接受500mg(基于药代动力学的剂量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物),每日一次持续35天。
- [1291] 为了进行药代动力学研究,在治疗期间及之后,对一些患者定期进行血液样品采集。
- [1292] 完成研究治疗后,对患者每3个月随访一次,持续2年;每6个月随访一次,持续3年,此后每年随访一次。

[1293] 主要结果评价

[1294] • 药代动力学(每个群组的前20名患者中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)化合物日程表具有明显变化)

[1295] • 在研究完成后3个月的安全性和与治疗相关的死亡

[1296] • 在研究完成后3个月根据NCI标准、不良事件、严重不良事件、方案依从性以及与治疗相关的死亡而评估的毒性

[1297] 次要结果评价

[1298] • 在研究中2年评估的以及研究后定期评估的治疗失败前时间

[1299] • 在研究中2年评估的以及研究后定期评估的完全反应率

[1300] • 进展率

[1301] • 生存时间

[1302] • 无进展生存期

[1303] 应理解本文所描述的实施例和实施方案仅用于说明的目的,且据其进行的各种修改或变化将被建议给本领域技术人员,并且被包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请均在此通过引用以其整体并入以用于所有目的。