(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106715445 B
(45)授权公告日 2019.05.31

(21)申请号 201580053646.9

(22)申请日 2015.09.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106715445 A

(43)申请公布日 2017.05.24

(30)优先权数据
1458204 2014.09.02 FR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.03.31

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/070072 2015.09.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/034637 FR 2016.03.10

(73)专利权人 皮埃尔法布雷医药公司
地址 法国布洛涅-比扬古

(72)发明人 E·B·贝拉卢纳 S·格里索尼
A·克鲁琴斯基 P·施米特

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
代理人 程伟 李媛

(51)Int.Cl.
C07D 498/08(2006.01) (续)

(56)对比文件

CN 101360751 A,2009.02.04,权利要求1,31,40-45.

Anders Poulsen,等.Structure-based design of oxygen-linked macrocyclic kinase inhibitors: discovery of SB1518 and SB1578, potent inhibitors of Janus kinase 2 (JAK2) and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3).《J Comput Aided Mol Des》.2012,第26卷(第4期),第437-450页.

Anthony D. William,等.Discovery of the Macrocycle 11-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-14……heptacosa-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-decaene (SB1518), a Potent Janus Kinase 2/Fms-Like Tyrosine Kinase-3 (JAK2/FLT3) Inhibitor for the Treatment of Myelofibrosis and Lymphoma.《Journal of Medicinal Chemistry》.2011,第54卷(第13期),第4638-4658页. (续)

审查员 吕世华

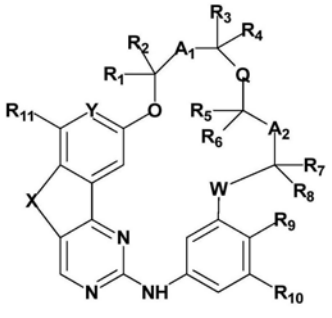
权利要求书11页 说明书46页

(54)发明名称

作为FTL3和JAK抑制剂的大环N-芳基-三环嘧啶-2-胺聚醚的衍生物

(57)摘要

本发明涉及一种下式(I)的化合物：



(I)或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，特别地涉及其作为药物，特别地用于治疗癌症的药物的用途，以及涉及含有其的药物组合物和涉及用于制备其的方法。

CN 106715445 B

[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

C07D 519/00(2006.01)

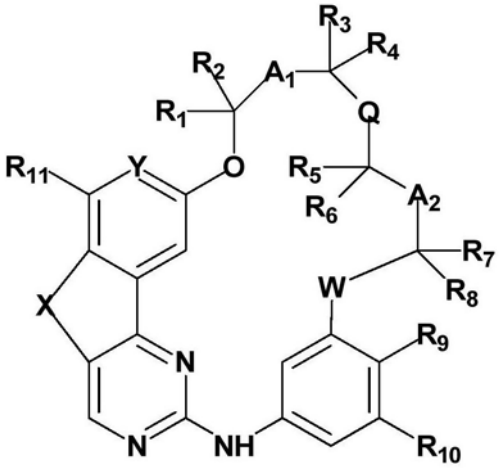
A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

Anthony D. William,等.Discovery of Kinase Spectrum Selective Macrocycle……(SB1317/TG02), a Potent Inhibitor of Cyclin Dependent Kinases (CDKs), Janus Kinase 2 (JAK2),and Fms-like Tyrosine Kinase-3 (FLT3) for the Treatment of Cancer.《Journal of Medicinal Chemistry》.2011,第55卷(第1期),第169-196页.

1.下面通式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，

其中：

-W代表氧原子或硫原子，

-X代表CH_2-CH_2或CH＝CH链，

-Y代表CRy基团，其中Ry代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基，

-Q代表氧原子或硫原子，

-A_1和A_2代表单键，

-R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7和R_8彼此独立地代表氢原子或(C_1-C_6)烷基，

-R_9代表：

■-Z-$(CH_2)_m$-R_{49}基团，其中Z代表单键、CH_2-CH_2、CH＝CH、C≡C、O、S或NR_{50}；m代表1至4的整数；R_{50}代表氢原子或(C_1-C_6)烷基；并且R_{49}代表NR'$_{22}$R'$_{23}$，R'$_{22}$和R'$_{23}$与携带它们的氮原子一起形成饱和的5元或6元含氮杂环，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(＝O)的一个或多个基团取代，

■或者

■单环杂环或双环含氮杂环，每个环具有5个或6个成员，其任选包含另一个选自N和O的杂原子，饱和的或含有双键，其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

●卤素原子，

●任选被选自卤素原子、OR_{16}、$NR_{18}R_{19}$、C_3至C_6饱和的单环碳环和3元至6元饱和的单环杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

●氧代(＝O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}基团，

●任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(＝O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

●饱和或不饱和的3元至6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(＝O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

●-O$(CH_2)_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数，

-R_{10}代表氢原子，

-R_{11}代表氢原子、卤素原子、或(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)卤代烷氧基，并且

-R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}至R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}和R_{47}至R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基基团，

这些基团的芳环为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，并且

这些基团的杂环为5元或6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，并且其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代，或者

-R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成饱和的5元或6元含氮杂环，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中Y代表CR_y基团，其中R_y代表氢原子或卤素原子。

3.根据权利要求2所述的化合物，其中R_y代表氢原子或F。

4.根据权利要求1所述的化合物，其中W和Q各自代表O。

5.根据权利要求4所述的化合物，其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7和R_8各自代表氢原子。

6.根据权利要求1所述的化合物，其中R_{11}代表氢原子。

7.根据权利要求1所述的化合物，其中R_9代表：

■-Z-$(CH_2)_m$-R_{49}基团，其中Z、m和R_{49}如权利要求1中所定义，或者

■单环杂环或双环含氮杂环，每个环具有5个或6个成员，其任选包含另一个选自N和O的杂原子，饱和的或含有双键，其任选被一个或多个取代基取代，

所述取代基选自：

●卤素原子，

●任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

●氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}基团，

●任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

●饱和的3元至6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

●-O$(CH_2)_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数，

其中：

■R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}至R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}和R_{47}至R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基基团，

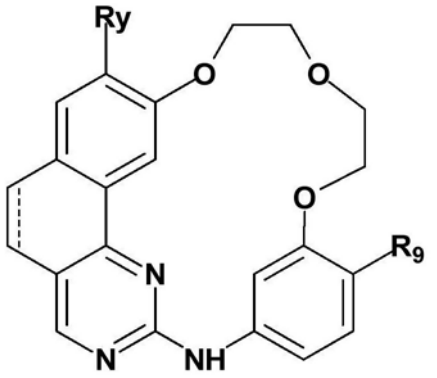
这些基团的芳环为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，并且

这些基团的杂环为5元或6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，并且其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代，或者

■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成选自哌嗪、哌啶、吗啉和吡咯烷的杂环，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代

(=O)的一个或多个基团取代。

8.根据权利要求1所述的化合物,其中其为下式(Ib)的化合物:



(Ib)

或其药学上可接受的盐,

其中:

-═══代表单键或双键,

-Ry代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基,并且

-R_9代表饱和的单环或双环含氮杂环,其每个环包含5个或6个成员,其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子,所述含氮杂环通过其氮原子与分子的其余部分连接,并且其任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:

■卤素原子,

■任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基,

■氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团,

■任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环,

■3元至6元杂环,其包含1个或2个选自N和O的杂原子,其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代,和

■$-O(CH_2)_nO-$基团,其中n代表等于2或3的整数,该基团的两个氧与相同的原子或与两个不同的原子连接,

其中:

◆R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}、R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、或芳基-(C_1-C_6)烷基基团,

◆这些基团的芳环为苯基,并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代,或者

◆R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成5元或6元含氮杂环,其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子,所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

9.根据权利要求8所述的化合物,其中:

-═══代表单键,

-Ry代表氢原子或卤素原子,并且

-R_9代表选自哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷、2,5-二

氮杂双环[2.2.1]庚烷、哌啶、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯和吡咯烷的杂环，其通过其氮原子与分子的其余部分连接，并且其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

■卤素原子，

■任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

■氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

■任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

■饱和的3元至6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

■-O$(CH_2)_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数，该基团的两个氧与相同的原子连接，

其中：

◆R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}、R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、或芳基-(C_1-C_6)烷基基团，

◆这些基团的芳环为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，或者

◆R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成非芳香的5元或6元含氮杂环，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

10.根据权利要求9所述的化合物，其中：

-═══代表单键，

-Ry代表氢原子或卤素原子，并且

-R_9代表选自哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、哌啶、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯和吡咯烷的杂环，其通过其氮原子与分子的其余部分连接，并且其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

■卤素原子，

■任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

■氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

■任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

■饱和的3元至6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

■-O$(CH_2)_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数，该基团的两个氧与相同的碳原子连接形成环状缩醛，

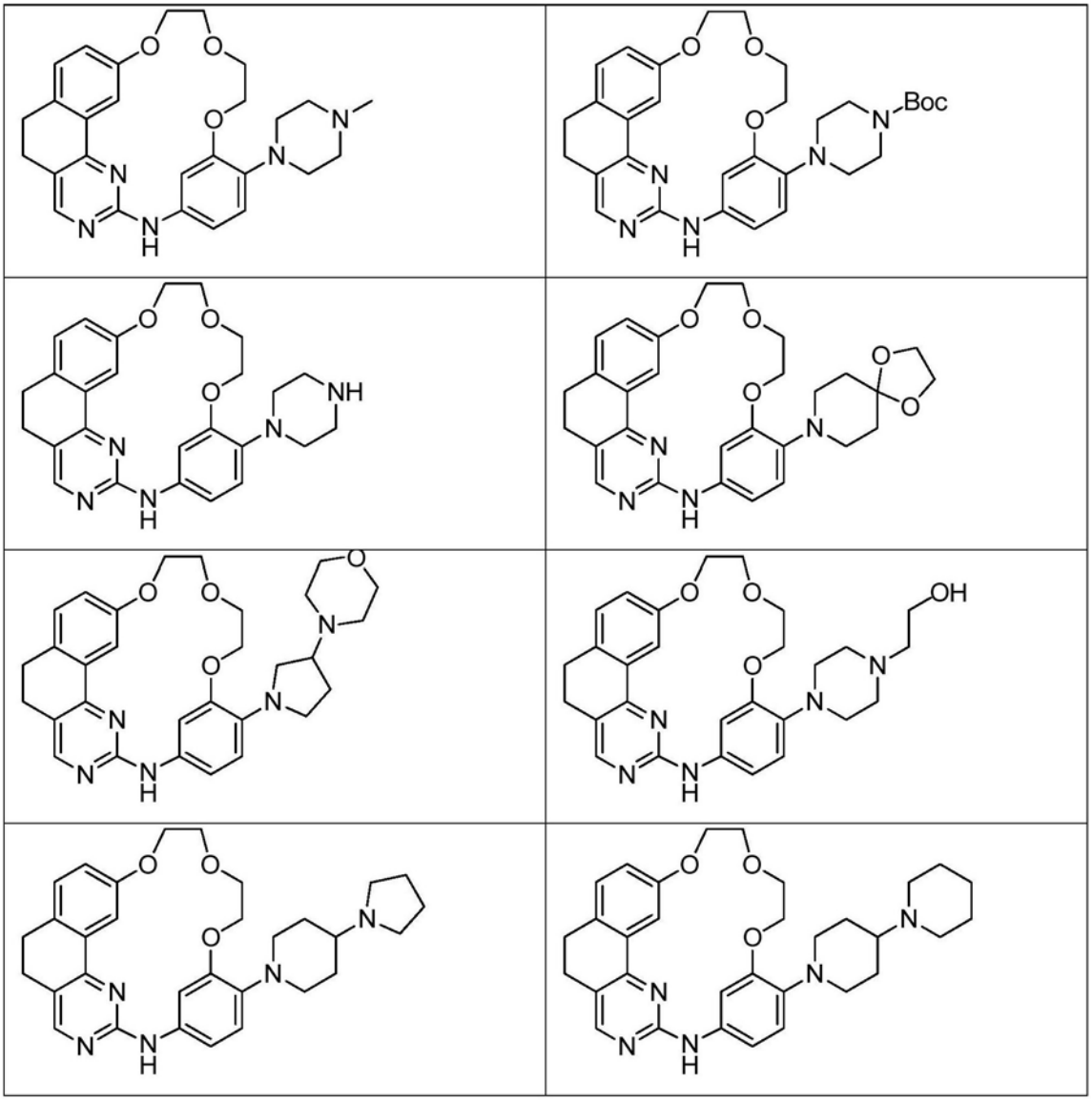
其中：

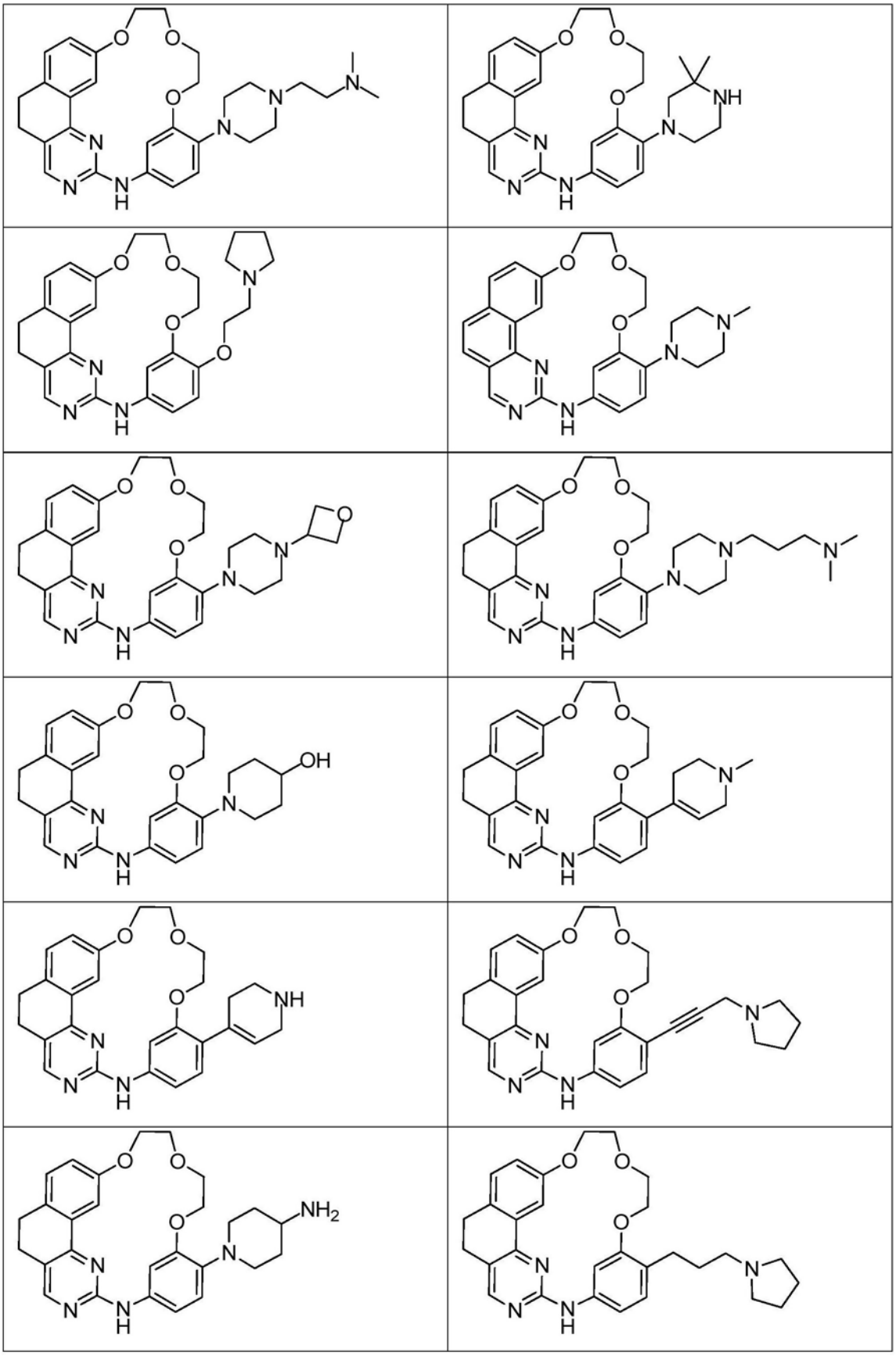
◆R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}、R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子或(C_1-C_6)烷基基团，

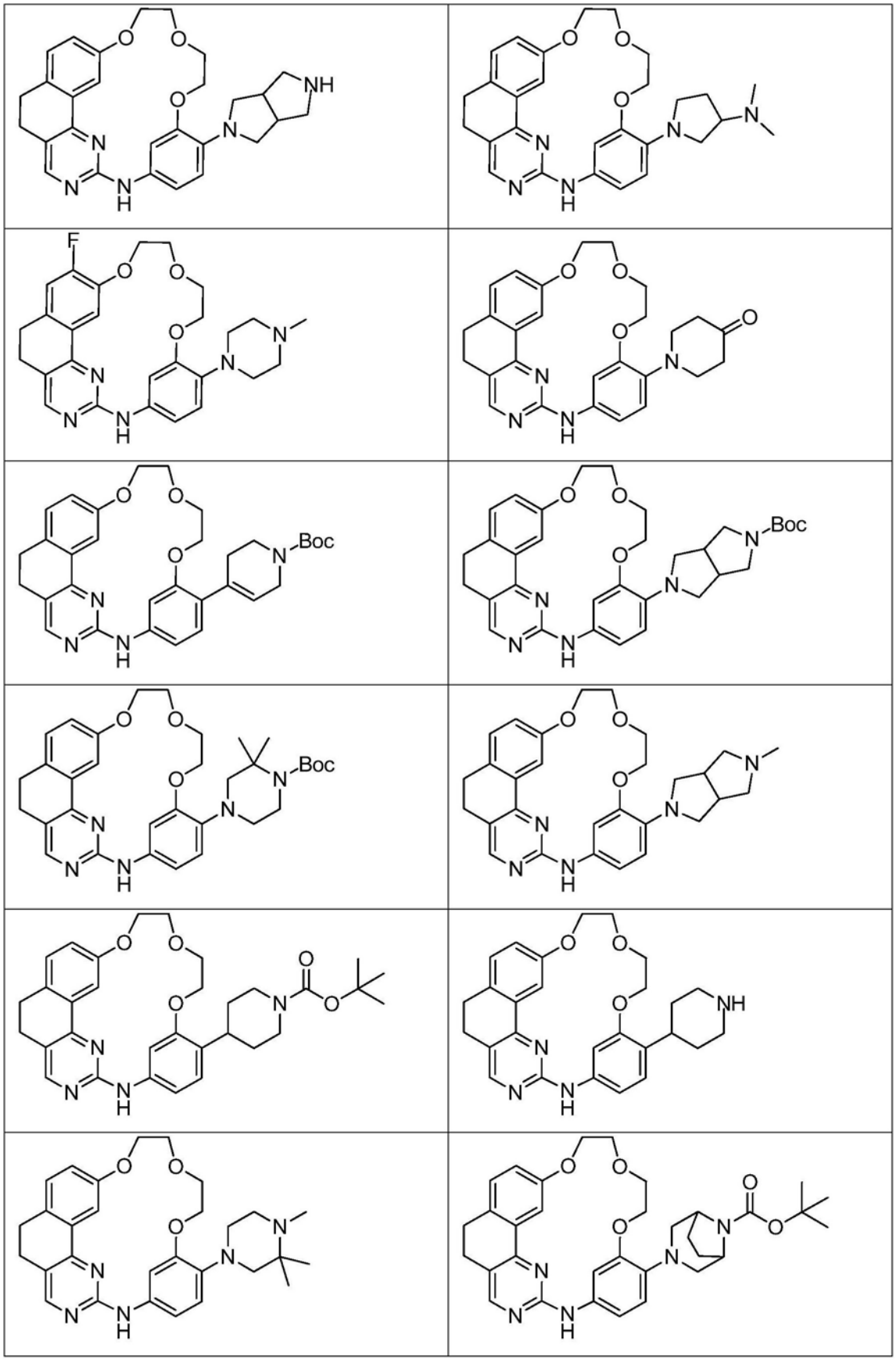
◆R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成选

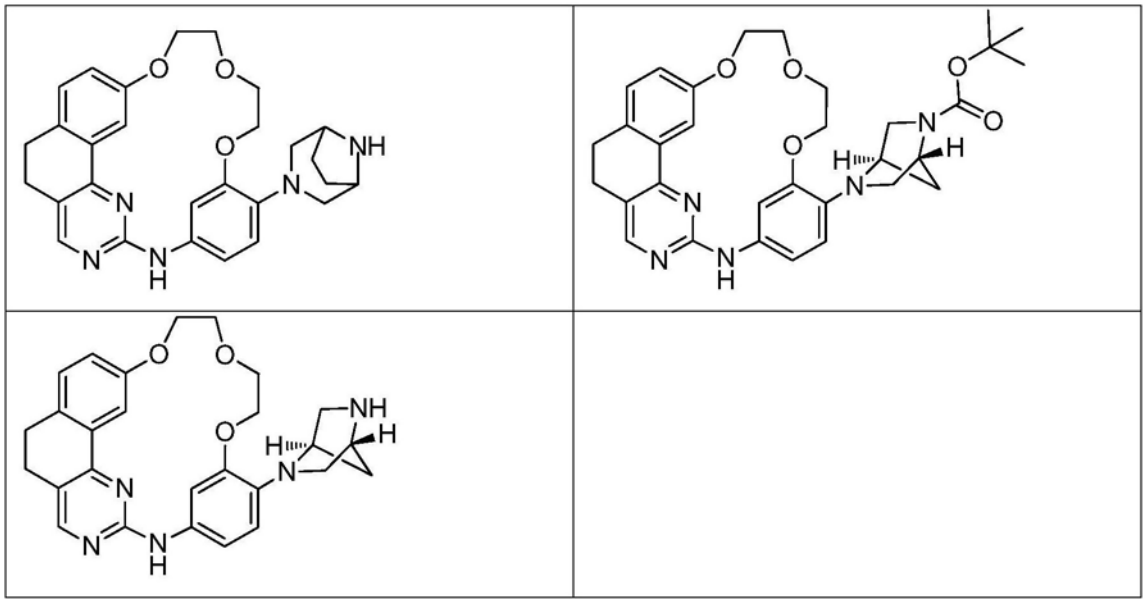
自哌嗪、哌啶、吗啉和吡咯烷的杂环，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

11.根据权利要求1所述的化合物，其中其选自以下化合物：







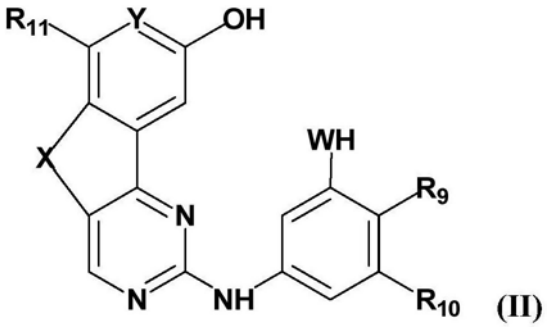


及其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物在制备旨在用于治疗癌症的药物中的用途。

13.药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1至11中任一项所述的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

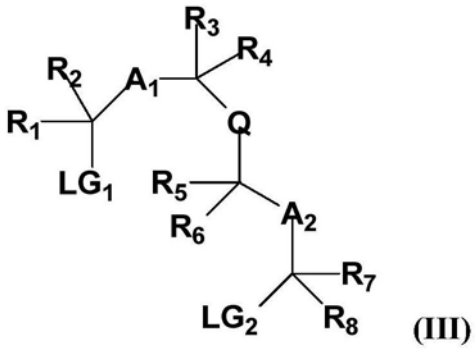
14.用于制备根据权利要求1至11中任一项所述的化合物的方法,其包括下式(II)的化合物:



(II)

其中W、X、Y、R_9、R_{10}和R_{11}如权利要求1中所定义,

与下式(III)的化合物的偶联反应:



(III)

其中Q、A_1、A_2和R_1至R_8如权利要求1中所定义,并且LG_1和LG_2各自彼此独立地代表离去基。

15.根据权利要求14所述的方法，其中所述离去基为卤素原子或-OSO_2-R_{51}基团，其中R_{51}代表(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基-芳基基团，所述基团任选被一个或多个卤素原子取代。

16.根据权利要求15所述的方法，其中所述离去基为氯原子或溴原子、甲磺酸酯(-OS(O_2)-CH_3)、三氟甲磺酸酯(-OS(O)$_2$-CF_3)或对甲苯磺酸酯(-OS(O)$_2$-(p-Me-C_6H_4))基团。

17.用于制备根据权利要求1至11中任一项所述的化合物的方法，其中R_9代表

■-Z-(CH_2)$_m$-R_{49}基团，其中Z代表O、S或NR_{50}；m代表1至4的整数；R_{50}代表氢原子或(C_1-C_6)烷基；并且R_{49}如权利要求1中所定义，或者

■单环杂环或双环含氮杂环，每个环具有5个或6个成员，其任选包含另一个选自N和O的杂原子，饱和的或含有双键，其任选被一个或多个取代基取代，

所述取代基选自：

●卤素原子，

●任选被选自卤素原子、OR_{16}、$NR_{18}R_{19}$、C_3至C_6饱和的单环碳环和3元至6元饱和的单环杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

●氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}基团，

●任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

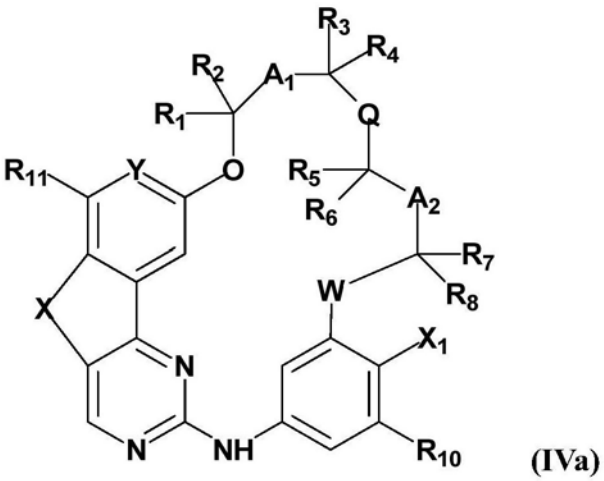
●饱和或不饱和的3元至6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

●-O(CH_2)$_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数，

所述杂环包含与苯环直接连接的杂原子，

R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}、R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}如权利要求1中所定义，

所述方法包括下式(IVa)的化合物：



(IVa)

其中W、X、Y、Q、A_1、A_2、R_1至R_8、R_{10}和R_{11}如权利要求1中所定义，并且X_1代表卤素原子，

与式R_9H的化合物的偶联，其中R_9如上面所定义。

18.根据权利要求17所述的方法，其中所述卤素原子为Br、Cl或I。

19.用于制备根据权利要求1至11中任一项所述的化合物的方法，其中R_9代表

■-Z-(CH_2)$_m$-R_{49}基团，其中Z代表单键、CH_2-CH_2、CH=CH或C≡C；m代表1至4的整数；并且

R_{49}如权利要求1中所定义，或者

■单环杂环或双环含氮杂环，每个环具有5个或6个成员，其任选包含另一个选自N和O的杂原子，饱和的或含有双键，其任选被一个或多个取代基取代，

所述取代基选自：

●卤素原子，

●任选被选自卤素原子、OR_{16}、$NR_{18}R_{19}$、C_3至C_6饱和的单环碳环和3元至6元饱和的单环杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

●氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}基团，

●任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

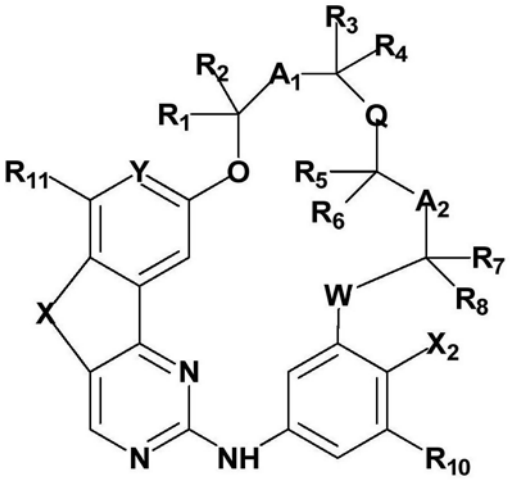
●饱和或不饱和的3元至6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

●-O(CH_2)$_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数，

所述杂环通过碳原子与苯环连接，

R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}、R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}如权利要求1中所定义，

所述方法包括下式(Va)的化合物：



(Va)

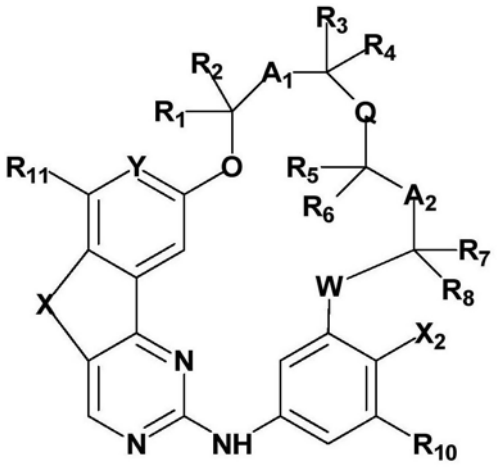
其中W、X、Y、Q、A_1、A_2、R_1至R_8、R_{10}和R_{11}如权利要求1中所定义，并且X_2代表Br、Cl、I或OTf，

与式R_9-$BR_{52}R_{53}$的化合物的偶联，其中R_9如上面所定义，并且R_{52}和R_{53}彼此独立地代表OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基，或者R_{52}和R_{53}一起形成-X_3-或-O-X_3-O-链，其中X_3代表包含2个至15个碳原子的二价烃基。

20.根据权利要求19所述的方法，其中X_3代表包含2个至10个碳原子的二价烃基。

21.用于制备根据权利要求1所述的化合物的方法，其中R_9代表-Z-(CH_2)$_m$-R_{49}基团，其中Z代表CH_2-CH_2、CH=CH或C≡C，所述方法包括以下步骤：

(1)下式(Va)的化合物：



(Va)

其中W、X、Y、Q、A_1、A_2、R_1至R_8、R_{10}和R_{11}如权利要求1中所定义，并且X_2代表Br、Cl、I或OTf，

与式$HC\equiv C-(CH_2)_m-R_{49}$的化合物的菌头偶联，其中m和$R_{49}$如权利要求1中所定义，

以得到式(I)的化合物，其中R_9代表$-C\equiv C-(CH_2)_m-R_{49}$，和

(2)任选还原在前面的步骤中获得的式(I)的化合物的炔官能团，以得到式(I)的化合物，其中R_9代表$-CH=CH-(CH_2)_m-R_{49}$或$-(CH_2)_{m+2}-R_{49}$。

作为FTL3和JAK抑制剂的大环N-芳基-三环嘧啶-2-胺聚醚的衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及大环N-芳基-三环嘧啶-2-胺聚醚的衍生物，并且涉及其治疗用途，特别是其治疗癌症的治疗用途，并且涉及用于合成其的方法。

背景技术

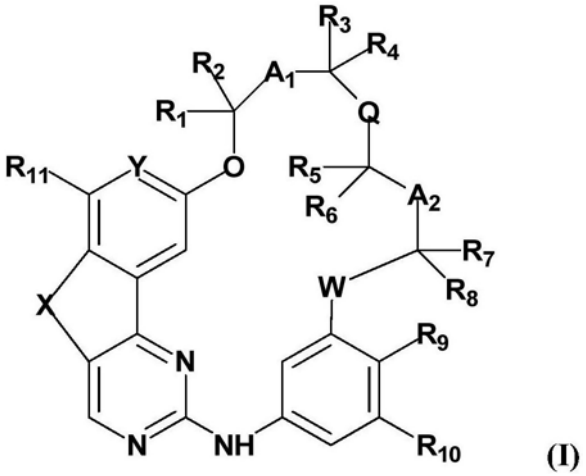
[0002] 酪氨酸激酶受体的突变在许多癌症的发病机理中发挥关键的作用。例如，在急性骨髓性白血病中，FLT3受体经常突变(在约30％的病例中)(Gilliland等人2002Blood 100:1532-1542)。导致FLT3受体的激酶活性增加的突变使得肿瘤细胞的增殖和存活相对依赖于该受体，从而使得该突变的受体成为肿瘤学中的相关靶点。在急性髓性白血病(LAM)中，当前确定了FLT3活化突变的三种类型：内部串联重复(FLT3-ITD)，其在约20％的病例中被检测到，在受体的催化结构域中的点突变，其构成6-8％的病例，和在近膜和细胞外结构域中的点突变，其是罕见的(2％)(Kayser等人2014Leukemia&Lymphoma 55:243-255)。

[0003] 正在进行临床评价的新一代FLT3抑制剂已经显示了对于治疗表达FLT3突变形式的LAM的令人鼓舞的结果。然而，大多数的患者应答仍然是不足的，因为它们是不完全且短暂的，导致了依然很高的复发率。这些复发/耐受的原因有很多。它们可以导致FLT3受体的次级突变或替代信号通路的活化，所述活化导致FLT3受体通路的下游再活化。此外，尽管在患者血液中循环的白血病细胞对酪氨酸激酶抑制剂可以是相对敏感的，而在患者骨髓中生存的白血病细胞对治疗有更多抵抗，表明了骨髓(微环境)在治疗耐受中的作用(Weisberg等人2012Leukemia 26:2233-2244)。这种由骨髓构成的白血病细胞的基质微环境将保护白血病细胞免受酪氨酸激酶抑制剂的作用。IL-6/JAK/STAT信号通路是有助于赋予表达突变形式FLT3的白血病细胞以生存优势的主要通路之一。此外，已经显示JAK抑制剂和FLT3抑制剂的治疗组合能够增加FLT3抑制的作用，并克服由基质微环境诱导的耐受(Weisberg等人，同前)。通常，激酶的JAK家族被描述为在增殖、细胞存活和凋亡的控制中发挥重要的作用。这些JAK激酶是与许多肿瘤病理(包括血液恶性肿瘤)相联系的遗传改变的对象。

[0004] 令人惊讶地，本发明能够确定具有作为JAK和FLT3的抑制剂的双重活性的化合物。这些化合物进一步显示出显著的活性。

发明内容

[0005] 本发明更特别地涉及下面通式(I)的化合物：

[0006] 

(I)

[0007] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，

[0008] 其中：

[0009] -W代表氧原子或硫原子，

[0010] -X代表包含1个至3个碳原子的饱和的或不饱和的烃链，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OH和(C_1-C_6)烷氧基的一个或多个基团取代，所述链的一个或多个，特别是1个或2个碳原子任选各自彼此独立地被氧原子或硫原子取代，

[0011] -Y代表氮原子或CRy基团，其中Ry代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、OH、CN、NO_2、$NR_{12}R_{13}$、CO_2H或CO_2((C_1-C_6)烷基)基团，

[0012] -Q代表单键、双键或三键、氧原子或硫原子、或(C_1-C_6)烷基、S(O)或$S(O)_2$基团，

[0013] -A_1和A_2彼此独立地代表单键或任选被OH基团取代的(C_1-C_6)烷基，或者A_1和A_2与Q和与Q连接的碳原子形成任选被取代的单环碳环或单环杂环，

[0014] -R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7和R_8彼此独立地代表氢原子或(C_1-C_6)烷基，

[0015] -R_9和R_{10}彼此独立地代表氢原子、卤素原子、任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代的(C_2-C_6)烯基、任选被取代的(C_2-C_6)炔基、任选被取代的(C_1-C_6)烷氧基、任选被取代的(C_1-C_6)硫代烷氧基、CN、NO_2、$NR_{14}R_{15}$、OH、SH、CO_2R_{54}、$CONR_{55}R_{56}$基团、任选被取代的碳环或任选被取代的杂环，

[0016] -R_{11}代表氢原子、卤素原子、或(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)卤代烷氧基，并且

[0017] -R_{12}、R_{13}、R_{14}和R_{15}、R_{54}、R_{55}和R_{56}彼此独立地代表氢原子或任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代的(C_2-C_6)烯基、或任选被取代的(C_2-C_6)炔基，或者R_{12}和R_{13}、和/或R_{14}和R_{15}和/或R_{55}和R_{56}彼此独立地与携带它们的氮原子形成任选被取代的含氮杂环。

[0018] 通式(I)的化合物的立体异构体及其混合物，特别是外消旋混合物的形式，也形成本发明的一部分。

[0019] 通式(I)的化合物的互变异构体也形成本发明的一部分。

[0020] 在本发明的含义内，“立体异构体”是指几何异构体(或构型异构体)或旋光异构体。

[0021] 几何异构体由双键上不同位置的取代基所导致，然后其可以具有Z或E构型，也被称作顺式或反式。

[0022] 光学异构体特别地由碳原子上不同空间位置的取代基所导致，所述碳原子包含四个不同的取代基。这个碳原子则构成手性中心或不对称中心。光学异构体包括非对映异构体和对映异构体。彼此为不可重叠的镜像的光学异构体被称作“对映异构体”。彼此不为可重叠的镜像的光学异构体被称作“非对映异构体”。

[0023] 含有等量的、相反手性的两种单独的对映异构体形式的混合物被称作“外消旋混合物”。

[0024] 在本发明的含义内，“互变异构体”是指通过质子转移重排(prototropie)，即通过氢原子的迁移和双键的位置的改变而获得的化合物的结构异构体。化合物的不同互变异构体通常是可互相转化的，并且按比例平衡地存在于溶液中，所述比例可以根据所使用的溶剂、温度或pH而变化。

[0025] 在本发明中，“药学上可接受的”是指其在药物组合物的制备中是有用的，其通常是安全、无毒且既不是生物学上也不是其他方面不期望的，并且其对于兽医和人类药物使用都是可接受的。

[0026] 化合物的“药学上可接受的盐和/或溶剂化物”是指如本文所定义的药学上可接受的盐和/或溶剂化物，并且其具有母体化合物的期望的药理学活性。

[0027] 本发明化合物的药学上可接受的盐包含本发明化合物的常规无毒盐，如由有机酸或无机酸或由有机碱或无机碱形成的那些。举例来说，可以提及来源于无机酸的盐和来源于有机酸的那些，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸，所述有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硬脂酸、乳酸。举例来说，可以提及来源于无机碱的盐和来源于有机碱的盐，所述无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙，所述有机碱如赖氨酸或精氨酸。

[0028] 可以根据常规的化学方法，由含有碱部分或酸部分的本发明的化合物和相应的酸或碱合成这些盐。

[0029] 本发明化合物的药学上可接受的溶剂化物包括常规的溶剂化物，如由于溶剂的存在而在制备本发明化合物的最后步骤期间形成的那些。举例来说，可以提及由于水(水合物)或乙醇的存在而产生的溶剂化物。

[0030] 术语“卤素”代表氟、氯、溴或碘。

[0031] 在本发明的含义中，“(C_1-C_6)烷基”是指具有1个至6个，特别是1个至4个碳原子的直链或支链的饱和烃链。举例来说，可以提及甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基。

[0032] 在本发明的含义中，“(C_2-C_6)烯基”是指具有至少一个双键并且具有2个至6个，特别是2个至4个碳原子的直链或支链烃链。举例来说，可以提及乙烯基或烯丙基。

[0033] 在本发明的含义中，“(C_2-C_6)炔基”是指具有至少一个三键并且具有2个至6个，特别是2个至4个碳原子的直链或支链烃链。举例来说，可以提及乙炔基或丙炔基。

[0034] 在本发明的含义中，“(C_1-C_6)卤代烷基”是指如上面所定义的(C_1-C_6)烷基，其中一个或多个氢原子已各自被如上面所定义的卤素原子替代。其可以特别地为CF_3基团。

[0035] 在本发明的含义中，“(C_1-C_6)烷氧基”是指如上面所定义的(C_1-C_6)烷基，其经由氧原子与分子的其余部分连接。举例来说，可以提及甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基或叔丁氧基。

[0036] 在本发明的含义中，“(C_1-C_6)卤代烷氧基”是指如上面所定义的(C_1-C_6)卤代烷基，其经由氧原子与分子的其余部分连接。其可以特别地为OCF_3基团。

[0037] 在本发明的含义中，“(C_1-C_6)硫代烷氧基”是指如上面所定义的(C_1-C_6)烷基，其经由硫原子与分子的其余部分连接。举例来说，可以提及硫代甲氧基、硫代乙氧基、硫代丙氧基、硫代异丙氧基、硫代丁氧基或硫代叔丁氧基。

[0038] 在本发明的含义中，“(C_1-C_6)烷基-氨基”是指如上面所定义的(C_1-C_6)烷基，其经由NH基团与分子的其余部分连接。举例来说，可以提及甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基。

[0039] 在本发明的含义中，“二((C_1-C_6)烷基)氨基”是指如上面所定义的(C_1-C_6)烷基，其经由NAlk基团与分子的其余部分连接，其中Alk代表如上面所定义的(C_1-C_6)烷基。举例来说，可以提及二甲基氨基、二乙基氨基，甲基乙基氨基等。

[0040] 在本发明的含义中，“碳环”是指包含3个至12个碳原子的饱和、不饱和或芳香单环或多环烃系统。多环系统包含至少2个，特别地2个或3个稠合的环或桥接的环。单环或多环系统的每个环有利地包含3个至8个，特别地4个至7个，特别地5个或6个碳原子。举例来说，可以提及金刚烷基、环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环己烯基、苯基、萘基。

[0041] 在本发明的含义中，“芳基”是指优选具有6个至10个碳原子，且包含一个或多个稠和的环的芳香烃基，例如苯基或萘基。有利地，其为苯基。

[0042] 在本发明的含义中，“芳基-(C_1-C_6)烷基”是指如上面所定义的芳基，其经由如上面所定义的(C_1-C_6)烷基链与分子的其余部分连接。举例来说，可以提及苄基。

[0043] 在本发明的含义中，“(C_1-C_6)烷基-芳基”是指如上面所定义的(C_1-C_6)烷基，其经由如上面所定义的芳基与分子的其余部分连接。举例来说，可以提及甲苯基(CH_3Ph)。

[0044] 在本发明的含义中，“杂环”是指饱和、不饱和或芳香的单环或双环烃基，优选饱和或不饱和但非芳香的，其含有3个至12个碳原子，其中1个至4个，特别地1个或2个碳原子各自彼此独立地被选自N、O和S，特别地选自N和O的杂原子替代。双环基团包含两个稠合的环或桥接的环。单环基团或双环基团的每个环有利地包含3个至8个，特别地4个至7个，特别地5个或6个形成环的碳原子或杂原子。举例来说，可以提及氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫代氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、吡咯、四氢呋喃、二氢呋喃、呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、噻吩、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、噻喃、二氢噻喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、高哌嗪、吖庚因、吡嗪、嘧啶、哒嗪、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷和咪唑杂环。优选地，杂环将为非芳香的，并且可以特别地为氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫代氧杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、二氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、噻喃、二氢噻喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、高哌嗪(或二氮杂环庚烷)、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷和2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷环。

[0045] 在本发明的含义中，“含氮杂环”是指如上面所定义的杂环，其包含至少一个氮原子，特别是非芳香的，优选饱和的。其可以特别地为单环基团或双环基团，其每个环包含5个至7个，优选5个或6个成员，并且除了氮原子之外，任选包含另一种杂原子，所述杂原子优选选自氧和氮。其将特别地为哌啶、任选桥接的哌嗪(例如哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛

烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基团;特别地哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷)、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、二氮杂环庚烷(例如1,3-二氮杂环庚烷或1,4-二氮杂环庚烷)或吡咯烷基团。

[0046] 在本发明的含义中,“稠合的”环是指通过两个相邻的碳原子彼此连接的两个环。

[0047] 在本发明的含义中,“桥接的”环是指通过两个不相邻的碳原子彼此连接的两个环。

[0048] 在本发明的含义中,“桥接的哌嗪”是指哌嗪环,其中两个不相邻的碳原子通过饱和或不饱和的(优选饱和的)烃链相连接,所述烃链有利地包含1个至5个,特别地1个至3个,优选1个或2个碳原子。其可以特别地为2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[0049] 在本发明的含义中,“不饱和的”基团是指包含至少一个C=C键或C≡C键的基团。

[0050] 在本发明的含义中,“不饱和的”环是指包含至少一个C=C键但非芳香的环。

[0051] 在本发明的含义中,“任选被取代的”基团是指任选被一个或多个取代基取代的基团。这个/这些取代基可以特别地选自:

[0052] -卤素原子,

[0053] -任选被选自卤素原子、OR_{16}、SR_{17}、$NR_{18}R_{19}$、碳环和杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基,

[0054] -氧代(=O)、CN、NO_2、OR_{20}、SR_{21}、$NR_{22}R_{23}$、$C(O)R_{24}$、CO_2R_{25}、$OC(O)R_{26}$、$S(O)R_{27}$、SO_2R_{28}、$NR_{29}C(O)R_{30}$、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团,

[0055] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}、SR_{42}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的碳环,

[0056] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}、SR_{46}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代的杂环,和

[0057] $--O(CH_2)_nO-$基团,其中n代表1至5,特别是2至3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接,有利地它们与相同的原子连接,特别是与相同的碳原子连接,使得在这种情况下能够形成环状缩醛),

[0058] 其中:

[0059] ■R_{16}至R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基基团,

[0060] 这些基团的芳环任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代,并且

[0061] 这些基团的杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代,或者

[0062] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代的含氮杂环。

[0063] X将更特别地代表饱和或不饱和的烃链,其包含1个至3个,特别地1个或2个碳原子,其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代、OH和(C_1-C_6)烷氧基的一个或多个基团取代,所述链的一个碳原子任选被氧原子或硫原子替代。

[0064] X将特别地代表饱和或不饱和的烃链,其包含1个至3个,特别地1个或2个碳原子,

所述链的一个碳原子任选被氧原子或硫原子替代。

[0065] X将有利地代表饱和或不饱和的烃链，其包含1个至3个，特别地1个或2个碳原子，并且更特别地为CH_2-CH_2或CH＝CH链。

[0066] Y将更特别地代表氮原子或CRy基团，其中Ry代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$NR_{12}R_{13}$、CO_2H或CO_2((C_1-C_6)烷基)基团，其中R_{12}和R_{13}彼此独立地代表氢原子或任选被一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基，或者R_{12}和R_{13}与携带它们的氮原子优选形成非芳香5元或6元杂环，其任选包含选自O、N和S，特别是O和N的另一种杂原子，所述杂环任选被(C_1-C_6)烷基取代。

[0067] Y将更特别地代表氮原子或CRy基团，其中Ry代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基或$NR_{12}R_{13}$基团，其中R_{12}和R_{13}彼此独立地代表氢原子或任选被一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基，或者R_{12}和R_{13}与携带它们的氮原子优选形成非芳香5元或6元杂环，其任选包含选自O、N和S，特别是O和N的另一种杂原子，所述杂环任选被(C_1-C_6)烷基取代。

[0068] Y将更特别地代表氮原子或CRy基团，其中Ry代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、或$NR_{12}R_{13}$基团，其中R_{12}和R_{13}彼此独立地代表氢原子或(C_1-C_6)烷基。

[0069] Y将更特别地代表CRy基团，其中Ry如前面的定义之一所定义。Ry将特别地代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；有利地代表氢原子或卤素原子(例如F)。Y将特别地代表CH或CF基团。

[0070] W可以更特别地代表氧原子。

[0071] Q将特别地代表单键或双键、氧原子或(C_1-C_6)烷基。

[0072] Q将更特别地代表氧原子。

[0073] A_1和A_2特别地彼此独立地代表单键或任选被OH基团取代的(C_1-C_6)烷基，或者A_1和A_2与Q和与Q连接的碳原子形成任选被选自OH、(C_1-C_6)烷基和氧代(＝O)的一个或多个基团取代的单环碳环或单环杂环。

[0074] 单环碳环可以特别地为C_3至C_6，特别是C_5或C_6单环碳环，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0075] 单环杂环可以特别地为C_3至C_6，特别是C_5或C_6单环杂环，其优选是非芳香的，其有利地包含氧原子，例如环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃。

[0076] A_1和A_2将特别地彼此独立地代表单键或任选被OH基团取代的(C_1-C_6)烷基，并且特别地代表单键或(C_1-C_6)烷基。

[0077] A_1和A_2将各自特别地代表单键。

[0078] R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7和R_8将更特别地代表氢原子。

[0079] 根据一个特别的实施方案，W和Q各自彼此独立地代表O或S，优选O，并且A_1和A_2各自代表单键。

[0080] 根据另一个特别的实施方案，W＝Q＝O，A_1和A_2各自代表单键，并且R_1＝R_2＝R_3＝R_4＝R_5＝R_6＝R_7＝R_8＝H。

[0081] R_{11}将特别地代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基。R_{11}将更特别地代表氢原子、卤素原子或(C_1-C_6)烷基。有利地，R_{11}将代表氢原子。

[0082] R_9和R_{10}彼此独立地代表氢原子、卤素原子、任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代

的(C_2-C_6)烯基、任选被取代的(C_2-C_6)炔基、任选被取代的(C_1-C_6)烷氧基、任选被取代的(C_1-C_6)硫代烷氧基、CN、NO_2、$NR_{14}R_{15}$、OH、SH、CO_2R_{54}、$CONR_{55}R_{56}$、任选被取代的碳环或任选被取代的杂环。

[0083] R_9和R_{10}更特别地彼此独立地代表氢原子、卤素原子、任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代的(C_2-C_6)烯基、任选被取代的(C_2-C_6)炔基、任选被取代的(C_1-C_6)烷氧基、任选被取代的(C_1-C_6)硫代烷氧基、$NR_{14}R_{15}$、$CONR_{55}R_{56}$、任选被取代的碳环或任选被取代的杂环，尤其其中$R_{15}\neq H$且$R_{55}\neq H$。

[0084] R_9和R_{10}特别地彼此独立地代表氢原子、卤素原子、任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代的(C_2-C_6)烯基、任选被取代的(C_2-C_6)炔基、任选被取代的(C_1-C_6)烷氧基、任选被取代的(C_1-C_6)硫代烷氧基、$NR_{14}R_{15}$或任选被取代的杂环，尤其其中$R_{15}\neq H$。

[0085] R_9和R_{10}特别地彼此独立地代表氢原子、卤素原子或(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)硫代烷氧基、(C_1-C_6)烷基-氨基、二((C_1-C_6)烷基)氨基或杂环基团，所述基团任选被取代。

[0086] R_9和R_{10}可以更特别地彼此独立地代表氢原子或任选被取代的杂环。

[0087] 在前面R_9和R_{10}的定义中，R_{14}和R_{15}彼此独立地代表氢原子或任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代的(C_2-C_6)烯基或任选被取代的(C_2-C_6)炔基，或者R_{14}和R_{15}与携带它们的氮原子形成任选被取代的含氮杂环。特别地，R_{14}可以代表氢原子或(C_1-C_6)烷基，并且R_{15}可以代表氢原子或任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代的(C_2-C_6)烯基或任选被取代的(C_2-C_6)炔基，或者R_{14}和R_{15}将与携带它们的氮原子形成任选被取代的含氮杂环。有利地，R_{14}将代表氢原子或(C_1-C_6)烷基，并且R_{15}将代表氢原子或任选被取代的(C_1-C_6)烷基，或者R_{14}和R_{15}将与携带它们的氮原子形成任选被取代的含氮杂环。优选地，任选被取代的含氮杂环将特别地为非芳香的，优选为饱和的单环或双环含氮杂环，其每个环包含5个至7个，优选5个或6个成员，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如任选桥接的哌嗪、哌啶、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、二氮杂环庚烷(例如1,3-二氮杂环庚烷或1,4-二氮杂环庚烷)或吡咯烷环，所述杂环任选特别地被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

[0088] 优选地，任选桥接的哌嗪将为哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷环；特别地为哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷环。

[0089] 在前面R_9和R_{10}的定义中，碳环更特别地为C_3至C_6，特别是C_5或C_6单环碳环，特别地为非芳香的，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环己烯基。

[0090] 在前面R_9和R_{10}的定义中，杂环更特别地为饱和的、不饱和的或芳香的(优选饱和的或不饱和的)单环杂环或双环杂环，每个环具有5个、6个或7个成员，优选为5个或6个成员，其包含1个或2个选自N、O和S，特别是选自N和O的杂原子，并且优选包含至少一个氮原子，杂原子优选为N。杂环可以为例如吡咯烷、吡咯啉、吡咯、四氢呋喃、二氢呋喃、呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、噻吩、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、噻喃、二氢噻喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、吡嗪、嘧啶、哒嗪、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷或咪唑环。杂环将特别地为吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、二氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、哌啶、二氢

吡啶、四氢吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、噻喃、二氢噻喃、四氢噻喃、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷环。杂环将特别地为吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、二氢呋喃、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、吗啉、哌嗪或全氢吡咯并[3,4-c]吡咯环。杂环将更特别地为吡咯烷、吡咯啉、哌啶、二氢吡啶、四氢吡啶、哌嗪或全氢吡咯并[3,4-c]吡咯环。杂环可以有利地为吡咯烷、哌啶、四氢吡啶(特别是1,2,3,6-四氢吡啶)、哌嗪或全氢吡咯并[3,4-c]吡咯环。有利地,杂环将特别地为非芳香的,优选为饱和的单环或双环含氮杂环,其每个环包含5个至7个,优选5个或6个成员,其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子,如任选桥接的哌嗪(例如哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷)、哌啶、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、二氮杂环庚烷(例如1,3-二氮杂环庚烷或1,4-二氮杂环庚烷)、四氢吡啶(特别是1,2,3,6-四氢吡啶)或吡咯烷环。其可以特别地为饱和的单环或双环含氮杂环,其每个环包含5个或6个成员,其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子,如任选桥接的哌嗪(例如哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷)、哌啶、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯或吡咯烷环,特别是任选桥接的哌嗪,特别是哌嗪。含氮杂环将优选通过其氮原子与分子的其余部分连接。

[0091] 在前面R_9、R_{10}、R_{14}和R_{15}的定义中,任选被取代的基团或环为任选被一个或多个取代基取代的基团或环,所述取代基有利地选自:

[0092] -卤素原子,

[0093] -任选被选自卤素原子、OR_{16}、SR_{17}、$NR_{18}R_{19}$、碳环和杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基,

[0094] -氧代(=O)、CN、NO_2、OR_{20}、SR_{21}、$NR_{22}R_{23}$、C(O)R_{24}、CO_2R_{25}、OC(O)R_{26}、S(O)R_{27}、SO_2R_{28}、NR_{29}C(O)R_{30}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团,

[0095] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}、SR_{42}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的碳环,

[0096] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}、SR_{46}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代的杂环,和

[0097] --O(CH_2)$_n$O-基团,其中n代表1至5,特别是2至3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接,有利地它们与相同的原子连接,特别是与相同的碳原子连接,使得在这种情况下能够形成环状缩醛),

[0098] 其中:

[0099] ■R_{16}至R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基基团,

[0100] 这些基团的芳环任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代,并且

[0101] 这些基团的杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代,或者

[0102] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代的含氮杂环。

[0103] 在前面R_9、R_{10}、R_{14}和R_{15}的定义中，任选被取代的基团或环特别地任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

[0104] -卤素原子，

[0105] -任选被选自卤素原子、OR_{16}、$NR_{18}R_{19}$、碳环和杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

[0106] -氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、$C(O)R_{24}$、CO_2R_{25}、$OC(O)R_{26}$、$NR_{29}C(O)R_{30}$、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，并且更特别地氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

[0107] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

[0108] -3元至6元杂环，优选饱和的，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

[0109] --$O(CH_2)_nO$-基团，其中n代表等于2或3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接，有利地它们与相同的原子连接，特别是与相同的碳原子连接，使得在这种情况下能够形成环状缩醛)，

[0110] 其中：

[0111] ■R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}至R_{26}、R_{29}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基，特别是氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基或芳基-(C_1-C_6)烷基，特别是氢原子或(C_1-C_6)烷基基团，

[0112] 这些基团的芳环为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，并且

[0113] 这些基团的杂环为3元至6元，特别是5元或6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，并且其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代，或者

[0114] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成5元或6元含氮杂环，特别是非芳香的，优选饱和的，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如哌嗪、哌啶、吗啉或吡咯烷环，所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

[0115] 在前面R_9、R_{10}、R_{14}和R_{15}的定义中，任选被取代的基团或环有利地任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

[0116] -卤素原子，

[0117] -任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

[0118] -氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

[0119] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

[0120] -3元至6元杂环，优选饱和的，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

[0121] --$O(CH_2)_nO$-基团，其中n代表等于2或3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子

或两个不同的原子连接，有利地它们与相同的原子连接，特别是与相同的碳原子连接，使得在这种情况下能够形成环状缩醛)，

[0122] 其中：

[0123] ■R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}、R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、或芳基-(C_1-C_6)烷基基团，特别是氢原子、或(C_1-C_6)烷基基团，

[0124] 这些基团的芳环优选为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，或者

[0125] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成5元或6元含氮杂环，特别是非芳香的，优选饱和的，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如哌嗪、哌啶、吗啉或吡咯烷环，所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

[0126] 基团R_9和R_{10}可以特别地彼此独立地代表：

[0127] -氢原子或卤素原子，

[0128] -(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)硫代烷氧基、(C_1-C_6)烷基-氨基或二((C_1-C_6)烷基)氨基，所述基团任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：卤素原子、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、$C(O)R_{24}$、CO_2R_{25}、$OC(O)R_{26}$、$NR_{29}C(O)R_{30}$、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}；特别地选自OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}；特别地选自$NR_{22}R_{23}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$和$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$，或者

[0129] -单环杂环或双环杂环，每个环具有5个、6个或7个成员，优选为5个或6个成员，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，优选饱和的或含有双键但非芳香的，(所述杂环可以特别地为任选桥接的哌嗪(例如哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷)、哌啶、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、四氢吡啶或吡咯烷环；特别地为哌嗪、哌啶、吡咯烷、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯或四氢吡啶环)，其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

[0130] •卤素原子，

[0131] •任选被选自卤素原子、OR_{16}、$NR_{18}R_{19}$、C_3至C_6单环碳环(特别是饱和的)和3元至6元单环杂环(特别是饱和的)的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基；优选地，任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

[0132] •氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、$C(O)R_{24}$、CO_2R_{25}、$OC(O)R_{26}$、$NR_{29}C(O)R_{30}$、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团；并且更特别地氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、$C(O)NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、$OC(O)NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

[0133] •任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

[0134] •3元至6元杂环，特别是饱和或不饱和的，优选饱和的，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

[0135] •-$O(CH_2)_nO$-基团，其中n代表等于2或3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接，有利地它们与相同的原子连接，特别是与相同的碳原子连接，使

得在这种情况下能够形成环状缩醛)，

[0136] 其中：

[0137] ■R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}至R_{26}、R_{29}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基基团，特别是氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、或芳基-(C_1-C_6)烷基基团，特别是氢原子或(C_1-C_6)烷基基团，

[0138] 这些基团的芳环为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，并且

[0139] 这些基团的杂环为3元至6元，特别是5元或6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，并且其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代，或者

[0140] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成5元或6元含氮杂环，优选饱和的，特别是非芳香的，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如哌嗪、哌啶、吗啉或吡咯烷环，所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

[0141] 基团R_9和R_{10}可以更特别地彼此独立地代表：

[0142] -氢原子或卤素原子，

[0143] --Z-$(CH_2)_m$-R_{49}基团，其中Z代表单键、CH_2-CH_2、CH=CH、C≡C、O、S或NR_{50}；m代表1至6，特别地1至4的整数；R_{50}代表氢原子或(C_1-C_6)烷基；并且R_{49}代表卤素原子、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、C(O)R_{24}、CO_2R_{25}、OC(O)R_{26}、NR_{29}C(O)R_{30}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}；特别地OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}；特别地$NR_{22}R_{23}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、或$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$，或者

[0144] -单环杂环或双环杂环，每个环具有5个、6个或7个成员，优选为5个或6个成员，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，优选饱和的或含有双键，(所述杂环可以特别地为任选桥接的哌嗪(例如哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷)、哌啶、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、四氢吡啶或吡咯烷环；特别地为哌嗪、哌啶、吡咯烷、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯或四氢吡啶环)，其任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

[0145] •卤素原子，

[0146] •任选被选自卤素原子、OR_{16}、$NR_{18}R_{19}$、C_3至C_6单环碳环(特别是饱和的)和3元至6元单环杂环(特别是饱和的)的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基；优选地，任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

[0147] •氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、C(O)R_{24}、CO_2R_{25}、OC(O)R_{26}、NR_{29}C(O)R_{30}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}基团；并且更特别地氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$或OCO_2R_{40}基团，

[0148] •任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

[0149] •3元至6元杂环，特别是饱和或不饱和的，优选饱和的，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

[0150] • -O(CH2)nO-基团，其中n代表等于2或3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接，有利地它们与相同的原子连接，特别是与相同的碳原子连接，使得在这种情况下能够形成环状缩醛)，

[0151] 其中：

[0152] ■R16、R18至R20、R22至R26、R29至R41、R43至R45、R47和R48彼此独立地代表氢原子、(C1-C6)烷基、芳基、芳基-(C1-C6)烷基、杂环或杂环-(C1-C6)烷基基团，特别是氢原子、(C1-C6)烷基、芳基、或芳基-(C1-C6)烷基基团，特别是氢原子或(C1-C6)烷基基团，

[0153] 这些基团的芳环为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C1-C6)烷基的一个或多个基团取代，并且

[0154] 这些基团的杂环为3元至6元，特别是5元或6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，并且其任选被选自卤素原子、(C1-C6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代，或者

[0155] ■R22和R23、R31和R32、R35和R36、R38和R39、R43和R44、和/或R47和R48与携带它们的氮原子一起形成5元或6元含氮杂环，特别是非芳香的，优选饱和的，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如哌嗪、哌啶、吗啉或吡咯烷环，所述杂环任选被选自卤素原子、(C1-C6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

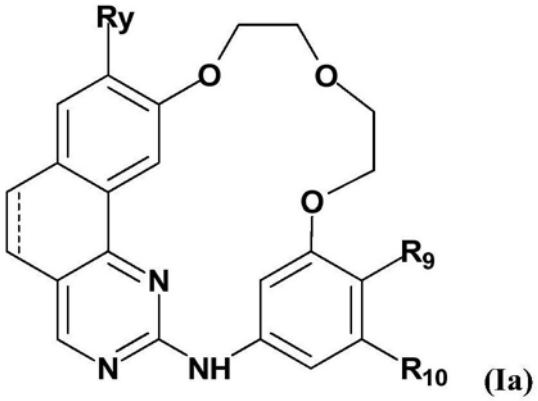
[0156] 根据本发明的一个特别的实施方案，R9和R10中的至少一个(优选R9)不代表氢原子。根据本发明的另一个特别的实施方案，R9和R10中的至少一个(优选R9)不代表氢原子或卤素原子。在这两种情况下，可以根据任一个前面的实施方案定义R9和R10，除了两个基团之一不能代表氢原子，特别是不能代表氢原子或卤素原子。

[0157] 根据本发明的另一个实施方案，R9和R10之一(优选R10)代表氢原子，并且另一个(优选R9)不代表氢原子，并且特别地不代表氢原子或卤素原子。可以根据任一个前面的实施方案定义不代表氢原子或卤素原子的R9或R10基团，除了氢原子或甚至卤素原子。

[0158] R10将更特别地代表氢原子。然后，R9可以如根据任一个前面的实施方案所定义，并且优选将不为氢原子，特别地将不为氢原子或卤素原子。

[0159] 根据第一特别的实施方案，X代表CH2-CH2或CH=CH链，Y=CRy，W=Q=O，A1和A2各自代表单键，并且R1=R2=R3=R4=R5=R6=R7=R8=R11=H。

[0160] 因此，式(I)的化合物对应于下式(Ia)的化合物：

[0161] 

(Ia)

[0162] 及其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，

[0163] 其中：

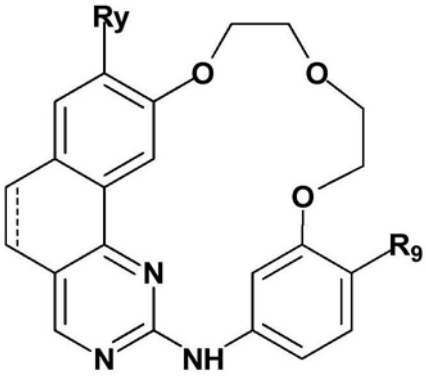
[0164] -═══代表单键或双键，

[0165] -Ry如上面所定义，并且有利地代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；特别地代表氢原子或卤素原子(例如F)，并且

[0166] -R_9和R_{10}如根据上面描述的关于R_9和R_{10}的任一个实施方案所定义。

[0167] 根据第二特别的实施方案，X代表CH_2-CH_2或CH＝CH链，Y＝CRy，W＝Q＝O，A_1和A_2各自代表单键，并且R_1＝R_2＝R_3＝R_4＝R_5＝R_6＝R_7＝R_8＝R_{10}＝R_{11}＝H。

[0168] 因此，式(I)的化合物对应于下式(Ib)的化合物：

[0169] 

(Ib)

[0170] 及其药学上可接受的盐和/或溶剂化物，

[0171] 其中：

[0172] -═══代表单键或双键，

[0173] -Ry如上面所定义，并且有利地代表氢原子、卤素原子、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基；特别地代表氢原子或卤素原子(例如F)，并且

[0174] -R_9如根据上面描述的关于R_9的任一个实施方案所定义。

[0175] 根据一个特别有利的实施方案，根据本发明的化合物为式(Ib)的化合物，其中R_9代表任选被取代的杂环。

[0176] 有利地，杂环将特别地为非芳香的，优选为饱和的单环或双环含氮杂环，其每个环包含5个至7个，优选5个或6个成员，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如任选桥接的哌嗪(例如哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷)、哌啶、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯、二氮杂环庚烷(例如1,3-二氮杂环庚烷或1,4-二氮杂环庚烷)、四氢吡啶(特别是1,2,3,6-四氢吡啶)或吡咯烷环。其可以特别地为饱和的单环或双环含氮杂环，其每个环包含5个或6个成员，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如任选桥接的哌嗪(例如哌嗪、2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷或2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷)、哌啶、吗啉、全氢吡咯并[3,4-c]吡咯或吡咯烷环，特别是任选桥接的哌嗪，特别是哌嗪。含氮杂环将优选通过其氮原子与分子的其余部分连接。

[0177] 杂环将特别地任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

[0178] -卤素原子，

[0179] -任选被选自卤素原子、OR_{16}、SR_{17}、$NR_{18}R_{19}$、碳环和杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

[0180] -氧代(＝O)、CN、NO_2、OR_{20}、SR_{21}、$NR_{22}R_{23}$、C(O)R_{24}、CO_2R_{25}、OC(O)R_{26}、S(O)R_{27}、SO_2R_{28}、NR_{29}C(O)R_{30}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

[0181] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}、SR_{42}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的碳环，

[0182] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}、SR_{46}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代的杂环，和

[0183] - -O$(CH_2)_n$O-基团，其中n代表1至5，特别是2至3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接，有利地它们与相同的原子连接，特别是与相同的碳原子连接，使得在这种情况下能够形成环状缩醛)，

[0184] 其中：

[0185] ■R_{16}至R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基基团，

[0186] 这些基团的芳环任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，并且

[0187] 这些基团的杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代，或者

[0188] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代的含氮杂环。

[0189] 杂环将有利地任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

[0190] -卤素原子，

[0191] -任选被选自卤素原子、OR_{16}、$NR_{18}R_{19}$、碳环和杂环的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

[0192] -氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、C(O)R_{24}、CO_2R_{25}、OC(O)R_{26}、NR_{29}C(O)R_{30}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，并且更特别地氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

[0193] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

[0194] -3元至6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，优选饱和的，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

[0195] - -O$(CH_2)_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接，有利地它们与相同的原子连接，特别是与相同的碳原子连接，使得在这种情况下能够形成环状缩醛)，

[0196] 其中：

[0197] ■R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}至R_{26}、R_{29}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基、杂环或杂环-(C_1-C_6)烷基基团，特别是氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基或芳基-(C_1-C_6)烷基基团，特别是氢原子或(C_1-C_6)烷基基团，

[0198] 这些基团的芳环为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，并且

[0199] 这些基团的杂环为3元至6元，特别是5元或6元杂环，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，并且其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代，或者

[0200] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、R_{43}和R_{44}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成5元或6元含氮杂环，特别是非芳香的，优选饱和的，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如哌嗪、哌啶、吗啉或吡咯烷环，所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

[0201] 杂环将特别地任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：

[0202] -卤素原子，

[0203] -任选被选自卤素原子、OR_{16}和$NR_{18}R_{19}$的一个或多个基团取代的(C_1-C_6)烷基，

[0204] -氧代(=O)、OR_{20}、$NR_{22}R_{23}$、CO_2R_{25}、C(O)$NR_{31}R_{32}$、$NR_{33}CO_2R_{34}$、OC(O)$NR_{35}R_{36}$、$NR_{37}CONR_{38}R_{39}$和OCO_2R_{40}基团，

[0205] -任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{41}和$NR_{43}R_{44}$的一个或多个基团取代的C_3至C_6碳环，

[0206] -3元至6元杂环，优选饱和的，其包含1个或2个选自N和O的杂原子，其任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基、氧代(=O)、OR_{45}和$NR_{47}R_{48}$的一个或多个基团取代，和

[0207] - -O$(CH_2)_n$O-基团，其中n代表等于2或3的整数(该基团的两个氧可以与相同的原子或两个不同的原子连接，有利地它们与相同的原子连接，特别是与相同的碳原子连接，使得在这种情况下能够形成环状缩醛)，

[0208] 其中：

[0209] ■R_{16}、R_{18}至R_{20}、R_{22}、R_{23}、R_{25}、R_{31}至R_{41}、R_{43}至R_{45}、R_{47}和R_{48}彼此独立地代表氢原子、(C_1-C_6)烷基、芳基、或芳基-(C_1-C_6)烷基基团，特别是氢原子或(C_1-C_6)烷基基团，

[0210] 这些基团的芳环优选为苯基，并且其任选被选自卤素原子和(C_1-C_6)烷基的一个或多个基团取代，或者

[0211] ■R_{22}和R_{23}、R_{31}和R_{32}、R_{35}和R_{36}、R_{38}和R_{39}、和/或R_{47}和R_{48}与携带它们的氮原子一起形成5元或6元含氮杂环，特别是非芳香的，优选饱和的，其除了氮原子以外任选包含1个选自N和O的杂原子，如哌嗪、哌啶、吗啉或吡咯烷环，所述杂环任选被选自卤素原子、(C_1-C_6)烷基和氧代(=O)的一个或多个基团取代。

[0212] 本发明的化合物可以特别地选自下面实施例中所描述的化合物1至44，特别是化合物1至36，及其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0213] 本发明还涉及一种如上面所定义的式(I)的化合物，其作为药物，特别旨在用于治疗癌症的药物的用途。

[0214] 本发明还涉及如上面所定义的式(I)的化合物在制备药物，特别旨在用于治疗癌症的药物中的用途。

[0215] 本发明还涉及一种用于治疗癌症的方法，其包括向需要其的人施用有效剂量的如上面所定义的式(I)的化合物。

[0216] 在这种情况下，癌症可以更特别地为结肠癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、成胶质细胞瘤、肺癌、成神经细胞瘤、炎性肌成纤维细胞瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、卵巢癌、头颈癌。

[0217] 本发明还涉及一种药物组合物，其包含至少一种如上面所定义的式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0218] 根据本发明的药物组合物可以被特别地配制用于口服施用或用于通过注射(特别

是静脉内)施用,所述组合物旨在用于哺乳动物,包括人。

[0219] 活性成分可以以单位剂型,与标准药物赋形剂混合施用至动物或人类。

[0220] 合适的口服单位剂型包括片剂、胶囊、粉末剂、颗粒剂和口服溶液或混悬剂。

[0221] 当将固体组合物制备成片剂形式时,将主要活性成分与药物载体如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯树胶或类似物混合。片剂可以用蔗糖或其它合适的材料包衣,或者它们可以被处理,以使得它们具有延长或延迟的活性,并且使得它们连续释放预定量的活性成分。

[0222] 通过将活性成分与稀释剂混合,并将获得的混合物倒入软或硬胶囊中来获得胶囊制剂。

[0223] 糖浆或酏剂形式的制剂可以含有活性成分以及甜味剂、防腐剂,以及风味增强剂和合适的染料。

[0224] 水分散性粉末剂或颗粒剂可以含有与分散剂或润湿剂,或悬浮剂,以及风味增强剂或甜味剂混合的活性成分。

[0225] 对于通过注射施用,使用注射用水性混悬液、等渗盐水溶液或无菌溶液,其含有药理学相容的分散剂和/或润湿剂。

[0226] 还可以将活性成分任选地与一种或多种附加的赋形剂配制成微胶囊形式。

[0227] 可以以每天0.01mg至1000mg的剂量使用作为活性成分的本发明的化合物,以单剂量每天一次给予,或以一天多个剂量施用,例如以相等剂量每天两次施用。每天施用的剂量有利地为5mg至500mg,甚至更有利地为10mg至200mg。可能需要使用这些范围之外的剂量,这对本领域技术人员是显而易见的。

[0228] 根据本发明的药物组合物可以进一步包含至少一种其他活性成分,如抗癌剂。

[0229] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含:

[0230] (i)至少一种如上面所定义的式(I)的化合物,和

[0231] (ii)至少一种其他活性成分,如抗癌剂,

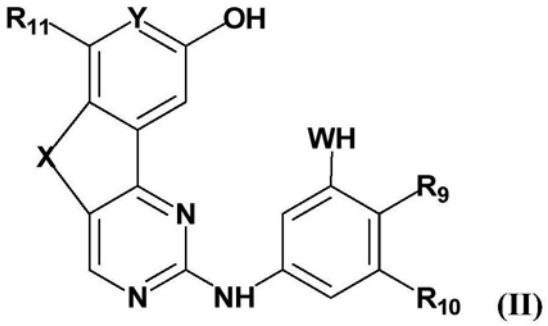
[0232] 其作为同时、分别或顺序使用的组合产品。

[0233] 本发明还涉及一种如上面所定义的药物组合物,其作为药物,特别旨在用于治疗癌症的药物的用途。

[0234] 本发明还涉及一种用于治疗癌症的方法,其包括向需要其的人施用有效剂量的如上面所定义的药物组合物。

[0235] 本发明还涉及用于制备根据本发明的式(I)的化合物的方法。

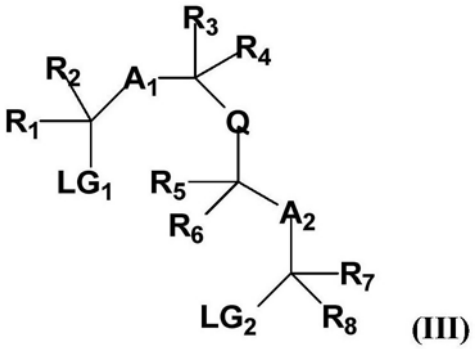
[0236] 因此,本发明涉及一种用于制备式(I)的化合物的第一方法,其包括下式(II)的化合物:

[0237] 

(II)

[0238] 其中W、X、Y、R_9、R_{10}和R_{11}如上面所定义，

[0239] 与下式(III)的化合物的偶联反应：

[0240] 

(III)

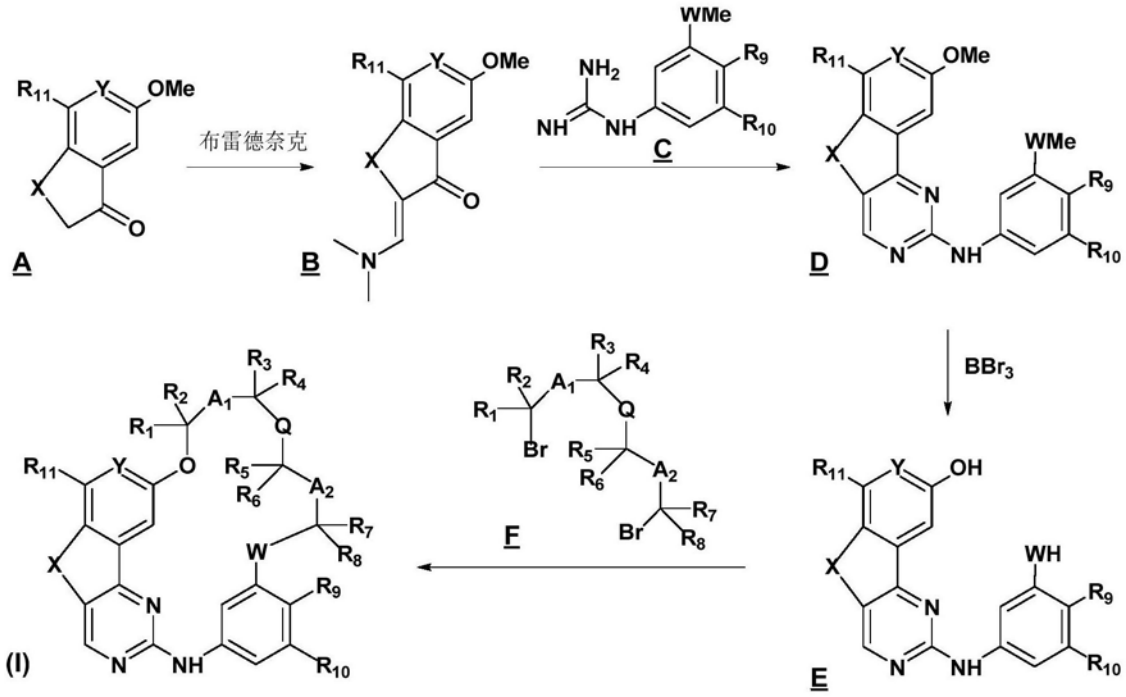
[0241] 其中Q、A_1、A_2和R_1至R_8如上面所定义，并且LG_1和LG_2各自彼此独立地代表离去基。

[0242] 在本发明的含义中，“离去基”是指在亲核取代反应期间可以容易地被亲核试剂置换的化学基团，本文中的亲核试剂为醇或硫醇。这样的离去基可以更特别地为卤素原子如氯原子或溴原子或磺酸酯。磺酸酯可以特别地为$-OSO_2-R_{51}$基团，其中R_{51}代表(C_1-C_6)烷基、芳基、芳基-(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基-芳基基团，所述基团任选被一个或多个卤素原子如氟原子取代。磺酸酯可以特别地为甲磺酸酯(-OS(O$_2$)-CH_3)、三氟甲磺酸酯(-OS(O)$_2$-CF_3)或对甲苯磺酸酯(-OS(O)$_2$-(p-Me-C_6H_4))。

[0243] 基团LG_1和LG_2将更特别地代表卤素原子如溴。

[0244] 将有利地在碱如碳酸钾或碳酸钠的存在下进行偶联(或大环化)反应。二甲基甲酰胺可以被用作反应溶剂。

[0245] 在以下方案1中更详细地阐明这种方法。

[0246] 

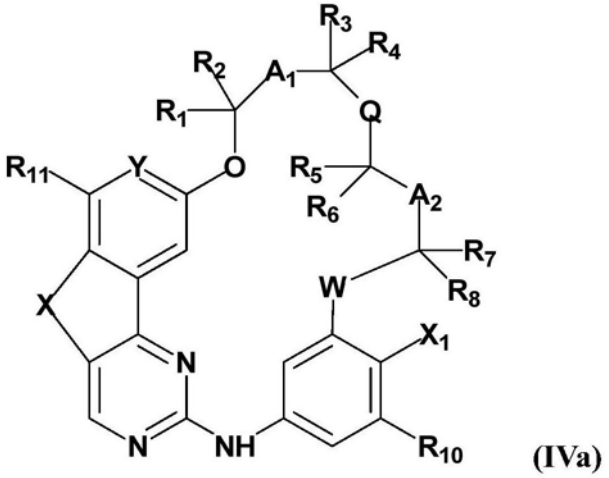
方案 1

[0247] 根据以下参考文献(J.Med.Chem.2007,50,4516-4527)，通常通过在极性溶剂(如

N,N'-二甲基甲酰胺)中,并且在有机碱如三乙胺或醇化物(特别是(C_1-C_6)烷基-OM,其中M=Na、K或Li),或无机碱如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或乙酸钾的存在下,加热至20℃至200℃的温度,或不用溶剂在微波反应器中,进行化合物B和胍C的第二步环化,以获得式D的化合物。

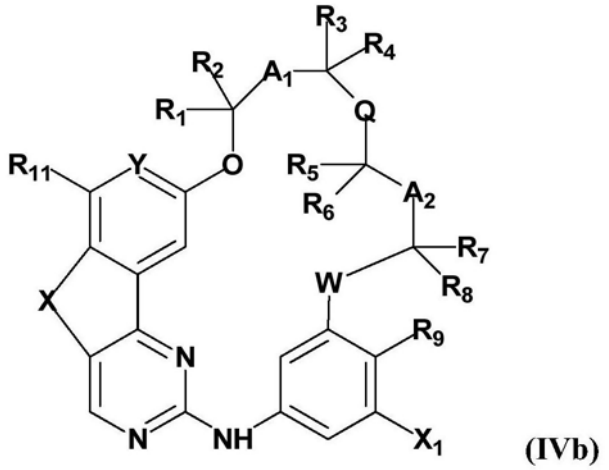
[0248] 根据参考文献(J.Med.Chem.2008,51,4804-4822),通过在BBr_3的存在下,在无水溶剂如二氯甲烷中,在-78℃至100℃的温度的脱甲基反应,将通式D的中间体转化为通式E的中间体。通过与化合物F的大环化反应,将通式E的中间体转化为通式(I)的产物。

[0249] 本发明还涉及一种用于制备式(I)的化合物的第二方法,其中R_9和/或R_{10}代表任选被取代的(C_1-C_6)烷氧基、任选被取代的(C_1-C_6)硫代烷氧基或$NR_{14}R_{15}$基团或包含与苯环直接连接的杂原子的任选被取代的杂环,所述方法包括下式(IVa)或(IVb)的化合物:



(IVa)

[0250] 或



(IVb)

[0251] 其中W、X、Y、Q、A_1、A_2和R_1至R_{11}如上面所定义,并且X_1代表卤素原子如Br、Cl或I,特别是Br,

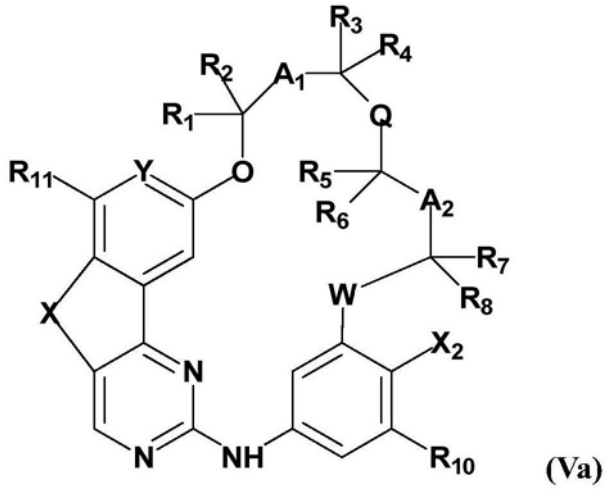
[0252] 分别与式R_9H或$R_{10}H$的化合物的偶联,其中R_9和R_{10}如上面所定义。

[0253] 可以在有机碱或无机碱如Et_3N、iPr_2NEt、NaH、吡啶、Cs_2CO_3、Na_2CO_3或K_2CO_3的存在下,任选地在作为催化剂的盐如KI、Bu_4NI、CuI、LiI、$AgBF_4$、$AgClO_4$、Ag_2CO_3、KF、Bu_4NF或CsF的存在下,进行该反应。所使用的溶剂将优选为无水极性溶剂,如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、丙酮或其混合物。可以有利地在-20℃至140℃的温度进行反应。根据亲核试剂R_9H和$R_{10}H$的性质,用于进行该反应的实验条件和试剂的选择是显而易见的,并且将根据本领域技术人员熟知的方法和技术进行。

[0254] 根据参考文献(J.Org.Chem.2009,74,5075-5078)，还可以在通过热能或微波能加热的“螺旋盖的或密封的试管”中，特别地在80℃至180℃的温度，进行反应。

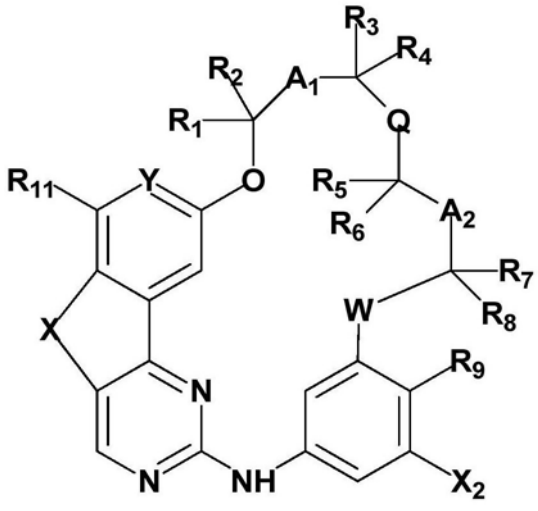
[0255] 如在参考文献(Org.Lett.2002,17,2885-2888)中所描述，还可以通过催化偶联进行该反应。在催化量的钯络合物(如$(dppf)_2PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2$)的存在下进行该反应。有利地在25℃至100℃的温度进行偶联反应。所使用的溶剂将优选为极性非质子溶剂，如四氢呋喃或二氧六环。

[0256] 本发明还涉及一种用于制备式(I)的化合物的第三方法，其中R_9和/或R_{10}代表任选被取代的(C_1-C_6)烷基、任选被取代的(C_2-C_6)烯基或任选被取代的(C_2-C_6)炔基、任选被取代的碳环或通过碳原子与苯环连接的任选被取代的杂环，所述方法包括下式(Va)或(Vb)的化合物：



(Va)

[0257] 或



(Vb)

[0258] 其中W、X、Y、Q、A_1、A_2和R_1至R_{11}如上面所定义，并且X_2代表Br、Cl、I或OTf(OSO_2CF_3)，

[0259] 分别与式R_9-$BR_{52}R_{53}$或R_{10}-$BR_{52}R_{53}$的化合物的偶联，其中R_9和R_{10}如上面所定义，并且R_{52}和R_{53}彼此独立地代表OH、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基，或者R_{52}和R_{53}一起形成-X_3-或-O-X_3-O-链，其中X_3代表包含2个至15个，特别是2个至10个碳原子的二价烃基。

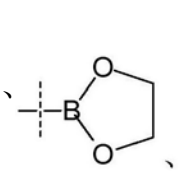
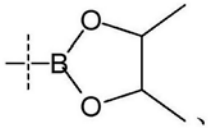
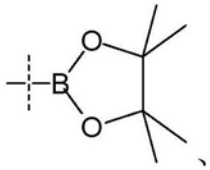
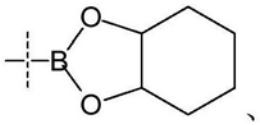
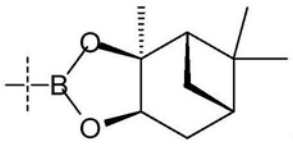
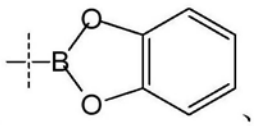
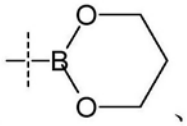
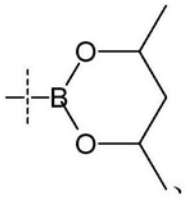
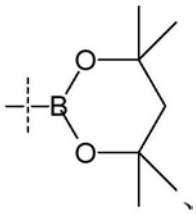
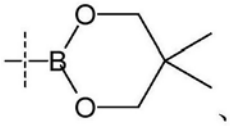
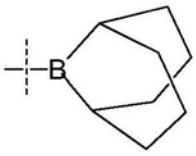
[0260] 这种偶联的反应条件是本领域技术人员熟知的，因为其为铃木(Suzuki)偶联。

[0261] 有利地在钯基催化剂，例如乙酸钯、四(三苯基膦)钯(0)或三(二亚苄基丙酮)二钯

(0)的存在下进行该反应。

[0262] 可以存在有机碱或无机碱，如醇化物(特别是(C_1-C_6)烷基-OM，其中M＝Na、K或Li)、NMP(N-甲基-吗啉)、Et_3N、iPr_2NEt、K_3PO_4、NaH、Cs_2CO_3、Na_2CO_3或K_2CO_3。

[0263] 可以使用极性溶剂，如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、乙醇、二甲醚、二氧六环、水或其混合物。可以有利地在20℃至140℃的温度进行反应。

[0264] $-BR_{52}R_{53}$基团可以为例如$-B(OH)_2$、$-B((C_1-C_6)烷基)_2$、$-B(O(C_1-C_6)烷基)_2$(例如-B(OiPr)$_2$)、、、、、、、、、、、基团等。

[0265] 最后，本发明涉及一种用于制备式(I)的化合物的第四方法，其中R_9和/或R_{10}代表$-Z-(CH_2)_m-R_{49}$，其中Z代表CH_2-CH_2、CH＝CH或C≡C，所述方法包括以下步骤：

[0266] (1)如上面所定义的式(Va)或(Vb)的化合物

[0267] 与式$HC≡C-(CH_2)_m-R_{49}$的化合物的薗头(Sonogashira)偶联，其中m和R_{49}如上面所定义，

[0268] 以得到式(I)的化合物，其中R_9或R_{10}代表$-C≡C-(CH_2)_m-R_{49}$，和

[0269] (2)任选还原在前面的步骤中获得的式(I)的化合物的炔官能团，以得到式(I)的化合物，其中R_9或R_{10}代表$-CH=CH-(CH_2)_m-R_{49}$或$-(CH_2)_{m+2}-R_{49}$。

[0270] 步骤(1)：

[0271] 薗头偶联是本领域技术人员熟知的反应，本领域技术人员将能够确定其反应条件。其特别地在薗头等人在Tetrahedron Lett.1975,16,4467-4470中的文章中被描述。

[0272] 该偶联涉及由钯和铜的络合物催化的乙炔衍生物和卤化物或三氟甲磺酸芳基酯的反应。

[0273] 通常在惰性气氛中，在催化量的钯络合物(例如$PdCl_2(PPh_3)_2$或$Pd(PPh_3)_4$)、催化量的铜盐(例如CuI)和碱的存在下，进行这种反应，所述碱可以为有机碱(如三乙胺或DIPEA(二异丙基乙胺))或无机碱(如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)。操作条件通常包括20℃至45℃的反应温度，特别是在包括二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环或乙醚或其混合物的溶剂中。

[0274] 步骤(2)：

[0275] 还原炔烃官能团C≡C的三键以得到双键CH＝CH或单键CH_2-CH_2的反应是本领域技术人员熟知的，本领域技术人员将能够确定其反应条件。

[0276] 例如，可以在催化剂例如钯碳型催化剂的存在下，特别地在常见的乙醇型溶剂中，

通过氢气进行该还原，以获得单键CH_2-CH_2。

[0277] 根据需要，可以通过在文献中描述的、本领域技术人员已知的或在实验部分中例示的任何标准操作，特别是通过额外的官能化和/或保护/脱保护反应，来补充上面描述四种一般方法。

[0278] 可以在这三种方法结束时，进行一个或多个额外的成盐和/或溶剂化步骤，以获得式(I)的化合物的药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0279] 可以在药学上可接受的酸或碱的存在下，在本领域技术人员熟知的条件下进行成盐步骤。

[0280] 当式(I)的化合物为溶剂化物形式时，通常在方法的最后步骤中进行该溶剂化，溶剂化物形式的溶剂在这种情况下为反应介质溶剂。

[0281] 可以通过本领域技术人员熟知的方法，例如通过萃取、溶剂蒸发或通过沉淀和过滤，将通过上面提及的这四种方法之一获得的式(I)的化合物从反应介质中分离。

[0282] 如果需要，可以通过本领域技术人员熟知的技术，如通过重结晶(如果化合物是结晶的)、通过蒸馏、通过硅胶柱色谱或通过高效液相色谱(HPLC)，将式(I)的化合物进一步纯化。

[0283] 通过以下非限制性实施例阐明本发明。

具体实施方式

[0284] 实施例

[0285] 1.根据本发明的化合物的合成

[0286] 使用了以下缩写：

[0287] DMSO：二甲基亚砜

[0288] HPLC：高效液相色谱

[0289] IE：电子轰击

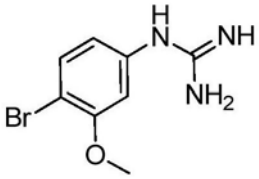
[0290] LAH：氢化锂铝($LiAlH_4$)

[0291] LCMS：液相色谱与质谱联用

[0292] RMN：核磁共振

[0293] 1.1.中间体的合成

[0294] 中间体1：1-(4-溴-3-甲氧基苯基)胍

[0295] 

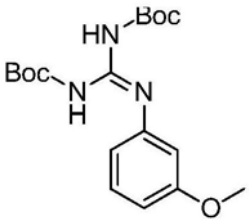
[0296] 在50mL圆底烧瓶中，将1g(4.95mmol)4-溴-3-甲氧基苯胺和3.57mL盐酸混合。然后，分小批加入2.91g(69.3mmol)氰胺。将反应混合物加热至60℃持续2小时。恢复至室温后，通过加入水将反应水解，碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，以得到1.1g(93%)作为黄色固体的1-(4-溴-3-甲氧基苯基)胍。

[0297] LCMS(IE,m/z)：(M+1)245.08

[0298] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：6.54(4H,s,NH)，7.27-7.29(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.51

(1H,s,$CH_{芳香}$),6.31-6.33(1H,d,$CH_{芳香}$),3.77(3H,s,CH_3)。

[0299] 中间体2:N,N'-双(叔丁氧基羰基)-N"-(3-甲氧基苯基)胍

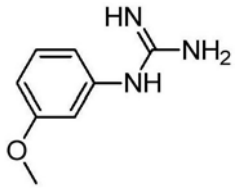
[0300] 

[0301] 在0℃,向在18mL N,N-二甲基甲酰胺中的0.77g(6.26mmol)3-甲氧基苯胺中加入2g(6.89mmol)1,3-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫代假脲、1.915mL(13.78mmol)三乙胺,然后加入1.7g(6.26mmol)氯化汞。将反应混合物在0℃搅拌5小时,然后在Celite®上过滤。将滤液用水洗涤,并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷:50:50至100%乙酸乙酯),以得到2.25g(98%)作为白色固体的N,N'-双(叔丁氧基羰基)-N"-(3-甲氧基苯基)胍。

[0302] LCMS(IE,m/z):(M+1)366.42

[0303] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):11.37(1H,s,NH),9.98(1H,s,NH),7.25-7.27(2H,m,$CH_{芳香}$),7.09-7.11(1H,m,$CH_{芳香}$),6.72-6.74(1H,m,$CH_{芳香}$),3.74(3H,s,CH_3),1.50(9H,s,CH_3),1.40(9H,s,CH_3)。

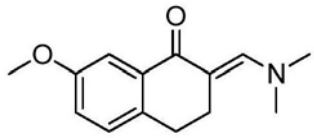
[0304] 中间体3:1-(3-甲氧基苯基)胍

[0305] 

[0306] 在0℃,向在16mL二氯甲烷中的2.45g(6.70mmol)N,N'-双(叔丁氧基羰基)-N"-(3-甲氧基苯基)胍中加入16.53mL(215mmol)三氟乙酸。将反应混合物在25℃搅拌24小时,然后浓缩,以得到1.3g 1-(3-甲氧基苯基)胍,其不经纯化直接用于下面的步骤中。

[0307] LCMS(IE,m/z):(M+1)166.19

[0308] 中间体4:(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮

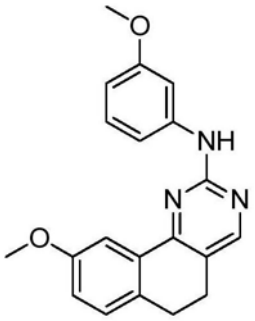
[0309] 

[0310] 向7g(39.7mmol)7-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮中加入79mL N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(596mmol)。将反应混合物回流15小时。在减压蒸发溶剂后,将残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:二氯甲烷/AcOEt:80:20至100%AcOEt),以得到5.90g(64%)作为黄色固体的(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮。

[0311] LCMS(IE,m/z):(M+1)232.29

[0312] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):7.55(1H,s,$CH_{芳香}$),7.30-7.31(1H,d,$CH_{芳香}$),7.14-7.16(1H,m,$CH_{芳香}$),6.95-6.98(1H,m,$CH_{芳香}$),3.75(3H,s,CH_3),3.10(6H,s,CH_3),2.82-2.85(2H,t,CH_2),2.67-2.71(2H,t,CH_2)。

[0313] 中间体5:9-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-2-胺

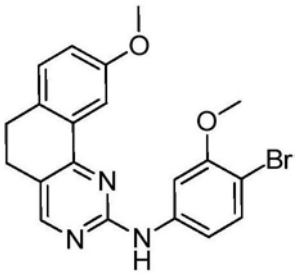
[0314] 

[0315] 向在25mL乙醇中的0.578g(2.5mmol)(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮和0.496g(3.00mmol)2-(3-甲氧基苯基)胍中加入1.037g(7.50mmol)碳酸钾。将反应混合物回流15小时。在恢复至室温后,蒸发溶剂,并将形成的固体过滤,用甲醇冲洗,以得到0.56g(67%)作为黄色粉末的9-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-2-胺。

[0316] LCMS(IE,m/z):(M+1)334.38

[0317] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.54(1H,s,NH),8.46(1H,s,$CH_{芳香}$),7.78-7.79(1H,d,$CH_{芳香}$),7.70(1H,s,$CH_{芳香}$),7.14-7.28(3H,m,$CH_{芳香}$),7.02-7.05(1H,m,$CH_{芳香}$),6.51-6.54(1H,m,$CH_{芳香}$),3.84(3H,s,CH_3),3.76(3H,s,CH_3),2.78-2.86(4H,m,CH_2)。

[0318] 中间体6:N-(4-溴-3-甲氧基苯基)-9-甲氧基-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-2-胺

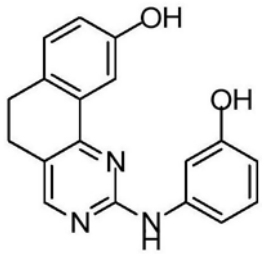
[0319] 

[0320] 向在乙醇(120mL)中的14.19g(58.1mmol)1-(4-溴-3-甲氧基苯基)胍中加入10.34g(44.7mmol)(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-7-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮。将反应混合物回流36小时。在恢复至室温后,蒸发溶剂,并将形成的固体过滤,用甲醇冲洗,以得到12.90g(70%)作为黄色粉末的N-(4-溴-3-甲氧基苯基)-9-甲氧基-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-2-胺。

[0321] LCMS(IE,m/z):(M+1)413.28

[0322] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.71(1H,s,NH),8.43(1H,s,$CH_{芳香}$),7.82-7.83(1H,d,$CH_{芳香}$),7.76-7.77(1H,d,$CH_{芳香}$),7.44-7.46(1H,d,$CH_{芳香}$),7.38-7.41(1H,dd,$CH_{芳香}$),7.27-7.30(1H,d,$CH_{芳香}$),7.04-7.06(1H,dd,$CH_{芳香}$),3.87(3H,m,CH3),3.82(3H,m,CH3),2.77-2.87(4H,m,CH_2)。

[0323] 中间体7:2-((3-羟基苯基)氨基)-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-9-醇

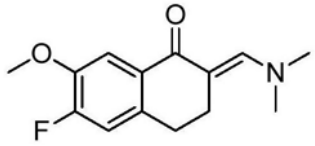
[0324] 

[0325] 在-78℃,向300mg(0.9mmol)9-甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-2-胺的10mL二氯甲烷溶液中加入0.45mL三溴-硼烷。然后将反应混合物在45℃搅拌5小时,然后在室温搅拌过夜。在0℃,将2mL甲醇加入至反应混合物中,然后将其加热至35℃持续25分钟。将形成的固体过滤,然后用20mL乙醚洗涤两次,以得到130mg(47%)作为黄色粉末的2-((4-溴-3-羟基苯基)氨基)-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-9-醇。

[0326] LCMS(IE,m/z):(M+1)306.33

[0327] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.51(1H,s,NH),8.35(1H,s,$CH_{芳香}$),7.63-7.64(1H,d,$CH_{芳香}$),7.29-7.31(1H,d,$CH_{芳香}$),7.23-7.24(1H,d,$CH_{芳香}$),7.14-7.16(1H,d,$CH_{芳香}$),7.07-7.11(1H,m,$CH_{芳香}$),6.86-6.89(1H,d,$CH_{芳香}$),6.39-6.42(1H,d,$CH_{芳香}$),2.76-2.78(4H,m,CH_2)。

[0328] 中间体8:

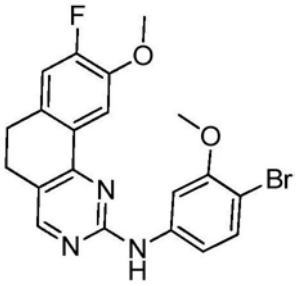
[0329] 

[0330] 根据用于制备中间体4所描述的方案制备中间体8,由500mg 6-氟-7-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮和2.394mL N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛起始,以得到600mg(93%)中间体8。

[0331] LCMS(IE,m/z):(M+1)250.28

[0332] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):7.55(1H,s,$CH_{芳香}$),7.49-7.51(1H,d,$CH_{芳香}$),7.10-7.13(1H,d,$CH_{芳香}$),3.84(3H,s,CH_3),3.10(6H,s,CH_3),2.84-2.87(2H,t,CH_2),2.65-2.71(2H,t,CH_2)。

[0333] 中间体9:

[0334] 

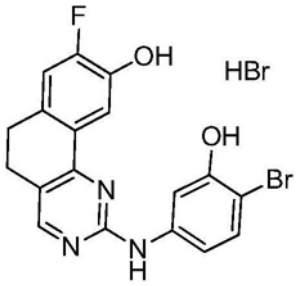
[0335] 根据用于制备中间体5所描述的方案制备中间体9,由600mg中间体8和0.76g 1-(4-溴-3-甲氧基苯基)胍起始,以得到550mg(53%)中间体9。

[0336] LCMS(IE,m/z):(M+1)431.27

[0337] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.70(1H,s,NH),8.42(1H,s,$CH_{芳香}$),7.89-7.92(1H,d,$CH_{芳香}$),7.66(1H,s,$CH_{芳香}$),7.45-7.52(2H,m,$CH_{芳香}$),7.26-7.29(1H,d,$CH_{芳香}$),3.93

(3H,m,CH_3),3.94(3H,m,CH_3),2.79-2.85(4H,m,CH_2)。

[0338] 中间体10:

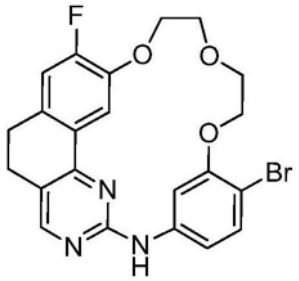
[0339] 

[0340] 根据用于制备中间体7所描述的方案制备中间体10,由550mg中间体9起始,以得到600mg(97%)中间体10。

[0341] LCMS(IE,m/z):(M+1)403.21

[0342] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.64(1H,s,NH),8.23(1H,s,$CH_{芳香}$),7.81-7.84(1H,d,$CH_{芳香}$),7.42-7.43(1H,d,$CH_{芳香}$),7.33-7.41(2H,m,$CH_{芳香}$),7.15-7.18(1H,d,$CH_{芳香}$),2.76-2.79(4H,m,CH_2)。

[0343] 中间体11:

[0344] 

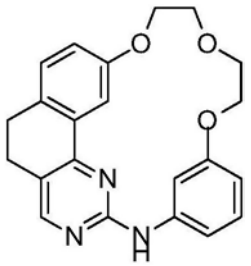
[0345] 根据用于制备化合物2所描述的方案制备中间体11,由600mg中间体10起始,以得到527mg中间体11,产率90%。

[0346] LCMS(IE,m/z):(M+1)473.30

[0347] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.81(1H,s,NH),8.67(1H,s,$CH_{芳香}$),8.42(1H,s,$CH_{芳香}$),8.14-8.17(1H,d,$CH_{芳香}$),7.41-7.43(1H,d,$CH_{芳香}$),7.26-7.29(1H,d,$CH_{芳香}$),6.83-6.85(1H,d,$CH_{芳香}$),4.26-4.30(4H,m,CH_2),3.79-3.82(4H,m,CH_2),2.78-2.82(4H,m,CH_2)。

[0348] 1.2.根据本发明的化合物的合成

[0349] 化合物1:

[0350] 

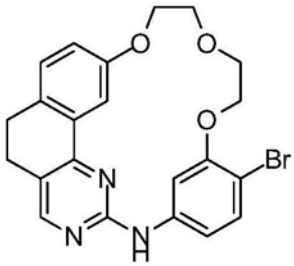
[0351] 向0.93g(2.11mmol)2-((3-羟基苯基)氨基)-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-9-醇在100mL N,N-二甲基甲酰胺中的搅拌的溶液中加入135mg(0.9mmol)碳酸钾,然后加入在10mL N,N-二甲基甲酰胺中的0.099g(0.426mmol)1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷,持续一小时。将反应混合物在75℃搅拌20小时。在恢复至室温后,蒸发溶剂,加入水,并将形成的固体过滤并

真空干燥，以得到0.01g(6％)作为米色粉末的化合物1。

[0352] LCMS(IE,m/z)：(M+1)376.42

[0353] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.67(1H,s,NH),8.71(1H,s,$CH_{芳香}$),8.42(1H,s,$CH_{芳香}$),8.07(1H,s,$CH_{芳香}$),7.24-7.26(1H,d,$CH_{芳香}$),7.16(1H,t,$CH_{芳香}$),7.02(1H,d,$CH_{芳香}$),6.80-6.82(1H,d,$CH_{芳香}$),6.52(1H,d,$CH_{芳香}$),4.28(2H,m,CH_2),4.09(2H,m,CH_2),3.87-3.92(4H,m,CH_2),2.67-2.85(4H,m,CH_2)。

[0354] 化合物2：

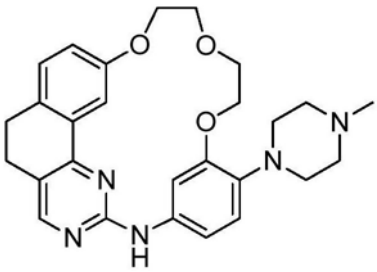
[0355] 

[0356] 向2.615g(27.2mmol)2-((4-溴-3-羟基苯基)氨基)-5,6-二氢苯并[h]喹唑啉-9-醇在362mL N,N-二甲基甲酰胺中的搅拌的溶液中加入4.7g(136mmol)碳酸钾，然后加入在123mL N,N-二甲基甲酰胺中的6.31g(27.2mmol)1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷，持续一小时。将反应混合物在80℃搅拌20小时。在恢复至室温后，蒸发溶剂，加入水，并将形成的固体过滤并真空干燥，以得到12.2g(80％)作为米色粉末的化合物2。

[0357] LCMS(IE,m/z)：(M+1)455.31

[0358] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.81(1H,s,NH),8.71-8.72(1H,s,$CH_{芳香}$),8.44(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.40-7.43(1H,d,$CH_{芳香}$),7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.88-6.83(1H,dd,$CH_{芳香}$),4.24-4.27(4H,m,CH_2),3.75-3.82(4H,m,CH_2),2.78-2.85(4H,m,CH_2)。

[0359] 化合物3：

[0360] 

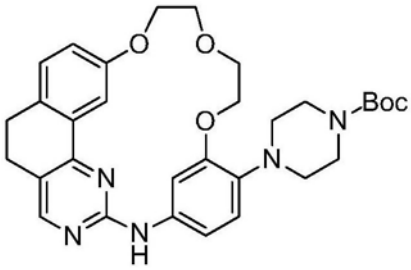
[0361] 在50mL圆底烧瓶中，在氩气中，将14mg(0.029mmol)2-(二环己基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基联苯、53mg(0.058mmol)$(dppf)_2PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2$、328mg(0.722mmol)化合物2和1.01g(10.11mmol)1-甲基哌嗪混合。在室温加入4mL四氢呋喃和5.78mL(5.78mmol)双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(LiHMDS)。将反应混合物加热至80℃持续1h 45min。在恢复至室温后，通过在0℃缓慢加入水将反应水解，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到35.4mg(10％)作为黄色固体的化合物3。

[0362] LCMS(IE,m/z)：(M+1)474.56

[0363] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.46(1H,s,NH),8.51-8.52(1H,d,$CH_{芳香}$),8.38

(1H,s,$CH_{芳香}$),8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.07(1H,d,$CH_{芳香}$),6.79-6.85(2H,m,$CH_{芳香}$),4.23-4.25(4H,m,CH_2),3.75-3.77(4H,m,CH_2),2.94(4H,m,CH_2),2.76-2.86(4H,m,CH_2),2.45(4H,m,CH_2),2.21(3H,s,CH_3)。

[0364] 化合物4：

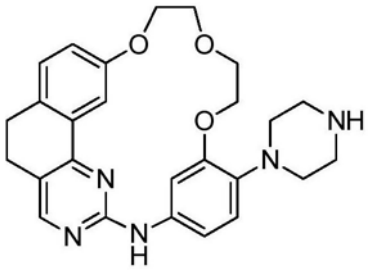
[0365] 

[0366] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物4，由0.7g化合物2和2.29g胺哌嗪-1-羧酸叔丁酯起始，以得到380mg(44％)化合物4。

[0367] LCMS(IE,m/z)：(M+1)560.65

[0368] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.48(1H,s,NH),8.54-8.55(1H,d,$CH_{芳香}$),8.39(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$),7.06-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.86-6.87(1H,m,$CH_{芳香}$),6.79-6.82(1H,dd,$CH_{芳香}$),4.23-4.25(4H,m,CH_2),3.75-3.81(4H,m,CH_2),2.46(4H,m,CH_2),2.77-2.89(8H,m,CH_2),1.4(9H,s,CH_3)。

[0369] 化合物5：

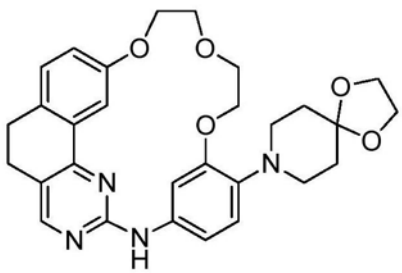
[0370] 

[0371] 向380mg(0.679mmol)化合物4中滴加5mL盐酸的异丙醇溶液(5N)。将溶液在45℃搅拌2h 50min。将形成的固体过滤，然后用20mL水洗涤两次。将形成的固体置于碱性介质中，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，以得到168mg(54％)作为黄色固体的化合物5。

[0372] LCMS(IE,m/z)：(M+1)460.54

[0373] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.45(1H,s,NH),8.51-8.52(1H,d,$CH_{芳香}$),8.38(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.81-6.84(2H,m,$CH_{芳香}$),4.24(4H,m,CH_2),3.74-3.78(4H,m,CH_2),3.76-3.84(12H,m,CH_2)。

[0374] 化合物6：

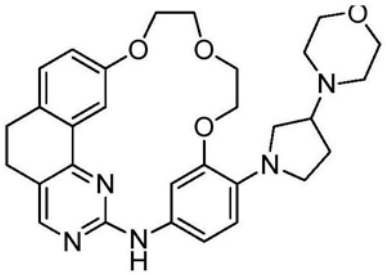
[0375] 

[0376] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物6，由1g化合物2和1.26g胺1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷起始，以得到246mg(22％)化合物6。

[0377] LCMS(IE,m/z)：(M+1)517.58

[0378] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.46(1H,s,NH)，8.51-8.52(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.38(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.80-6.88(1H,m,$CH_{芳香}$)，6.78-6.80(1H,m,$CH_{芳香}$)，4.22-4.26(4H,m,CH_2)，3.90(4H,s,CH_2)，2.74-3.79(4H,m,CH_2)，2.97-3.01(4H,m,CH_2)，2.75-2.85(4H,m,CH_2)，1.73-1.77(4H,m,CH_2)。

[0379] 化合物7：

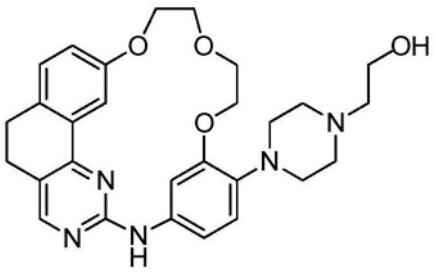
[0380] 

[0381] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物7，由200mg化合物2和275mg胺4-(吡咯烷-3-基)吗啉起始，以得到10mg(4％)化合物7。

[0382] LCMS(IE,m/z)：(M+1)530.63

[0383] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.45(1H,s,NH)，8.51(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.38(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.79-6.85(2H,m,$CH_{芳香}$)，4.22-4.25(4H,m,CH_2)，3.78-3.79(4H,m,CH_2)，3.50-3.54(2H,m,CH_2)，2.94(4H,m,CH_2)，2.74-3.86(4H,m,CH_2)，2.43-2.58(4H,m,CH_2)，2.75-2.85(5H,m,CH_2和CH)。

[0384] 化合物8：

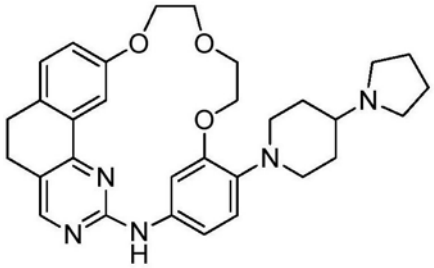
[0385] 

[0386] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物8，由200mg化合物2和229mg胺2-(哌嗪-1-基)乙醇起始，以得到27mg(11％)化合物8。

[0387] LCMS(IE,m/z)：(M+1)504.59

[0388] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.35(1H,s,NH)，8.45-8.47(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.38(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.04-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.75-6.77(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.65-6.67(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.02-4.25(4H,m,CH_2)，3.74-3.79(4H,m,CH_2)，3.58-3.61(4H,m,CH_2)，3.10-3.25(3H,m,CH_2)，2.73-2.86(6H,m,CH_2)，2.52(4H,m,CH_2)。

[0389] 化合物9：

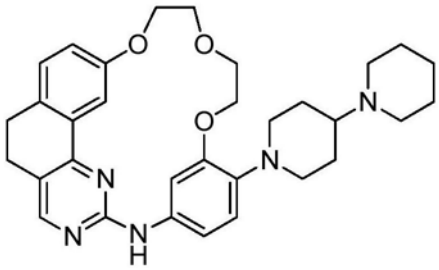
[0390] 

[0391] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物9，由200mg化合物2和272mg胺4-(吡咯烷-1-基)哌啶起始，以得到7.3mg(3％)化合物9。

[0392] LCMS(IE,m/z)：(M+1)528.66

[0393] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.44(1H,s,NH)，8.52-8.51(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.37(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.80-6.86(2H,m,$CH_{芳香}$)，4.22-4.25(4H,m,CH_2)，3.76-3.77(4H,m,CH_2)，2.74-2.86(4H,m,CH_2)，2.46-2.56(7H,m,CH_2)，2.02(1H,m,CH)，1.89-1.90(2H,m,CH_2)，1.47-1.57(2H,m,CH_2)，1.68(4H,m,CH_2)。

[0394] 化合物10：

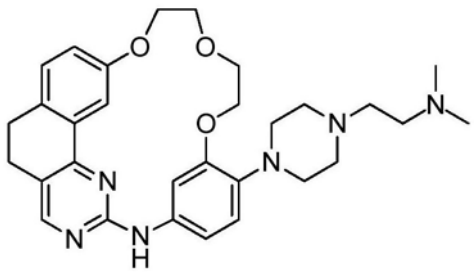
[0395] 

[0396] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物10，由200mg化合物2和296mg胺1,4'-联哌啶起始，以得到23mg(9％)化合物10。

[0397] LCMS(IE,m/z)：(M+1)542.68

[0398] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.44(1H,s,NH)，8.50-8.51(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.37(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.82-6.84(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.77-6.79(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.22-4.25(4H,m,CH_2)，3.75-3.79(4H,m,CH_2)，3.35-3.39(2H,m,CH_2)，2.75-2.86(4H,m,CH_2)，2.46-2.56(6H,m,CH_2)，2.27(1H,m,CH)，1.75-1.80(2H,m,CH_2)，1.35-1.62(8H,m,CH_2)。

[0399] 化合物11：

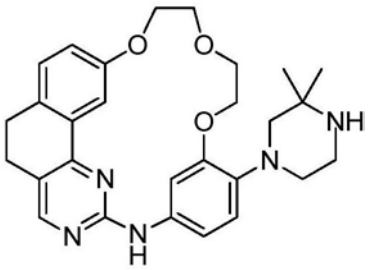
[0400] 

[0401] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物11，由200mg化合物2和277mg N,N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙胺起始，以得到43mg(19％)化合物11。

[0402] LCMS(IE,m/z)：(M+1)531.66

[0403] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.44(1H,s,NH),8.50-8.51(1H,d,$CH_{芳香}$),8.37(1H,s,$CH_{芳香}$),8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.82-6.84(1H,d,$CH_{芳香}$),6.77-6.79(1H,dd,$CH_{芳香}$),4.22-4.25(4H,m,CH_2),3.75-3.79(4H,m,CH_2),2.93(4H,m,CH_2),2.75-2.86(4H,m,CH_2),2.31-2.47(8H,m,CH),2.14(6H,m,CH_3)。

[0404] 化合物12:

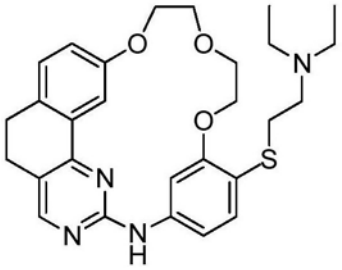
[0405] 

[0406] 向100mg(0.17mmol)化合物36中滴加5mL盐酸(5N)的异丙醇溶液。将溶液在45℃搅拌2小时。将形成的固体过滤,然后用20mL水洗涤两次。将形成的固体置于碱性介质中,并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:94:4:2),以得到26mg(31%)作为黄色固体的化合物12。

[0407] LCMS(IE,m/z):(M+1)488.59

[0408] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.45(1H,s,NH),8.52(1H,s,$CH_{芳香}$),8.38(1H,d,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.80(2H,s,$CH_{芳香}$),4.22-4.25(4H,m,CH_2),3.75-3.79(4H,m,CH_2),2.85-2.87(4H,m,CH_2),2.76-2.78(4H,m,CH_2),2.60(2H,m,CH),1.12(6H,s,CH_3)。

[0409] 化合物13:

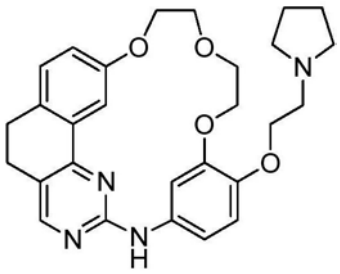
[0410] 

[0411] 在微波反应器中,将200mg(0.44mmol)化合物2、84mg(0.44mmol)碘化亚铜和112mg(0.660mmol)(二乙基氨基)乙硫醇,HCl混合。将反应混合物加热至200℃持续45分钟。在恢复至室温后,加入水,并将形成的固体过滤,并通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:94:4:2),以得到72mg(29%)作为黄色固体的化合物13。

[0412] LCMS(IE,m/z):(M+1)507.66

[0413] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.70(1H,s,NH),8.60-8.61(1H,d,$CH_{芳香}$),8.43(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$),7.20-7.22(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.06(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.82-6.85(1H,dd,$CH_{芳香}$),4.23-4.26(4H,m,CH_2),3.74-3.83(4H,m,CH_2),2.75-2.88(6H,m,CH_2),2.45-2.60(6H,m,CH_2),0.81-0.93(6H,t,CH_3)。

[0414] 化合物14:

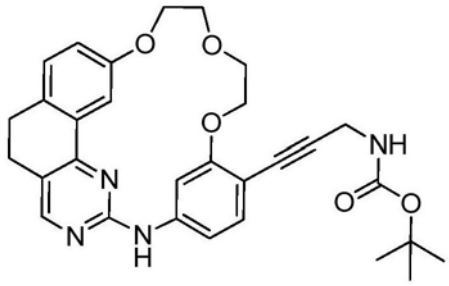
[0415] 

[0416] 在微波反应器中，将200mg(0.44mmol)化合物2、84mg(0.44mmol)碘化亚铜和0.515mL(羟基乙基)吡咯烷(4.44mmol)混合。将反应混合物加热至200℃持续45分钟。在恢复至室温后，加入水，并将形成的固体过滤，并通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到16.6mg(7.5％)作为黄色固体的化合物14。

[0417] LCMS(IE,m/z)：(M+1)489.58

[0418] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.47(1H,s,NH)，8.54(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.38(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.02(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.04-7.06(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.93-6.95(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.80-6.82(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.20-4.26(4H,m,CH_2)，3.73-3.78(4H,m,CH_2)，2.74-2.86(6H,m,CH_2)，2.45-2.58(6H,m,CH_2)，1.69(4H,m,CH_3)。

[0419] 化合物15：

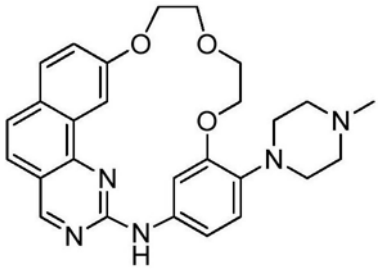
[0420] 

[0421] 在50mL小瓶中，在室温，将2.5mg(5.50mmol)化合物2、0.603g(1.266mmol)2-(二环己基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基联苯、106mg(0.275mmol)双(苄腈)氯化钯(II)、1.53g(9.90mmol)丙-2-炔-1-基-氨基甲酸叔丁酯和5.38g(16.51mmol)碳酸铯在23mL N,N-二甲基甲酰胺中混合。将2.19g(6.6mmol)四丁基溴化铵加入至反应混合物中。将反应混合物加热至80℃持续15小时。在恢复至室温后，通过缓慢加入水将反应水解，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/环己烷：60:40)，以得到1.3g(45％)作为黄色固体的化合物15。

[0422] LCMS(IE,m/z)：(M+1)529.59

[0423] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.86(1H,s,NH)，8.62-8.63(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.45(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03-8.04(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.32(1H,t,$CH_{芳香}$)，7.27-7.29(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.20-7.22(1H,dd,$CH_{芳香}$)，7.06-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.82-6.84(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.24-4.26(4H,m,CH_2)，3.96-3.98(2H,m,CH_2)，3.76-3.82(4H,m,CH_2)，2.77-2.88(4H,m,CH_2)，1.41(9H,m,CH_3)。

[0424] 化合物16：

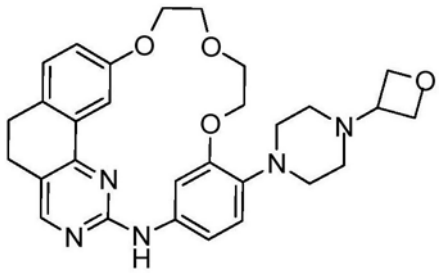
[0425] 

[0426] 在50mL圆底烧瓶中，在15mL氯仿中连续引入150mg(0.32mmol)化合物3和57mg(0.25mmol)2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌。将反应混合物回流过夜，蒸发溶剂，并将粗反应产物通过制备型HPLC纯化，以得到1.3mg(0.7%)作为黄色固体的化合物16。

[0427] LCMS(IE,m/z):(M+1)472.55

[0428] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.90(1H,s,NH),9.25(1H,s,$CH_{芳香}$),8.72(1H,s,$CH_{芳香}$),8.69(1H,s,$CH_{芳香}$),7.90-7.95(1H,d,$CH_{芳香}$),7.65-7.70(2H,m,$CH_{芳香}$),7.40-7.45(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.90-6.95(2H,m,$CH_{芳香}$),4.40-4.45(2H,t,CH_2),4.30(2H,t,CH_2),3.90(2H,t,CH_2),3.80(2H,t,CH_2),2.94(4H,m,CH_2),2.76-2.86(4H,m,CH_2),2.21(3H,s,CH_3)。

[0429] 化合物17：

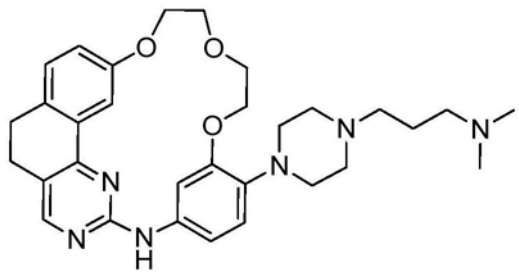
[0430] 

[0431] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物17，由200mg化合物2和250mg 1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪起始，以得到58mg(25%)化合物17。

[0432] LCMS(IE,m/z):(M+1)516.60

[0433] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.47(1H,s,NH),8.51-8.52(1H,s,$CH_{芳香}$),8.38(1H,s,$CH_{芳香}$),8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$),7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.80-6.86(2H,m,$CH_{芳香}$),4.54-4.57(2H,m,CH_2),4.45-4.47(2H,m,CH_2),4.22-4.24(4H,m,CH_2),3.73-3.78(4H,m,CH_2),3.43-3.48(1H,m,CH),2.97(4H,m,CH_2),2.82-2.86(2H,m,CH_2),2.75-2.79(2H,m,CH_2),2.40(4H,m,CH_2)。

[0434] 化合物18：

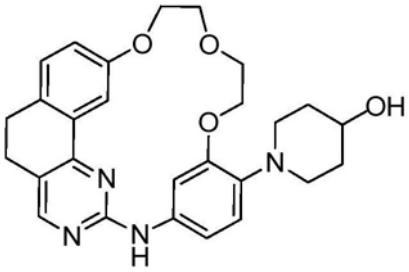
[0435] 

[0436] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物18，由200mg化合物2和302mg N,N-二甲基-3-(哌嗪-1-基)丙-1-胺起始，以得到32mg(13%)化合物18。

[0437] LCMS(IE,m/z):(M+1)545.69

[0438] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.46(1H,s,NH),8.51-8.52(1H,s,$CH_{芳香}$),8.38(1H,s,$CH_{芳香}$),8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.79-6.85(2H,m,$CH_{芳香}$),4.22-4.26(4H,m,CH_2),3.74-3.79(4H,m,CH_2),2.97(4H,m,CH_2),2.82-2.87(2H,m,CH_2),2.75-2.79(2H,m,CH_2),2.40(4H,m,CH_2),2.30-2.33(2H,m,CH_2),2.19-2.23(2H,m,CH_2),2.11(6H,m,CH_3),1.52-1.60(2H,m,CH_2)。

[0439] 化合物19:

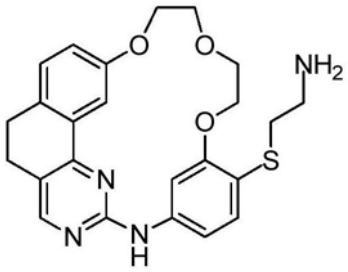
[0440] 

[0441] 在0℃,向在1mL甲醇和1mL THF中的100mg(0.212mmol)化合物32中加入24mg(0.63mmol)$NaBH_4$。将反应混合物在25℃搅拌15小时。通过缓慢加入1N HCl溶液将反应水解,并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:90:8:2),以得到46mg(42%)作为黄色固体的化合物19。

[0442] LCMS(IE,m/z):(M+1)475.55

[0443] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.45(1H,s,NH),8.50-8.51(1H,d,$CH_{芳香}$),8.37(1H,s,$CH_{芳香}$),8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.78-6.86(2H,m,$CH_{芳香}$),4.61-4.62(1H,d,OH),4.24(4H,m,CH_2),3.75-3.79(4H,m,CH_2),3.55(1H,m,CH),3.18-3.21(2H,m,CH_2),2.76-2.84(4H,m,CH_2),2.59-2.64(2H,m,CH_2),1.81-1.85(2H,m,CH_2),1.49-1.57(2H,m,CH_2)。

[0444] 化合物20:

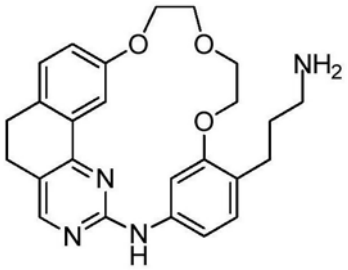
[0445] 

[0446] 在微波反应器中,将200mg(0.44mmol)化合物2、126mg(0.66mmol)碘化亚铜、287mg(0.88mmol)碳酸铯和156mg(0.880mmol)(2-巯基乙基)氨基甲酸叔丁酯混合。将反应混合物加热至200℃持续45分钟。在恢复至室温后,加入水,并将形成的固体过滤,然后通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:94:4:2),以得到17mg(7%)作为黄色固体的化合物20。

[0447] LCMS(IE,m/z):(M+1)451.55

[0448] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.71(1H,s,NH),8.60-8.61(1H,d,$CH_{芳香}$),8.43(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.22-7.28(2H,m,$CH_{芳香}$),7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.83-6.86(1H,dd,$CH_{芳香}$),4.23-4.26(4H,m,CH_2),3.80-3.83(4H,m,CH_2),3.74-3.77(2H,m,CH_2),2.76-2.84(6H,m,CH_2),2.66-2.67(2H,m,CH_2)。

[0449] 化合物21：

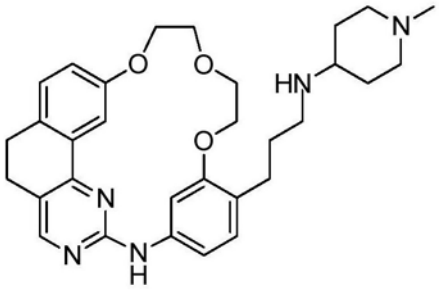
[0450] 

[0451] 在圆底烧瓶中并在氩气中，引入在50mL THF/MeOH(1:1)的混合物中的0.3g(0.568mmol)化合物33。在氩气和真空下将混合物脱气。加入6.04mg(0.057mmol)Pd-C。在氩气和真空下将混合物脱气，然后放置于氢气的圆底烧瓶中。将反应混合物在25℃搅拌过夜，然后在二氧化硅上过滤，并用乙酸乙酯冲洗，然后浓缩。将残余物溶解于10mL盐酸异丙醇溶液(5N)中。将溶液在45℃搅拌1小时。蒸发溶剂，并通过缓慢加入1N NaOH溶液将反应水解，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：90:8:2)，以得到11.5mg(7％)作为黄色固体的化合物21。

[0452] LCMS(IE,m/z)：(M+1)433.51

[0453] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.53(1H,s,NH)，8.50(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.40(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.28(1H,m,$CH_{芳香}$)，7.00-7.07(2H,m,$CH_{芳香}$)，6.74-6.79(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.18-4.24(4H,m,CH_2)，3.73-3.84(4H,m,CH_2)，2.75-2.85(4H,m,CH_2)，1.59-1.66(2H,m,CH_2)，2.51-2.59(4H,m,CH_2)。

[0454] 化合物22：

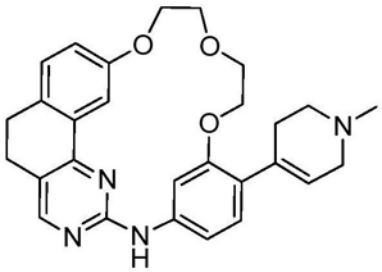
[0455] 

[0456] 向100mg(0.23mmol)化合物21的7mL 1,2-二氯乙烷中溶液中加入28μL(0.23mmol)1-甲基-4-哌啶酮，然后加入13μL(0.23mmol)乙酸。向反应混合物中分小批加入186mg(0.87mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。将反应混合物在室温搅拌16小时。然后浓缩溶剂，将反应混合物用乙酸乙酯萃取，并使用饱和氢氧化钠溶液洗涤。将有机相合并，经硫酸镁干燥，然后浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：二氯甲烷/甲醇/氨:95:4:1)，以得到14mg(11％)作为黄色固体的化合物22。

[0457] LCMS(IE,m/z)：(M+1)560.67

[0458] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.52(1H,s,NH)，8.50(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.40(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.28(1H,m,$CH_{芳香}$)，7.04-7.07(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.99-7.01(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.74-6.76(1H,d,$CH_{芳香}$)，4.18-4.23(4H,m,CH_2)，3.75-3.83(4H,m,CH_2)，2.75-2.84(4H,m,CH_2)，2.65-2.67(2H,m,CH_2)，2.45-2.57(6H,m,CH_2)，2.32(1H,m,CH)，2.10(3H,m,CH_3)，1.81-1.86(2H,m,CH_2)，1.70-1.75(2H,m,CH_2)，1.60-1.64(2H,m,CH_2)，1.15-1.28(1H,m,CH_2)。

[0459] 化合物23：

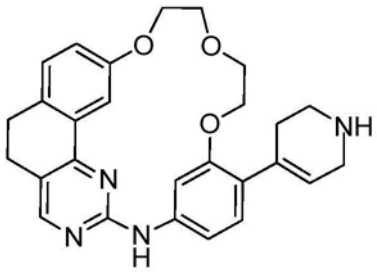
[0460] 

[0461] 在50mL圆底烧瓶中，将50mg(0.09mmol)化合物34和2mL四氢呋喃混合，然后在0℃加入0.5mL(0.5mmol)氢化铝锂(LAH)。将反应混合物加热至85℃持续5小时。在恢复至室温后，通过加入十水硫酸钠，然后加入乙酸乙酯将反应水解。然后是在二氧化硅上过滤的步骤，接着是用乙酸乙酯萃取的步骤。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到15mg(35％)作为黄色固体的化合物23。

[0462] LCMS(IE,m/z)：(M+1)471.56

[0463] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.65(1H,s,NH)，8.56-8.57(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.42(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03-8.04(1H,s,$CH_{芳香}$)，7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$)，7.01-7.04(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.79-6.82(1H,dd,$CH_{芳香}$)，5.75(1H,m,CH)，4.14-4.25(4H,m,CH_2)，3.74-3.79(4H,m,CH_2)，2.76-2.86(4H,m,CH_2)，2.99(2H,m,CH_2)，2.45-2.53(4H,m,CH_2)，2.27(3H,s,CH_3)。

[0464] 化合物24：

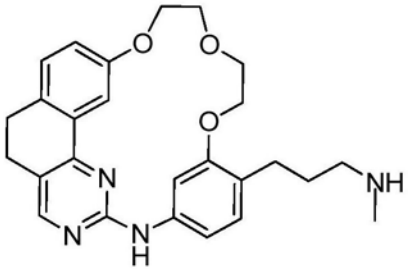
[0465] 

[0466] 向50mg(0.09mmol)化合物34中滴加1mL盐酸(5N)的异丙醇溶液。将溶液在45℃搅拌2h 50min。将形成的固体过滤，然后用20mL水洗涤两次。将形成的固体置于碱性介质中，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到25mg(51％)作为黄色固体的化合物24。

[0467] LCMS(IE,m/z)：(M+1)457.54

[0468] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.56(1H,s,NH)，8.57(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.42(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03-8.04(1H,s,$CH_{芳香}$)，7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$)，7.01-7.04(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.80-6.82(1H,dd,$CH_{芳香}$)，5.78(1H,m,CH)，4.15-4.24(4H,m,CH_2)，3.75-3.80(4H,m,CH_2)，2.77-2.85(4H,m,CH_2)，2.99(2H,m,CH_2)，2.45-2.53(4H,m,CH_2)。

[0469] 化合物25：

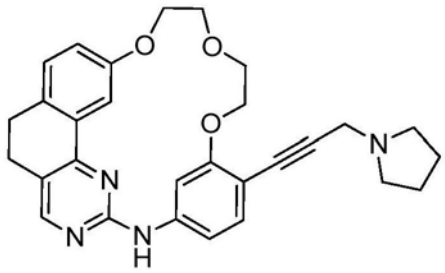
[0470] 

[0471] 在50mL圆底烧瓶中，将100mg(0.09mmol)Boc-保护形式的化合物21和4mL四氢呋喃混合，然后在0℃加入0.93mL(0.93mmol)LAH。将反应混合物加热至85℃持续5小时。在恢复至室温后，通过加入十水硫酸钠，然后加入乙酸乙酯将反应水解。然后是过滤步骤和用乙酸乙酯萃取的步骤。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到10mg(12％)作为黄色固体的化合物25。

[0472] LCMS(IE,m/z)：(M+1)447.54

[0473] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.52(1H,s,NH)，8.50-8.51(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.40(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03-8.04(1H,s,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.04-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.99-7.01(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.74-6.76(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.18-4.24(4H,m,CH_2)，3.75-3.83(4H,m,CH_2)，2.76-2.84(4H,m,CH_2)，2.43-2.55(5H,m,CH_2)，2.26(3H,m,CH_3)。

[0474] 化合物26：

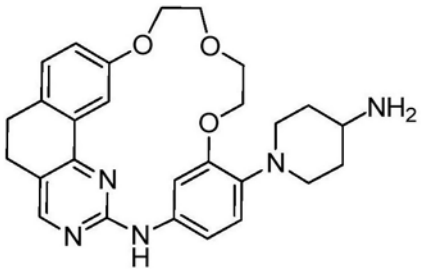
[0475] 

[0476] 在10mL小瓶中，在室温，将1g(2.201mmol)化合物2、0.24g(0.50mmol)2-(二环己基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基联苯、42mg(0.11mmol)苄腈氯化钯(II)、0.72g(3.96mmol)1-(丙-2-炔-1-基)吡咯烷和2.15g(6.60mmol)碳酸铯在9mL二甲基甲酰胺中混合。将0.85g(2.64mmol)四丁基溴化铵加入至反应混合物中。将反应混合物加热至80℃持续5小时。在恢复至室温后，通过缓慢加入水将反应水解，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到233mg(21％)作为黄色固体的化合物26。

[0477] LCMS(IE,m/z)：(M+1)483.57

[0478] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.85(1H,s,NH)，8.64(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.45(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03(1H,s,$CH_{芳香}$)，7.27-7.29(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.21-7.23(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.07-7.08(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.81-6.83(1H,d,$CH_{芳香}$)，4.24-4.27(4H,m,CH_2)，3.76-3.79(4H,m,CH_2)，3.59(2H,m,CH_2)，2.80-2.83(4H,m,CH_2)，2.50-2.58(4H,m,CH_2)，1.72(4H,m,CH_2)。

[0479] 化合物27：

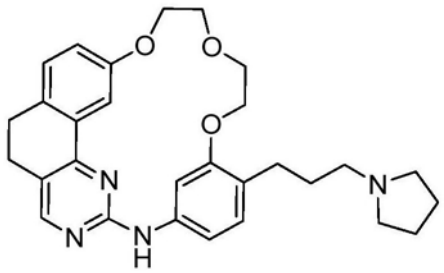
[0480] 

[0481] 向100mg(0.23mmol)化合物32的2.5mL甲醇溶液中加入0.7g 4A分子筛和100mg(2.30mmol)乙酸铵。将反应混合物在室温搅拌20分钟,然后加入116mg(1.84mmol)氰基硼氢化钠。将反应混合物在60℃搅拌16小时。然后浓缩溶剂,将反应混合物用乙酸乙酯萃取,并使用饱和氢氧化钠溶液洗涤。将有机相合并,经硫酸镁干燥,然后浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:95:4:1),以得到20mg(17%)作为黄色固体的化合物27。

[0482] LCMS(IE,m/z):(M+1)474.57

[0483] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.44(1H,s,NH),8.50(1H,s,$CH_{芳香}$),8.37(1H,s,$CH_{芳香}$),8.01-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.09(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.77-6.85(2H,m,$CH_{芳香}$),4.22-4.25(4H,m,CH_2),3.74-3.82(4H,m,CH_2),3.24-3.29(2H,m,NH_2),2.74-2.86(4H,m,CH_2),2.48-2.86(6H,m,CH_2),1.75-1.80(2H,m,CH_2),1.35-1.44(1H,m,CH)。

[0484] 化合物28:

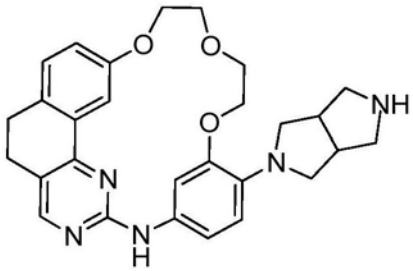
[0485] 

[0486] 在圆底烧瓶中并在氩气中,引入在50mL THF/MeOH(1:1)的混合物中的0.20g(0.42mmol)化合物26。在氩气和真空下将混合物脱气。加入4.56mg(0.043mmol)Pd-C。在氩气和真空下将混合物脱气,然后放置于氢气的圆底烧瓶中。将反应混合物在25℃搅拌过夜,然后在二氧化硅上过滤,并用乙酸乙酯冲洗,然后浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:90:8:2),以得到71mg(34%)作为黄色固体的化合物28。

[0487] LCMS(IE,m/z):(M+1)487.61

[0488] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.52(1H,s,NH),8.50(1H,s,$CH_{芳香}$),8.40(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.04-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.99-7.01(1H,m,$CH_{芳香}$),6.74-6.76(1H,d,$CH_{芳香}$),4.18-4.23(4H,m,CH_2),3.75-3.82(4H,m,CH_2),2.76-2.88(4H,m,CH_2),2.32-2.39(8H,m,CH_2),1.62-1.70(6H,m,CH_2)。

[0489] 化合物29:

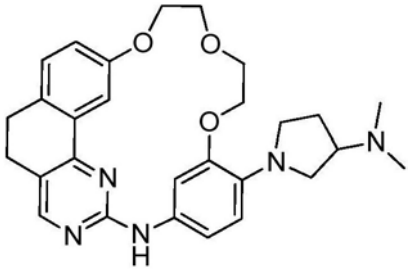
[0490] 

[0491] 向40mg(0.07mmol)化合物35中滴加1mL盐酸(5N)的异丙醇溶液。将溶液在45℃搅拌2h 50min。将形成的固体过滤,然后用20mL水洗涤两次。将形成的固体置于碱性介质中,并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:94:4:2),以得到11mg(33%)作为黄色固体的化合物29。

[0492] LCMS(IE,m/z):(M+1)486.58

[0493] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.40(1H,s,NH),8.50-8.51(1H,d,$CH_{芳香}$),8.36(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.07(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.70-6.79(2H,m,$CH_{芳香}$),4.14-4.25(4H,m,CH_2),3.74-3.80(4H,m,CH_2),3.09-3.13(2H,m,CH_2),2.91-2.97(4H,m,CH_2),2.73-2.84(4H,m,CH_2),2.66(2H,m,CH_2),2.50-2.55(2H,m,CH_2)。

[0494] 化合物30:

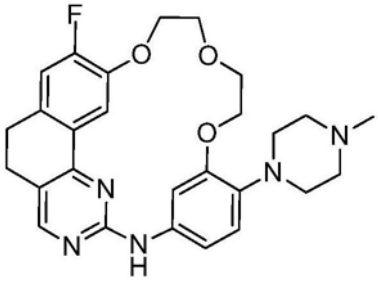
[0495] 

[0496] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物30,由100mg化合物2和352mg N,N-二甲基吡咯烷-3-胺起始,以得到2.4mg(2.4%)化合物30。

[0497] LCMS(IE,m/z):(M+1)488.59

[0498] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.35(1H,s,NH),8.47-8.48(1H,d,$CH_{芳香}$),8.35(1H,s,$CH_{芳香}$),8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$),7.24-7.25(1H,d,$CH_{芳香}$),7.04-7.06(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.75-6.77(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.64-6.66(1H,d,$CH_{芳香}$),4.05-4.27(4H,m,CH_2),3.73-3.79(4H,m,CH_2),3.10-3.23(3H,m,CH和CH_2),2.69-2.84(4H,m,CH_2),2.17(6H,m,CH_3),1.99-2.05(2H,m,CH_2),1.66-1.73(2H,m,CH_2)。

[0499] 化合物31:

[0500] 

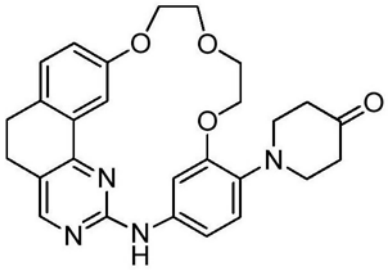
[0501] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物31,由300mg中间体11和127mg 1-

甲基哌嗪起始，以得到37mg(11％)化合物31。

[0502] LCMS(IE,m/z)：(M+1)492.56

[0503] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.47(1H,s,NH)，8.49-8.50(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.36(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.13-8.16(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.80-6.86(2H,m,$CH_{芳香}$)，4.23-4.29(4H,m,CH_2)，3.75(4H,m,CH_2)，2.94(4H,m,CH_2)，2.74-2.87(4H,m,CH_2)，2.45(4H,m,CH_2)，2.21(3H,s,CH_3)。

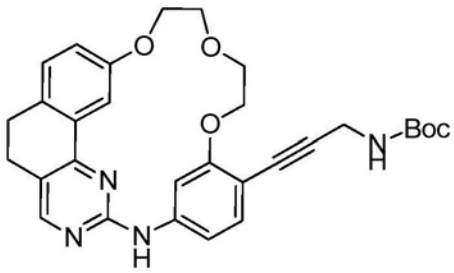
[0504] 化合物32：

[0505] 

[0506] 向246mg(0.476mmol)化合物6中滴加3.6mL盐酸的异丙醇溶液(5N)。将溶液在100℃搅拌12小时。将形成的固体置于碱性介质中，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，以得到209mg(93％)作为黄色固体的化合物32。

[0507] LCMS(IE,m/z)：(M+1)573.53

[0508] 化合物33：

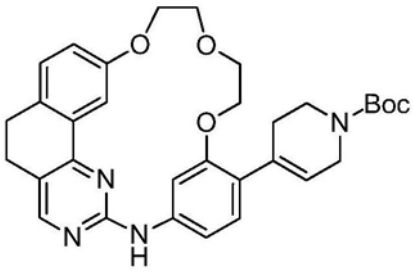
[0509] 

[0510] 在10mL小瓶中，在室温，将2.5g(5.5mmol)化合物2、0.60g(1.26mmol)2-(二环己基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基联苯、106mg(0.27mmol)苄腈氯化钯(II)、1.53g(9.90mmol)丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯和5.38g(16.5mmol)碳酸铯在24mL二甲基甲酰胺中混合。将2.12g(6.60mmol)四丁基溴化铵加入至反应混合物中。将反应混合物加热至80℃持续5小时。在恢复至室温后，通过缓慢加入水将反应水解，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到1.3g(45％)作为黄色固体的化合物33。

[0511] LCMS(IE,m/z)：(M+1)529.59

[0512] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.86(1H,s,NH)，8.62-8.63(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.45(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03-8.04(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25(1H,t,NH)，7.27-7.29(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.20-7.22(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.06-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.82-6.84(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.25-4.29(4H,m,CH_2)，3.96-3.98(2H,m,CH_2)，3.76-3.81(4H,m,CH_2)，2.79-2.86(4H,m,CH_2)，1.41(9H,s,CH_3)。

[0513] 化合物34：

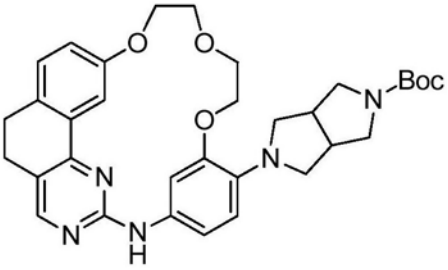
[0514] 

[0515] 在微波反应器中，将463mg(1.01mmol)化合物2、0.3g(0.970mmol)N-Boc-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯和0.056g(0.049mmol)四(三苯基膦)钯(0)在8mL四氢呋喃中混合。将反应混合物在室温搅拌10分钟，然后在室温加入溶解于1mL水中的0.25g(2.426mmol)碳酸钠。将反应混合物加热至150℃持续20分钟。在恢复至室温后，加入乙酸乙酯，并将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，经硫酸镁干燥并过滤。蒸发滤液，并将残余物使用Companion®通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液：二氯甲烷/甲醇/氨：95:4:1)，以得到87mg(12％)作为黄色固体的化合物34。

[0516] LCMS(IE,m/z)：(M+1)557.65

[0517] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.67(1H,s,NH)，8.57(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.42(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03-(1H,s,$CH_{芳香}$)，7.26-7.28(1H,m,$CH_{芳香}$)，7.03-7.06(1H,m,$CH_{芳香}$)，7.01-7.04(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.79-6.82(1H,dd,$CH_{芳香}$)，5.76(1H,m,CH)，4.16-4.24(4H,m,CH_2)，3.74-3.79(4H,m,CH_2)，2.76-2.88(4H,m,CH_2)，2.99(2H,m,CH_2)，2.45-2.53(4H,m,CH_2)，1.42(9H,s,CH_3)。

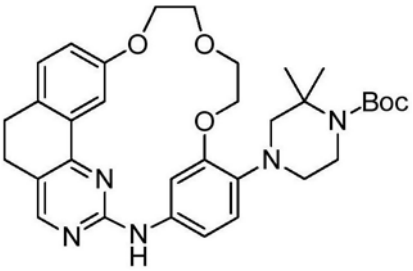
[0518] 化合物35：

[0519] 

[0520] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物35，由400mg化合物2和748mg六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯起始，以得到200mg(38％)化合物35。

[0521] LCMS(IE,m/z)：(M+1)586.69

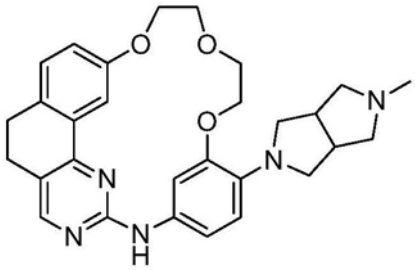
[0522] 化合物36：

[0523] 

[0524] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物36，由200mg化合物2和442mg 2,2-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯起始，以得到100mg(12％)化合物36。

[0525] LCMS(IE,m/z)：(M+1)586.69

[0526] 化合物37：

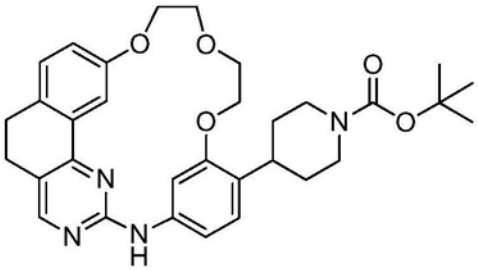
[0527] 

[0528] 在50mL圆底烧瓶中，将在2.47mL THF中的68mg(0.11mmol)化合物35和0.58mL 1M LAH的THF溶液(0.58mmol)在0℃混合。将反应混合物加热至85℃持续3小时。在恢复至室温后，通过加入十水硫酸钠，然后加入乙酸乙酯将反应水解。将混合物在二氧化硅上过滤，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到14mg(23％)作为黄色固体的化合物37。

[0529] LCMS(IE,m/z)：(M+1)：500.60

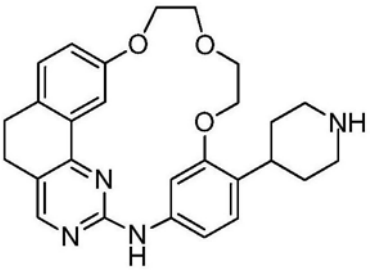
[0530] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.41(1H,s,NH)，8.51-8.52(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.37(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.76-6.79(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.70-6.72(1H,d,$CH_{芳香}$)，4.16-4.25(4H,m,CH_2)，3.74-3.80(4H,m,CH_2)，3.11-3.15(2H,m,CH_2)，2.91-2.95(2H,m,CH_2)，2.82-2.86(2H,m,CH_2)，2.71-2.78(4H,m,CH_2)，2.61-2.66(2H,m,CH_2)，2.24-2.26(2H,m,CH)，2.21(3H,m,CH_3)。

[0531] 化合物38：

[0532] 

[0533] 在圆底烧瓶中并在氩气中，引入在50mL 1,4-二氧六环/乙醇(345mL/25mL)的混合物中的0.49g(0.89mmol)化合物34。在氩气和真空下将混合物再次脱气。加入3.15g(2.96mmol)Pd-C。在氩气和真空中重复混合物的脱气，然后放置于氢气的圆底烧瓶中。将反应混合物在25℃搅拌过夜，在二氧化硅上过滤，用乙酸乙酯冲洗，然后浓缩，以得到300mg(60％)作为黄色油状物的化合物38。LCMS(IE,m/z)：(M+1)559.66

[0534] 化合物39：

[0535] 

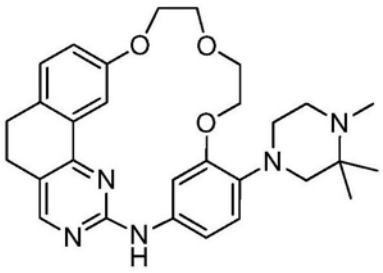
[0536] 向300mg(0.53mmol)化合物38中滴加1mL盐酸(5N)的异丙醇溶液。将溶液在45℃搅拌3小时。蒸发溶剂。将形成的固体置于碱性介质中，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠

干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到29mg(11％)作为黄色固体的化合物39。

[0537] LCMS(IE,m/z)：(M+1)459.55.

[0538] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)：9.56(1H,s,NH)，8.50(1H,d,$CH_{芳香}$)，8.40(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.03-8.04(1H,s,$CH_{芳香}$)，7.26-7.28(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.03-7.08(2H,m,$CH_{芳香}$)，6.79-6.82(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.15-4.24(4H,m,CH_2)，3.74-3.80(5H,m,CH_2和CH)，2.99-3.02(2H,m,CH_2)，2.77-2.89(4H,m,CH_2)，2.99(2H,m,CH_2)，1.50(4H,m,CH_2)。

[0539] 化合物40：

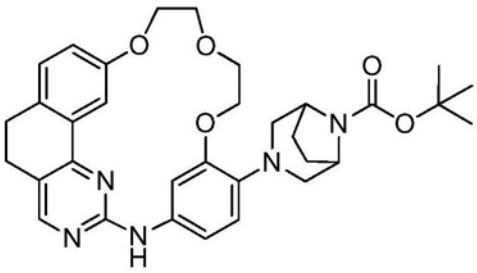
[0540] 

[0541] 在50mL圆底烧瓶中，将在3.62mL THF中的100mg(0.17mmol)化合物36和0.85mL 1M LAH的THF溶液(0.85mmol)在0℃混合。将反应混合物加热至85℃持续5小时。在恢复至室温后，通过加入十水硫酸钠，然后加入乙酸乙酯将反应水解。将混合物在二氧化硅上过滤，并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/甲醇/氨：94:4:2)，以得到8.10mg(10％)作为黄色固体的化合物40。

[0542] LCMS(IE,m/z)：(M+1)502.62

[0543] RMN 1H:dH ppm(400MHz,MeOH)：8.58(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.25(1H,s,$CH_{芳香}$)，8.14(1H,s,$CH_{芳香}$)，7.20-7.22(1H,d,$CH_{芳香}$)，7.03-7.04(1H,dd,$CH_{芳香}$)，6.87-6.89(1H,d,$CH_{芳香}$)，6.68-6.71(1H,dd,$CH_{芳香}$)，4.27-4.34(4H,m,CH_2)，3.81-3.88(4H,m,CH_2)，2.88(2H,s,CH_2)，2.27-2.87(8H,m,CH_2)，2.28(3H,s,CH_3)，1.17(6H,s,CH_3)。

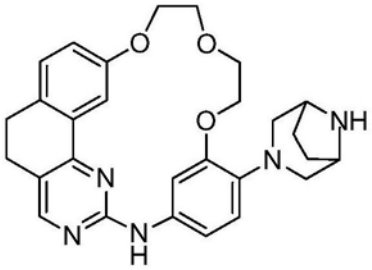
[0544] 化合物41：

[0545] 

[0546] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物41，由0.37g化合物2和0.34g胺(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯起始。

[0547] LCMS(IE,m/z)：(M+1)586.69

[0548] 化合物42：

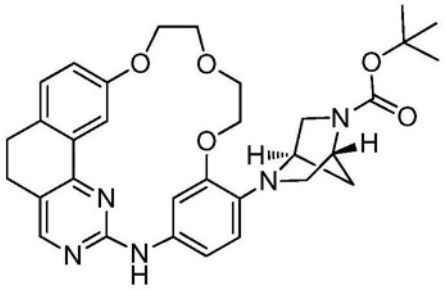
[0549] 

[0550] 向477mg(0.81mmol)化合物41中滴加15mL盐酸(5N)的异丙醇溶液。将溶液在45℃搅拌1h 30min。蒸发溶剂,并将形成的固体置于碱性介质中,然后用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:94:4:2),以得到98mg(25%)作为黄色固体的化合物42。

[0551] LCMS(IE,m/z):(M+1)486.57

[0552] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO):9.39(1H,s,NH),8.50(1H,d,$CH_{芳香}$),8.36(1H,s,$CH_{芳香}$),8.02-8.03(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.05-7.08(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.74(2H,m,$CH_{芳香}$),4.23-4.25(4H,m,CH_2),3.86(2H,m,CH_2),3.74-3.79(4H,m,CH_2),2.94-2.97(2H,m,CH_2),2.73-2.86(4H,m,CH_2),2.54-2.57(2H,m,CH_2和CH),1.79(4H,m,CH_2)。

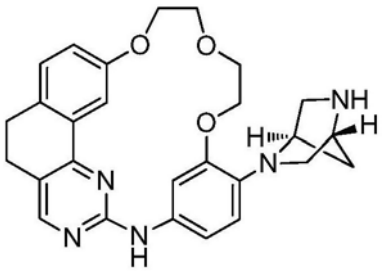
[0553] 化合物43:

[0554] 

[0555] 根据用于制备化合物3所描述的方案制备化合物43,由0.40g化合物2和0.34g胺(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯起始。由此获得的化合物43原样使用。

[0556] LCMS(IE,m/z):(M+1)572.66

[0557] 化合物44:

[0558] 

[0559] 向200mg(0.35mmol)化合物43中滴加5mL盐酸(5N)的异丙醇溶液。将溶液在45℃搅拌1h 15min。蒸发溶剂,并将形成的固体置于碱性介质中,并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将获得的残余物通过硅胶色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇/氨:94:4:2),以得到16mg(9%)作为黄色固体的化合物44。

[0560] LCMS(IE,m/z):(M+1)472.55

[0561] RMN 1H:dH ppm(400MHz,DMSO)9.31(1H,s,NH),8.44-8.45(1H,d,$CH_{芳香}$),8.34(1H,

s,$CH_{芳香}$),8.01-8.02(1H,d,$CH_{芳香}$),7.25-7.27(1H,d,$CH_{芳香}$),7.04-7.06(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.73-6.75(1H,dd,$CH_{芳香}$),6.56-6.58(1H,d,$CH_{芳香}$),4.01-4.26(4H,m,CH_2),3.99-3.01(1H,m,CH),3.74-3.79(4H,m,CH_2),3.60-3.63(1H,m,CH),3.49(1H,m,CH),2.99-3.02(1H,m,CH),2.80-2.85(4H,m,CH_2),2.72-2.77(2H,m,CH_2),1.54-1.74(2H,m,CH_2)。

[0562] 2.根据本发明的化合物的生物活性

[0563] 使用了以下缩写:

[0564] ATP:腺苷-5'-三磷酸

[0565] IMDM:Iscove改良的Dulbecco's培养基

[0566] PSFG:青霉素链霉素二性霉素B

[0567] RPMI:罗斯威尔公园纪念所培养基

[0568] SVF:胎牛血清

[0569] 根据本发明的化合物的体外抑制活性的测量:

[0570] FLT3(#PV3182)、JAK2(#PV4210)和JAK3(#PV3855)重组酶购自LifeTechnologies。FLT3-ITD(#0778-0000-1)和$FLT3^{D835Y}$(#14-610)蛋白分别购自Proquinase和Merck Millipore。所有测试均在384孔板中进行。这些结合测试的原理是基于来自Life Technologies的LanthaScreen®TR-FRET方法学。

[0571] FLT3测试。反应混合物(总体积15μL)含有以下化合物:15nM FLT3、FLT3-ITD或$FLT3^{D835Y}$、3nM激酶示踪剂236(Life Technologies,#PV5592),和6nM用于FLT3-ITD和$FLT3^{D835Y}$的偶联至铕螯合物的LanthaScreen®anti-GST抗体(Life Technologies,#PV5594),或6nM用于FLT3的偶联至铕螯合物的LanthaScreen®anti-His抗体(Life Technologies,#PV5596)。

[0572] JAK测试。反应混合物(总体积15μL)含有以下化合物:15nM JAK2或JAK3、150nM用于JAK2的激酶示踪剂236(Life Technologies,#PV5592)或3nM用于JAK3的激酶示踪剂236(Life Technologies,#PV5592),和6nM用于两种酶的偶联至铕螯合物的LanthaScreen®anti-GST抗体(Life Technologies,#PV5594)。

[0573] 在8个不同浓度下评价化合物,通过由起始的10mM在二甲基亚砜(DMSO)(Sigma,#D8418)中的储备溶液制作稀释液来制备所述不同浓度。测试中的最终DMSO浓度为1%。反应在25℃进行1小时,并根据供应商(Life Technologies)的建议在EnVision®酶标仪(Perkin Elmer)上测定。

[0574] 结果被表示(表1)为抑制50%的激酶活性的化合物的浓度值:IC_{50}(μM),其使用PRISM软件(GraphPad)生成。

[0575] 表1:根据本发明的化合物对FLT3、FLT3ID、FLT3D835Y、JAK2和JAK3酶的抑制(IC_{50}(μM))(ND=未测定)。

[0576]

化合物/酶	FLT3	FLT3-ITD	$FLT3^{D835Y}$	JAK2	JAK3
3	0.0025	0.00014	0.003	0.0175	0.054
5	0.0044	0.0013	0.00066	0.013	0.030
7	0.018	0.0064	0.0072	0.0400	0.120
10	0.006	0.0013	0.0011	0.0077	0.060

14	0.007	0.002	0.0032	0.034	0.070
19	0.0036	0.0024	0.0053	0.020	0.030
23	0.0045	0.0017	0.0045	0.130	0.110
29	0.00370	0.000790	0.00190	0.0115	0.0180
30	0.0032	0.001	0.0032	0.010	0.0180
40	0.0019	0.00051	0.0010	0.00725	0.0176
42	0.0032	0.0011	ND	0.00670	0.0130
44	0.0052	0.0015	ND	0.0335	0.035

[0577] 根据本发明的化合物对两种FLT3酶(野生形式或突变形式)和JAK2和3酶均具有强抑制活性。

[0578] 根据本发明的化合物的抗增殖活性的体外测量：

[0579] 细胞系。

[0580] 所使用的细胞系的特征如下(表2)：

[0581] 表2:所使用的细胞系的特征。

[0582]

细胞系	供方	肿瘤来源	表达的癌基因	基础培养基	接种(细胞密度/孔)
MV4-11	DSMZ	急性骨髓性白血病	FLT3-ITD	IMDM, 10% SVF, PSFG	$0.4 \cdot 10^5$ 细胞/孔 (100 μL)
MOLM-13	DSMZ	急性骨髓性白血病	FLT3-ITD	RPMI 1640, 15% SVF, PSFG	$0.3 \cdot 10^5$ 细胞/孔 (100 μL)

[0583] 抗增殖活性的测量。

[0584] 根据供方的建议,在上表2中指定的培养基中培养MV4-11和MOLM-13细胞系。测试在96孔板中进行。在J0,将细胞分成两部分。在J1,将它们接种,并用不同浓度的化合物处理,并在37℃和5％CO_2中孵育72h。以半对数方式进行来自DMSO(Sigma,#D8418)储备溶液的化合物的稀释,使培养基中的最终浓度为0.1％。在第4天,使用ATPLite®试剂盒(Perkin Elmer,#6016947),通过测定由活细胞释放的ATP评价细胞活力。使用曲线拟合软件计算EC_{50}值(获得50％最大作用所需的化合物的浓度)。结果以EC_{50}值的形式示于表3中。

[0585] 表3:根据本发明的化合物对MV411和MOLM13细胞系的细胞毒性(以M计)。

[0586]

化合物/细胞系	*FLT3-ITD*	
	MV411	**MOLM13**
3	2.80E-09	5.60E-09
5	7.20E-09	1.80E-09
7	4.00E-08	3.40E-08
10	6.50E-09	6.00E-09
14	9.20E-09	4.50E-09
19	1.20E-08	1.34E-08
23	2.00E-08	6.60E-09
29	7.60E-09	1.50E-08
30	1.20E-08	1.50E-08
40	2.10E-08	2.00E-08
42	3.00E-09	7.00E-09
44	1.00E-08	8.80E-09