



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103038235 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201180038047. 1

A61K 31/4985(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 05. 27

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

10164587. 7 2010. 06. 01 EP

CN 101370811 A, 2009. 02. 18, 权利要求 1-74.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 02. 01

JP 特开 2010-111624 A, 2010. 05. 20, 权利要求 1-16, 说明书摘要, 第 113 页化合物 183.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/058713 2011. 05. 27

WO 2010069684 PA, 2010. 06. 24, 全文.

CN 101589045 A, 2009. 11. 25, 参见全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/151259 EN 2011. 12. 08

WO 2011013729 A1, 2011. 02. 03, 参见全文.

WO 2008156614 A2, 2008. 12. 24, 权利要求

1-30, 说明书第 1 段.

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

Simon C. Goodacre, 等. Imidazo[1, 2-a]pyrazin-8-ones, imidazo[1, 2-d][1, 2, 4]triazin-8-ones and imidazo[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-8-ones as α_2/α_3 subtype selective GABAA agonists for the treatment of anxiety. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2005, 第 16 卷 (第 6 期), 第 1582 - 1585, 参见全文.

(72) 发明人 U·克拉尔 M·科皮茨

R·若泰拉特 D·科泽蒙德

R·博尔曼 B·巴德 P·利瑙

G·西莫伊斯特尔 W·斯科特

审查员 黄凯

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

公司 11285

代理人 王媛 钟守期

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

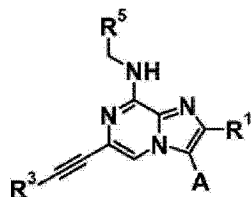
权利要求书7页 说明书84页

(54) 发明名称

取代的咪唑并吡嗪

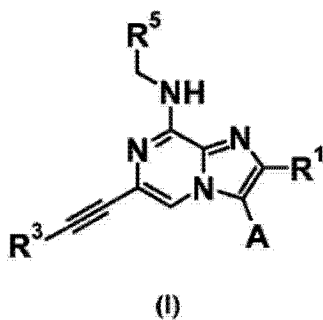
(57) 摘要

本发明涉及通式(I)的取代的咪唑并吡嗪化合物(其中A、R¹和R⁵如说明书和权利要求书中给出的定义)、制备所述化合物的方法、包含所述化合物的药物组合物和结合物、所述化合物用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途,以及在制备所述化合物中使用的中间体化合物。

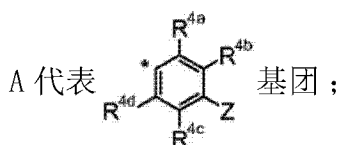


(I)

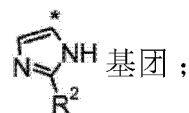
1. 通式 (I) 的化合物, 或其盐、或上述物质的混合物:



其中:



Z 代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 基团, 或



R^1 代表氢原子;

R^2 代表 C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团; 其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-;

R^3 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)-、苯基- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、苯基-或吡啶基-基团;

所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)-、苯基- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、苯基-或吡啶基-基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^7 基团取代;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} ;

其中两个代表氢原子, 而剩余的两个彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-基团;

R^5 代表 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团;

所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^8 基团取代;

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、苯基- C_1-C_6 -烷基-基团;

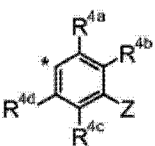
R^7 代表氢或卤素原子、或 $HO-$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、或 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 基团;

R^8 代表氢或卤素原子、或卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-或 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 基团;

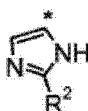
且

m 为 0、1、2、3 或 4 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物,或其盐,或上述物质的混合物,其中:

A 代表  基团;

Z 代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 基团,或

 基团;

R^1 代表氢原子;

R^2 代表 C_3-C_6 -环烷基-或 C_1-C_4 -烷基-基团;其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-;且其中所述 C_1-C_4 -烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤代-;

R^3 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至 6-元杂环烷基)、苯基- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、苯基-或吡啶基-基团;

所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至 6-元杂环烷基)、苯基- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、苯基-或吡啶基-基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^7 基团取代;

$(R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d})$ 代表 (H、H、H、H) 或 (H、甲基、H、H) 或 (H、H、甲基、H);

R^5 代表 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团;

所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^8 基团取代;

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、苯基- C_1-C_6 -烷基-基团;

R^7 代表氢或卤素原子、或 $HO-$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 或 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 基团;

R^8 代表氢或卤素原子、或卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-或 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 基团;

且

m 为 0、1、2、3 或 4 的整数。

3. 权利要求 1 的化合物,或其盐,或上述物质的混合物,其选自:

N-环丙基-4-{8-[(3-羟基丙基)氨基]-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-[6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]苯甲酰胺、

N-环丙基-4-[8-(异丁基氨基)-6-(苯基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]苯甲

酰胺、

N-环丙基-4-{6-[(2-氟苯基)乙炔基]-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{8-[(4-羟基丁基)氨基]-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{8-[(4-羟基丁基)氨基]-6-[(1-羟基环戊基)乙炔基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{8-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

4-{8-[(3-氨基丙基)氨基]-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基-3-甲氧基苯甲酰胺、

4-{6-(环己基乙炔基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(4-羟基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-[(1-羟基环戊基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(3-羟基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(4-羟基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

4-{6-(5-氰基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(3-羟基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

4-{6-[3-(苄基(甲基)氨基)丙-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺、

4-{6-(3-氨基丙-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(3-羟基己-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(5-苯基戊-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

6-{3-[4-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}己-5-炔酸、

N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(吡啶-2-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(4-苯基丁-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

4-{6-(5-环己基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-(4-甲基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-[(3-羟基苯基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

4-{6-[3-(氨基甲酰基氨基)丙-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(3-苯基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-[(4-氟苯基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-[(3S)-3-羟基辛-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

6-{3-[4-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}己-5-炔酸甲酯、

9-{3-[4-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}壬-8-炔酸、

N-环丙基-4-(6-{3-[(甲基氨基甲酰基)氨基]丙-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺、

N-环丙基-4-(6-{4-[甲基(甲基氨基甲酰基)氨基]丁-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-[6-(甲基氨基)-6-氧代己-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺、

N-环丙基-4-(6-{3-[甲基(甲基氨基甲酰基)氨基]丙-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺、

4-{6-[(4-氨基甲酰基苯基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺、

N-环丙基-4-(6-{4-[(甲基氨基甲酰基)氨基]丁-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺、

N-环丙基-4-{6-[5-(甲基氨基)-5-氧代戊-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]

咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } 苯甲酰胺,

N- 环丙基 -4- {8- [(2- 甲基丙基) 氨基] -6- [(4- 氨基磺酰基苯基) 乙炔基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } 苯甲酰胺、

4- {6- (环戊基乙炔基) -8- [(2- 甲基丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } -N- 环丙基苯甲酰胺、

N- 环丙基 -4- {6- 乙炔基 -8- [(2- 甲基丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } 苯甲酰胺、

N- 环丙基 -4- {6- (3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) -8- [(2- 甲基丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } -2- 甲基苯甲酰胺、

(2S) -3- ({3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -6- (3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -8- 基 } 氨基) 丙 -1, 2- 二醇、

3- {3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -8- [(4, 4, 4- 三氟丁基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- {3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -8- [(2- 甲基丙 -2- 烯 -1- 基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- {8- (烯丙基氨基) -3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- {3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -8- (异丁基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- {3- [3- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -8- (异丁基氨基) 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

4- ({3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -6- (3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -8- 基 } 氨基) 丁 -1- 醇、

3- {3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -8- [(3, 3, 3- 三氟丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- {8- ((环丁基甲基) 氨基) -3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- {3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -8- [(3- 羟基丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- {8- [(3- 氨基丙基) 氨基] -3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -6- 基 } 丙 -2- 炔 -1- 醇、

3- [4- (2- 环丙基 -1H- 咪唑 -5- 基) 苯基] -6- [3- (1, 1- 二氧化硫代吗啉 -4- 基) 丙 -1- 炔 -1- 基] -N- (3, 3, 3- 三氟丙基) 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -8- 胺、

N- 环丙基 -4- {6- [3- (1, 1- 二氧化硫代吗啉 -4- 基) 丙 -1- 炔 -1- 基] -8- [(3, 3, 3- 三氟丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } -2- 甲基苯甲酰胺)、

4- {6- 乙炔基 -8- [(3, 3, 3- 三氟丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } -N, 2- 二甲基苯甲酰胺、

N- 乙基 -4- {6- 乙炔基 -8- [(3, 3, 3- 三氟丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基 } -2- 甲基苯甲酰胺、

N-(2,2-二氟乙基)-4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺、

4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺、

N-(1-氰基环丙基)-4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺、

4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-(1-甲氧基环丙基)-2-甲基苯甲酰胺、

4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-[rel(1S,2S)-2-氟环丙基]-2-甲基苯甲酰胺、

4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N,2-二甲基苯甲酰胺、

N-乙基-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺、

N-(2,2-二氟乙基)-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺、

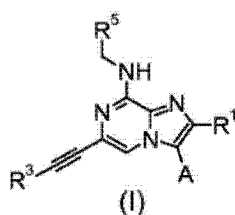
4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺、

N-(1-氰基环丙基)-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺、

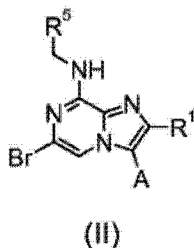
4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-(1-甲氧基环丙基)-2-甲基苯甲酰胺、

N-[rel(1S,2S)-2-氟环丙基]-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺。

4. 制备通式 (I) 的化合物的方法：

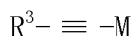


其中 A 、 R^1 、 R^3 和 R^5 如权利要求 1 至 3 中任一项对通式 (I) 的化合物的定义，在该方法中使通式 (II) 的中间体化合物：



其中 A 、 R^1 和 R^5 如权利要求 1 至 3 中任一项对通式 (I) 的化合物的定义，与通式 (IIa) 的炔烃反应，从而提供如权利要求 1 至 3 中任一项定义的通式 (I) 的化

合物：



(IIa)

其中 R^3 如权利要求 1 至 3 中任一项对通式 (I) 的化合物的定义, 且 $-M$ 代表氢或适于与通式 (II) 的化合物中带有 Br 的碳原子偶联的官能团。

5. 药物组合物, 包含权利要求 1 至 3 中任一项的通式 (I) 的化合物, 或其可药用盐、或上述物质的混合物, 以及可药用稀释剂或载体。

6. 药物结合物, 包含

— 一种或多种权利要求 1 至 3 任一项的通式 (I) 的化合物, 或其可药用盐、或上述物质的混合物；

以及

— 一种或多种选自以下的药物：紫杉烷, 包括多西他赛、紫杉醇和泰素；埃博霉素, 包括伊沙匹隆、帕土匹隆和沙戈匹隆；米托蒽醌；泼尼松龙；地塞米松；雌莫司汀；长春花碱；长春新碱；多柔比星；阿霉素；伊达比星；柔红霉素；博来霉素；依托泊苷；环磷酰胺；异环磷酰胺；甲基苄肼；美法仑；5-氟尿嘧啶；卡培他滨；氟达拉滨；阿糖胞苷；Ara-C；2-氯-2'-脱氧腺苷；硫鸟嘌呤；抗雄激素, 包括氟他胺、醋酸环丙孕酮和比卡鲁胺；硼替佐米；铂衍生物, 包括顺铂和卡铂；苯丁酸氮芥；甲氨蝶呤；以及利妥昔单抗。

7. 权利要求 1 至 3 中任一项的通式 (I) 的化合物, 或其可药用盐、或上述物质的混合物用于制备预防或治疗疾病的药物的用途, 其中所述疾病为非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答疾病。

8. 权利要求 7 的用途, 其中所述疾病为其中非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答由 Mps-1 介导的疾病。

9. 权利要求 7 的用途, 其中所述疾病为血液病肿瘤、实体肿瘤、和 / 或其转移。

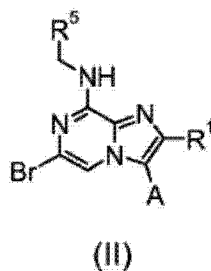
10. 权利要求 7 的用途, 其中所述疾病为白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头颈肿瘤、胸肿瘤、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺及其他妇科肿瘤、泌尿肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤, 和 / 或其转移。

11. 权利要求 10 的用途, 其中所述头颈肿瘤包括脑瘤和脑转移。

12. 权利要求 10 的用途, 其中所述胸肿瘤包括非小细胞和小细胞肺肿瘤。

13. 权利要求 10 的用途, 其中所述泌尿肿瘤包括肾脏、膀胱和前列腺肿瘤。

14. 通式 (II) 的化合物用于制备权利要求 1 至 3 中任一项的通式 (I) 的化合物的用途：



其中 A、 R^1 和 R^5 如权利要求 1 至 3 中任一项对通式 (I) 的化合物的定义。

取代的咪唑并吡嗪

[0001] 本发明涉及如本文描述并定义的通式 (I) 的取代的咪唑并吡嗪化合物、制备所述化合物的方法、包含所述化合物的药物组合物和结合物、所述化合物用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途,以及用于制备所述化合物的中间体化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及抑制 Mps-1 (单极纺锤体 1) 激酶 (也称作酪氨酸苏氨酸激酶, TTK) 的化合物。Mps-1 是具有双重特异性的丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 其在有丝分裂检验点 (也称作纺锤体检验点、纺锤体装配检验点) 的活化中由此在有丝分裂中确保适当的染色体分离中发挥关键的作用 [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]。每个分裂细胞均必须确保复制的染色体平等的分离进入两个子细胞中。一旦进入有丝分裂, 染色体以其着丝粒连接在纺锤体的微管上。所述有丝分裂检验点是只要存在未连接的着丝粒就有活性的监控机制, 并且防止有丝分裂细胞进入后期并由此用未连接的染色体完成细胞分裂 [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A and Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]。一旦所有的着丝粒以正确的两极 (amphitelic) (即两极 (bipolar)) 形式连接有丝分裂纺锤体, 检验点就被满足且细胞进入后期并继续进行有丝分裂。所述有丝分裂检验点由许多必需蛋白质的复杂网状物组成, 包括 MAD (有丝分裂阻滞缺陷 (mitotic arrest deficient), MAD 1-3) 和 Bub (由苯并咪唑解除抑制的出芽 (Budding uninhibited by benzimidazole), Bub 1-3) 家族成员、马达蛋白 CENP-E、Mps-1 激酶以及其他成分, 其中许多蛋白质在增殖细胞 (例如癌细胞) 和组织中过表达 [Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]。Mps-1 激酶活性在有机分裂检验点信号中的重要作用由 shRNA- 沉默、化学遗传学以及 Mps-1 激酶的化学抑制剂表明 [Jelluma N et al., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH et al., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK et al., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72]。

[0004] 关于减少但是不完全的有丝分裂检验点作用与非整倍体和肿瘤的联系存在充足的证据 [Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]。相反, 有丝分裂检验点的完全抑制公认可导致严重的染色体错误分离 (missegregation) 且诱导在肿瘤细胞中细胞凋亡 [Kops GJ et al., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M 和 Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M 和 Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]。因此, 通过对 Mps-1 激酶或有丝分裂检验点的其他成分进行药理学抑制而废除有丝分裂检验点代表了一种治疗增殖障碍的新方法, 所述增殖障碍包括实体肿瘤 (例如癌和肉瘤和白血病和淋巴恶性肿瘤) 或其他与非受控细胞增殖相关的障碍。

[0005] 已确立的抗有丝分裂药物 (例如长春花生物碱、紫杉烷或埃博霉素 (epothilone)) 通过稳定或脱稳定微管动力学激活诱导有丝分裂阻滞的 SAC。这种阻滞可防止姐妹染色单体分离形成两个子细胞。在有丝分裂中延长的阻滞迫使细胞不经胞质分裂而进入有丝分裂退出 (mitotic exit) 中或进入导致细胞死亡的有丝分裂灾变 (mitotic

catastrophe) 中。

[0006] 相反, Mps-1 的抑制剂诱导 SAC 失活, 其通过有丝分裂加快细胞演进, 导致严重的染色体错误分离并最终导致细胞死亡。

[0007] 这些结果表明 Mps-1 抑制剂应当对治疗与加强的未受控增殖细胞过程相关的增殖障碍有治疗价值, 所述增殖障碍例如在温血动物 (例如人) 中的癌症、炎症、关节炎、病毒性疾病、神经退行性疾病 (例如阿尔茨海默病)、心血管疾病或真菌疾病。

[0008] 因此, Mps-1 抑制剂代表有价值的化合物, 其应当作为单一药剂或与其他药物结合补充治疗的选择。

[0009] 现有技术公开了表明对 Mps-1 激酶有抑制作用的不同化合物。WO2010/124826A1 公开了作为 Mps-1 激酶或 TTK 的抑制剂的取代的咪唑并喹啉化合物。WO2011/026579A1 公开了作为 Mps-1 抑制剂的取代的氨基喹啉。

[0010] 基于取代的咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪-8-胺化合物的蛋白质激酶抑制剂是众所周知的且声称可特异地抑制 CDK1、CDK2、MAPK、ERK、GSK3 β 、JNK、CHK-1、CHK-2、VEGF-R2、EGFR、HER2、SRC、JAK、TEK、Aurora、MK1、MK2、AKT、Pim-1、Abl 和 Src 激酶 (参见 US 2004/0220189A1、WO 2004/026877A1、US 2005/0009832A1、US 2006/0106023A1、US 2007/0105864A1、WO 2007/056468A1、WO 2007/058942A2、WO 2007/131991A1、WO2007/145921A1、WO 2008/030795A2、WO 2008/079460A2、WO 2008/057512A2、WO 2008/082490A2、WO 2009/017701A2、WO 2009/097233A1、US 2009/0175852A1)。

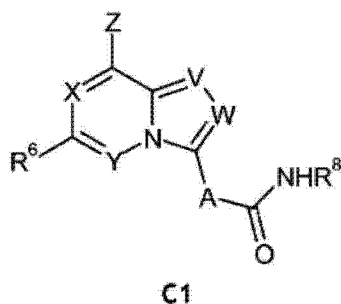
[0011] WO 2009/024585 A2 公开了治疗丙型肝炎病毒及其他病毒传染病的咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪-8-胺化合物。

[0012] WO 2010/069684 A1 公开了治疗或预防肌营养不良的化合物。在所公开的化合物中也存在咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪-8-胺化合物。

[0013] 但是, 上文描述的现有技术状况没有描述如本文描述并定义的且在后文被称作“本发明的化合物”的本发明通式 (I) 的取代的咪唑并吡嗪化合物、或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐、或上述物质的混合物, 或其药理学活性。

[0014] WO 2011/013729 A1 公开了作为 Mps-1 抑制剂的稠合咪唑衍生物。在所公开的稠合咪唑衍生物中也存在咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪-8-胺化合物。例如, WO 2011/013729 A1 公开了通式 C1 的化合物:

[0015]



[0016] 其中, (X、Y、V、W) 为 ($-N=$, $=CR^1-$, $=N-$, $-CR^7=$)、($-CR^2=$, $=N-$, $=N-$, $-CR^7=$)、($-N=$, $=CR^1-$, $=N-$, $-N=$) 或 ($-N=$, $=CR^1-$, $-O-$, $-N=$);

[0017] R^8 为取代或未取代的环烷基;

[0018] Z 为由式 $-NR^3R^4$ 代表的基团或由式 $-OR^5$ 代表的基团；

[0019] A 为取代或未取代的芳烃环、取代或未取代的芳族杂环、取代或未取代的非芳烃环或取代或未取代的非芳族杂环；

[0020] R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 代表各种取代基（参见 W02011/013729A1，例如权利要求 1）。尤其， R^6 代表取代或未取代的炔基。

[0021] 但是，W0 2011/013729A1 没有具体公开本发明的式 (I) 的化合物。

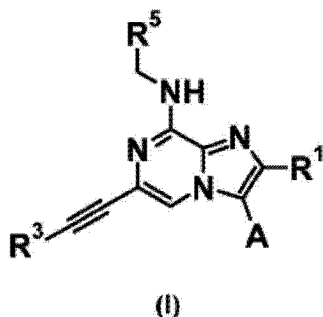
[0022] 现已发现本发明所述化合物具有令人惊讶且有利的特性，且这构成了本发明的基础。

[0023] 特别地，令人惊讶地发现本发明所述化合物有效地抑制 Mps-1 激酶且因此可用于治疗或预防非受控细胞生长、增殖和 / 或生存、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答疾病或伴有非受控细胞生长、增殖和 / 或生存、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答的疾病，特别是其中非受控细胞生长、增殖和 / 或生存、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答由 Mps-1 激酶介导的疾病，例如血液病肿瘤、实体肿瘤、和 / 或其转移，例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头颈肿瘤（包括脑瘤和脑转移）、胸肿瘤（包括非小细胞和小细胞肺肿瘤、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺及其他妇科肿瘤）、泌尿肿瘤（包括肾脏、膀胱和前列腺肿瘤）、皮肤肿瘤和肉瘤，和 / 或其转移。

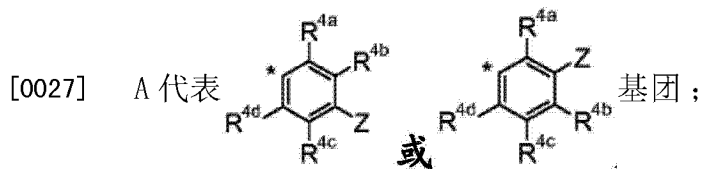
发明内容

[0024] 本发明涵盖通式 (I) 的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐、或上述物质的混合物：

[0025]

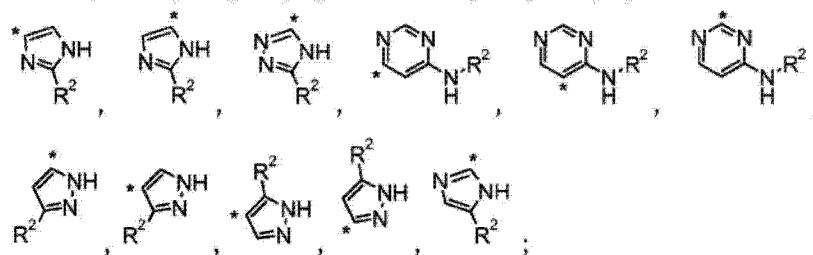


[0026] 其中：



[0028] Z 代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 或 $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基团，或选自以下的基团：

[0029]



[0030] 其中*表示所述基团和分子剩余部分的连接点；

[0031] R¹代表氢原子或卤素原子、或-CN、C₁-C₆-烷基-、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-OR⁶或-SR⁶基团；

[0032] R²代表氢原子、或C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₆-烷基-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-烷基-、HO-C₁-C₆-烷基-、-C₁-C₆-烷基-CN、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-或C₃-C₆-环烷基-基团；其中所述C₃-C₆-环烷基-基团任选被相同或不同的下述取代基取代一次或多次：卤代-、C₁-C₃-烷基-、氰基-、C₁-C₃-烷氧基-；

[0033] R³代表氢原子、或-CN、C₁-C₆-烷基-、-(CH₂)_m-C₂-C₆-烯基、-(CH₂)_m-C₂-C₆-炔基、-(CH₂)_m-C₃-C₆-环烷基、-(CH₂)_m-(3-至7-元杂环烷基)、芳基-C₁-C₆-烷基-、杂芳基-C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₆-烷基-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、C₃-C₆-环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₃-C₆-环烯基-、C₂-C₆-炔基-、芳基-、C₁-C₆-烷基-芳基-、杂芳基-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂或-N(H)C(=O)R⁶基团；

[0034] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1、2、3或4个 R^7 基团取代；

[0035] R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}彼此独立地代表氢或卤素原子、或 -CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、卤代-C₁-C₆-烷基-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-烷基-、HO-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R^{6c})C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(H)C(=O)OR⁶、-N(R^{6c})C(=O)OR⁶、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)R⁶、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、-OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R^{6a}、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}或-S(=O)(=NR^{6c})R⁶基团；

[0036] R^5 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至7-元杂环烷基)-、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基-CN、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团；

[0037] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_n$ -

$_{\text{m}}-\text{C}_3-\text{C}_6-$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-(3\text{-至}7\text{-元杂环烷基})$ 、芳基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、杂芳基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 $\text{HO}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6- 烷氧基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷氧基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 C_3-C_6- 环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6- 烯基-、 C_3-C_6- 环烯基-、 C_2-C_6- 炔基-、芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1、2、3或4个 R^8 基团取代；

[0038] R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6- 烷基-、 $\text{HO}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 C_3-C_6- 环烷基-、 C_2-C_6- 烯基-、3-至7-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、芳基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-或杂芳基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-基团；

[0039] R^7 代表氢或卤素原子，或 $\text{HO}-$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6- 烷氧基-、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 $\text{HO}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 C_1-C_6- 烷氧基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷氧基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 C_2-C_6- 烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{6c})\text{R}^6$ 基团；

[0040] R^8 代表氢或卤素原子，或 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6- 烷氧基-、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 $\text{HO}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 C_1-C_6- 烷氧基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷氧基 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、 C_2-C_6- 烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{6b}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{6c})\text{R}^6$ 基团；

[0041] m 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的整数；

[0042] 且

[0043] n 为1、2、3、4、5、6或7的整数。

[0044] 本发明还涉及制备通式(I)的化合物的方法、包含所述化合物的药物组合物和结合物、所述化合物用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途、以及在制备所述化合物中使用的中间体化合物。

具体实施方式

[0045] 在本申请文本中提及的术语优选具有下述含义：

[0046] 术语“卤素原子”或“卤代-”应理解为表示氟、氯、溴或碘原子。

[0047] 术语“ C_1-C_6- 烷基”应理解为优选表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链的、饱和的、一价烃基基团，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲

基丁基或 1, 2- 二甲基丁基基团, 或其异构体。特别地, 所述基团具有 1、2、3 或 4 个碳原子 (“ C_1-C_4 - 烷基”), 例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基基团, 更特别地具有 1、2 或 3 个碳原子 (“ C_1-C_3 - 烷基”), 例如甲基、乙基、正丙基 - 或异丙基基团。

[0048] 术语 “ C_1-C_6 - 烷基” 应理解为优选表示直链或支链的、饱和的、一价烃基基团, 其中术语 “ C_1-C_6 - 烷基” 在前文定义, 且其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替代, 即卤素原子彼此独立。特别地, 所述卤素原子为 F。所述 C_1-C_6 - 烷基基团为, 例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

[0049] 术语 “ C_1-C_6 - 烷氧基” 应理解为优选表示式 $-O-$ 烷基的直链或支链的、饱和的、一价烃基基团, 其中术语 “烷基” 在前文定义, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基基团, 或其异构体。

[0050] 术语 “ C_1-C_6 - 烷氧基” 应理解为优选表示如前文定义的直链或支链的、饱和的、一价 C_1-C_6 - 烷氧基基团, 其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替代。特别地, 所述卤素原子为 F。所述 C_1-C_6 - 烷氧基基团为, 例如 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、或 $-OCH_2CF_3$ 。

[0051] 术语 “ C_1-C_6 - 烷氧基- C_1-C_6 - 烷基” 应理解为优选表示如前文定义的直链或支链的、饱和的、一价烷基基团, 其中一个或多个氢原子被相同或不同的如前文定义的 C_1-C_6 - 烷氧基基团替代, 例如甲氧基烷基、乙氧基烷基、丙氧基烷基、异丙氧基烷基、丁氧基烷基、异丁氧基烷基、叔丁氧基烷基、仲丁氧基烷基、戊氧基烷基、异戊氧基烷基、己氧基烷基基团 (其中术语 “ C_1-C_6 - 烷基” 在前文定义), 或其异构体。

[0052] 术语 “ C_1-C_6 - 烷氧基- C_1-C_6 - 烷基” 应理解为优选表示如前文定义的直链或支链的、饱和的、一价 C_1-C_6 - 烷氧基- C_1-C_6 - 烷基基团, 其中一个或多个氢原子被相同或不同的卤素原子替代。特别地, 所述卤素原子为 F。所述 C_1-C_6 - 烷氧基- C_1-C_6 - 烷基基团为例如 $-CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$ 或 $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$ 。

[0053] 术语 “ C_2-C_6 - 烯基” 应理解为优选表示直链或支链的、一价烃基基团, 其含有一个或多个双键, 且其具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子, 特别是 2 或 3 个碳原子 (“ C_2-C_3 - 烯基”), 应理解在所述烯基基团含有多于一个双键的情况下, 所述双键可以彼此孤立或彼此共轭。所述烯基基团为, 例如乙烯基、烯丙基、(E)-2- 甲基乙烯基、(Z)-2- 甲基乙烯基、高烯丙基、(E)- 丁 -2- 烯基、(Z)- 丁 -2- 烯基、(E)- 丁 -1- 烯基、(Z)- 丁 -1- 烯基、戊 -4- 烯基、(E)- 戊 -3- 烯基、(Z)- 戊 -3- 烯基、(E)- 戊 -2- 烯基、(Z)- 戊 -2- 烯基、(E)- 戊 -1- 烯基、(Z)- 戊 -1- 烯基、己 -5- 烯基、(E)- 己 -4- 烯基、(Z)- 己 -4- 烯基、(E)- 己 -3- 烯基、(Z)- 己 -3- 烯基、(E)- 己 -2- 烯基、(Z)- 己 -2- 烯基、(E)- 己 -1- 烯基、(Z)- 己 -1- 烯基、异丙烯基、2- 甲基丙 -2- 烯基、1- 甲基丙 -2- 烯基、2- 甲基丙 -1- 烯基、(E)-1- 甲基丙 -1- 烯基、(Z)-1- 甲基丙 -1- 烯基、3- 甲基丁 -3- 烯基、2- 甲基丁 -3- 烯基、1- 甲基丁 -3- 烯基、3- 甲基丁 -2- 烯基、(E)-2- 甲基丁 -2- 烯基、(Z)-2- 甲基丁 -2- 烯基、(E)-1- 甲基丁 -2- 烯基、(Z)-1- 甲基丁 -2- 烯基、(E)-3- 甲基丁 -1- 烯基、(Z)-3- 甲基丁 -1- 烯基、(E)-2- 甲基丁 -1- 烯基、(Z)-2- 甲基丁 -1- 烯基、(E)-1- 甲基丁 -1- 烯基、(Z)-1- 甲基丁 -1- 烯基、1, 1- 二甲基丙 -2- 烯基、1- 乙基丙 -1- 烯基、1- 丙基乙烯基、1- 异丙基乙烯基、4- 甲基戊 -4- 烯基、3- 甲基戊 -4- 烯基、2- 甲基戊 -4- 烯基、1- 甲基戊 -4- 烯基、4- 甲基戊 -3- 烯基、(E)-3- 甲基戊 -3- 烯基、(Z)-3- 甲基戊 -3- 烯基、(E)-2- 甲基戊 -3- 烯基、(Z)-2- 甲

基戊-3-烯基、(E)-1-甲基戊-3-烯基、(Z)-1-甲基戊-3-烯基、(E)-4-甲基戊-2-烯基、(Z)-4-甲基戊-2-烯基、(E)-3-甲基戊-2-烯基、(Z)-3-甲基戊-2-烯基、(E)-2-甲基戊-2-烯基、(Z)-2-甲基戊-2-烯基、(E)-1-甲基戊-2-烯基、(Z)-1-甲基戊-2-烯基、(E)-4-甲基戊-1-烯基、(Z)-4-甲基戊-1-烯基、(E)-3-甲基戊-1-烯基、(Z)-3-甲基戊-1-烯基、(E)-2-甲基戊-1-烯基、(Z)-2-甲基戊-1-烯基、(E)-1-甲基戊-1-烯基、(Z)-1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、(E)-3-乙基丁-2-烯基、(Z)-3-乙基丁-2-烯基、(E)-2-乙基丁-2-烯基、(Z)-2-乙基丁-2-烯基、(E)-1-乙基丁-2-烯基、(Z)-1-乙基丁-2-烯基、(E)-3-乙基丁-1-烯基、(Z)-3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、(E)-1-乙基丁-1-烯基、(Z)-1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-异丙基丙-2-烯基、1-异丙基丙-2-烯基、(E)-2-丙基丙-1-烯基、(Z)-2-丙基丙-1-烯基、(E)-1-丙基丙-1-烯基、(Z)-1-丙基丙-1-烯基、(E)-2-异丙基丙-1-烯基、(Z)-2-异丙基丙-1-烯基、(E)-1-异丙基丙-1-烯基、(Z)-1-异丙基丙-1-烯基、(E)-3,3-二甲基丙-1-烯基、(Z)-3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,4-二烯基、己-1,5-二烯基或甲基己二烯基基团。特别地,所述基团为乙烯基或烯丙基。

[0054] 术语“C₂-C₆-炔基”应理解为优选表示直链或支链的、一价烃基基团,其含有一个或多个三键,且其具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子,特别是 2 或 3 个碳原子(“C₂-C₃-炔基”)。所述 C₂-C₆-炔基基团为,例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基-戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基-戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基-丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基-丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或 3,3-二甲基-丁-1-炔基基团。特别地,所述炔基基团为乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0055] 术语“C₃-C₆-环烷基”应理解为优选表示含有 3、4、5 或 6 个碳原子的饱和的、一价的、单环或双环烃环(“C₃-C₆-环烷基”)。所述 C₃-C₆-环烷基基团为例如单环烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,或双环烃环。所述环烷基环可任选含有一个或多个双键,例如环烯基,如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基基团,其中所述环与分子的剩余部分之间的键可连接至所述环的任意碳原子,无论其饱和或不饱和。

[0056] 术语“3-至 7-元杂环烷基”应理解为表示饱和或部分不饱和的、一价的、单环或双环烃环,其含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子,以及一个或多个选自以下的含杂原子的基团: C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NR^a,其中 R^a代表氢原子,或 C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₆-烷基-、H₂N-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷基(H)N-C₁-C₆-烷基-、(C₁-C₆-烷基)₂N-C₁-C₆-烷基-、HO-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基-、C(=O)-C₁-C₆-烷基-、C(=O)O-C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、C(=O)NH₂、C(=O)N(H)C₁-C₆-烷基-、C(=O)N(C₁-C₆-烷基)₂、-S(=O)(=NC₁-C₆-烷基)、-S(=O)N(C₁-C₆-烷基)₂、-S(=O)₂N(C₁-C₆-烷基)₂、-S(=O)₂C₁-C₆-烷

基基团；所述杂环烷基基团可经由任意一个碳原子或——如果存在——氮原子与分子的剩余部分连接。

[0057] 特别地，所述 3- 至 7- 元杂环烷基可含有 2、3、4 或 5 个碳原子，以及一个或多个上文提及的含杂原子的基团（“3- 至 6- 元杂环烷基”），更特别地，所述杂环烷基可含有 4 或 5 个碳原子，以及一个或多个上文提及的含杂原子的基团（“5- 至 6- 元杂环烷基”）。

[0058] 特别地——并不限于此——所述杂环烷基可以是 4- 元环，例如氮杂环丁基、氧杂环丁基；或 5- 元环，例如四氢呋喃基、二氧戊环基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基；或 6- 元环，例如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基（dithianyl）、硫代吗啉基、哌嗪基、或三噻烷基（trithianyl）；或 7- 元环，例如二氮杂环庚基（diazepanyl）环。任选地，所述杂环烷基可含有一个或多个双键，例如 4H- 吡喃基、2H- 吡喃基、3H- 二吡丙因基（3H-diaziriny）、2, 5- 二氢-1H- 吡咯基、[1, 3] 二氧杂环戊烯基（dioxolyl）、4H-[1, 3, 4] 噻二嗪基、2, 5- 二氢呋喃基、2, 3- 二氢呋喃基、2, 5- 二氢噻吩基、2, 3- 二氢噻吩基、4, 5- 二氢噁唑基、或 4H-[1, 4] 噻嗪基，或其可以是苯并稠合的。

[0059] 所述杂环基可以是双环，例如——并不限于此——5, 5- 元环，例如六氢环戊 [c] 吡咯-2(1H)- 基环，或 5, 6- 元双环，例如六氢吡咯并 [1, 2-a] 吡嗪-2(1H)- 基环。

[0060] 如前文提及的，所述含氮原子的环可以是部分不饱和的，即其可含有一个或多个双键，例如——并不限于此——2, 5- 二氢-1H- 吡咯基、4H-[1, 3, 4] 噻二嗪基、4, 5- 二氢噁唑基、或 4H-[1, 4] 噻嗪基环，或其可以是苯并稠合的，例如——并不限于此——二氢异喹啉基环。

[0061] 术语“芳基”应理解为优选表示具有 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子的一价的、芳族或部分芳族的单-或双-或三环烃环（“C₆-C₁₄- 芳基”基团），特别是具有 6 个碳原子的环（“C₆- 芳基”基团），例如苯基基团、或联苯基团；或具有 9 个碳原子的环（“C₉- 芳基”基团），例如二氢化茚基或茚基；或具有 10 个碳原子的环（“C₁₀- 芳基”基团），例如四氢化萘基、二氢化萘基、或萘基；或具有 13 个碳原子的环（“C₁₃- 芳基”基团），例如茛基基团；或具有 14 个碳原子的环（“C₁₄- 芳基”基团），例如蒽基基团。

[0062] 术语“杂芳基”应理解为优选表示具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子的一价的、芳族的、单-或双环芳环体系（“5- 至 14- 元杂芳基”基团），特别是具有 5 或 6 或 9 或 10 个原子，且所述环体系含有至少一个可相同或不同的杂原子，所述杂原子为例如氧、氮或硫，且其可以是单环、双环、或三环，且此外各自可以是苯并缩合的。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H- 吡唑基等，及其苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及其苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡辛因基（azocinyl）、中氮茛基（indoliziny）、嘌呤基等，以及其苯并衍生物；或噌啉基（cinnoliny）、2, 3- 二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘吡啶基、蝶啶基（pteridinyl）、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、咕吨基（xanthenyl）、或 oxepinyl 等。更特别地，杂芳基选自吡啶基、苯并呋喃基、苯并异噁唑基、吡唑基、喹唑啉基、噻吩基、喹啉基、苯并噻吩基、吡唑基或呋喃基。

[0063] 通常，且除非另外提及，所述杂芳基或亚杂芳基基团包括其所有可能的异构体形

式,例如其位置异构体。因此,举一些说明性非限制性的实例:术语吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基;或术语噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

[0064] 本文通篇所使用的术语“C₁-C₆”,例如在“C₁-C₆-烷基”、“C₁-C₆-卤代烷基”、“C₁-C₆-烷氧基”或“C₁-C₆-卤代烷氧基”的定义的上下文中所使用的术语“C₁-C₆”,应理解为表示具有1至6个有限数量的碳原子(即1、2、3、4、5或6个碳原子)的烷基基团。应进一步理解,所述术语“C₁-C₆”应解释为包含在其中的任意子范围,例如C₁-C₆、C₂-C₅、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆;特别为C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆;更特别为C₁-C₄;在“C₁-C₆-卤代烷基”或“C₁-C₆-卤代烷氧基”的情况下甚至更特别为C₁-C₂。

[0065] 类似地,如本文使用的,本文通篇所使用的术语“C₂-C₆”,例如在“C₂-C₆-烯基”和“C₂-C₆-炔基”的定义的上下文中所使用的术语“C₂-C₆”,应理解为表示具有2至6个有限数量的碳原子(即2、3、4、5或6个碳原子)的烯基基团或炔基基团。应进一步理解,所述术语“C₂-C₆”应解释为包含在其中的任意子范围,例如C₂-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅;特别为C₂-C₃。

[0066] 另外,如本文使用的,本文通篇所使用的术语“C₃-C₆”,例如在“C₃-C₆-环烷基”的定义的上下文中所使用的术语“C₃-C₆”,应理解为表示具有3至6个有限数量的碳原子(即3、4、5或6个碳原子)的环烷基基团。应进一步理解,所述术语“C₃-C₆”应解释为包含在其中的任意子范围,例如C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆;特别为C₃-C₆。

[0067] 术语“取代的”表示在指定原子上的一个或多个氢被选自指定基团的基团取代(条件是不超出在现有情况下指定原子的常规化合价),且所述取代产生稳定的化合物。取代基和/或变体的结合只有当产生稳定的化合物时才是允许的。

[0068] 术语“任选被取代的”表示被指定基团、自由基或部分任选取代。

[0069] 环体系取代基表示与芳族或非芳族环体系连接的取代基,所述取代基例如替代所述环体系上的一个可用的氢。

[0070] 如本文使用的术语“一次或多次”,例如在本发明通式化合物的取代基的定义中的术语“一次或多次”,应理解为表示“一次、两次、三次、四次或五次,特别是一次、两次、三次或四次,更特别为一次、两次或三次,甚至更特别为一次或两次”。

[0071] 在本文使用词语化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂化物等的复数形式时,其还用于表示单独的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0072] “稳定的化合物”或“稳定的结构”表示稳定到足以经受从反应混合物中分离达到可用纯度并制备成有效的治疗试剂的化合物。

[0073] 根据所需的各种取代基的位置和性质,本发明所述化合物可含有一个或多个不对称中心。不对称碳原子可以(R)或(S)构型存在,在单个不对称中心的情况下得到外消旋混合物,在多个不对称中心的情况下得到非对映体混合物。在某些情况下,不对称性还可因绕给定键的受阻旋转而存在,例如,指定化合物的连接两个取代芳环的中心键(central bond)。

[0074] 在环上的取代基也可以顺式或反式存在。所有这些构型(包括对映体和非对映体)都意图包括在本发明的范围内。

[0075] 优选产生更期望的生物活性的化合物。本发明所述化合物的分离的、纯的或部分

纯化的异构体和立体异构体或外消旋混合物或非对映体混合物也包括在本发明的范围内。所述物质的纯化和分离可通过本领域中已知的标准技术完成。

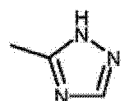
[0076] 旋光异构体可通过常规方法对外消旋混合物进行拆分而获得,例如通过使用旋光活性酸或碱形成非对映异构的盐或形成共价的非对映体。合适的酸的实例为酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可基于其单独的非对映体的物理和/或化学差别通过本领域中已知的方法(例如通过色谱法或分级结晶)而分离成其单独的非对映体。然后,所述旋光活性的碱或酸从经分离的非对映异构盐中释放出。一种不同的分离旋光异构体的方法涉及用或不用常规衍生化的手性色谱法(例如,手性 HPLC 柱)的使用,其被最佳地选择用于将对映异构体的分离最大化。合适的手性 HPLC 柱由 Diacel 制造,例如尤其 Chiracel OD 和 Chiracel OJ 都是常规可选择的。也可使用用或不用衍生化的酶分离法。本发明的旋光活性化合物还可通过利用旋光活性原料的手性合成得到。

[0077] 为了限制区分不同类型的异构体,参考系统命名法(IUPAC Rules) 章节 E(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

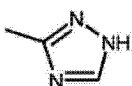
[0078] 本发明包括作为单一立体异构体、或作为以任意比例的所述立体异构体的任意混合物的本发明化合物的所有可能的立体异构体。本发明的化合物的单一立体异构体(例如单一的对映异构体或单一的非对映异构体)的分离可通过任意合适的现有技术方法实现,例如色谱法,尤其是例如手性色谱法。

[0079] 本发明所述化合物还可作为互变异构体存在。例如,含有例如吡唑部分作为杂芳基基团的本发明的任意化合物可作为 1H 互变异构体、或 2H 互变异构体、或甚至以任意量的两种互变异构体的混合物而存在,或含有例如三唑部分作为杂芳基基团的本发明的任意化合物可作为 1H 互变异构体、2H 互变异构体、或 4H 互变异构体、或甚至以任意量的所述 1H、2H 和 4H 互变异构体的混合物存在,即:

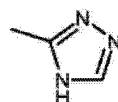
[0080]



1H 互变异构体



2H-互变异构体



4H-互变异构体

[0081] 本发明包括作为单一的互变异构体、或作为以任意比例的所述互变异构体的任意混合物的本发明化合物的所有可能的互变异构体。

[0082] 本发明化合物还可作为 N-氧化物存在,其定义为本发明化合物的至少一个氮被氧化。本发明包括所有这类可能的 N-氧化物。

[0083] 本发明还涉及本文公开的化合物的有用形式,例如代谢产物、水合物、溶剂化物、药物前体、盐(特别是可药用盐)以及共沉淀物。

[0084] 本发明化合物可作为水合物、或作为溶剂化物存在,其中本发明的化合物含有作为所述化合物晶格的结构元素的极性溶剂,例如特别是水、甲醇或乙醇。极性溶剂(特别是水)的量可以化学计量或非化学计量的比例存在。在化学计量的溶剂化物(例如水合物)的情况下,半-(hemi-)、(半-(semi-))、单-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂化物或水合物分别是可能的。本发明包括所有这类水合物或溶剂化物。

[0085] 本发明的化合物还可以游离形式存在（例如作为游离碱、或作为游离酸、或作为两性离子），或可以盐的形式存在。所述盐可以是任意盐，为有机或无机加成盐，特别是药理学中通常使用的任意可药用的有机或无机加成盐。

[0086] 术语“可药用盐”是指本发明的化合物的相对无毒的无机或有机酸加成盐。例如，参见 S. M. Berge, et al. — Pharmaceutical Salts, || J. Pharm. Sci. 1977, 66:1-19。

[0087] 本发明化合物的合适的可药用盐可以为，例如在链上或在环上带有氮原子的、具有足够的碱性的本发明的化合物的酸加成盐，例如为与无机酸（例如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、磷酸或硝酸）的酸加成盐，或例如为与有机酸（例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑姆酸 (pamoic acid)、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙基磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、海藻酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、glucoheptanoic acid、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、hemisulfuric acid 或硫氰酸）的酸加成盐。

[0088] 此外，另一种具有足够的酸性的本发明的化合物的合适的可药用盐是碱金属盐（例如钠或钾盐）、碱土金属盐（例如钙或镁盐）、铵盐或与能提供生理可接受阳离子的有机碱形成的盐，例如与以下物质形成的盐：N-甲基-葡糖胺、二甲基-葡糖胺、乙基-葡糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟基-甲基-氨基甲烷、氨基丙二醇、sovak-base、1-氨基-2,3,4-丁三醇。此外，含碱性氮的基团可以被如以下的试剂季铵化：低级烷基卤化物，例如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘；硫酸二烷基酯，例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二丁酯；以及硫酸二戊酯，长链卤化物，例如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基 (stearyl) 氯、溴和碘，芳烷基卤化物，例如苯甲基和苯乙基溴，及其他。

[0089] 本领域技术人员还将意识到要求保护的化合物的酸加成盐可经由多种已知方法中的任一种通过所述化合物与合适的无机或有机酸的反应而制备。或者，本发明酸性化合物的碱金属和碱土金属盐经由多种已知方法通过使本发明所述化合物与合适的碱反应而制备。

[0090] 本发明包括作为单一的盐、或作为以任意比例的所述盐的任意混合物的本发明所述化合物的所有可能的盐。

[0091] 如本文使用的，术语“体内可水解的酯”应理解为表示本发明的含有羧基或羟基基团的化合物的体内可水解酯，例如在人或动物体内水解以产生母体酸或醇的可药用酯。对于羧基的合适的可药用酯包括例如烷基酯、环烷基酯以及任选被取代的苯基烷基酯，特别是苯甲基酯、C₁-C₆烷氧基甲基酯（例如甲氧基甲基酯）、C₁-C₆烷酰氧基甲基酯（例如新戊酰氧基甲基酯）、苯并 [c] 呋喃酮基酯、C₃-C₈环烷氧基-羰基氧基-C₁-C₆烷基酯（例如 1-环己基羰基氧基乙基酯）；1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯（例如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯）；以及 C₁-C₆-烷氧基羰基氧基乙基酯（例如 1-甲氧基羰基氧基乙基酯），且可在本发明所述化合物中任意的羧基基团上形成。

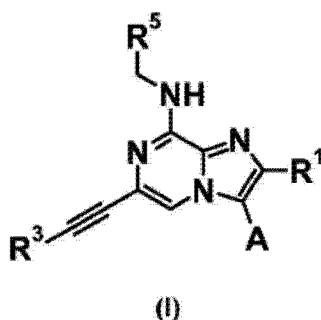
[0092] 本发明的含有羟基基团的化合物的体内可水解酯包括无机酯例如磷酸酯和

[α]-酰氧基烷基醚及相关的化合物,所述相关的化合物由于所述酯在体内水解而分解得到母体羟基基团。[α]-酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基。针对羟基的形成体内可水解酯的基团的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基以及取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基(得到烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和 N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。本发明涵盖所有这些酯。

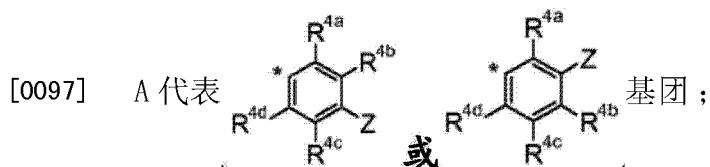
[0093] 此外,本发明包括作为单一的多晶型物、或作为以任意比例的多于一种多晶型物的混合物的本发明所述化合物所有可能的晶型,或多晶型物。

[0094] 根据第一个方面,本发明涵盖通式(I)的化合物:

[0095]

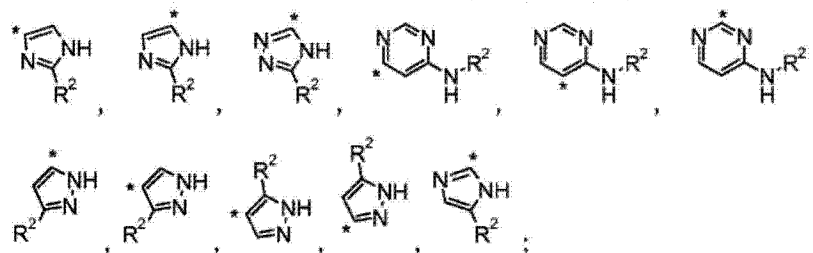


[0096] 其中:



[0098] Z 代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 或 $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基团,或选自以下的基团:

[0099]



[0100] 其中 * 表示所述基团和分子剩余部分的连接点;

[0101] R^1 代表氢原子或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^6$ 或 $-SR^6$ 基团;

[0102] R^2 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基- CN 、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_2-C_6 -炔基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团;其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自下述的取代基取代一次或多次:卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-;

[0103] R^3 代表氢原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -炔

基、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6-$ 环烷基、 $-(CH_2)_m-(3-至7-元杂环烷基)$ 、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_3-C_6- 环烷基、3-至7-元杂环烷基、 C_2-C_6- 烯基、 C_3-C_6- 环烯基、 C_2-C_6- 炔基、芳基、 C_1-C_6- 烷基-芳基、杂芳基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 基团；

[0104] 所述 C_1-C_6- 烷基、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6-$ 烯基、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6-$ 炔基、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6-$ 环烷基、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_3-C_6- 环烷基、3-至7-元杂环烷基、 C_2-C_6- 烯基、 C_3-C_6- 环烯基、 C_2-C_6- 炔基、芳基、 C_1-C_6- 烷基-芳基或杂芳基-基团任选被相同或不同的 1、2、3 或 4 个 R^7 基团取代；

[0105] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 彼此独立地代表氢或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ 烷基、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^{6a}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0106] R^5 代表氢原子、或 C_1-C_6- 烷基、 C_2-C_6- 烯基、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ 炔基、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6-$ 环烷基、 $-(CH_2)_m-(3-至7-元杂环烷基)$ 、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ 烷基、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基、 $-C_1-C_6-$ 烷基 $-CN$ 、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_3-C_6- 环烷基、3-至7-元杂环烷基、 C_2-C_6- 烯基、 C_3-C_6- 环烯基、 C_2-C_6- 炔基、芳基或杂芳基-基团；

[0107] 所述 C_1-C_6- 烷基、 C_2-C_6- 烯基、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6-$ 炔基、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6-$ 环烷基、 $-(CH_2)_m-(3-至7-元杂环烷基)$ 、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ 烷基、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基、 $-C_1-C_6-$ 烷基 $-CN$ 、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_3-C_6- 环烷基、3-至7-元杂环烷基、 C_2-C_6- 烯基、 C_3-C_6- 环烯基、 C_2-C_6- 炔基、芳基或杂芳基-基团任选被相同或不同的 1、2、3 或 4 个 R^8 基团取代；

[0108] R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6- 烷基、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基、 C_3-C_6- 环烷基、 C_2-C_6- 烯基、3-至7-元杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基或杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基-基团；

[0109] R^7 代表氢或卤素原子、或 $HO-$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6- 烷氧基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6-$ 烷基、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基、 C_2-C_6- 烯基、3-至7-元杂环烷基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^{6a}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

R^{6b} 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0110] R^8 代表氢或卤素原子，或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

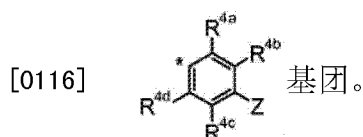
[0111] m 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的整数；

[0112] 且

[0113] n 为1、2、3、4、5、6或7的整数。

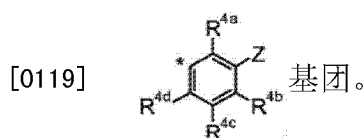
[0114] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

[0115] A代表



[0117] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

[0118] A代表

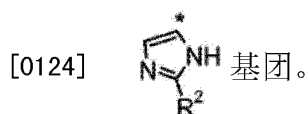


[0120] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

[0121] Z代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 基团。

[0122] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

[0123] Z代表



[0125] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

[0126] R^1 代表氢原子。

[0127] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

[0128] R^2 代表取代或未取代的 C_3-C_6 -环烷基-基团。

[0129] 优选地， R^2 代表环丙基-基团，其中所述环丙基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-。

[0130] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中：

[0131] R^2 代表 C_1-C_4 -烷基-基团；其中所述 C_1-C_4 -烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤代-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-。

[0132] 优选地, R^2 代表取代或未取代的甲基-、乙基-、正丙基-或异丙基-基团。更优选地, R^2 代表取代或未取代的甲基-或乙基-基团。

[0133] 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中:

[0134] R^3 代表氢原子、或 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-(3-至6-元杂环烷基)}$ 、芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、杂芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 芳基-或杂芳基-基团;

[0135] 所述 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-(3-至6-元杂环烷基)}$ 、芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、杂芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^7 基团取代。

[0136] 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中:

[0137] R^3 代表氢原子、或 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-(3-至6-元杂环烷基)}$ 、芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、杂芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 芳基-或杂芳基-基团;

[0138] 所述 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-(3-至6-元杂环烷基)}$ 、芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、杂芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^7 基团取代。

[0139] 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中:

[0140] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 彼此独立地代表氢或卤素原子、或 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{HO-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 或 $-\text{OR}^6$ 基团。

[0141] 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中:

[0142] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} :

[0143] 其中两个代表氢原子, 而剩余的两个彼此独立地代表氢或卤素原子、或 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{HO-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $-\text{OR}^6$ 基团。

[0144] 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中:

[0145] (R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d}) 代表 (H、H、H、H) 或 (H、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、H、H) 或 (H、H、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、H)。优选地, 所述 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 基团为甲基-基团。

[0146] 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中:

[0147] R^5 代表氢原子、或 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_2\text{-C}_6\text{-烯基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-炔基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-(3-至6-元杂环烷基)}$ 、芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、杂芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{R}^{6a}(\text{R}^{6b})\text{N-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{HO-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、卤代 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烷基-}$ 、3-至6-元杂环烷基-、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-环烯基-}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-炔基-}$ 、芳基-或杂芳基-基团;

[0148] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m-(3\text{-至}6\text{-元杂环烷基})$ -、芳基- C_1-C_3 -烷基-、杂芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 $-C_1-C_3$ -烷基-CN、 C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1或2个 R^8 基团取代。

[0149] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中:

[0150] R^5 代表 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团;

[0151] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的1或2个 R^8 基团取代。

[0152] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中:

[0153] m为0、1、2、3或4的整数。

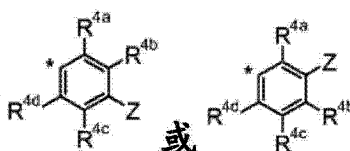
[0154] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中:

[0155] n为1、2、3或4的整数。

[0156] 应理解本发明还涉及上文所述的优选实施方案的任意组合。

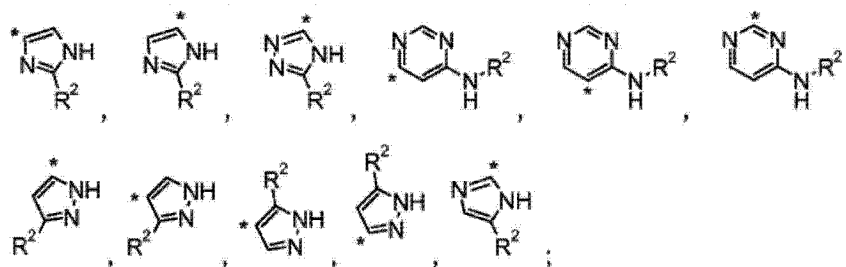
[0157] 一些组合的实例在下文给出。但是,本发明不应当限于这些组合。

[0158] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及前文的式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,或上述物质的混合物,其中:

[0159] A代表  基团;

[0160] Z代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 或 $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基团,或选自下述的基团:

[0161]



[0162] 其中*表示所述基团与分子剩余部分的连接点;

[0163] R^1 代表氢原子;

[0164] R^2 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基-CN、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_2-C_6 -炔基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团;其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-;

[0165] R^3 代表氢原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至7-元杂环烷基)-、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-、杂芳基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 或 $-N(H)C(=O)R^6$ 基团；

[0166] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1、2、3或4个 R^7 基团取代；

[0167] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 彼此独立地代表氢或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^{6a}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0168] R^5 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至7-元杂环烷基)-、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基- $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团；

[0169] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至7-元杂环烷基)-、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基- $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1、2、3或4个 R^8 基团取代；

[0170] R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、芳基- C_1-C_6 -烷基-或杂芳基- C_1-C_6 -烷基-基团；

[0171] R^7 代表氢或卤素原子、或 $HO-$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=$

$O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

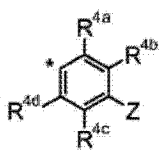
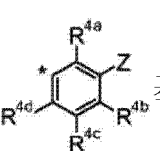
[0172] R^8 代表氢或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基氧基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷基氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0173] m 为0、1、2、3或4的整数；

[0174] 且

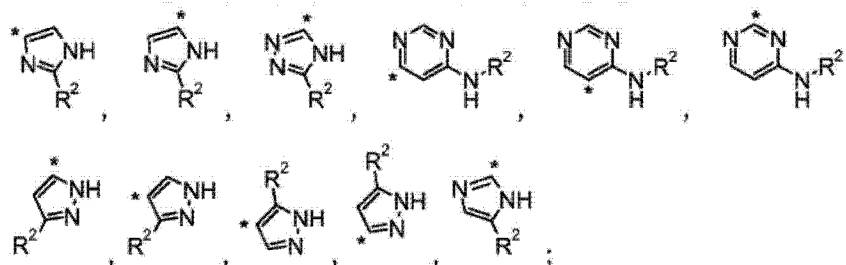
[0175] n 为1、2、3、4、5、6或7的整数。

[0176] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及前文的式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐，或上述物质的混合物，其中：

[0177] A代表  或  基团；

[0178] Z代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 或 $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基团，或选自下述的基团：

[0179]



[0180] R^1 代表氢原子；

[0181] R^2 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基- $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_2-C_6 -炔基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团；其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

[0182] R^3 代表氢原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至7-元杂环烷基)、芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-、杂芳基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 或 $-N(H)C(=O)R^6$ 基团；

[0183] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至7-元杂环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1、2、3或4个 R^7 基团取代；

[0184] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 彼此独立地代表氢或卤素原子、或-CN、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 R^{6a} (R^{6b})N- C_1-C_6 -烷基-、HO- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 $-OR^6$ 基团；

[0185] R^5 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)-、芳基- C_1-C_3 -烷基-、杂芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 R^{6a} (R^{6b})N- C_1-C_3 -烷基-、HO- C_1-C_3 -烷基-、 $-C_1-C_3$ -烷基-CN、 C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团；

[0186] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)-、芳基- C_1-C_3 -烷基-、杂芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 R^{6a} (R^{6b})N- C_1-C_3 -烷基-、HO- C_1-C_3 -烷基-、 $-C_1-C_3$ -烷基-CN、 C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1或2个 R^8 基团取代；

[0187] R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、HO- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、芳基- C_1-C_6 -烷基-或杂芳基- C_1-C_6 -烷基-基团；

[0188] R^7 代表氢或卤素原子、或HO-、-CN、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 R^{6a} (R^{6b})N- C_1-C_6 -烷基-、HO- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

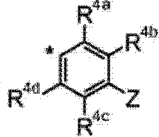
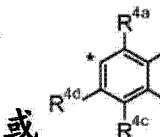
[0189] R^8 代表氢或卤素原子、或-CN、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 R^{6a} (R^{6b})N- C_1-C_6 -烷基-、HO- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0190] m为0、1、2、3或4的整数；

[0191] 且

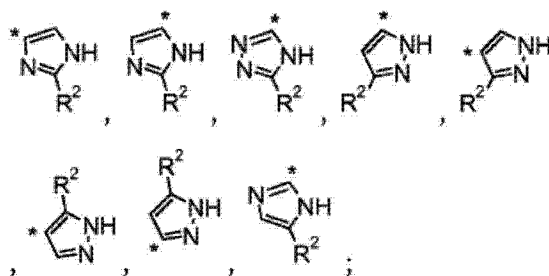
[0192] n 为 1、2、3 或 4 的整数。

[0193] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及前文的式 (I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,或上述物质的混合物,其中:

[0194] A 代表  或  基团;

[0195] Z 代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 或 $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基团,或选自下述的基团:

[0196]



[0197] R^1 代表氢原子;

[0198] R^2 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基-CN、 C_1-C_6 -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_2-C_6 -炔基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团;其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-;

[0199] R^3 代表氢原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m-(3-至6-元杂环烷基)$ 、芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-、杂芳基-基团;

[0200] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m-(3-至6-元杂环烷基)$ 、芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^7 基团取代;

[0201] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} :

[0202] 其中两个代表氢原子,而剩余的两个彼此独立地代表氢或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 $-OR^6$ 基团;

[0203] R^5 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m-(3-至6-元杂环烷基)$ 、芳基- $-C_1-C_3$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_3$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 $-C_1-C_3$ -烷基-CN、 C_1-C_3 -烷氧基- $-C_1-C_3$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷氧基- $-C_1-C_3$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基

团；

[0204] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)-、芳基- C_1-C_3 -烷基-、杂芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 $-C_1-C_3$ -烷基-CN、 C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1或2个 R^8 基团取代；

[0205] R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、芳基- C_1-C_6 -烷基-或杂芳基- C_1-C_6 -烷基-基团；

[0206] R^7 代表氢或卤素原子、或 $HO-$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

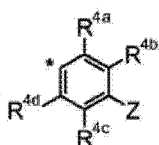
[0207] R^8 代表氢或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0208] m 为0、1、2、3或4的整数；

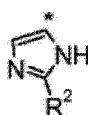
[0209] 且

[0210] n 为1、2、3或4的整数。

[0211] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及前文的式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐，或上述物质的混合物，其中：

[0212] A代表  基团；

[0213] Z代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 基团，或

[0214]  基团；

[0215] R^1 代表氢原子；

[0216] R^2 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 $-C_1-C_6$ -烷基-CN、 C_1-C_6 -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 C_2-C_6 -炔基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团；其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

[0217] R^3 代表氢原子、或-CN、 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)、芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团；

[0218] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)、芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1或2个 R^7 基团取代；

[0219] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} ；

[0220] 其中两个代表氢原子，而剩余的两个彼此独立地代表氢或卤素原子、或-CN、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 $-OR^6$ 基团；

[0221] R^5 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)、芳基- $-C_1-C_3$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_3$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 $-C_1-C_3$ -烷基-CN、 C_1-C_3 -烷氧基- $-C_1-C_3$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷氧基- $-C_1-C_3$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团；

[0222] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ -炔基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)、芳基- $-C_1-C_3$ -烷基-、杂芳基- $-C_1-C_3$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 $-C_1-C_3$ -烷基-CN、 C_1-C_3 -烷氧基- $-C_1-C_3$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷氧基- $-C_1-C_3$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、 C_3-C_6 -环烯基-、 C_2-C_6 -炔基-、芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1或2个 R^8 基团取代；

[0223] R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-或杂芳基- $-C_1-C_6$ -烷基-基团；

[0224] R^7 代表氢或卤素原子、或 HO -、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- $-C_1-C_6$ -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})$

R^{6b} 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

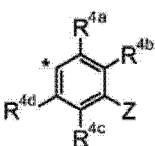
[0225] R^8 代表氢或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷氧基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、 $HO-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、3-至7-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0226] m 为0、1、2、3或4的整数；

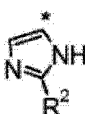
[0227] 且

[0228] n 为1、2、3或4的整数。

[0229] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及前文的式(I)的化合物，其中：

[0230] A代表  基团；

[0231] Z代表 $-C(=O)N(H)R^2$ 基团，或

[0232]  基团；

[0233] R^1 代表氢原子；

[0234] R^2 代表 C_3-C_6 -环烷基-或 C_1-C_4 -烷基-基团；其中所述 C_3-C_6 -环烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤代-、 C_1-C_3 -烷基-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；且其中所述或 C_1-C_4 -烷基-基团任选被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤代-、氰基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

[0235] R^3 代表氢原子、或 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团；

[0236] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、 $-(CH_2)_m$ -(3-至6-元杂环烷基)、芳基- C_1-C_6 -烷基-、杂芳基- C_1-C_6 -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -烷基-、卤代 $-C_1-C_6$ -烷氧基- C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、3-至6-元杂环烷基-、芳基-、 C_1-C_6 -烷基-芳基-或杂芳基-基团任选被相同或不同的1或2个 R^7 基团取代；

[0237] (R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d})代表(H、H、H、H)或(H、甲基、H、H)或(H、H、甲基、H)。

[0238] R^5 代表 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基- C_1-C_3 -烷基-或 C_3-C_6 -环烷基-基团；

[0239] 所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_2-C_6 -烯基-、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ -烯基-、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -环烷基-、芳基- C_1-C_3 -烷基-、卤代 $-C_1-C_3$ -烷基-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_3$ -烷基-、 $HO-C_1-C_3$ -烷基-、 C_1-C_3 -烷

氧基 $-C_1-C_3-$ 烷基 - 或 C_3-C_6- 环烷基 - 基团任选被相同或不同的 1 或 2 个 R^8 基团取代；

[0240] R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 彼此独立地代表氢原子、或 C_1-C_6- 烷基 -、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基 -、 C_3-C_6- 环烷基 -、 C_2-C_6- 烯基 -、3- 至 7- 元杂环烷基 -、芳基 -、杂芳基 -、芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基 - 或杂芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基 - 基团；

[0241] R^7 代表氢或卤素原子、或 $HO-$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6- 烷氧基 -、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基 -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_6-$ 烷基 -、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基 -、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基 -、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基 -、 C_2-C_6- 烯基 -、3- 至 7- 元杂环烷基 -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0242] R^8 代表氢或卤素原子、或 $-CN$ 、 C_1-C_6- 烷氧基 -、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基 -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_6-$ 烷基 -、 $HO-C_1-C_6-$ 烷基 -、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基 -、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷氧基 $-C_1-C_6-$ 烷基 -、 C_2-C_6- 烯基 -、3- 至 7- 元杂环烷基 -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ 或 $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基团；

[0243] m 为 0、1、2、3 或 4 的整数；

[0244] 且

[0245] n 为 1、2、3 或 4 的整数。

[0246] 应理解本发明涉及在前文通式 (I) 的化合物在本发明任意实施方案范围内的任意子组合。

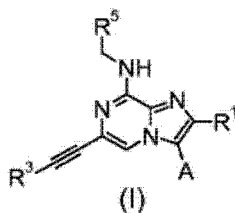
[0247] 仍更具体地，本发明涵盖在后文的实施例部分公开的通式 (I) 的化合物。

[0248] 在上文提及的方面的实施方案中，本发明涉及——根据任意上文提及的实施方案——以其立体异构体、互变异构体、 N - 氧化物、水合物、溶剂化物或盐、或上述物质的混合物形式的式 (I) 的化合物。

[0249] 根据另一个方面，本发明涵盖制备本发明的化合物的方法，所述方法包括在本文的实验部分中描述的步骤。

[0250] 在一个实施方案中，本发明涉及制备通式 (I) 的化合物的方法：

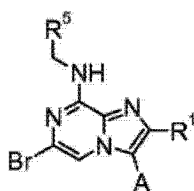
[0251]



[0252] 其中 A 、 R^1 、 R^3 和 R^5 如前文对通式 (I) 的化合物的定义，

[0253] 在该方法中使通式 (II) 的中间体化合物：

[0254]



(II)

[0255] 其中 A、R¹和 R⁵如前文对通式 (I) 的化合物的定义，

[0256] 与通式 (IIa) 的炔烃反应，从而提供如前文定义的通式 (I) 的化合物：

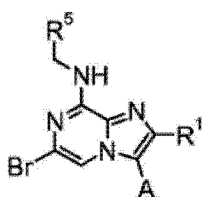
[0257] R³- ≡ -M

[0258] (IIa)

[0259] 其中 R³如前文对通式 (I) 的化合物的定义，且 -M 代表氢或适于与通式 (II) 的化合物中带有 Br 的碳原子偶联的官能团，例如 -B(OH)₂、或硼酸酯例如 -B(O-C₁-C₆-烷基)₂或 4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂硼戊环。

[0260] 根据再一个方面，本发明涵盖可用于制备通式 (I) 的本发明化合物中、特别是本文描述的方法中的中间体化合物。特别地，本发明涵盖通式 (II) 的化合物：

[0261]

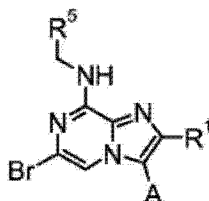


(II)

[0262] 其中 A、R¹和 R⁵如前文对通式 (I) 的化合物的定义。

[0263] 根据另一个方面，本发明涵盖通式 (II) 的中间体化合物用于制备如前文定义的通式 (I) 的化合物的用途：

[0264]



(II)

[0265] 其中 A、R¹和 R⁵如前文对通式 (I) 的化合物的定义。

[0266] 实验部分

[0267] 下表列出了在本节以及在实施例部分中使用的缩写。

[0268]

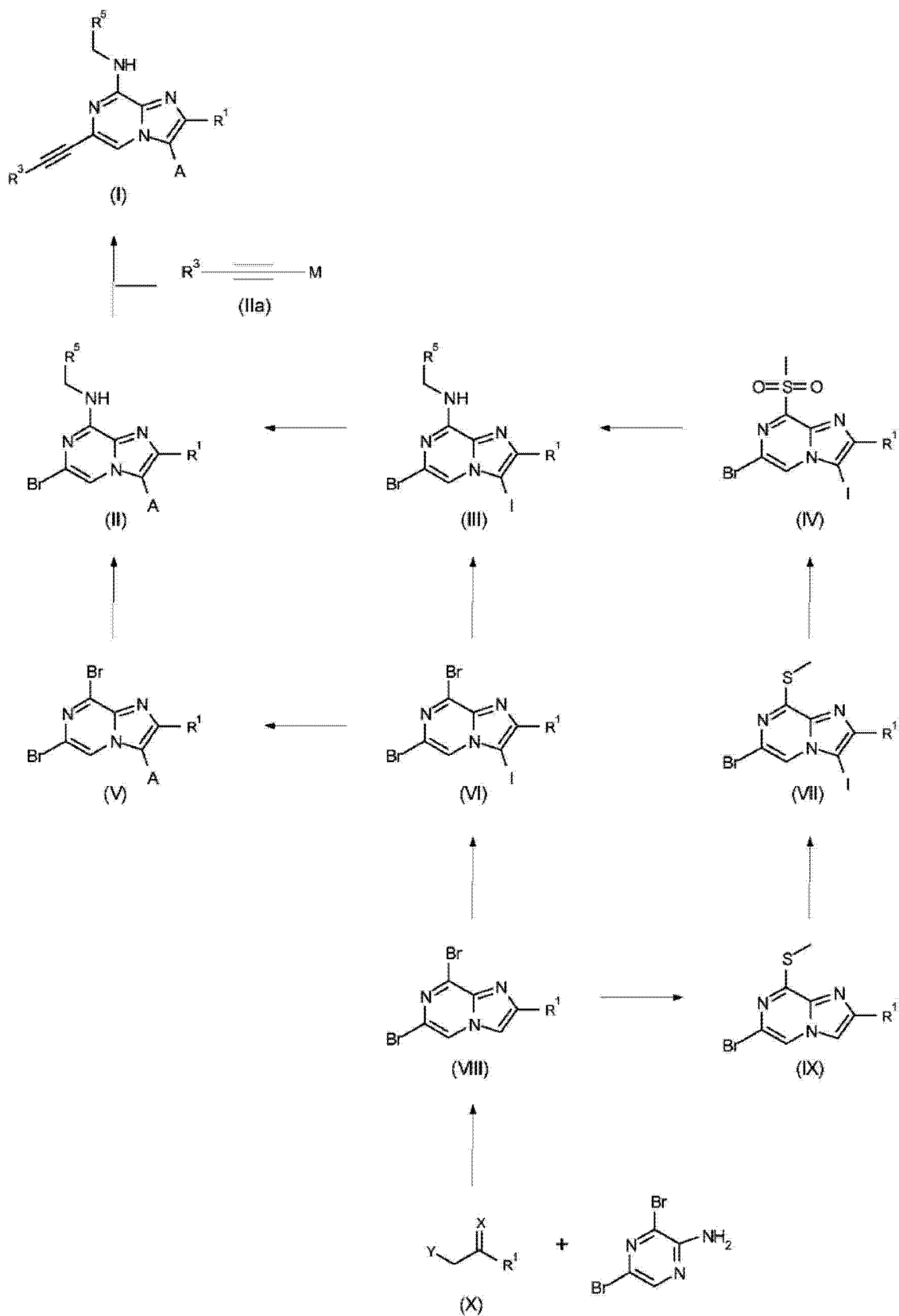
缩写	含义

DMSO	二甲基亚砷
NMR	核磁共振谱
Rt	室温
RT	保留时间,以分钟计
MW	分子量
UPLC	高效液相色谱

[0269] 方案 1 和下文描述的步骤说明了对本发明的通式 (I) 的化合物的通用合成路线且并不旨在限制。对本领域技术人员显而易见的是在方案 1 中示出的转化顺序可以不同的方式修改。因此在方案 1 中示出的转化顺序并不旨在限制。此外,任意取代基—— R^1 、 R^3 、 R^5 或 A——的互变可在示例性的转化之前和 / 或之后完成。这些修改可以是例如引入保护基、切除保护基、官能团的交换、还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其他反应。这些转化包括引入允许取代基的进一步互变的官能团的转化。合适的保护基以及其引入和切除对本领域技术人员是公知的 (参见,例如 T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。具体的实例在随后的段落中描述。另外,如本领域技术人员所公知的,可不在所述步骤中间进行后处理而进行两个以上连续步骤,例如“一锅”反应。

[0270] 通式 (I) 的化合物的合成:

[0271]



[0272] 方案 1

[0273] 其中 R^1 、 R^3 、 R^5 和 A 具有前文对通式 (I) 给出的含义, 且 Y 代表卤素原子且 X 代表氧原子、二烷氧基-基团或 α, ω -亚烷基二氧基基团, 且 M 代表氢或适于与通式 (II) 的化合物中带有 Br 的碳原子偶联的官能团, 例如 $-B(OH)_2$ 、或硼酸酯例如 $-B(O-C_1-C_6-烷基)_2$ 或

4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂硼戊环。

[0274] 通式 (I) 的化合物可根据方案 1 中描述的步骤合成。方案 1 例示了允许 R^1 、 R^3 、 R^5 和 A 在合成的不同阶段变化的主要路线。但是, 其他路线也被用于合成目标化合物。

[0275] $NH-CH_2-R^5$ 的引入可通过如 (IV) 或 (V) 的卤代或磺酰基前体化合物的亲核取代反应实现, 即通过在从室温至沸点范围的温度下, 在合适的碱 (例如 DIPEA) 的存在下, 在合适的溶剂 (例如 N, N- 二甲基甲酰胺或 1- 甲基吡咯烷基 -2- 酮) 中与合适的胺反应。取代基 A 的引入可通过与式 $A-M'$ 的化合物的偶联反应实现, 特别是例如金属催化的偶联反应, 其中 A 如前文对通式 (I) 的化合物的定义, 且 M' 代表适于与如 (III) 或 (VI) 的化合物中带有碘的碳原子偶联以分别形成如 (II) 或 (V) 的化合物的官能团。 $A-M'$ 的实例为 $A-B(OH)_2$ 、或 A 的硼酸酯如 $A-B(O-C_1-C_6-烷基)_2$ 或 4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂硼戊环。

[0276] 将 $R^3- \equiv -$ 基团引入到式 (II) 的化合物中可用与对取代基 A 的引入的描述相似的方法实现。

[0277] 这类偶联反应的实例可在标题为“Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, Armin de Meijere (编者) **François** Diederich (编者) 2004 年 9 月, Wiley Interscience ISBN:978-3-527-30518-6 的教材中查找。

[0278] 所述偶联反应在合适的催化剂 (例如基于钯的催化剂, 例如 $Pd(OAc)_2$ 、四 (三苯基膦) 钯 (0)、双 (三苯基膦) 二氯化钯 (II) 或 (1, 1, - 双 (二苯基膦) 二茂铁) - 二氯代钯 (II)) 和任选地合适的添加剂 (例如膦类, 例如 $P(oTol)_3$ 或三苯基膦) 的存在下, 任选地与合适的碱 (例如碳酸钾、2- 甲基丙 -2- 醇钠、四丁基氟化铵或磷酸三钾) 在合适的溶剂 (例如四氢呋喃) 中进行。

[0279] 在五元环上的碘化反应以制备通式 (VI) 和 (VII) 的化合物通过使用卤化试剂 (如 N- 碘代琥珀酰亚胺), 在惰性溶剂 (例如 N, N- 二甲基甲酰胺或 1- 甲基吡咯烷基 -2- 酮) 中, 在从例如室温至溶剂沸点范围的温度下完成。

[0280] 在式 (VIII) 的化合物的位点 8 上的溴原子可在惰性溶剂 (如醇) 中被甲硫醇盐取代以得到通式 (IX) 的甲基硫基化合物。

[0281] 通式 (IV) 的甲基砷可通过使用氧化剂 (分别如 3- 氯代过氧苯甲酸 (3-chlorobenzenecarboxoperoxoic acid) 或二甲基二环氧乙烷), 在惰性溶剂 (分别如二氯甲烷或丙酮) 中氧化通式 (VII) 的甲基硫基化合物获得。

[0282] 通式 (VIII) 的原料可以是市售可得的或可根据本领域技术人员已知的步骤或例如在 Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 第 27 卷, #2, 第 206-212 页中描述的步骤通过将 2, 4- 二溴嘧啶 -5- 胺与通式 (X) 的化合物反应来合成。

[0283] 根据本发明的方法制备的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化对本领域技术人员是公知的且可能存在纯化相同化合物的多种方法。在一些情况下, 可能不需要纯化。在一些情况下, 所述化合物可通过结晶纯化。在一些情况下, 可使用合适的溶剂通过搅拌移除杂质。在一些情况下, 所述化合物可通过色谱法纯化, 特别是快速色谱法 (flash chromatography), 例如使用预装填的硅胶柱 (例如来自 Separtis 如 **Isolute**[®] Flash 硅胶或 **Isolute**[®] Flash NH_2 硅胶) 与适合的色谱系统 (例如 Isolera 系统 (Biotage)) 和洗脱液 (例如己烷 / 乙酸乙酯的梯度或二氯甲烷 / 甲醇的梯度) 结合。在一些情况下, 所述化

合物可通过制备型 HPLC 纯化,例如使用装配有二极管阵列检测器和 / 或联机电喷雾电离质谱仪的 Waters 自动纯化器与合适的预装填反相柱和洗脱液 (例如水和乙腈的梯度,其可以含有例如三氟乙酸、甲酸或氨水的添加剂) 结合。

[0284] 使用 ISIS/Draw 的 Autonom 2000 插件 [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] 或 ACD 实验室的 ICS 命名工具生成化合物的命名。

[0285] 本文公开的本发明通过下文的制备和实施例示例,其不应被解释为限制本公开的范围。

[0286] 一般说明:

[0287] 除非另有说明,所有反应都在氩气的气氛下、在脱气的溶剂中进行。

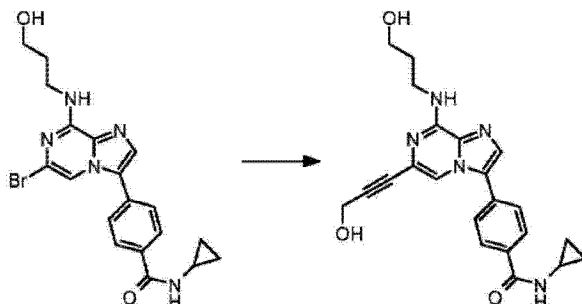
[0288] 分析的 UPLC-MS 如下进行:

[0289] 方法 A: 系统: 配有 PDA 检测器和 Waters ZQ 质谱仪的 UPLC Acquity (Waters); 柱: Acquity BEH C18 1.7 μ m 2.1x50mm; 温度: 60°C; 溶剂 A: 水 +0.1% 甲酸; 溶剂 B: 乙腈; 梯度: 99% A $\rightarrow$ 1% A (1.6 分钟) $\rightarrow$ 1% A (0.4 分钟); 流速: 0.8mL/ 分钟; 注射体积: 1.0 μ l (0.1mg-1mg/mL 样品浓度); 检测: PDA 扫描范围 210-400nm - 固定的以及 ESI(+), 扫描范围 170-800m/z。

[0290] 实施例 1

[0291] N- 环丙基 -4- [8- [(3- 羟基丙基) 氨基] -6- (3- 羟基丙 -1- 炔 -1- 基) 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基] 苯甲酰胺

[0292]



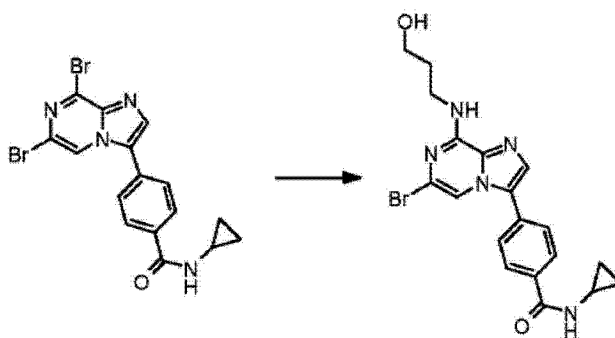
[0293] 将 172 μ L 哌啶、103 μ L 丙 -2- 炔 -1- 醇和 40mg 四 (三苯基膦) 钯 (0) 加入到 150mg (349 μ mol) 根据中间体实施例 1a 制备的 4- {6- 溴 -8- [(3- 羟基丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基} -N- 环丙基苯甲酰胺在 4.2mL 四氢呋喃的溶液中。该混合物在 80°C 进行微波辐射 2 小时。加入水且将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后, 残留物通过色谱法纯化以得到 37.8mg (25%) 标题化合物。

[0294] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.56 (2H), 0.68 (2H), 1.74 (2H), 2.84 (1H), 3.12 (1H), 3.41-3.53 (4H), 4.25 (2H), 4.56 (1H), 5.33 (1H), 7.67-7.81 (4H), 7.94 (2H), 8.52 (1H) ppm。

[0295] 中间体实施例 1a

[0296] 4- {6- 溴 -8- [(3- 羟基丙基) 氨基] 咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 -3- 基} -N- 环丙基苯甲酰胺

[0297]

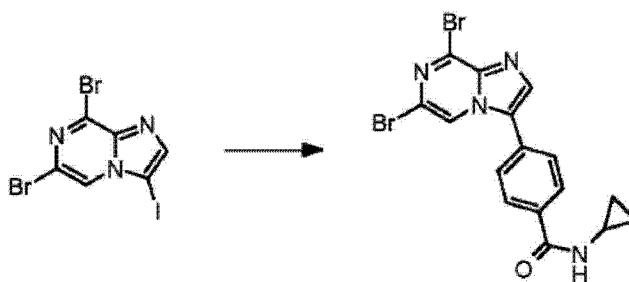


[0298] 将 261 μ L 3-氨基丙-1-醇加入到 500mg (1.15mmol) 根据中间体实施例 1b 制备的 N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺在 15mL N,N-二甲基甲酰胺的溶液中且该混合物在 40℃ 搅拌 6 小时。加入甲苯并移除溶剂。残留物通过色谱法纯化以得到 453mg (92%) 标题化合物。

[0299] 中间体实施例 1b

[0300] N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺

[0301]



[0302] 在 40℃ 下,将包含 5.0g (12.41mmol) 根据中间体实施例 1c 制备的 6,8-二溴-3-碘代咪唑并[1,2-a]吡嗪、3.31g 4-(环丙基氨基羰基)苯基硼酸、1.01g (1,1-双(二苯基膦)二茂铁)-二氯代钯(II)、8.7mL 2M 磷酸三钾水溶液和 85mL 四氢呋喃的混合物搅拌 2.5 天。加入水且将混合物用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤且用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后,残留物通过色谱法纯化以得到 2.49g (46%) 标题化合物。

[0303] 中间体实施例 1c

[0304] 6,8-二溴-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0305]



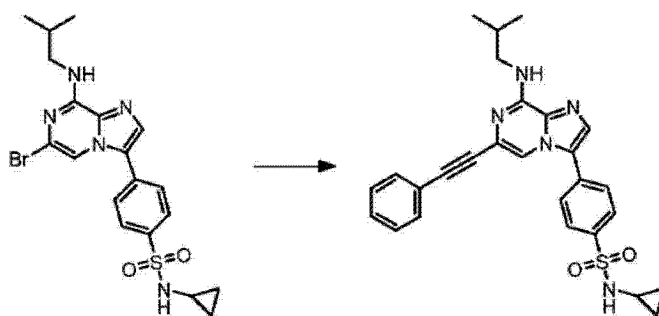
[0306] 在 23℃ 下,将 7.42g N-碘代吡咯烷-2,5-二酮一次性加入到 8.7g (31.4mmol) 根据 Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 第 27 卷, #2, 第 206-212 页中描述的步骤制备的 6,8-二溴-咪唑并[1,2-a]吡嗪在 210mL N,N-二甲基甲酰胺的搅拌溶液中。在 60℃ 搅拌 18 小时后,在真空下移除溶剂且所得残留物溶于二氯甲烷并用水和饱和硫代硫酸钠溶液洗涤。有机相用硫酸钠干燥、过滤然后蒸发溶剂以得到 9.46g (74.8%) 标题化合物。

[0307] 实施例 2

[0308] N-环丙基-4-[8-(异丁基氨基)-6-(苯基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]

苯磺酰胺

[0309]



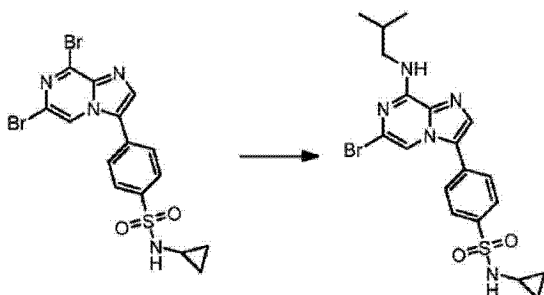
[0310] 在 120℃下,将 30mg (65 μ mol) 根据中间体实施例 2a 制备的 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-N-环丙基苯磺酰胺、29.5mg 4,4,5,5-四甲基-2-(苯基乙炔基)-1,3,2-二氧杂硼戊环、1.0mL 正丙醇、97 μ L 2M 碳酸钾水溶液、0.85mg 三苯基膦和 4.55mg 双(三苯基膦)二氯化钯(II)的混合物搅拌 2 小时。冷却所述溶液,加入水然后用二氯甲烷萃取。有机相用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后,残留物通过色谱法纯化以得到 4.6mg (14%) 标题化合物。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.63-0.73 (4H), 1.06 (6H), 2.04 (1H), 2.34 (1H), 3.53 (2H), 4.98 (1H), 6.14 (1H), 7.32-7.38 (3H), 7.54-7.60 (2H), 7.66 (1H), 7.74 (2H), 7.86 (1H), 8.08 (2H) ppm。

[0312] 中间体实施例 2a

[0313] 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-N-环丙基苯磺酰胺

[0314]

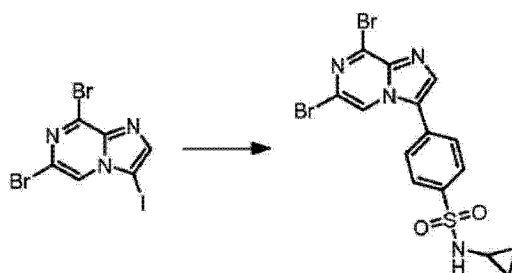


[0315] 使用 2-甲基丙-1-胺,将 200mg (424 μ mol) 根据中间体实施例 2b 制备的 N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯磺酰胺进行与中间体实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 124mg (63%) 标题化合物。

[0316] 中间体实施例 2b

[0317] N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯磺酰胺

[0318]

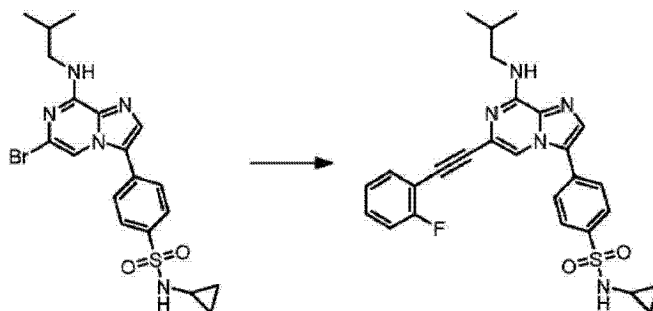


[0319] 使用 [4-(环丙基氨磺酰基)苯基] 硼酸, 将 3.0g (7.45mmol) 根据中间体实施例 1c 制备的 6,8-二溴-3-碘代咪唑并 [1,2-a] 吡嗪进行与实施例 1b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 1.85g (52%) 标题化合物。

[0320] 实施例 3

[0321] N-环丙基-4-[6-[(2-氟苯基)乙炔基]-8-(异丁基氨基)咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-3-基] 苯磺酰胺

[0322]



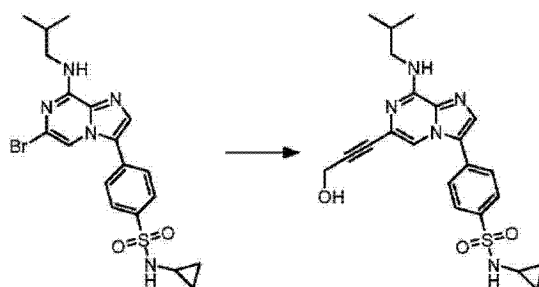
[0323] 使用 [(2-氟苯基)乙炔基] 硼酸二异丙基酯, 将 30mg (65 μ mol) 根据中间体实施例 2a 制备的 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-3-基]-N-环丙基苯磺酰胺进行与实施例 2 相似的转化以在后处理和纯化后得到 6.4mg (18%) 标题化合物。

[0324] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.64-0.71 (4H), 1.06 (6H), 2.04 (1H), 2.34 (1H), 3.52 (2H), 5.01 (1H), 6.15 (1H), 7.09 (1H), 7.15 (1H), 7.34 (1H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 7.74 (2H), 7.88 (1H), 8.08 (2H) ppm.

[0325] 实施例 4

[0326] N-环丙基-4-[6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-(异丁基氨基)咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-3-基] 苯磺酰胺

[0327]



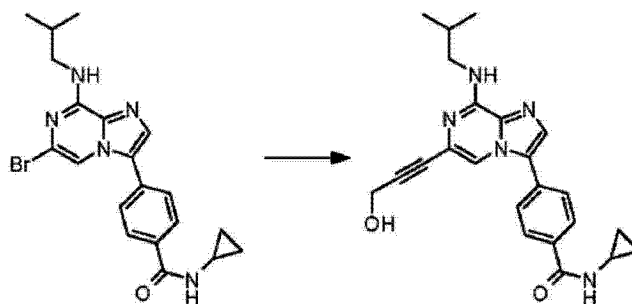
[0328] 将 40mg (86 μ mol) 根据中间体实施例 2a 制备的 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-3-基]-N-环丙基苯磺酰胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 5.7mg (14%) 标题化合物。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.60-0.73 (4H), 1.03 (6H), 2.01 (1H), 2.38 (1H), 3.46 (2H), 4.50 (2H), 6.18 (1H), 7.64 (1H), 7.68 (2H), 7.76 (1H), 8.05 (2H) ppm.

[0330] 实施例 5

[0331] N-环丙基-4-[6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-(异丁基氨基)咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-3-基] 苯甲酰胺

[0332]



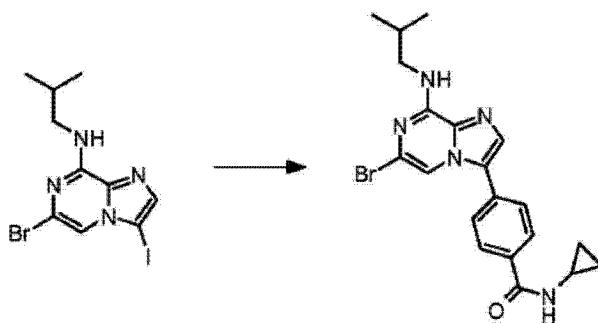
[0333] 将 50mg (117 μ mol) 根据中间体实施例 6.1 制备的 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-N-环丙基苯甲酰胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 7.1mg (14%) 标题化合物。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0.68 (2H), 0.91 (2H), 4.04 (6H), 2.01 (1H), 2.58 (1H), 2.96 (1H), 3.46 (2H), 4.49 (2H), 6.13 (1H), 6.47 (1H), 7.53 (2H), 7.58 (1H), 7.68 (1H), 7.87 (2H) ppm.

[0335] 中间体实施例 5a

[0336] 4-(6-溴-8-异丁基氨基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-N-环丙基-苯甲酰胺

[0337]

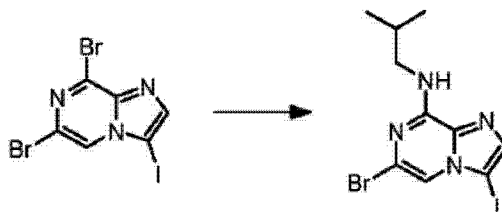


[0338] 将 74.2g (188mmol) 根据中间体实施例 5b 制备的 (6-溴-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-异丁基-胺进行与实施例 1b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 45.2g (56%) 标题化合物。

[0339] 中间体实施例 5b

[0340] (6-溴-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-异丁基-胺

[0341]

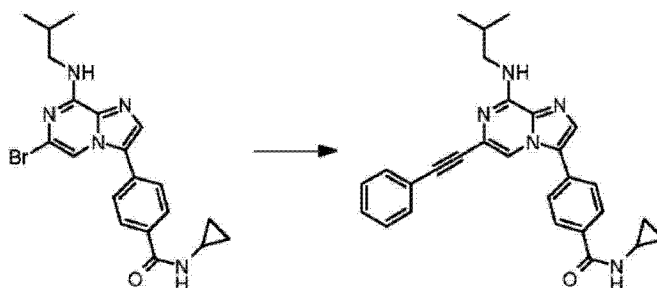


[0342] 将 3.77mL 异丁胺加入到 5.08g (12.64mmol) 根据中间体实施例 1c 制备的 6-溴-3-碘-8-甲磺酰基-咪唑并[1,2-a]吡嗪在 100mL 1-甲基吡咯烷-2-酮的搅拌溶液中。在 23℃ 搅拌 2 小时后,加入 500mL 水且将混合物用乙酸乙酯萃取。有机相被过滤、蒸发且残留物从甲醇/水中重结晶以获得 3.87g (78%) 标题化合物。

[0343] 实施例 6

[0344] N-环丙基-4-[8-(异丁基氨基)-6-(苯基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]苯甲酰胺

[0345]



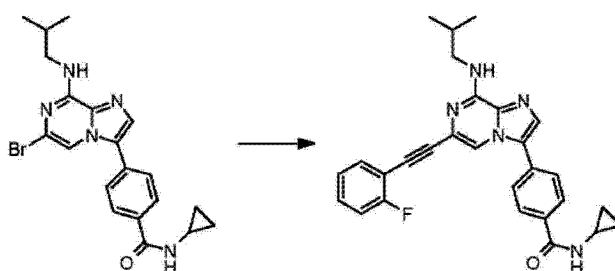
[0346] 使用 4,4,5,5-四甲基-2-(苯基乙炔基)-1,3,2-二氧杂硼戊环,将 50mg(117 μ mol) 根据中间体实施例 5a 制备的 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-N-环丙基苯甲酰胺进行与实施例 2 相似的转化以在后处理和纯化后得到 24.9mg(45%) 标题化合物。

[0347] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.66(2H), 0.91(2H), 1.05(6H), 2.03(1H), 2.94(1H), 3.51(2H), 6.09(1H), 6.35(1H), 7.30-7.37(3H), 7.52-7.65(5H), 7.83(1H), 7.90(2H) ppm。

[0348] 实施例 7

[0349] N-环丙基-4-[6-[(2-氟苯基)乙炔基]-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]苯甲酰胺

[0350]



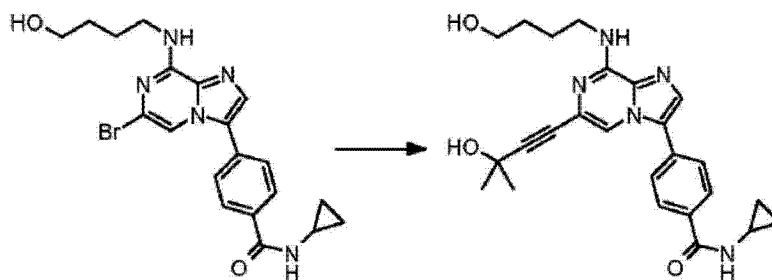
[0351] 使用 [(2-氟苯基)乙炔基]硼酸二异丙基酯,将 50mg(117 μ mol) 根据中间体实施例 5a 制备的 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-N-环丙基苯甲酰胺进行与实施例 2 相似的转化以在后处理和纯化后得到 24.3mg(42%) 标题化合物。

[0352] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.66(2H), 0.91(2H), 1.05(6H), 2.03(1H), 2.95(1H), 3.51(2H), 6.10(1H), 6.33(1H), 7.08(1H), 7.14(1H), 7.33(1H), 7.53-7.65(4H), 7.86(1H), 7.91(2H) ppm。

[0353] 实施例 8

[0354] N-环丙基-4-[8-[(4-羟基丁基)氨基]-6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]苯甲酰胺

[0355]



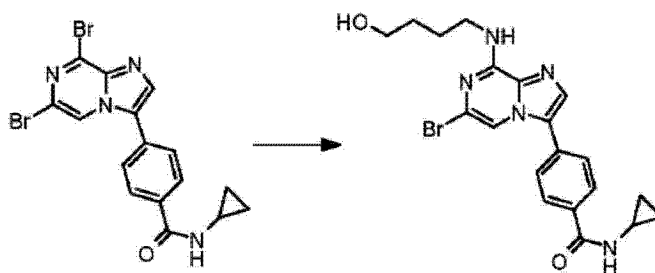
[0356] 将 68.1mg 2-甲基丁-3-炔-2-醇、1.0mL 四丁基氟化铵 (1M 的四氢呋喃溶液) 和 42.8mg 双(三苯基膦)二氯化钯 (II) 加入到 90mg (203 μ mol) 根据中间体实施例 8a 制备的 4-{6-溴-8-[(4-羟基丁基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺在 2.0mL 四氢呋喃的溶液中。该混合物在 130℃ 进行微波辐射 2 小时。加入水且将混合物用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后,残留物通过色谱法纯化得到 2.1mg (2%) 标题化合物。

[0357] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.60 (6H), 1.70 (2H), 1.86 (2H), 2.95 (1H), 3.67 (2H), 3.82 (2H), 6.31 (2H), 7.57 (2H), 7.59 (1H), 7.66 (1H), 7.89 (2H) ppm。

[0358] 中间体实施例 8a

[0359] 4-{6-溴-8-[(4-羟基丁基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺

[0360]

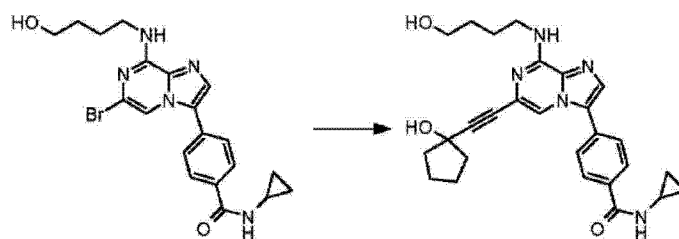


[0361] 使用 4-氨基丁-1-醇, 将 1.0g (2.29mmol) 根据中间体实施例 1b 制备的 N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺进行与实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 923mg (91%) 标题化合物。

[0362] 实施例 9

[0363] N-环丙基-4-{8-[(4-羟基丁基)氨基]-6-[(1-羟基环戊基)乙炔基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺

[0364]



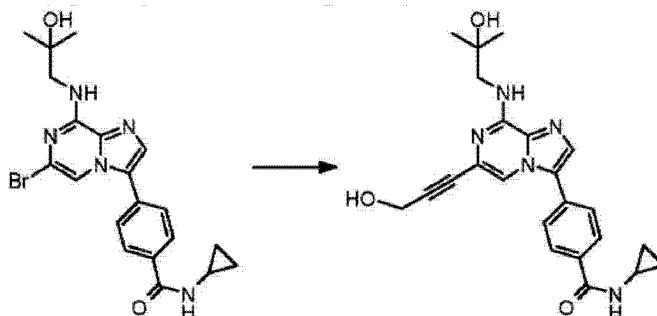
[0365] 使用 1-乙炔基环戊醇, 将 90mg (203 μ mol) 根据中间体实施例 8a 制备的 4-{6-溴-8-[(4-羟基丁基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺进行与实施例 8 相似的转化以在后处理和纯化后得到 4.9mg (5%) 标题化合物。

[0366] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.67 (2H), 0.91 (2H), 1.62-1.94 (10H), 1.99-2.07 (4H), 2.95 (1H), 3.66 (2H), 3.80 (2H), 6.36 (1H), 6.45 (1H), 7.54 (2H), 7.56 (1H), 7.62 (1H), 7.88 (2H) ppm。

[0367] 实施例 10

[0368] N-环丙基-4-{8-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺

[0369]



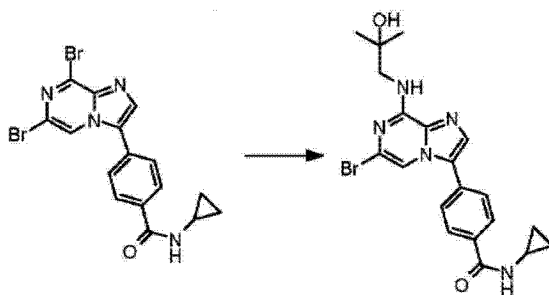
[0370] 将 100mg (225 μmol) 根据中间体实施例 10a 制备的 4-{6-溴-8-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 21.4mg (23%) 标题化合物。

[0371] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ = 0.56 (2H), 0.68 (2H), 1.13 (6H), 2.84 (1H), 3.43 (2H), 4.25 (2H), 4.88 (1H), 5.33 (1H), 7.11 (1H), 7.72 (2H), 7.81 (1H), 8.82 (1H), 7.94 (2H), 8.51 (1H) ppm。

[0372] 中间体实施例 10a

[0373] 4-{6-溴-8-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺

[0374]

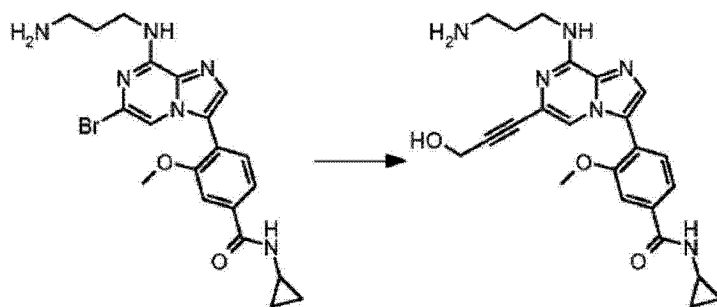


[0375] 使用 1-氨基-2-甲基丙-2-醇, 将 700mg (1.61mmol) 根据中间体实施例 1b 制备的 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与中间体实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 527mg (74%) 标题化合物。

[0376] 实施例 11

[0377] 4-{8-[(3-氨基丙基)氨基]-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基-3-甲氧基苯甲酰胺

[0378]



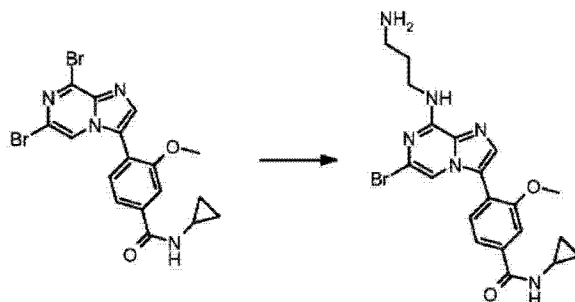
[0379] 将 72mg (157 μ mol) 根据中间体实施例 11a 制备的 4-{8-[(3-氨基丙基)氨基]-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基-3-甲氧基苯甲酰胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 20.3mg (28%) 标题化合物。

[0380] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ = 0.66 (2H), 0.83 (2H), 2.03 (2H), 2.88 (1H), 3.03 (2H), 3.68 (2H), 3.88 (3H), 4.36 (2H), 7.43 (1H), 7.46 (1H), 7.52 (1H), 7.59 (1H), 7.60 (1H), 8.44 (1H) ppm。

[0381] 中间体实施例 11a

[0382] 4-{8-[(3-氨基丙基)氨基]-6-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基-3-甲氧基苯甲酰胺

[0383]

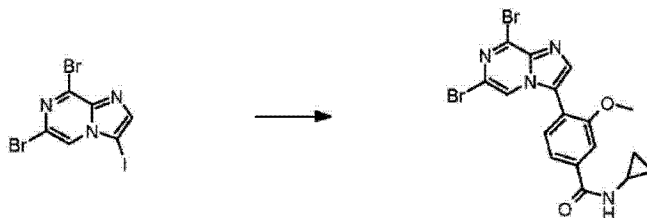


[0384] 使用丙-1,3-二胺, 将 37.5mg (76 μ mol) 根据中间体实施例 11b 制备的 N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺进行与实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 26.6mg (72%) 标题化合物。

[0385] 中间体实施例 11b

[0386] N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺

[0387]

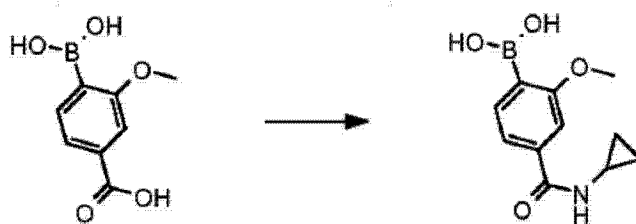


[0388] 使用根据中间体实施例 11c 制备的 [4-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯基] 硼酸, 将 72.7mg (181 μ mol) 根据中间体实施例 1c 制备的 6,8-二溴-3-碘代咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例 1b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 37.5mg (42%) 标题化合物。

[0389] 中间体实施例 11c

[0390] [4-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯基]硼酸

[0391]

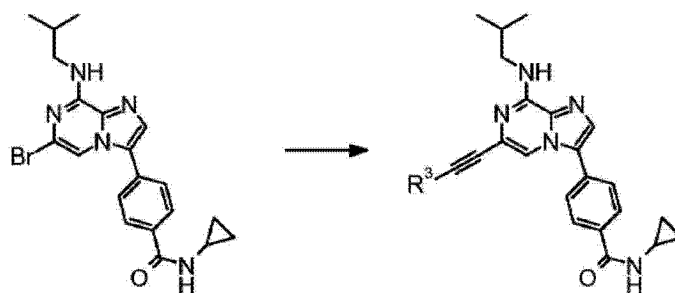


[0392] 在 23℃下,将 3.0g (15.3mmol) 4-(二羟基硼基)-3-甲氧基苯甲酸、874mg 环丙胺和 3.5g N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺在 93mL 二氯甲烷中的悬浮液搅拌过夜。

[0393] 加入水且将混合物用二氯甲烷萃取。有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后,残留物通过色谱法纯化以得到 2.60g (72%) 标题化合物。

[0394] 实施例 12 至 48

[0395]



[0396] 使用合适的取代的乙炔,将根据中间体实施例 5a 制备的 4-[6-溴-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-N-环丙基苯甲酰胺进行与实施例 8 相似的转化以在后处理和纯化后得到相应的标题化合物:

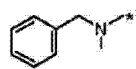
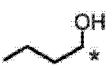
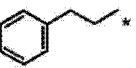
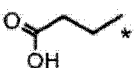
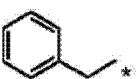
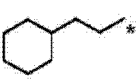
[0397]

实施例	命名	R ³	收率 (%)	LC/MS RT (分钟)	LC/MS m/z (M+1)
-----	----	----------------	-----------	---------------------	-----------------------

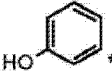
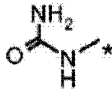
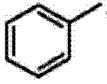
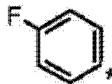
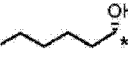
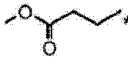
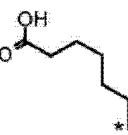
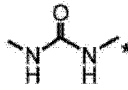
[0398]

12	4-{6-(环己基乙炔基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺		6	1.5	456
13	N-环丙基-4-{6-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		25	1.11	432
14	N-环丙基-4-{6-(4-羟基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		36	1.01	418
15	N-环丙基-4-{6-[(1-羟基环戊基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		29	1.2	458
16	N-环丙基-4-{6-[3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		31	0.78	431
17	N-环丙基-4-{6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		3	1.18	418
18	N-环丙基-4-{6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		14	1.4	430
19	N-环丙基-4-{6-(3-羟基丁-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		11	1.06	418
20	N-环丙基-4-{6-(4-羟基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		17	1.06	432
21	4-{6-(5-氰基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺		17	1.17	441

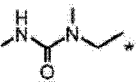
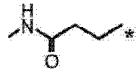
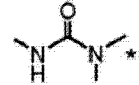
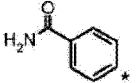
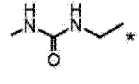
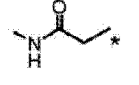
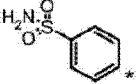
[0399]

22	N-环丙基-4-{6-(3-羟基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		18	1.13	432
23	4-(6-{3-[苄基(甲基)氨基]丙-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-N-环丙基苯甲酰胺		23	0.91	507
24	4-{6-(3-氨基丙-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺		6	1.04	403
25	N-环丙基-4-{6-(3-羟基己-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		8	1.36	446
26	N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(5-苄基戊-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		29	1.49	492
27	6-{3-[4-(环丙基氨基甲酰基)苄基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}己-5-炔酸		9	1.18	460
28	N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(吡啶-2-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		15	1.2	451
29	N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(4-苄基丁-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		32	1.43	478
30	4-{6-(5-环己基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺		12	1.7	498

[0400]

31	N-环丙基-4-{6-(4-甲基戊-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		28	1.42	430
32	N-环丙基-4-{6-[(3-羟基苯基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		36	1.23	466
33	4-{6-[3-(氨基甲酰基氨基)丙-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺		19	0.93	446
34	N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-(3-苯基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		4	1.5	464
35	N-环丙基-4-{6-[(4-氟苯基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		34	1.41	468
36	N-环丙基-4-{6-[(3S)-3-羟基辛-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		7	1.34	474
37	6-{3-[4-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}己-5-炔酸甲酯		11	1.24	474
38	9-{3-[4-(环丙基氨基甲酰基)苯基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}壬-8-炔酸		9	1.24	502
39	N-环丙基-4-(6-{3-[(甲基氨基甲酰基)氨基]丙-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺		13	0.96	460

[0401]

40	N-环丙基-4-(6-{4-[甲基(甲基氨基甲酰基)氨基]丁-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺		16	1.04	488
41	N-环丙基-4-{6-[6-(甲基氨基)-6-氧代己-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		25	1.04	473
42	N-环丙基-4-(6-{3-[甲基(甲基氨基甲酰基)氨基]丙-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺		54	0.96	474
43	4-{6-[(4-氨基甲酰基苯基)乙炔基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺		33	1.12	493
44	N-环丙基-4-(6-{4-[(甲基氨基甲酰基)氨基]丁-1-炔-1-基}-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺		31	0.99	474
45	N-环丙基-4-{6-[5-(甲基氨基)-5-氧代戊-1-炔-1-基]-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		29	1.0	459
46	N-环丙基-4-{8-[(2-甲基丙基)氨基]-6-[(4-氨基磺酰基苯基)乙炔基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺		15	1.15	529
47	4-{6-(环戊基乙炔基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基苯甲酰胺		14	1.42	441

[0402]

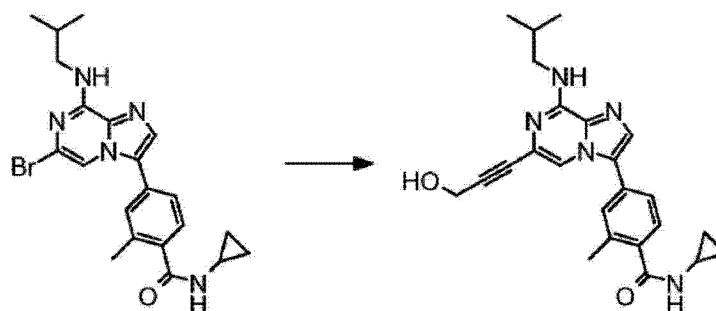
48	N-环丙基-4-{6-乙炔基-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酰胺	H	49	1.20	374
----	--	---	----	------	-----

[0403] * 表示所述基团与分子剩余部分的连接点

[0404] 实施例 49

[0405] N-环丙基-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(2-甲基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0406]



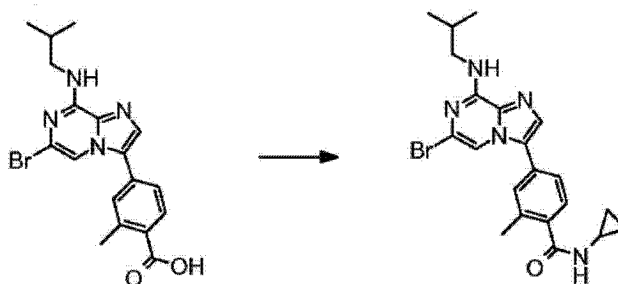
[0407] 使用丙-2-炔-1-醇, 将 32mg (70 μ mol) 根据中间体实施例 49a 制备的 4-(6-溴-8-异丁基氨基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-N-环丙基-2-甲基-苯甲酰胺进行与实施例 8 相似的转化以在后处理和纯化后得到 16.9mg (56%) 标题化合物。

[0408] UPLC-MS: RT = 1.02 分钟; m/z (ES+) 418.5 [MH⁺]; 需要的 MW = 417.5。

[0409] 中间体实施例 49a

[0410] 4-(6-溴-8-异丁基氨基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-N-环丙基-2-甲基-苯甲酰胺

[0411]

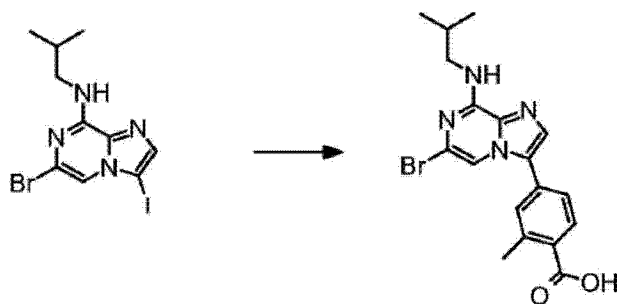


[0412] 将 114.9mg 环丙胺、760mg 双(二甲基氨基)(3-氧-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基六氟磷酸盐和 685 μ L N-乙基-N-异丙基丙-2-胺加入到 411mg (1mmol) 根据中间体实施例 49b 制备的 4-(6-溴-8-异丁基氨基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-甲基-苯甲酸在 4mL 1-甲基吡咯烷-2-酮的溶液中且将该混合物在 23°C 搅拌过夜。在过滤并移除溶剂后, 残留物通过色谱法纯化以得到 65.5mg (15%) 标题化合物。

[0413] 中间体实施例 49b

[0414] 4-(6-溴-8-异丁基氨基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-甲基-苯甲酸

[0415]

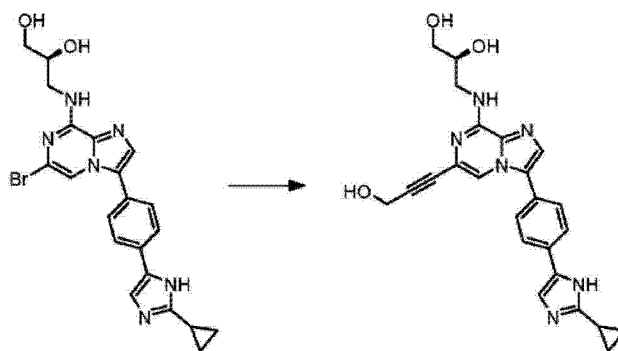


[0416] 使用 4-(二羟基硼基)-2-甲基苯甲酸, 将 395mg (1mmol) 根据中间体实施例 5b 制备的 (6-溴-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-异丁基-胺进行与实施例 1b 相似的转化以得到标题化合物, 所述化合物未经进一步纯化而使用。

[0417] 实施例 50

[0418] (2S)-3-({3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丙-1,2-二醇

[0419]



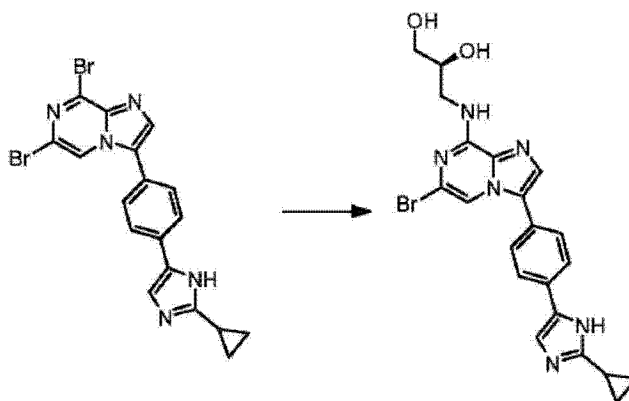
[0420] 将 69mg (147 μ mol) 根据中间体实施例 50a 制备的 (2S)-3-({6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丙-1,2-二醇进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 10.7mg (16%) 标题化合物。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 0.82-0.92 (4H), 1.94 (1H), 3.32-3.42 (3H), 3.58 (1H), 3.71 (1H), 4.25 (2H), 4.67 (1H), 4.99 (1H), 5.33 (1H), 7.35 (1H), 7.49-7.87 (7H), 11.85+12.20 (1H) ppm。

[0422] 中间体实施例 50a

[0423] (2S)-3-({6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丙-1,2-二醇

[0424]

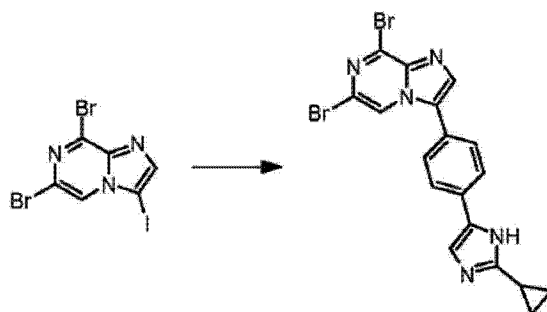


[0425] 使用 (2S)-3-氨基丙-1,2-二醇, 将 100mg (218 μ mol) 根据中间体实施例 50b 制备的 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与中间体实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 69mg (68%) 标题化合物。

[0426] 中间体实施例 50b

[0427] 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-3H-咪唑-4-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0428]

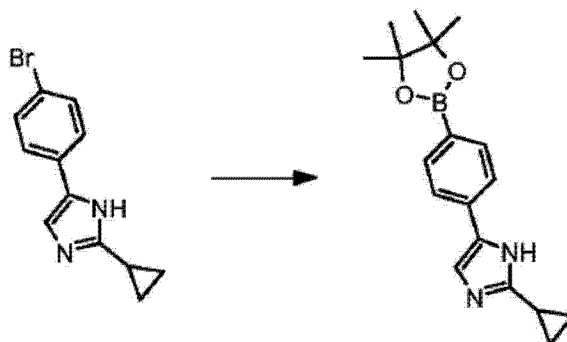


[0429] 使用根据中间体实施例 50c 制备的 2-环丙基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-1H-咪唑, 将 1.0g (2.48mmol) 根据中间体实施例 1c 制备的 6,8-二溴-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与中间体实施例 1b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 485mg (43%) 标题化合物。

[0430] 中间体实施例 50c

[0431] 2-环丙基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-1H-咪唑

[0432]



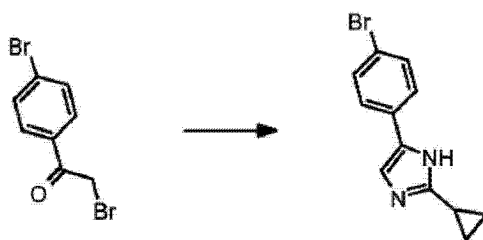
[0433] 在 110℃ 下, 将包含 42.1g (160mmol) 根据中间体实施例 50d 制备的 5-(4-溴苯基)-2-环丙基-1H-咪唑、60.9g 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧

杂硼戊环、3.05g 二环己基 (2', 4', 6'-三异丙基联苯-2-基) 膦、1.46g 三-(二亚苄基丙酮)-二钯 (0)、23.5g 乙酸钾和 267mL 1, 4-二噁烷的混合物搅拌 4 小时。在冷却至 23℃ 后, 加入乙酸乙酯和 1M 盐酸且通过加入 5% 氢氧化钠溶液调整 pH 至 8.0。将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后, 残留物通过结晶纯化以得到 33.5g (67%) 标题化合物。

[0434] 中间体实施例 50d

[0435] 5-(4-溴苯基)-2-环丙基-1H-咪唑

[0436]

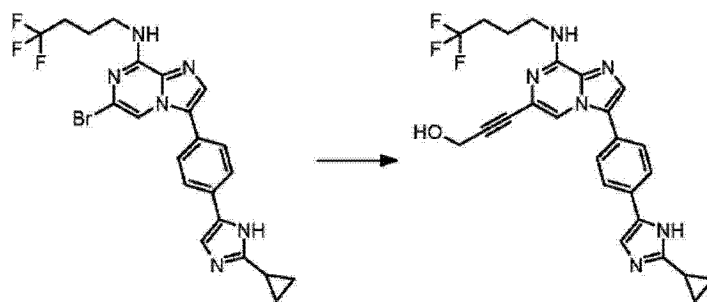


[0437] 将环丙甲脒盐酸盐 (cyclopropanecarboximidamide hydrochloride)、132.8g 碳酸钾加入到 89.0g (320mmol) 2-溴-1-(4-溴苯基) 乙酮在 2.0L N, N-二甲基甲酰胺的溶液中且将该混合物在 23℃ 搅拌过夜。在移除溶剂后, 加入水且所得混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后, 残留物通过结晶纯化以得到 42.1g (50%) 标题化合物。

[0438] 实施例 51

[0439] 3-{3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-[(4, 4, 4-三氟丁基)氨基]咪唑并[1, 2-a]吡嗪-6-基} 丙-2-炔-1-醇

[0440]



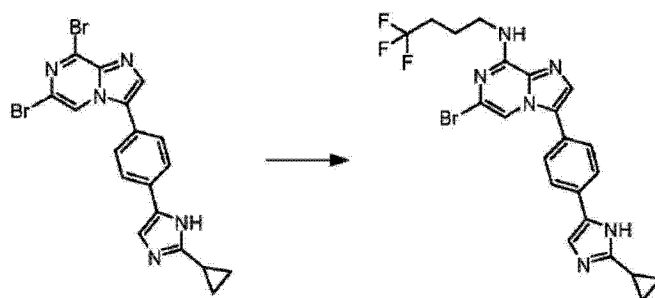
[0441] 将 83mg (140 μmol) 根据中间体实施例 51a 制备的 6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-(4, 4, 4-三氟丁基)咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 7.9mg (11%) 标题化合物。

[0442] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97-1.06 (4H), 1.95-2.30 (6H), 3.66 (2H), 4.47 (2H), 6.48 (1H), 7.15 (1H), 7.36 (2H), 7.49 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (2H) ppm。

[0443] 中间体实施例 51a

[0444] 6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-(4, 4, 4-三氟丁基)咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-胺

[0445]

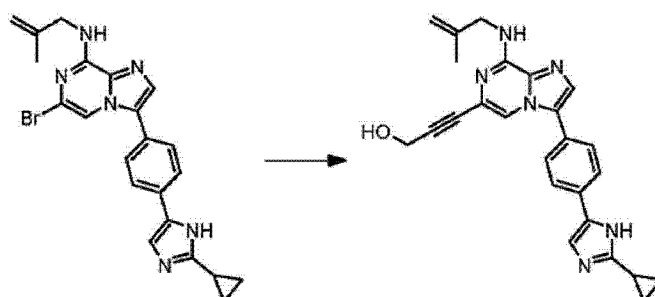


[0446] 使用丙-4,4,4-三氟丁-1-胺,将100mg(218 μmol)根据中间体实施例50b制备的6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例1a相似的转化以在后处理和纯化后得到88mg(80%)标题化合物。

[0447] 实施例52

[0448] 3-{3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0449]



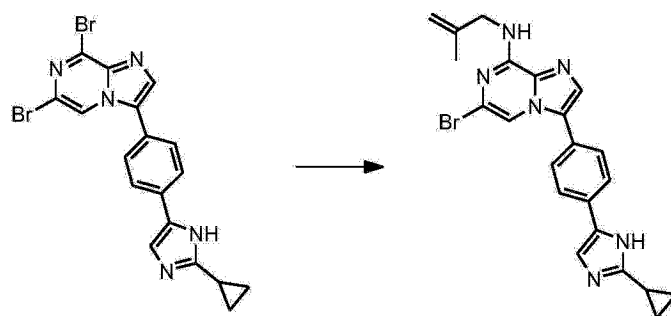
[0450] 将70mg(156 μmol)根据中间体实施例52a制备的6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-(2-甲基丙-2-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例1相似的转化以在后处理和纯化后得到12.2mg(18%)标题化合物。

[0451] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.82-0.92(4H), 1.71(3H), 1.94(1H), 3.99(2H), 4.24(2H), 4.74(1H), 4.77(1H), 5.31(1H), 7.49-7.88(8H), 11.85+12.20(1H) ppm。

[0452] 中间体实施例52a

[0453] 6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-(2-甲基丙-2-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺

[0454]

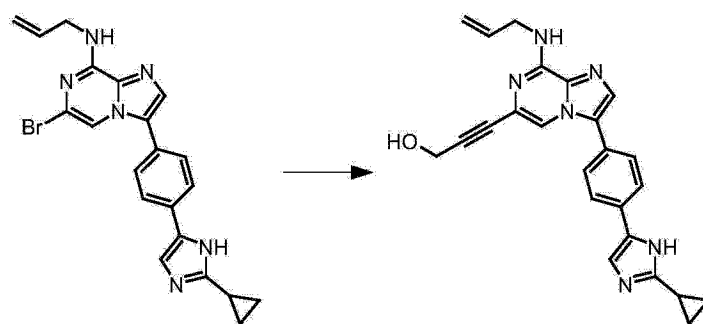


[0455] 使用2-甲基丙-2-烯-1-胺,将100mg(218 μmol)根据中间体实施例50b制备的6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例1a相似的转化以在后处理和纯化后得到72mg(74%)标题化合物。

[0456] 实施例 53

[0457] 3-{8-(烯丙基氨基)-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0458]



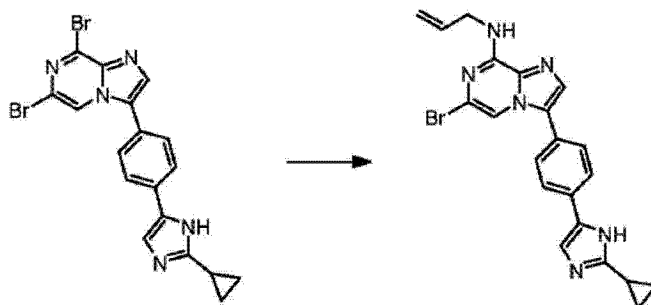
[0459] 将 68mg (156 μmol) 根据中间体实施例 53a 制备的 N-烯丙基-6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 9.9mg (15%) 标题化合物。

[0460] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 0.82-0.92 (4H), 1.94 (1H), 4.06 (2H), 4.24 (2H), 5.04 (1H), 5.14 (1H), 5.32 (1H), 5.95 (1H), 7.24+7.48-7.90 (8H), 11.85+12.20 (1H) ppm.

[0461] 中间体实施例 53a

[0462] N-烯丙基-6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺

[0463]

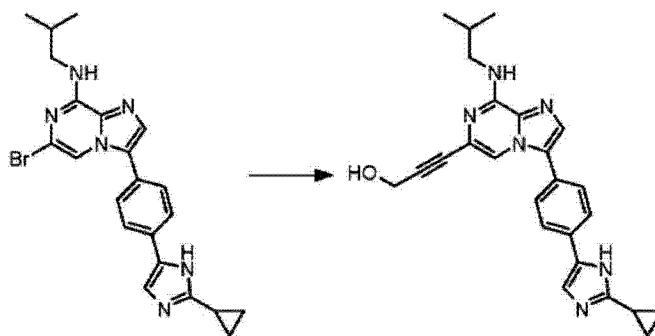


[0464] 使用丙-2-烯-1-胺, 将 100mg (218 μmol) 根据中间体实施例 50b 制备的 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 71mg (75%) 标题化合物。

[0465] 实施例 54

[0466] 3-{3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0467]



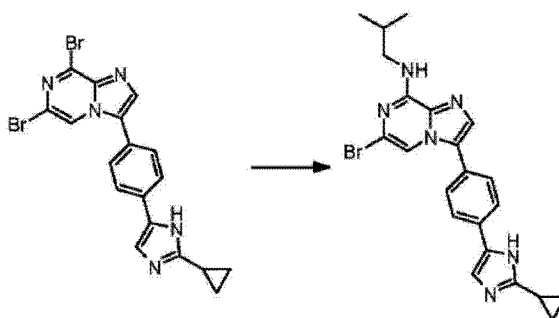
[0468] 将 140mg (310 μ mol) 根据中间体实施例 54a 制备的 6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-异丁基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 29.5mg (21%) 标题化合物。

[0469] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 0.82-0.92 (10H), 1.91-2.06 (2H), 3.25 (2H), 4.23-4.27 (3H), 5.32 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (2H), 7.68 (1H), 7.75 (1H), 7.84 (2H), 11.85+12.20 (1H) ppm。

[0470] 中间体实施例 54a

[0471] 4-(6-溴-8-甲磺酰基-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-N-环丙基-苯甲酰胺

[0472]

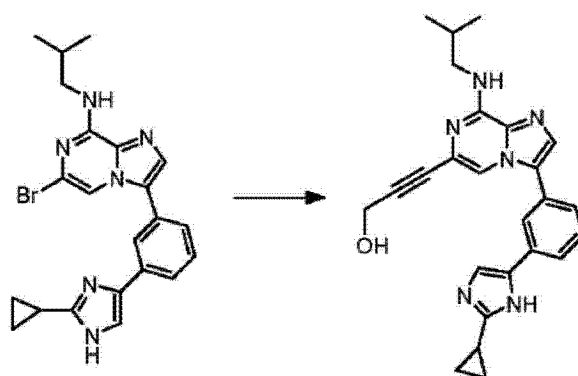


[0473] 使用 2-甲基丙-1-胺, 将 384mg (836 μ mol) 根据中间体实施例 50b 制备的 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 298mg (79%) 标题化合物。

[0474] 实施例 55

[0475] 3-{3-[3-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-(异丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0476]



[0477] 将 170mg (377 μ mol) 根据中间体实施例 55a 制备的 6-溴-3-[3-(2-环丙基

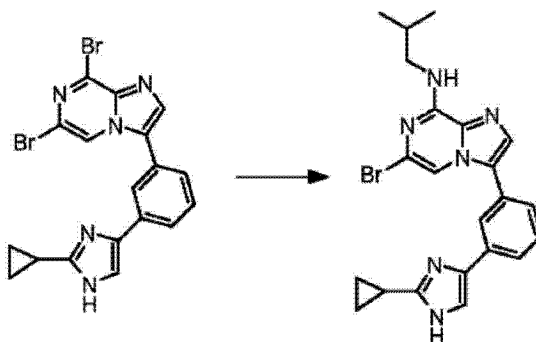
基-1H-咪唑-4-基)苯基]-N-异丁基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例1相似的转化以在后处理和纯化后得到15.2mg(9%)标题化合物。

[0478] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.88-0.95(4H), 0.98(6H), 1.94(2H), 3.30(1H), 3.35(2H), 3.54-3.82(2H), 4.33(2H), 7.10(1H), 7.27(1H), 7.43(1H), 7.49(1H), 7.64(1H), 7.70(1H), 7.77(1H) ppm。

[0479] 中间体实施例55a

[0480] 6-溴-3-[3-(2-环丙基-1H-咪唑-4-基)苯基]-N-异丁基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺

[0481]

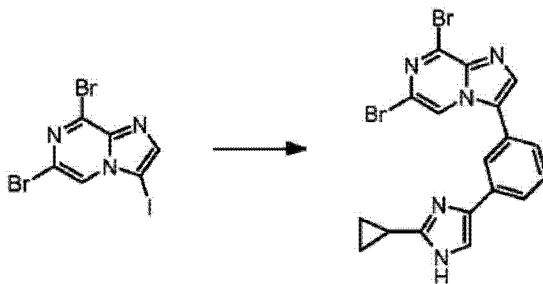


[0482] 使用2-甲基丙-1-胺,将316mg(688 μmol)根据中间体实施例55b制备的6,8-二溴-3-[3-(2-环丙基-1H-咪唑-4-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与中间体实施例1a相似的转化以在后处理和纯化后得到293mg(94%)标题化合物。

[0483] 中间体实施例55b

[0484] 6,8-二溴-3-[3-(2-环丙基-1H-咪唑-4-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0485]

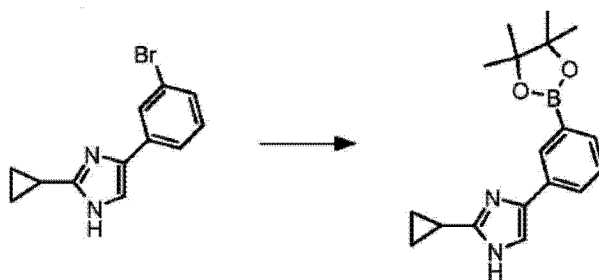


[0486] 使用根据中间体实施例55c制备的2-环丙基-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-1H-咪唑,将689mg(1.71mmol)根据中间体实施例1c制备的6,8-二溴-3-碘代咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与中间体实施例50b相似的转化以在后处理和纯化后得到379mg(48%)标题化合物。

[0487] 中间体实施例55c

[0488] 2-环丙基-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-1H-咪唑

[0489]

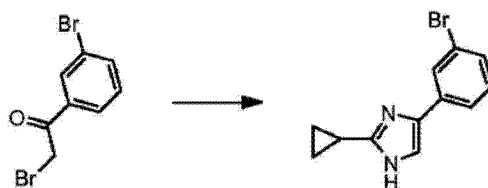


[0490] 将 8.41g (32.0mmol) 根据中间体实施例 55d 制备的 4-(3-溴苯基)-2-环丙基-1H-咪唑进行与实施例 50c 相似的转化以在后处理和纯化后得到 690mg (7%) 标题化合物。

[0491] 中间体实施例 55d

[0492] 4-(3-溴苯基)-2-环丙基-1H-咪唑

[0493]

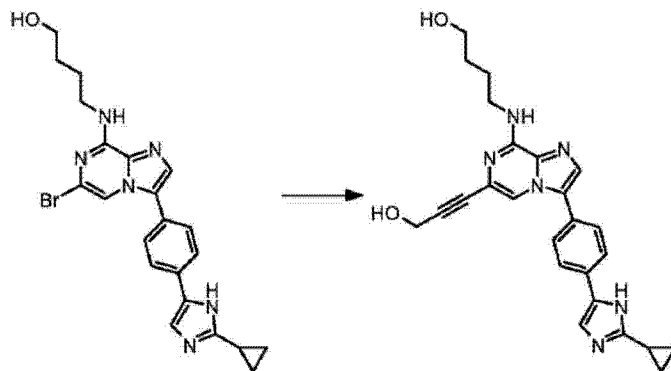


[0494] 将 25.6g (92mmol) 2-溴-1-(3-溴苯基)乙酮进行与实施例 50d 相似的转化以在后处理和纯化后得到 8.4g (35%) 标题化合物。

[0495] 实施例 56

[0496] 4-({3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丁-1-醇

[0497]



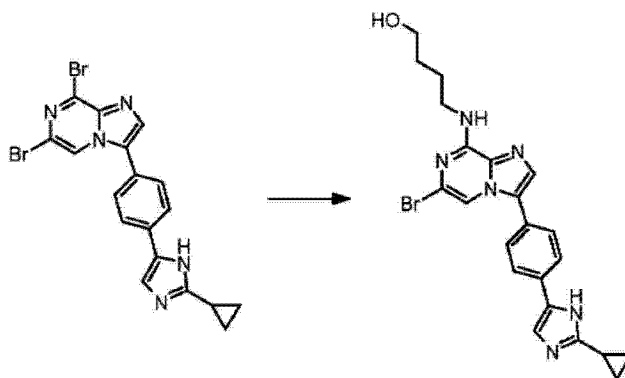
[0498] 将 101mg (216 μ mol) 根据中间体实施例 56a 制备的 4-({6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丁-1-醇进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 6.5mg (6%) 标题化合物。

[0499] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ = 0.86-0.93 (4H), 1.59 (2H), 1.71 (2H), 1.92 (1H), 3.51 (2H), 3.63 (2H), 4.30 (2H), 7.08 (1H), 7.32 (2H), 7.39 (1H), 7.60 (1H), 7.64 (2H) ppm.

[0500] 中间体实施例 56a

[0501] 4-({6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丁-1-醇

[0502]

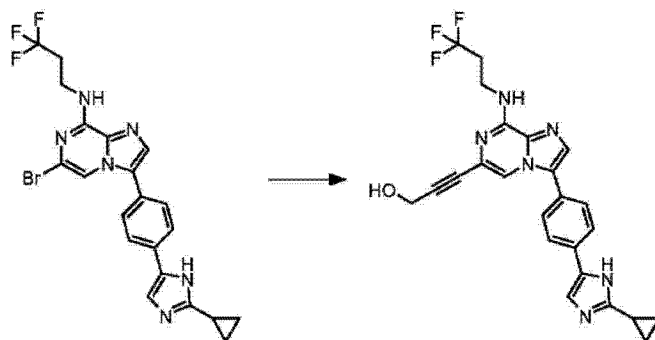


[0503] 使用 4-氨基丁-1-醇, 将 200mg (436 μmol) 根据中间体实施例 50b 制备的 6, 8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1, 2-a]吡嗪进行与中间体实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 166mg (82%) 标题化合物。

[0504] 实施例 57

[0505] 3-{3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-[(3, 3, 3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1, 2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0506]



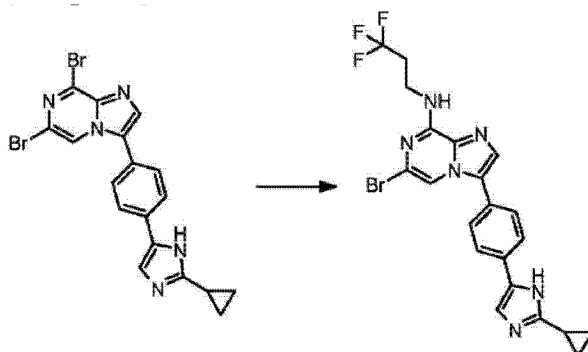
[0507] 将 166mg (338 μmol) 根据中间体实施例 57a 制备的 6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-(3, 3, 3-三氟丙基)咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 31.2mg (19%) 标题化合物。

[0508] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = 0.81-0.93 (4H), 1.94 (1H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.26 (2H), 5.32 (1H), 7.24+7.51 (1H), 7.55+7.62 (2H), 7.70-7.92 (5H), 11.85+12.20 (1H) ppm。

[0509] 中间体实施例 57a

[0510] 6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-(3, 3, 3-三氟丙基)咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-胺

[0511]

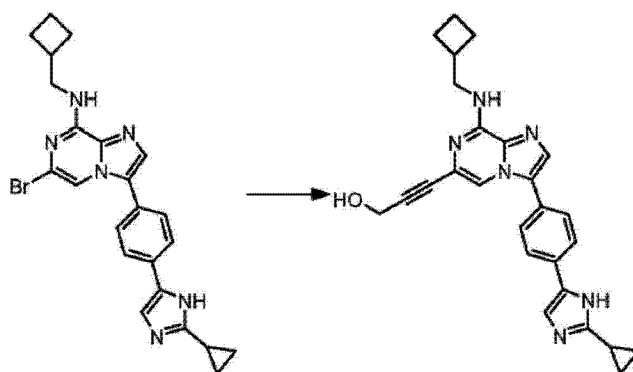


[0512] 使用 3,3,3-三氟丙-1-胺,将 240mg(523 μmol) 根据中间体实施例 50b 制备的 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与中间体实施例 1a 相似的转化以在后处理后得到 340mg 标题化合物,所述化合物不经进一步纯化而使用。

[0513] 实施例 58

[0514] 3-{8-[(环丁基甲基)氨基]-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0515]



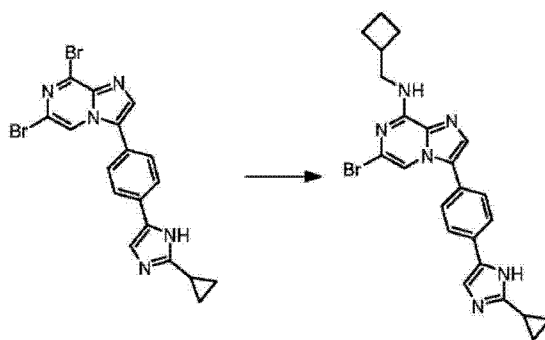
[0516] 将 90mg(194 μmol) 根据中间体实施例 58a 制备的 6-溴-N-(环丁基甲基)-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 11.9mg(13%) 标题化合物。

[0517] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.95-1.06(4H), 1.73-2.17(7H), 2.65(1H), 3.59(2H), 4.48(2H), 6.23(1H), 7.15(1H), 7.32(2H), 7.47(1H), 7.58(1H), 7.67(2H) ppm。

[0518] 中间体实施例 58a

[0519] 6-溴-N-(环丁基甲基)-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺

[0520]

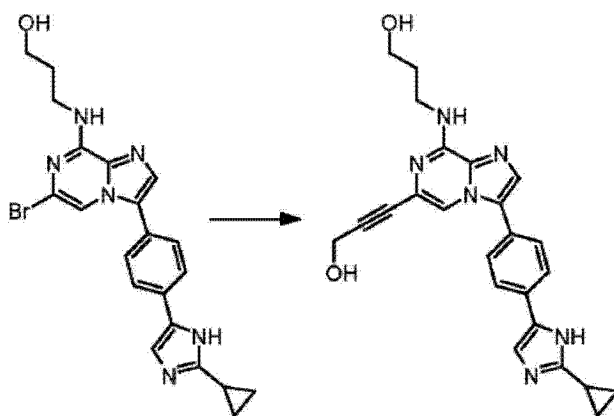


[0521] 使用 1-环丁基甲胺,将 229mg(499 μmol) 根据中间体实施例 50b 制备的 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与中间体实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 130mg(56%) 标题化合物。

[0522] 实施例 59

[0523] 3-{3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-8-[(3-羟基丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0524]



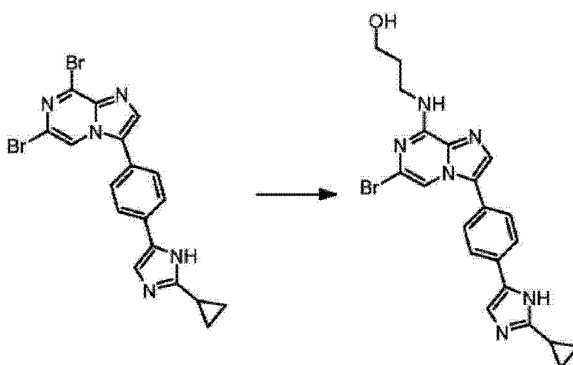
[0525] 将 135mg (298 μ mol) 根据中间体实施例 59a 制备的 3-(6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丙-1-醇进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 25.9mg (19%) 标题化合物。

[0526] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 0.81-0.93 (4H), 1.74 (2H), 1.94 (1H), 3.43-3.53 (4H), 4.25 (2H), 4.56 (1H), 5.32 (1H), 7.48-7.87 (8H), 11.85+12.21 (1H) ppm.

[0527] 中间体实施例 59a

[0528] 3-(6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基)丙-1-醇

[0529]

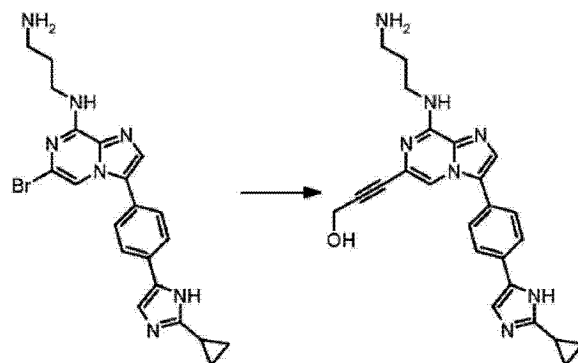


[0530] 使用 3-氨基丙-1-醇, 将 200mg (436 μ mol) 根据中间体实施例 50b 制备的 6,8-二溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 141mg (71%) 标题化合物。

[0531] 实施例 60

[0532] 3-{8-[(3-氨基丙基)氨基]-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}丙-2-炔-1-醇

[0533]



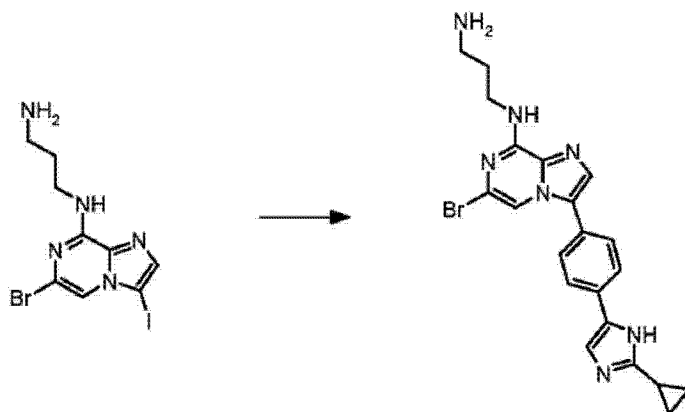
[0534] 将 170mg (376 μmol) 根据中间体实施例 60a 制备的 N-{6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}丙-1,3-二胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 8mg (5%) 标题化合物。

[0535] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 0.81-0.91 (4H), 1.64 (2H), 1.94 (1H), 2.58 (2H), 3.47 (2H), 4.23 (2H), 7.44 (1H), 7.55 (2H), 7.65+7.68 (1H), 7.71+7.74 (1H), 7.81 (2H) ppm。

[0536] 中间体实施例 60a

[0537] N-{6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}丙-1,3-二胺

[0538]

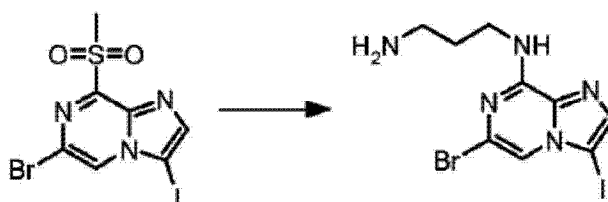


[0539] 使用 [4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基] 硼酸, 将 720mg (1.81mmol) 根据中间体实施例 60b 制备的进行与实施例 1b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 420mg (51%) 标题化合物。

[0540] 中间体实施例 60b

[0541] N-(6-溴-3-碘代咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)丙-1,3-二胺

[0542]



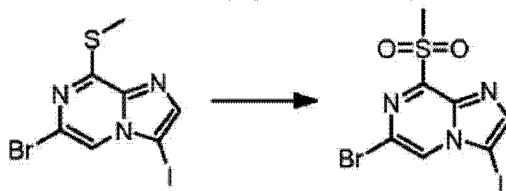
[0543] 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下, 在 1.5 小时内将 (4.98mmol) 根据中间体实施例 60c 制备的 6-溴-3-碘-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡嗪在 20mL N,N-二甲基甲酰胺的溶液加

入到 1.26mL 丙-1,3-二胺在 8mL 2.0g N,N-二甲基甲酰胺的溶液中。将该混合物在 40℃ 再搅拌 1.5 小时。移除溶剂且残留物通过色谱法纯化以得到 1.52g (77%) 标题化合物。

[0544] 中间体实施例 60c

[0545] 6-溴-3-碘-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0546]

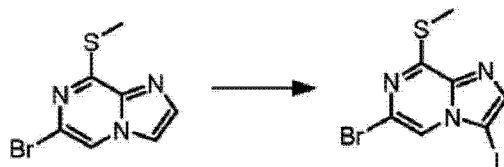


[0547] 在 0℃ 下,将 116.6g 3-氯代过氧苯甲酸分几次加入到 100g (270.3mmol) 根据中间体实施例 60d 制备的 6-溴-3-碘-8-甲基硫基-咪唑并[1,2-a]吡嗪在 2L 二氯甲烷的搅拌溶液中。在 23℃ 搅拌 1 小时后,加入另外的 46.6g 3-氯代过氧苯甲酸且将混合物搅拌过夜。过滤悬浮液且有机相用水、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并蒸发以得到 197g 橙色固体。所述固体在乙醇中回流、过滤并干燥以获得 104.5g (96%) 标题化合物。

[0548] 中间体实施例 60d

[0549] 6-溴-3-碘-8-甲基硫基-咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0550]

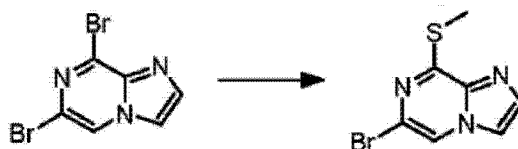


[0551] 将 210g (860mmol) 根据中间体实施例 60e 制备的 6-溴-8-甲基硫基-咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例 1c 相似的转化以在后处理和纯化后得到 255g (80%) 标题化合物。

[0552] 中间体实施例 60e

[0553] 6-溴-8-甲基硫基-咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0554]

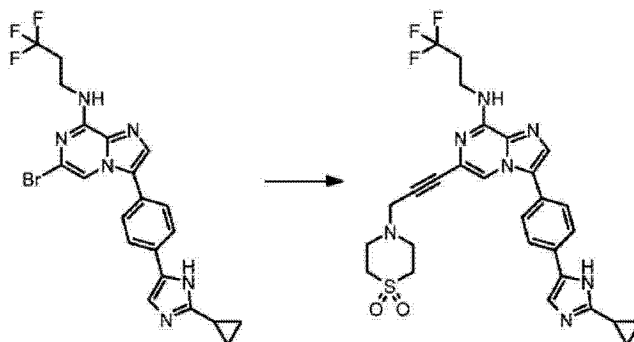


[0555] 在 -20℃ 下,将 225g 甲硫醇钠在 800mL 水中的溶液滴加到 489g (1766mmol) 根据 Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 第 27 卷, #2, 第 206-212 页中描述的步骤制备的 6,8-二溴-咪唑并[1,2-a]吡嗪在 2.9L 甲醇的搅拌悬浮液中。在搅拌过夜后,将所得透明溶液倒入 30L 水中,过滤掉沉淀、用水洗涤并在真空下干燥以获得 301g (70%) 标题化合物。

[0556] 实施例 61

[0557] 3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-6-[3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)丙-1-炔-1-基]-N-(3,3,3-三氟丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺

[0558]



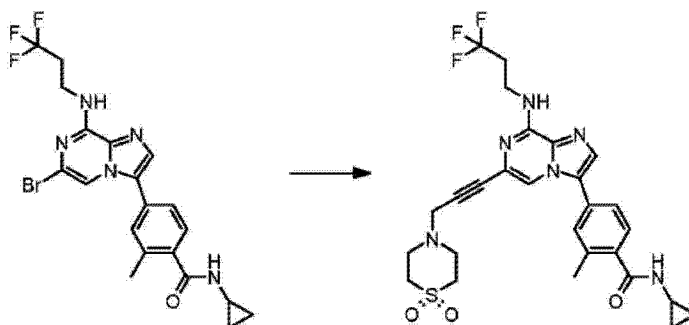
[0559] 使用 4-(丙-2-炔-1-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物,将 200mg (407 μmol) 根据中间体实施例 57a 制备的 6-溴-3-[4-(2-环丙基-1H-咪唑-5-基)苯基]-N-(3,3,3-三氟丙基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 48.6mg (19%) 标题化合物。

[0560] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.95-1.06 (4H), 2.01 (1H), 2.55 (2H), 3.09-3.19 (8H), 3.46 (1H), 3.64 (2H), 3.88 (2H), 6.48 (1H), 7.23 (1H), 7.48 (2H), 7.55 (1H), 7.79 (1H), 7.82 (2H) ppm。

[0561] 实施例 62

[0562] N-环丙基-4-{6-[3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)丙-1-炔-1-基]-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0563]



[0564] 使用 4-(丙-2-炔-1-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物,将 150mg (311 μmol) 根据中间体实施例 62a 制备的 4-{6-溴-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基-2-甲基苯甲酰胺进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 74.7mg (40%) 标题化合物。

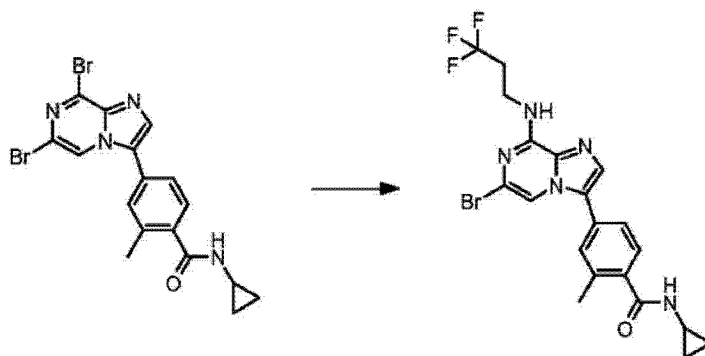
[0565] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.64 (2H), 0.91 (2H), 2.47-2.66 (2H), 2.53 (3H), 2.94 (1H), 3.08-3.20 (8H), 3.67 (2H), 3.92 (2H), 5.97 (1H), 6.25 (1H), 7.34 (1H), 7.35 (1H), 7.49 (1H), 7.56 (1H), 7.72 (1H) ppm。

[0566] 中间体实施例 62a

[0567] 4-{6-溴-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-环丙基

基-2-甲基苯甲酰胺

[0568]

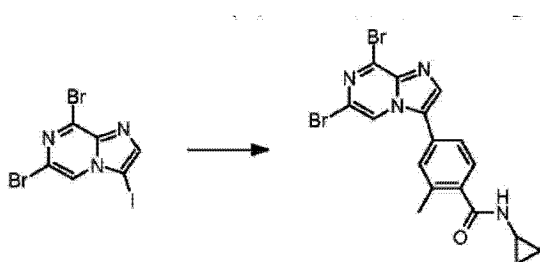


[0569] 使用 3,3,3-三氟丙-1-胺,将 480mg(1.07mmol) 根据中间体实施例 62b 制备的 N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺进行与实施例 1a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 464mg(90%) 标题化合物。

[0570] 中间体实施例 62b

[0571] N-环丙基-4-(6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

[0572]

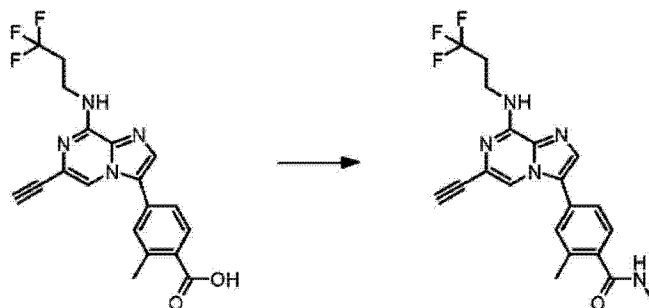


[0573] 使用 N-环丙基-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酰胺,将 1.8g(4.47mmol) 根据中间体实施例 1c 制备的 6,8-二溴-3-碘代咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例 1b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 968mg(48%) 标题化合物。

[0574] 实施例 63

[0575] 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N,2-二甲基苯甲酰胺

[0576]



[0577] 在 23℃ 下,将包含 13.5mg(35 μmol) 根据中间体实施例 63a 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸、26 μL 甲胺(2M 的四氢呋喃溶液)、19.8mg N-[(二甲基氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲烷胺鎓(methanaminium)六氟磷酸盐、6.37mg N,N-二甲基吡

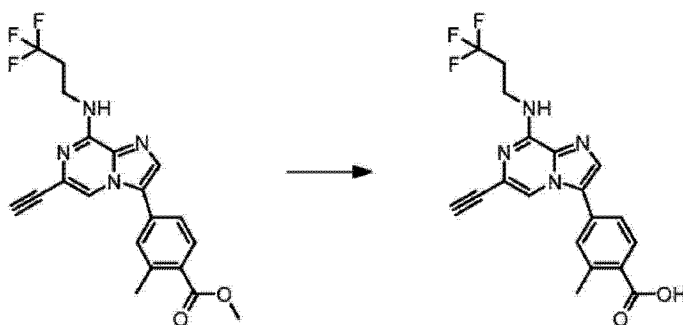
啶-4-胺和 0.83mL N,N-二甲基甲酰胺的混合物搅拌 1 小时。移除溶剂且残留物通过色谱法纯化以得到 11.8mg (85%) 的标题化合物。

[0578] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 2.54 (3H), 2.57 (2H), 3.05 (3H), 3.08 (1H), 3.93 (2H), 5.81 (1H), 6.24 (1H), 7.36 (1H), 7.38 (1H), 7.52 (1H), 7.58 (1H), 7.82 (1H) ppm。

[0579] 实施例 63a

[0580] 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸

[0581]

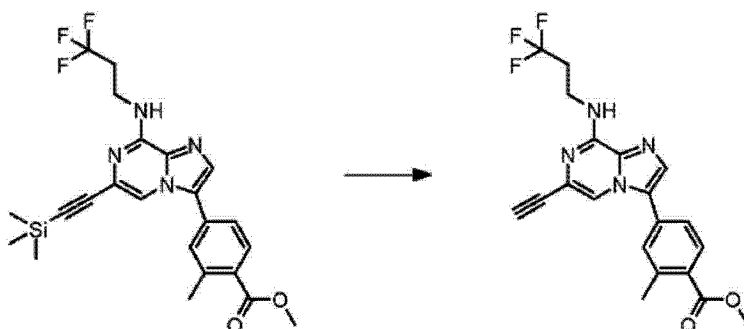


[0582] 在 23℃ 下,将包含 282mg (700 μmol) 根据中间体实施例 63b 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸甲酯、3.1mL 氢氧化锂水溶液 (5%)、13.3mL 四氢呋喃和 3.6mL 甲醇的混合物搅拌 5.5 小时。该混合物用盐酸酸化并用乙酸乙酯和甲醇萃取。移除有机层的溶剂且残留物用乙醚洗涤以得到 272mg (100%) 标题化合物。

[0583] 实施例 63b

[0584] 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸甲酯

[0585]



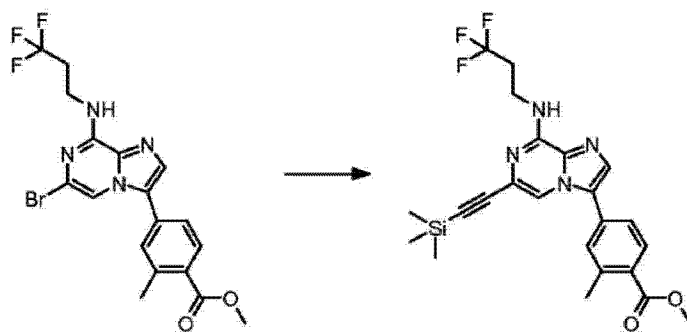
[0586] 在 23℃ 下,将包含 410mg (864 μmol) 根据中间体实施例 63c 制备的 2-甲基-4-{8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-6-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}苯甲酸甲酯、842 μL 四丁基氟化铵 (1M 的四氢呋喃溶液) 和 4.0mL 四氢呋喃的混合物搅拌 15 分钟。加入饱和氯化铵水溶液且将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤并用硫酸钠干燥。在过滤并移除溶剂后,残留物通过色谱法纯化以得到 306mg (90%) 标题化合物。

[0587] 实施例 63c

[0588] 2-甲基-4-{8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-6-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]咪唑

并 [1,2-a] 吡嗪 -3-基} 苯甲酸甲酯

[0589]

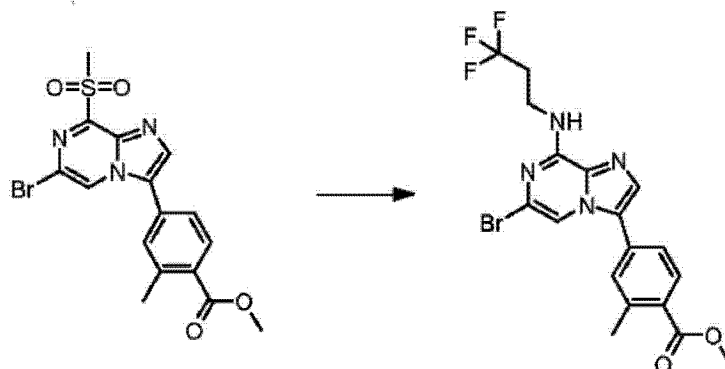


[0590] 在 70 °C 下, 将包含 396mg (866 μ mol) 根据中间体实施例 63d 制备的 4-[6-溴-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-2-甲基苯甲酸甲酯、60.8mg 二氯代钯-三苯基膦 (1:2)、16.5mg 碘化亚铜 (1+)、7.9mL N-异丙基丙-2-胺、7.9mL 1,4-二噁烷和 340mg 乙炔基(三甲基)硅烷的混合物在微波辐射下加热 5 分钟。移除溶剂且残留物通过色谱法纯化以得到 411mg (95%) 的标题化合物。

[0591] 实施例 63d

[0592] 4-[6-溴-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-2-甲基苯甲酸甲酯

[0593]

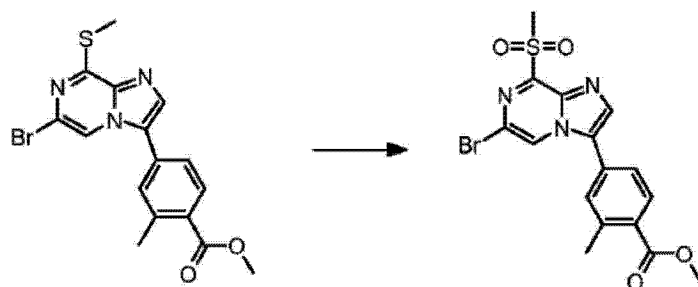


[0594] 使用 3,3,3-三氟丙-1-胺, 将 1.06g (2.50mmol) 根据中间体实施例 63e 制备的 4-[6-溴-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-2-甲基苯甲酸甲酯进行与实施例 60b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 894mg (74%) 标题化合物。

[0595] 实施例 63e

[0596] 4-[6-溴-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-2-甲基苯甲酸甲酯

[0597]

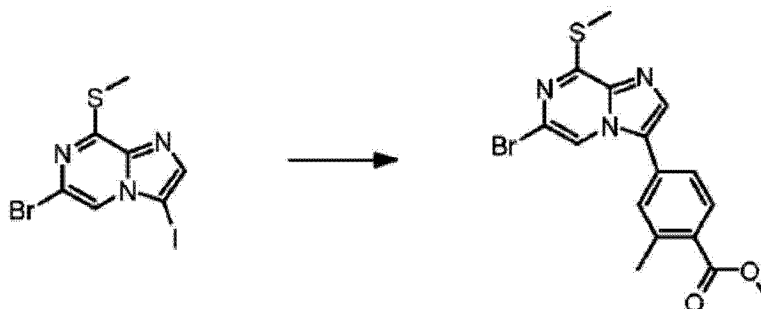


[0598] 将 1.34g(3.42mmol) 根据中间体实施例 63f 制备的 4-[6-溴-8-(甲基硫基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-2-甲基苯甲酸甲酯进行与实施例 60c 相似的转化以在后处理和纯化后得到 1.12g(77%) 标题化合物。

[0599] 实施例 63f

[0600] 4-[6-溴-8-(甲基硫基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-2-甲基苯甲酸甲酯

[0601]

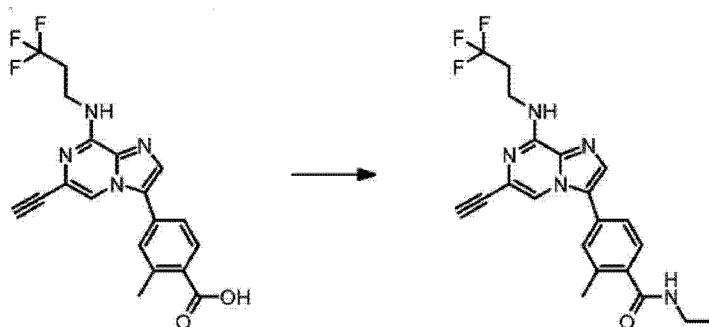


[0602] 使用 [4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基] 硼酸, 将 4.00g(10.8mmol) 根据中间体实施例 60d 制备的 6-溴-3-碘-8-(甲基硫基)咪唑并[1,2-a]吡嗪进行与实施例 1b 相似的转化以在后处理和纯化后得到 1.48g(31%) 标题化合物。

[0603] 实施例 64

[0604] N-乙基-4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0605]



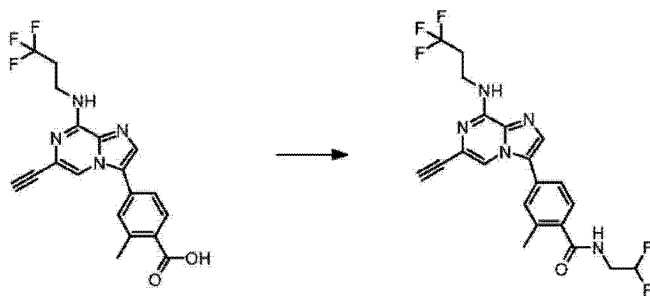
[0606] 使用乙胺, 将 13.5mg(35 μmol) 根据中间体实施例 63a 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 14mg(100%) 标题化合物。

[0607] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 1.28(3H), 2.54(3H), 2.57(2H), 3.08(1H), 3.53(2H), 3.93(2H), 5.77(1H), 6.24(1H), 7.36(1H), 7.38(1H), 7.52(1H), 7.58(1H), 7.82(1H) ppm。

[0608] 实施例 65

[0609] N-(2,2-二氟乙基)-4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0610]



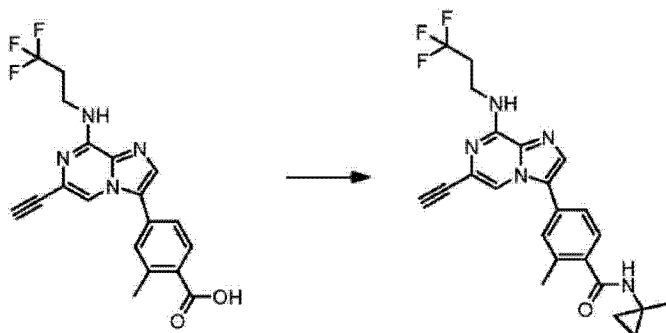
[0611] 使用 2,2-二氟乙胺,将 13.5mg (35 μ mol) 根据中间体实施例 63a 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 11.4mg (73%) 标题化合物。

[0612] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 2.55 (3H), 2.55 (2H), 3.08 (1H), 3.87 (2H), 3.94 (2H), 6.02 (1H), 6.06 (1H), 6.24 (1H), 7.40 (1H), 7.41 (1H), 7.56 (1H), 7.59 (1H), 7.82 (1H) ppm。

[0613] 实施例 66

[0614] 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺

[0615]



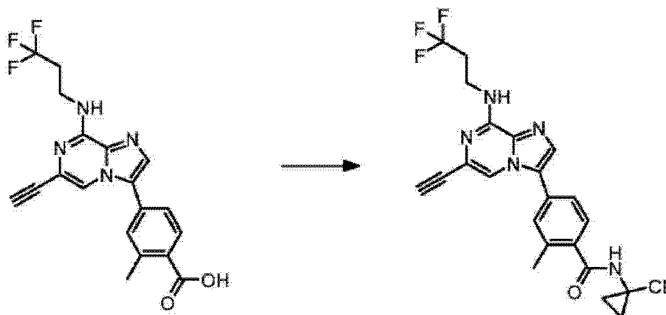
[0616] 使用 1-甲基环丙胺,将 13.5mg (35 μ mol) 根据中间体实施例 63a 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 13.6mg (89%) 标题化合物。

[0617] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 0.57 (2H), 0.70 (2H), 1.37 (3H), 2.35 (3H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.10 (1H), 7.36 (1H), 7.42-7.50 (2H), 7.74 (1H), 7.85 (1H), 7.91 (1H), 8.45 (1H) ppm。

[0618] 实施例 67

[0619] N-(1-氰基环丙基)-4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0620]



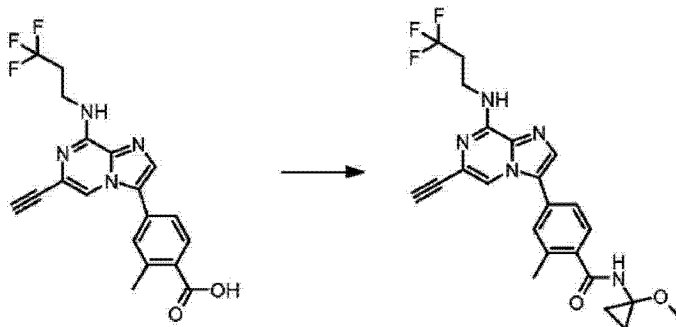
[0621] 使用 1-氨基环丙甲腈, 将 13.5mg (35 μ mol) 根据中间体实施例 63a 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 9.6mg (61%) 标题化合物。

[0622] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 1.25 (2H), 1.53 (2H), 2.39 (3H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.11 (1H), 7.45-7.56 (3H), 7.77 (1H), 7.88 (1H), 7.92 (1H), 9.21 (1H) ppm。

[0623] 实施例 68

[0624] 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-(1-甲氧基环丙基)-2-甲基苯甲酰胺

[0625]



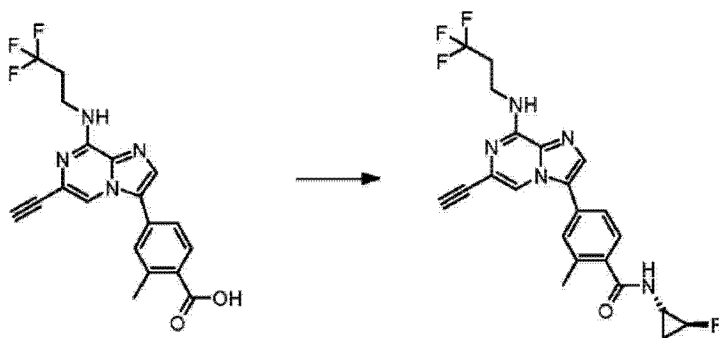
[0626] 使用 1-甲氧基环丙胺, 将 13.5mg (35 μ mol) 根据中间体实施例 63a 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 7.7mg (48%) 标题化合物。

[0627] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 0.87 (2H), 1.00 (2H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 3.27 (3H), 3.68 (2H), 4.11 (1H), 7.42-7.53 (3H), 7.76 (1H), 7.87 (1H), 7.91 (1H), 9.15 (1H) ppm。

[0628] 实施例 69

[0629] 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-[rel (1S, 2S)-2-氟环丙基]-2-甲基苯甲酰胺

[0630]



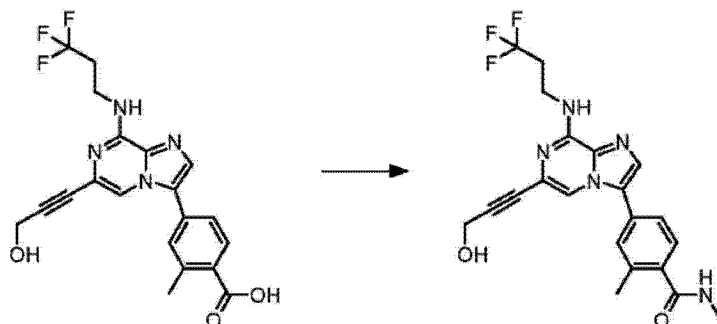
[0631] 使用 rel (1S, 2S)-2-氟代环丙胺, 将 13.5mg (35 μ mol) 根据中间体实施例 63a 制备的 4-{6-乙炔基-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 12.3mg (79%) 标题化合物。

[0632] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 0.96-1.19 (2H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 2.81 (1H), 3.68 (2H), 4.10 (1H), 4.72 (1H), 7.41-7.53 (3H), 7.76 (1H), 7.87 (1H), 7.91 (1H), 8.46 (1H) ppm。

[0633] 实施例 70

[0634] 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N,2-二甲基苯甲酰胺

[0635]



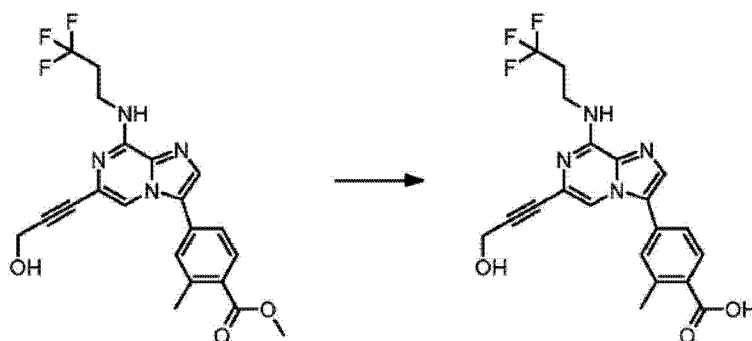
[0636] 将 12.8mg (30 μ mol) 根据中间体实施例 70a 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 6.4mg (49%) 标题化合物。

[0637] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 2.38 (3H), 2.64 (2H), 2.74 (3H), 3.67 (2H), 4.25 (2H), 5.33 (1H), 7.42-7.52 (3H), 7.75 (1H), 7.80 (1H), 7.91 (1H), 8.22 (1H) ppm.

[0638] 实施例 70a

[0639] 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸

[0640]

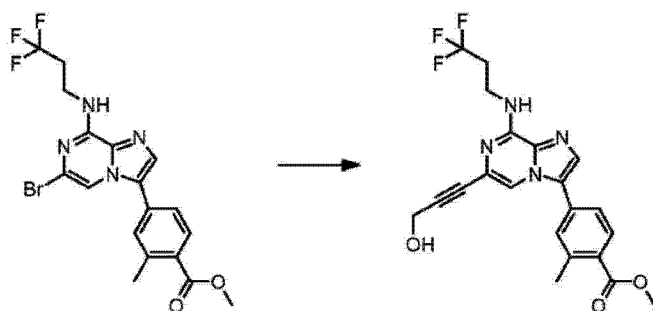


[0641] 将 115mg (274 μ mol) 根据中间体实施例 70b 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸甲酯进行与中间体实施例 63a 相似的转化以在后处理和纯化后得到 107mg (93%) 标题化合物。

[0642] 实施例 70b

[0643] 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸甲酯

[0644]

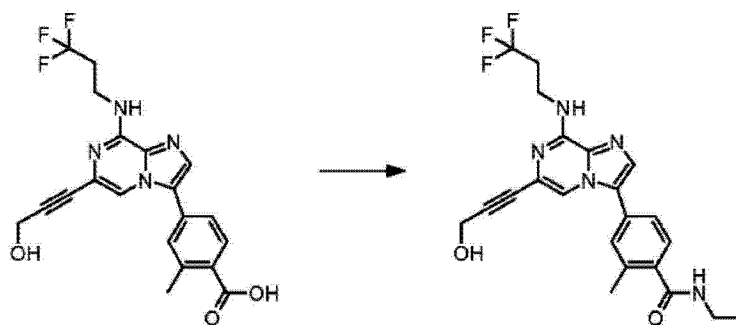


[0645] 将 396mg (866 μ mol) 根据中间体实施例 63d 制备的 4-{6-溴-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸甲酯进行与实施例 1 相似的转化以在后处理和纯化后得到 152mg (41%) 标题化合物。

[0646] 实施例 71

[0647] N-乙基-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0648]



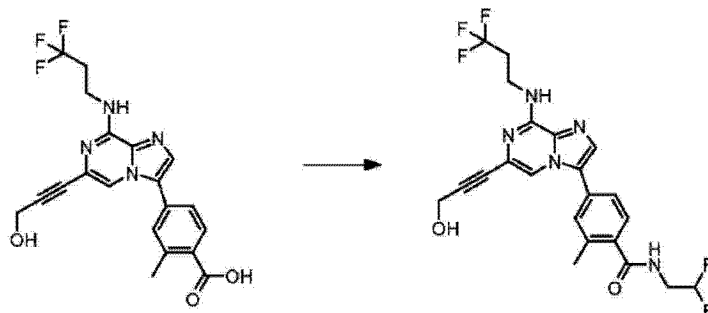
[0649] 使用乙胺, 将 12.8mg (30 μ mol) 根据中间体实施例 70a 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 6.7mg (49%) 标题化合物。

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 1.09 (3H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 3.24 (2H), 3.67 (2H), 4.26 (2H), 5.33 (1H), 7.41-7.52 (3H), 7.75 (1H), 7.79 (1H), 7.91 (1H), 8.28 (1H) ppm.

[0651] 实施例 72

[0652] N-(2,2-二氟乙基)-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0653]



[0654] 使用 2,2-二氟乙胺, 将 12.8mg (30 μ mol) 根据中间体实施例 70a 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡

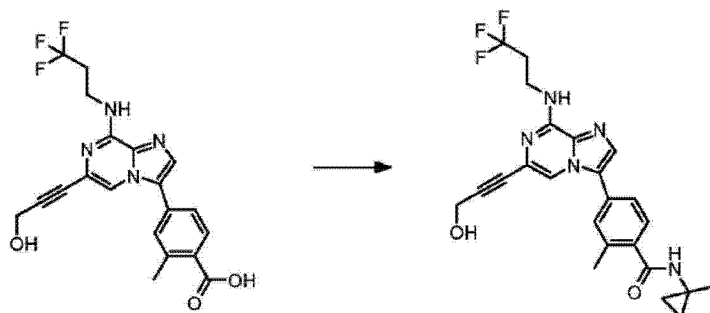
噻-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 9.3mg (63%) 标题化合物。

[0655] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 2.39 (3H), 2.63 (2H), 3.55-3.74 (4H), 4.26 (2H), 5.33 (1H), 6.11 (1H), 7.45-7.56 (3H), 7.77 (1H), 7.82 (1H), 7.92 (1H), 8.71 (1H) ppm。

[0656] 实施例 73

[0657] 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺

[0658]



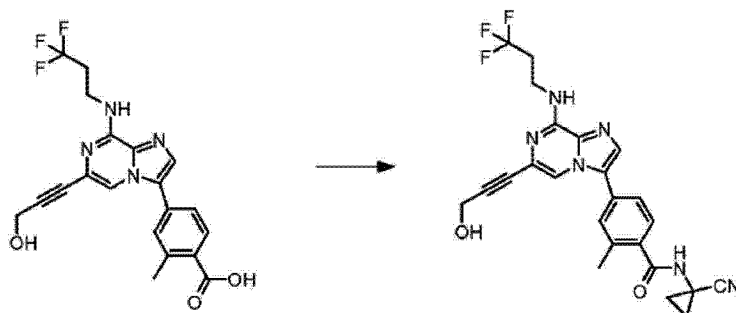
[0659] 使用 1-甲基环丙胺, 将 12.6mg (30 μmol) 根据中间体实施例 70a 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 12.7mg (89%) 标题化合物。

[0660] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 0.57 (2H), 0.70 (2H), 1.37 (3H), 2.35 (3H), 2.63 (2H), 3.68 (2H), 4.26 (2H), 5.31 (1H), 7.36 (1H), 7.42-7.51 (2H), 7.73 (1H), 7.77 (1H), 7.88 (1H), 8.45 (1H) ppm。

[0661] 实施例 74

[0662] N-(1-氰基环丙基)-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0663]



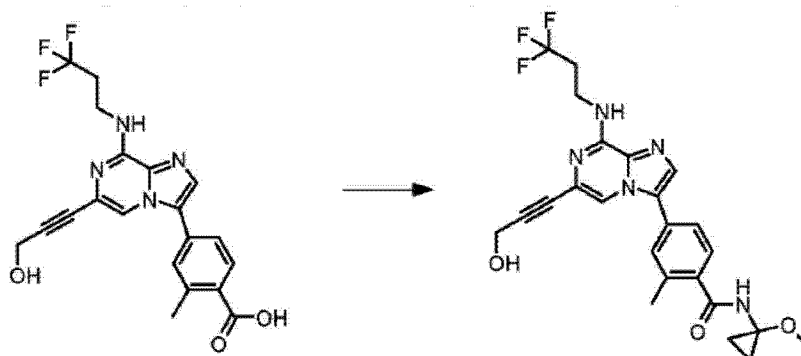
[0664] 使用 1-氨基环丙甲腈, 将 12.6mg (30 μmol) 根据中间体实施例 70a 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 5.3mg (36%) 标题化合物。

[0665] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ = 1.25 (2H), 1.53 (2H), 2.39 (3H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.26 (2H), 5.31 (1H), 7.45-7.56 (3H), 7.77 (1H), 7.81 (1H), 7.89 (1H), 9.20 (1H) ppm。

[0666] 实施例 75

[0667] 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-N-(1-甲氧基环丙基)-2-甲基苯甲酰胺

[0668]



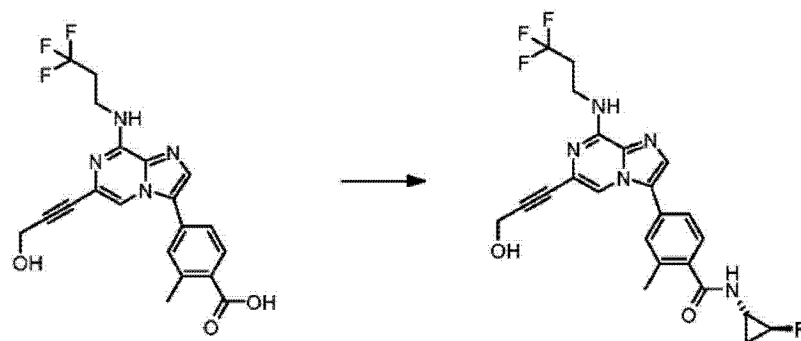
[0669] 使用 1-甲氧基环丙胺, 将 12.6mg (30 μ mol) 根据中间体实施例 70a 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 7.4mg (50%) 标题化合物。

[0670] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 0.87 (2H), 1.00 (2H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 3.27 (3H), 3.68 (2H), 4.25 (2H), 5.31 (1H), 7.41-7.54 (3H), 7.75 (1H), 7.79 (1H), 7.89 (1H), 9.14 (1H) ppm。

[0671] 实施例 76

[0672] N-[rel (1S, 2S)-2-氟代环丙基]-4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酰胺

[0673]



[0674] 使用 rel (1S, 2S)-2-氟代环丙胺, 将 12.6mg (30 μ mol) 根据中间体实施例 70a 制备的 4-{6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-8-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}-2-甲基苯甲酸进行与实施例 63 相似的转化以在后处理和纯化后得到 12.1mg (85%) 标题化合物。

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 0.95-1.15 (2H), 2.38 (3H), 2.63 (2H), 2.81 (1H), 3.68 (2H), 4.25 (2H), 4.73 (1H), 5.30 (1H), 7.41-7.53 (3H), 7.75 (1H), 7.79 (1H), 7.89 (1H), 8.46 (1H) ppm。

[0676] 另外, 通过本领域技术人员已知的任意方法, 本发明的式 (I) 的化合物可转化成本文描述的任意盐。相似地, 通过本领域技术人员已知的任意方法, 本发明的式 (I) 化合物的任意盐可转化成游离化合物。

[0677] 本发明化合物的药物组合物

[0678] 本发明还涉及包含一种或多种本发明化合物的药物组合物。可利用这些组合物通过将其给药至需要它们的患者而实现所需的药理作用。对本发明而言,患者是需要治疗具体病况或疾病的哺乳动物,包括人。因此,本发明包括这样的药物组合物,其由可药用载体和药用有效量的本发明化合物或其盐组成。可药用载体优选为这样的载体,其在与活性成分的有效活性一致的浓度下相对无毒且对患者无害以使由载体引起的任意副作用不损害活性成分的有益作用。化合物的药用有效量优选为对正在治疗的具体病况产生结果或发挥影响的剂量。本发明所述化合物可用现有技术公知的可药用载体使用任意有效的常规剂量单位形式给药,包括速释、缓释和控释制剂、口服给药、肠胃外给药、局部给药、鼻给药、眼给药、眼球给药、舌下给药、直肠给药、阴道给药等。

[0679] 对于口服给药,所述化合物可被制成固体或液体制剂,例如胶囊剂、丸剂、片剂、含片剂、锭剂、熔剂(melts)、粉末剂、溶液剂、悬浮液剂或乳剂,且可根据制备药物组合物的本领域的已知方法制备。固体单位剂型可以是胶囊,其可以是普通硬或软壳明胶类型的胶囊,含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填料例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0680] 在另一个实施方案中,本发明所述化合物可用常规的片剂基质(例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)与以下物质结合制片:粘合剂(例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶)、旨在帮助片剂在给药后分裂和溶解的崩解剂(例如马铃薯淀粉、海藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、西黄蓍胶、阿拉伯胶)、旨在改善片剂颗粒流动并防止片剂材料粘附于片剂的模具和冲压机表面的润滑剂(例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌)、旨在增加片剂的美学性质并使其更易于被患者接受的染料、着色剂和调味剂(例如薄荷、冬青油或樱桃调味剂)。在口服液体剂型中使用的合适的赋形剂包括磷酸氢二钙以及稀释剂例如水和醇类(例如乙醇、苕醇和聚乙烯醇)、其中加入或不加入可药用表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。各种其他材料可作为包衣存在或修饰剂量单位的物理形式。例如可用虫胶、糖或两者包衣片剂、丸剂或胶囊剂。

[0681] 可分散的粉末和颗粒适于制备含水悬浮液。其提供活性成分与分散剂或润湿剂、悬浮剂及一种或多种防腐剂的混合。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上文已经提及的分散剂或润湿剂和悬浮剂示例。也可存在额外的赋形剂,例如上文描述的甜味剂、调味剂和着色剂。

[0682] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,例如液体石蜡或植物油的混合物。合适的乳化剂可以是(1)天然存在的胶,例如阿拉伯胶和西黄蓍胶,(2)天然存在的磷脂,例如大豆磷脂和卵磷脂,(3)来自脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯,例如失水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳剂也可含有甜味剂和调味剂。

[0683] 油性悬浮液剂可通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)、或矿物油(例如液体石蜡)中配制。所述油性悬浮液剂可含有增稠剂,例如蜂蜡、固体石蜡或十六烷醇。所述悬浮液剂也可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;以及一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0684] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂配制,所述甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。

所述制剂也可含有粘滑剂 (demulcent) 和防腐剂 (例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯) 以及调味剂和着色剂。

[0685] 本发明所述化合物也可进行肠胃外给药,即皮下给药、静脉给药、眼内给药、滑膜腔内给药、肌内给药或腹膜内 (interperitoneal) 给药,作为可注射剂量的化合物优选于含药用载体的生理可接受稀释剂中,加入或不加入可药用表面活性剂 (例如皂或洗涤剂)、悬浮剂 (例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素) 或乳化剂及其他药用佐剂,所述稀释剂可以是无菌液体或液体的混合物,例如水、盐水、含水右旋糖及相关的糖溶液、醇类 (例如乙醇、异丙醇或十六烷基醇)、二醇类 (例如丙二醇或聚乙二醇)、甘油缩酮类 (例如 2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇)、醚类 (例如聚(乙二醇)400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯。

[0686] 在本发明的肠胃外制剂中可使用的油的示例说明为石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉花籽油、玉米油、橄榄油、石油和矿物油。适合的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。适合的脂肪酸酯为,例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。适合的皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐且适合的洗涤剂包括阳离子洗涤剂 (例如二甲基二烷基铵卤化物、烷基吡啶鎓卤化物及烷基胺乙酸盐)、阴离子洗涤剂 (例如烷基、芳基和烯烴磺酸盐、烷基、烯烴、醚和单甘油酯硫酸盐,和磺基琥珀酸盐)、非离子洗涤剂 (例如氧化脂肪胺、脂肪酸烷醇酰胺、和聚(氧乙烯-氧丙烯)或环氧乙烷或环氧丙烷共聚物)、以及两性洗涤剂 (例如烷基- β -氨基丙酸盐和 2-烷基咪唑啉季铵盐),以及混合物。

[0687] 本发明的肠胃外组合物一般在溶液中含有约 0.5 重量%至约 25 重量%的活性成分。还可以有利地使用防腐剂和缓冲液。为了最小化或消除在注射位点的刺激,所述组合物可含有具有优选约 12 至约 17 的亲水亲油平衡值 (HLB) 的非离子表面活性剂。在所述制剂中的表面活性剂的量优选在约 5 重量%至约 15 重量%的范围。所述表面活性剂可以是具有上文的 HLB 的单一组分或可以是具有所需的 HLB 的两种以上组分的混合物。

[0688] 在肠胃外制剂中使用的表面活性剂的示例说明为聚乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯类,例如失水山梨糖醇单油酸酯以及通过环氧丙烷和丙二醇缩合形成的环氧乙烷与疏水基质的高分子量加合物。

[0689] 所述药物组合物可以是无菌可注射含水悬浮液剂的形式。所述悬浮液剂可依照已知的方法使用适合的分散剂或润湿剂以及悬浮剂 (例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶) 配制,分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂 (例如卵磷脂)、环氧烷烴与脂肪酸的缩合产物 (例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物 (例如十七-乙烯氧基十六烷醇)、环氧乙烷与源自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物 (例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或环氧乙烷与源自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物 (例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯)。

[0690] 无菌可注射制剂也可以是在非毒性肠胃外可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或悬浮液剂。可应用的稀释剂和溶剂为,例如水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。此外,无菌固定油作为溶剂或悬浮媒介而被常规地应用。为此目的,可应用任意温和的固定油,包括合成的单-或双甘油酯。此外,脂肪酸 (例如油酸) 可用在可注射

制剂中。

[0691] 本发明的组合物还可以适用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。这些组合物可通过将药物与适合的非刺激赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下是液体并因此将在直肠中融化以释放药物。这样的材料为,例如可可脂和聚乙二醇。

[0692] 在本发明所述方法中应用的另一种制剂使用经皮递送装置(“贴剂”)。所述经皮贴剂可用于提供以控制量计的本发明所述化合物的持续或非持续的注入。对于药物活性剂递送的经皮贴剂的结构和使用在本领域是众所周知的(参见,例如美国专利 5,023,252,1991 年 6 月授权,通过引用的方式纳入本说明书中)。这种贴剂可用于持续的、脉动的、或根据需要的药物活性剂的递送。

[0693] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体、聚合微球和聚合凝胶制剂。

[0694] 可能期望或必需的是经由机械递送装置将所述药物组合物导入患者中。用于药物活性剂递送的机械递送装置的结构和使用在本领域是众所周知的。例如,用于将药物直接给药至脑的直接技术通常包括将药物递送导管置于患者的脑室系统中以绕过血脑屏障。一种用于将药物运送至机体特定解剖区的这样的可植入递送系统描述于美国专利 5,011,472,1991 年 4 月 30 日授权。

[0695] 本发明所述组合物还可按照必需或期望地含有其他常规的可药用配合成分,通常称为载体或稀释剂。可利用制备这样的组合物的合适剂型的常规步骤。这样的成分和步骤包括在下述文献中描述的成分和步骤,其中每个均以引用的方式纳入本说明书中: Powell, M. F. et al., “Compendium of Excipients for Parenteral Formulations” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R. G “Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States(1999)-Part-1” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; 以及 Nema, S. et al., “Excipients and Their Use in Injectable Products” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

[0696] 可用于适当地配制组合物以实现其预期的给药途径的常用药物成分包括:

[0697] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

[0698] 碱化剂(实例包括但不限于氨水、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine));

[0699] 吸附剂(实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭);

[0700] 气溶胶喷射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl₂F₂、F₂ClC-CClF₂和 CClF₃);

[0701] 排气剂(实例包括但不限于氮气和氩气);

[0702] 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠);

[0703] 抗微生物防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苄醇、氯化十六烷基吡啶鎓、氯代丁醇、苯酚、苯乙醇、苯基硝基汞和硫柳汞);

[0704] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化的羟基茴香醚、丁基化的羟甲苯、次磷酸、单硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠);

[0705] 粘合材料（实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物）；

[0706] 缓冲剂（实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠和柠檬酸钠二水合物）；

[0707] 载体（实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香糖浆、芳香酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙子糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌氯化钠注射剂和抑菌注射用水）；

[0708] 螯合剂（实例包括但不限于依地酸二钠和依地酸）；

[0709] 着色剂（实例包括但不限于 FD&C 红色 3 号、FD&C 红色 20 号、FD&C 黄色 6 号、FD&C 蓝色 2 号、D&C 绿色 5 号、D&C 橙色 5 号、D&C 红色 8 号、焦糖和氧化铁红）；

[0710] 澄清剂（实例包括但不限于膨润土）；

[0711] 乳化剂（实例包括但不限于阿拉伯胶、西土马哥、十六烷醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、失水山梨醇糖单油酸酯、聚氧乙烯 50 单硬脂酸酯）；

[0712] 包胶剂（实例包括但不限于明胶和乙酸-邻苯二甲酸纤维素）；

[0713] 调味剂（实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可油、薄荷脑油、橙皮油、薄荷油和香草醛）；

[0714] 保湿剂（实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇）；

[0715] 研磨剂（实例包括但不限于矿物油和甘油）；

[0716] 油（实例包括但不限于花生油（arachis oil）、矿物油、橄榄油、花生油（peanut oil）、芝麻油和植物油）；

[0717] 软膏基质（实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、凡士林、亲水凡士林、白软膏、黄软膏以及玫瑰水软膏）；

[0718] 渗透促进剂（经皮递送）（实例包括但不限于单羟基或多羟基醇、单-或多元醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和和不饱和脂肪酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰基衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚、酮和尿素）；

[0719] 增塑剂（实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油）；

[0720] 溶剂（实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉花籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水）；

[0721] 硬化剂（实例包括但不限于十六烷醇、十六醇酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡）；

[0722] 栓剂基质（实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇（混合物））；

[0723] 表面活性剂（实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚 10、oxtoxynol 9、聚山梨醇酯 80、十二烷基硫酸钠和失水山梨糖醇单棕榈酸酯）；

[0724] 悬浮剂（实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、西黄芪胶和 veegum）；

[0725] 甜味剂（实例包括但不限于阿司帕坦、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖）；

[0726] 片剂抗粘剂（实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石）；

[0727] 片剂粘合剂（实例包括但不限于阿拉伯胶、海藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、

乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉)；

[0728] 片剂和胶囊稀释剂(实例包括但不限于二碱式磷酸钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉)；

[0729] 片剂包衣剂(实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸-邻苯二甲酸纤维素和虫胶)；

[0730] 片剂直接压缩赋形剂(实例包括但不限于二碱式磷酸钙)；

[0731] 片剂崩解剂(实例包括但不限于海藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、泼拉克林钾(polacrillin potassium)、交联聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、淀粉乙醇酸钠和淀粉)；

[0732] 片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石)；

[0733] 片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌)；

[0734] 片剂/胶囊遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛)；

[0735] 片剂抛光剂(实例包括但不限于烧焦蜡(carnauba wax)和白蜡)；

[0736] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、十六烷醇和石蜡)；

[0737] 张度剂(实例包括但不限于右旋糖和氯化钠)；

[0738] 增粘剂(实例包括但不限于海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠和西黄芪胶)；以及

[0739] 润湿剂(实例包括但不限于十七乙烯氧基十六烷醇、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

[0740] 本发明的药物组合物可示例说明如下：

[0741] 无菌 IV 溶液：使用无菌可注射水可制备本发明所需化合物的 5mg/mL 溶液，且如果需要调整 pH。用无菌 5% 右旋糖将溶液稀释至 1-2mg/mL 用于给药且作为 IV 输注在约 60 分钟内给药。

[0742] 用于 IV 给药的冻干粉末：无菌制剂可用如下成分制备 (i) 100-1000mg 作为冻干粉末的本发明所需的化合物，(ii) 32-327mg/mL 柠檬酸钠，以及 (iii) 300-3000mg 右旋糖酐 40。所述制剂用无菌可注射盐水或右旋糖 5% 重建至 10 至 20mg/mL 的浓度，其被盐水或右旋糖 5% 再稀释至 0.2-0.4mg/mL，且其通过 IV 大丸或通过 IV 输注在 15-60 分钟内进行给药。

[0743] 肌肉悬浮液剂：可制备以下溶液剂或悬浮液剂用于肌肉注射：

[0744] 50mg/mL 的本发明所需的不溶于水的化合物

[0745] 5mg/mL 羧甲基纤维素钠

[0746] 4mg/mL 吐温 80

[0747] 9mg/mL 氯化钠

[0748] 9mg/mL 苄醇

[0749] 硬壳胶囊：大量的单位胶囊通过各用 100mg 粉状活性成分、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁填充标准的两件式 galantine 胶囊来制备。

[0750] 软明胶胶囊：制备活性成分在可消化油(例如大豆油、棉花籽油或橄榄油)中的混合物且通过正置换泵注射入融化的明胶中以形成含 100mg 活性成分的软明胶胶囊。将所述胶囊洗涤并干燥。活性成分可溶解在聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水溶性

药物混合物。

[0751] **片剂**:大量的片剂通过常规的步骤制备以使剂量单位为 100mg 活性成分、0.2mg 胶体二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉以及 98.8mg 乳糖。可施用合适的水性和非水性包衣以增加适口性、改善感观和稳定性或延迟吸收。

[0752] **速释片剂 / 胶囊**:其为通过常规的和新的方法制备的固体口服剂型。这些单元在不需要水的情况下被口服服用,用于即刻溶解药物并递送药物。活性成分被混合在含例如以下成分的液体中:糖、明胶、果胶和甜味剂。通过冻干和固相提取技术将这些液体固化为固体片剂或囊片。所述药物化合物可与粘弹性和热弹性的糖和聚合物或泡腾成分一起压缩以制备用于速释(不需要水)的多孔基体。

[0753] **联合治疗**

[0754] 本发明所述化合物可作为单一的药物活性剂给药或与一种或多种其他的药物活性剂联合给药,其中所述联合不引起不可接受的副作用。本发明还涉及这样的联合。例如,本发明所述化合物可与已知的抗过增殖的或其他的指示药物(indication agent)等联合,以及与其混合物或结合物联合。其他的指示药物包括但不限于,抗血管生成剂、有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、DNA- 嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂或抗激素药。

[0755] 另外的药物活性剂可以是依维莫司(afinitor)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑膦酸(alendronic acid)、alfaferone、阿利维 A 酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、别嘌呤钠(aloprim)、阿乐喜(aloxi)、六甲蜜胺(altretamine)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、氨磷汀(amifostine)、氨柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、anzmet、aranesp、arglabin、三氧化砷(arsenic trioxide)、依西美坦(aromasin)、5- 氮杂胞苷、咪唑硫嘌呤(azathioprine)、BCG 或 tice BCG、贝他定(bestatin)、倍他米松乙酸盐(betamethasone acetate)、倍他米松磷酸钠(betamethasone sodium phosphate)、蓓萨罗丁(bexarotene)、硫酸博来霉素(bleomycin sulfate)、溴尿苷(broxuridine)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、降钙素(calcitonin)、阿伦单抗(campath)、卡倍他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、康士得(casodex)、cefesone、西莫白介素(celmoleukin)、柔红霉素(cerubidine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯屈膦酸(clodronic acid)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素 D(dactinomycin)、DaunoXome、地塞米松(decadron)、地塞米松磷酸盐(decadron phosphate)、delestrogen、denileukin diftitox、甲泼尼龙(depo-medrol)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、大扶康(diflucan)、多西他赛(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林(eligard)、埃立特(elitek)、盐酸表阿霉素(ellence)、emend、表柔比星(epirubicin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、epogen、依铂(eptaplatin)、盐酸左旋咪唑(ergamisol)、estrace、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀磷酸钠(estramustine phosphate sodium)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、氨磷汀(ethyol)、羟乙膦酸(etidronic acid)、凡毕复(etopophos)、依托泊苷(etoposide)、法倔唑(fadrozole)、farston、非格司

亭 (filgrastim)、非那雄胺 (finasteride)、fligrastim、氟脲苷 (floxuridine)、氟康唑 (fluconazole)、氟达拉滨 (fludarabine)、5- 氟脱氧脲苷单磷酸酯、5- 氟尿嘧啶 (5-FU)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、氟他胺 (flutamide)、福美司坦 (formestane)、fosteabine、福莫司汀 (fotemustine)、氟维司群 (fulvestrant)、gammagard、吉西他滨 (gemcitabine)、吉妥单抗 (gemtuzumab)、格列卫 (gleevec)、gliadel、戈舍瑞林 (goserelin)、盐酸格拉司琼 (granisetron HCl)、组氨瑞林 (histrelin)、癌康定 (hycamtin)、hydrocortone、eyrthro-hydroxynonyladenine、羟基脲 (hydroxyurea)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、伊达比星 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、 α 干扰素、 α 干扰素 2、 α 干扰素 -2A、 α 干扰素 -2B、 α 干扰素 -n1、 α 干扰素 -n3、 β 干扰素、 λ 干扰素 -1a、白细胞介素 2、intron A、易瑞沙 (iressa)、伊立替康 (irinotecan)、凯特瑞 (kytril)、硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate)、来曲唑 (letrozole)、亚叶酸钙 (leucovorin)、亮丙瑞林 (leuprolide)、醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)、左旋咪唑 (levamisole)、左亚叶酸钙盐 (levofolinic acid calcium salt)、levothroid、levoxyl、洛莫司汀 (lomustine)、氯尼达明 (lonidamine)、屈大麻酚 (marinol)、氮芥 (mechlorethamine)、甲钴胺 (mecobalamin)、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、美法仑 (melphalan)、menest、6- 巯基嘌呤、美司钠 (Mesna)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、美特维克 (metvix)、米替福新 (miltefosine)、米诺环素 (minocycline)、丝裂霉素 C (mitomycin C)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、曲洛斯坦 (Modrenal)、Myocet、奈达铂 (nedaplatin)、聚乙二醇化非格司亭 (neulasta)、白细胞介素 11 (neumega)、优保津 (neupogen)、尼鲁米特 (nilutamide)、nolvadex、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽 (octreotide)、盐酸昂丹司琼 (ondansetron HCl)、orapred、奥沙利铂 (oxaliplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、氢化泼尼松 (pediapred)、培门冬酶 (pegasparase)、派罗欣 (Pegasys)、喷司他丁 (pentostatin)、picibanil、盐酸毛果芸香碱 (pilocarpine HCl)、吡柔比星 (pirarubicin)、普卡霉素 (plicamycin)、卟吩姆钠 (porfimer sodium)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、泼尼松龙 (prednisolone)、强的松 (prednisone)、普利马林 (premarin)、甲基苄肼 (procarbazine)、procrit、雷替曲塞 (raltitrexed)、RDEA 119、利比 (rebif)、铈 186 依替膦酸盐 (etidronate)、利妥昔单抗 (rituximab)、roferon-A、罗莫泰德 (romurtide)、舒乐津 (salagen)、善宁 (sandostatin)、沙格司亭 (sargramostim)、司莫司汀 (semustine)、西佐糖 (sizofiran)、索布佐生 (sobuzoxane)、甲强龙 (solu-medrol)、斯帕福斯酸 (sparfosic acid)、干细胞疗法、链脲霉素 (streptozocin)、氯化锶 89、synthroid、他莫昔芬 (tamoxifen)、坦索罗辛 (tamsulosin)、他索纳明 (tasonermin)、tastolactone、泰素帝 (taxotere)、替西白介素 (teceleukin)、替莫唑胺 (temozolomide)、替尼泊苷 (teniposide)、丙酸睾酮 (testosterone propionate)、testred、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、塞替派 (thiotepa)、促甲状腺激素 (thyrotropin)、替鲁膦酸 (tiludronic acid)、拓扑替康 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫单抗 (tositumomab)、曲妥单抗 (trastuzumab)、曲奥舒凡 (treosulfan)、维甲酸 (tretinoin)、甲氨蝶呤 (trexall)、三甲基三聚氰胺 (trimethylmelamine)、三甲曲沙 (trimetrexate)、醋酸曲普瑞林 (triptorelin acetate)、双羟萘酸曲普瑞林 (triptorelin pamoate)、UFT、尿苷 (uridine)、戊柔

比星 (valrubicin)、维司力农 (vesnarinone)、长春花碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、长春地辛 (vindesine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、维如利金 (virulizine)、右雷佐生 (zinecard)、净司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)、昂司丹琼 (zofran)、ABI-007、阿考比芬 (acolibifene)、actimmune、affinitak、氨基蝶呤 (aminopterin)、阿佐昔芬 (arzoxifene)、asoprisnil、阿他美坦 (atamestane)、阿曲生坦 (atrasentan)、索非拉尼 (sorafenib) (BAY 43-9006)、阿瓦斯丁 (avastin)、CCI-779、CDC-501、西乐葆 (celebrex)、西妥昔单抗 (cetuximab)、克雷斯托 (crisnatol)、醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate)、地西他滨 (decitabine)、DN-101、多柔比星-MTC、dSLIM、度他雄胺 (dutasteride)、edotecarin、二氟甲基鸟氨酸 (eflornithine)、依喜替康 (exatecan)、维甲酰酚胺 (fenretinide)、组胺二盐酸盐、组胺水凝胶植入物、钬-166DOTMP、伊班膦酸 (ibandronic acid)、λ 干扰素、佩乐能 (intron-PEG)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、钥孔虫戚血蓝素 (keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、兰瑞肽 (lanreotide)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、libra、洛那法尼 (lonafarnib)、普昔芬 (miproxifene)、米诺磷酸 (minodronate)、MS-209、脂质体 MTP-PE、MX-6、那法瑞林 (nafarelin)、奈莫柔比星 (nemorubicin)、neovastat、诺拉曲特 (nolatrexed)、oblimersen、onco-TCS、osidem、紫杉醇多聚谷氨酸合成酶、帕米膦酸二钠 (pamidronate disodium)、PN-401、QS-21、夸西泮 (quazepam)、R-1549、雷洛昔芬 (raloxifene)、豹蛙酶 (ranpirinase)、13-顺视黄酸、satraplatin、西奥骨化醇 (seocalcitol)、T-138067、特罗凯 (tarceva)、taxoprexin、α 胸腺素 1、噻唑呋林 (tiazofurine)、替吡法尼 (tipifarnib)、替拉扎明 (tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬 (toremifene)、反式 MID-107R、伐司扑达 (valspodar)、伐普肽 (vapreotide)、伐他拉尼 (vatalanib)、维替泊芬 (verteporfin)、长春氟宁 (vinflunine)、Z-100、唑来膦酸 (zoledronic acid) 或其结合物。

[0756] 可加入到所述组合物中的任选的抗过增殖药物包括但不限于在第 11 版 Merck Index(1996) (其以引用的方式纳入本说明书) 中的癌症化学治疗药物治疗方案中列出的药物, 例如门冬酰胺酶 (asparaginase)、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、顺铂 (cisplatin)、门冬酰胺酶 (colaspase)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、柔红霉素 (daunorubicin)、多柔比星、表柔比星、埃博霉素、埃博霉素衍生物、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲蜜胺 (hexamethylmelamine)、羟基脲、异环磷酰胺、伊立替康、亚叶酸、洛莫司汀、氮芥、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、米托蒽醌、泼尼松龙、强的松、甲基苄肼、雷洛昔芬、链脲霉素、他莫昔芬、硫鸟嘌呤、拓扑替康、长春花碱、长春新碱和长春地辛。

[0757] 适于与本发明所述组合物一起使用的其他抗过增殖药物包括但不限于在 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第九版), 主编 Molinoff et al., 由 McGraw-Hill 出版, 第 1225-1287 页, (1996) (其以引用的方式纳入本说明书) 中确认用于治疗肿瘤疾病的那些化合物, 例如氨鲁米特、左旋门冬酰胺酶、咪唑硫嘌呤、5-氮杂胞苷克拉屈滨 (5-azacytidine cladribine)、白消安、己烯雌酚、2', 2'-二氟脱氧胞苷 (2, 2'-difluorodeoxycytidine)、多西他赛、erythrohydroxynonyl adenine、乙炔雌二醇、5-氟脱氧尿苷 (5-fluorodeoxyuridine)、5-氟脱氧尿苷单磷酸盐 (酯)、磷酸氟达拉滨 (fludarabine phosphate)、氟羟甲基睾酮 (fluoxymesterone)、氟他胺、己酸羟孕酮、

伊达比星 (idarubicin)、干扰素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、米托坦、紫杉醇、喷司他丁、N- 磷乙酰-L- 天冬氨酸 (PALA)、普卡霉素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸睾酮、塞替派、三甲基三聚氰胺、尿苷和长春瑞滨。

[0758] 适于与本发明所述组合物一起使用的其他抗增殖药物包括但不限于其他的抗癌药例如埃博霉素和其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬和拓扑替康。

[0759] 本发明所述化合物还可与蛋白质治疗药结合给药。适用于治疗癌症或其他血管生成障碍且可与本发明所述组合物一起使用的所述蛋白质治疗药包括但不限于干扰素 (例如 α 、 β 或 λ 干扰素) supraagonistic 单克隆抗体、Tuebingen、TRP-1 蛋白质疫苗、初乳素 (Colostrinin)、抗 FAP 抗体、YH-16、吉妥单抗、英夫利昔单抗 (infliximab)、西妥昔单抗 (cetuximab)、曲妥单抗 (trastuzumab)、denileukin diftitox、利妥昔单抗 (rituximab)、 α 胸腺素 1、贝伐单抗 (bevacizumab)、美卡舍明 (mecasermin)、美卡舍明林菲培 (mecasermin rinfabate)、奥普瑞白介素 (oprelvekin)、那他珠单抗 (natalizumab)、rhMBL、MFE-CP1+ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2 特异免疫毒素、SGN-35、MT-103、rinfabate、AS-1402、B43- 染料木黄酮 (B43-genistein)、L-19 基础的辐射免疫治疗药、AC-9301、NY-ESO-1 疫苗、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、aviscumine、MDX-1307、Her-2 疫苗、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、内皮抑制素 (Endostatin)、volociximab、PRO-1762、来杀木单抗 (lexatumumab)、SGN-40、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、EMD-273063、L19-IL-2 融合蛋白、PRX-321、CNT0-328、MDX-214、替加泊肽 (tigapotide)、CAT-3888、labetuzumab、释放 α 粒子的放射性同位素连接的林妥珠单抗、EM-1421、超急性疫苗 (HyperAcute vaccine)、tucotuzumab celmoleukin、加利昔单抗 (galiximab)、HPV-16-E7、Javelin- 前列腺癌、Javelin- 黑素瘤、NY-ESO-1 疫苗、EGF 疫苗、CYT-004-MelQbG10、WT1 肽、oregovomab、ofatumumab、zalutumumab、cintredekin besudotox、WX-G250、Albuferon、阿柏西普 (aflibercept)、德尼单抗 (denosumab)、疫苗、CTP-37、依芬古单抗 (efungumab) 或 ^{131}I -chTNT-1/B。作为蛋白质治疗药有用的单克隆抗体包括,但不限于莫罗莫那-CD3 (muromonab-CD3)、阿昔单抗 (abciximab)、依决洛单抗 (edrecolomab)、赛尼哌 (daclizumab)、gentuzumab、阿伦单抗 (alemtuzumab)、替伊莫单抗 (ibritumomab)、西妥昔单抗、贝伐单抗、依法珠单抗 (efalizumab)、阿达木单抗 (adalimumab)、奥马珠单抗 (omalizumab)、muromomab-CD3、利妥昔单抗、赛尼哌、曲妥单抗、帕利珠单抗 (palivizumab)、巴利昔单抗 (basiliximab) 和英夫利昔单抗。

[0760] 本发明所述化合物还可以与生物治疗药结合,所述生物治疗药例如抗体 (例如阿瓦斯丁、美罗华 (rituxan)、爱必妥 (erbitux)、herceptin)、或重组蛋白。

[0761] 本发明所述化合物还可以与抗血管生成药结合,例如与以下药物结合:阿瓦斯丁、阿昔替尼 (axitinib)、DAST、recentin、索拉非尼 (sorafenib) 或舒尼替尼 (sunitinib)。还可以与蛋白酶体抑制剂或 mTOR 抑制剂、或抗激素或甾体代谢酶抑制剂结合。

[0762] 通常,细胞毒素和 / 或细胞抑制药物与本发明的化合物或组合物联合使用将用于:

[0763] (1) 与任何一个药物单独给药相比,在减少肿瘤生长或甚至消除肿瘤上产生更好的功效,

[0764] (2) 提供所给药的化学治疗药的更少给药剂量,

[0765] (3) 提供化学疗法治疗,所述化学疗法治疗在患者中耐受良好,与单一药物化学治疗和某些其他联合治疗的观察结果相比,其具有更少有害的药理并发症,

[0766] (4) 提供对哺乳动物、特别是人的不同癌症类型的更广谱治疗,

[0767] (5) 在接受治疗的患者中提供更高的响应率,

[0768] (6) 与标准化学疗法治疗相比,在接受治疗的患者中提供更长的存活时间,

[0769] (7) 提供更长的肿瘤进展时间,和 / 或

[0770] (8) 与已知的例子相比(其中其他抗癌药物结合产生拮抗作用),产生至少与单独使用的药物同样良好的功效和耐受性结果。

[0771] 使细胞对辐射敏感的方法

[0772] 在本发明一个独特的实施方案中,本发明的化合物可以被用于使细胞对辐射敏感。即,与不用本发明的化合物进行任意处理的细胞相比,在对细胞进行辐射处理前用本发明的化合物处理细胞使得细胞对 DNA 损伤和细胞死亡更敏感。在一个方面,用至少一种本发明的化合物处理细胞。

[0773] 因此,本发明还提供杀死细胞的方法,其中将一种或多种本发明的化合物与常规辐射治疗相结合地给予细胞。

[0774] 本发明还提供使细胞对细胞死亡更敏感的方法,其中在处理细胞以引起或诱导细胞死亡之前用一种或多种本发明的化合物处理细胞。在一个方面,为了出于抑制正常细胞功能或杀死细胞的目的引起 DNA 损伤,在用一种或多种本发明的化合物处理细胞后,用至少一种化合物,或至少一种方法,或其结合处理细胞。

[0775] 在一个实施方案中,通过用至少一种 DNA 损伤剂处理细胞来杀死细胞。即,在用一种或多种本发明的化合物处理细胞以使细胞对细胞死亡敏感后,用至少一种 DNA 损伤剂处理细胞以杀死细胞。在本发明中有用的 DNA 损伤剂包括但不限于,化学治疗药(例如顺铂)、电离辐射(X射线、紫外辐射)、致癌药物和诱变剂。

[0776] 在另一个实施方案中,用至少一种引起或诱导 DNA 损伤的方法处理细胞以杀死细胞。这样的方法包括但不限于,激活细胞信号通路——所述信号通路当被激活时导致 DNA 损伤、抑制细胞信号通路——所述信号通路当被抑制时导致 DNA 损伤、以及诱导在细胞中的生物化学改变——其中所述改变导致 DNA 损伤。非限制性实例为:细胞中的 DNA 修复通路可被抑制,由此阻止 DNA 损伤的修复并导致细胞中 DNA 损伤的异常积累。

[0777] 在本发明的一个方面中,在细胞中进行辐射或其他 DNA 损伤诱导之前将本发明的化合物给予细胞。在本发明的另一个方面中,在细胞中进行辐射或其他 DNA 损伤诱导的同时,将本发明的化合物给予细胞。在本发明的再一个方面中,在细胞中进行辐射或其他 DNA 损伤诱导开始后立即将本发明的化合物给予细胞。

[0778] 在另一个方面,所述细胞在体外。在另一个实施方案中,所述细胞在体内。

[0779] 如前文提及的,令人惊讶地发现本发明所述化合物有效地抑制 Mps-1 且因此可用于治疗或预防非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答疾病、或伴有非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答的疾病,特别是其中非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答由 Mps-1 介导的疾病,例如血液病肿瘤、实体肿瘤、和 / 或其转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头颈肿瘤(包括脑瘤和脑转移)、

胸肿瘤（包括非小细胞和小细胞肺肿瘤、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺及其他妇科肿瘤）、泌尿肿瘤（包括肾脏、膀胱和前列腺肿瘤）、皮肤肿瘤和肉瘤，和 / 或其转移。

[0780] 因此，根据另一个方面，本发明涵盖如本文描述并定义的、用于治疗或预防如前文提及的疾病的通式 (I) 的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N- 氧化物、水合物、溶剂化物或盐（特别是其可药用盐），或上述物质的混合物。

[0781] 因此本发明的另一个具体的方面是前文描述的通式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、N- 氧化物、水合物、溶剂化物或盐（特别是其可药用盐），或上述物质的混合物用于预防或治疗疾病的用途。

[0782] 因此本发明的另一个具体的方面是前文描述的通式 (I) 的化合物用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途。

[0783] 在前文两个段落中述及的疾病是非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答疾病、或伴有非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答的疾病，特别是其中非受控细胞生长、增殖和 / 或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答由 Mps-1 介导的疾病，例如血液病肿瘤、实体肿瘤、和 / 或其转移，例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头颈肿瘤（包括脑瘤和脑转移）、胸肿瘤（包括非小细胞和小细胞肺肿瘤、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺及其他妇科肿瘤）、泌尿肿瘤（包括肾脏、膀胱和前列腺肿瘤）、皮肤肿瘤和肉瘤，和 / 或其转移。

[0784] 在本发明的上下文中的术语“不合适的”，特别是在如本文使用的“不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答”的上下文中的术语“不合适的”，应被理解为优选表示一种小于或大于常态的应答，且其与所述疾病的病理学相关、是所述疾病的病理学的原因或导致所述疾病的病理学。

[0785] 优选地，所述用途是治疗或预防疾病，其中所述疾病是血液病肿瘤、实体肿瘤和 / 或其转移。

[0786] 治疗过增殖障碍的方法

[0787] 本发明涉及使用本发明所述化合物和其组合物治疗哺乳动物过增殖障碍的方法。可利用化合物对细胞增殖和 / 或细胞分裂进行抑制、阻断、降低、减少等等和 / 或产生细胞凋亡。该方法包括将一份本发明的化合物、或其可药用盐、异构体、多晶型物、代谢产物、水合物、溶剂化物或酯等（其治疗障碍有效）给药至需要它的哺乳动物，包括人。过增殖障碍包括但不限于，例如牛皮癣、瘢痕疙瘩及其他影响皮肤的增生、良性前列腺增生 (BPH)、实体肿瘤，例如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌及其远端转移。这些障碍也包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0788] 乳腺癌的实例包括，但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0789] 呼吸道癌的实例包括，但不限于非小细胞和小细胞肺肿瘤，以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0790] 脑癌的实例包括，但不限于脑干和 hypophthalmic glioma、小脑和大脑星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤，以及神经外胚层和松果体肿瘤。

[0791] 男性生殖器官肿瘤包括，但不限于前列腺癌和睾丸癌。女性生殖器官肿瘤包括，但

不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌,以及子宫肉瘤。

[0792] 消化道肿瘤包括,但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0793] 泌尿道肿瘤包括,但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[0794] 眼癌包括,但不限于眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0795] 肝癌的实例包括,但不限于肝细胞癌(具有或不具有羽层状变体的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆道癌)、以及混合的肝细胞胆管癌。

[0796] 皮肤癌包括,但不限于鳞状细胞癌、Kaposi 肉瘤、恶性黑素瘤、Merkel 细胞皮肤癌,以及非黑瘤皮肤癌。

[0797] 头颈癌包括,但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇和口腔癌以及鳞状细胞癌。淋巴瘤包括,但不限于 AIDS 相关的淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤、霍奇金疾病、以及中央神经系统的淋巴瘤。

[0798] 肉瘤包括,但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0799] 白血病包括,但不限于急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞白血病和毛细胞白血病。

[0800] 这些障碍在人体中已很好地表征,也以相似的病因存在于其他的哺乳动物中,且可通过给予本发明的药物组合物治疗。

[0801] 本文通篇描述的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”被常规地使用,例如出于对抗、缓解、减少、减轻、改善疾病或障碍(例如癌症)的病况等的目的来管理或照顾受试者。

[0802] 治疗激酶障碍的方法

[0803] 本发明还提供治疗与异常的促有丝分裂原细胞外激酶活性相关的障碍的方法,所述障碍包括但不限于中风、心力衰竭、肝肿大、心脏肥大、糖尿病、阿尔茨海默病、囊性纤维症、异种抑制症、感染性休克或哮喘。

[0804] 有效量的本发明化合物可用于治疗这样的障碍,包括在上文的背景部分提及的疾病(例如癌症)。但是,不管作用机制和/或激酶和障碍之间的关系如何,可用本发明的化合物治疗这样的癌症和其他疾病。

[0805] 短语“异常的激酶活性”或“异常的酪氨酸激酶活性”包括编码激酶的基因或其编码的多肽的任意异常的表达或活性。这样的异常活性的实例包括,但不限于基因或多肽的过表达;基因扩增;产生组成型激活或过度活跃的激酶活性的突变;基因突变、缺失、替换、添加等。

[0806] 本发明还提供抑制激酶(特别是促有丝分裂原细胞外激酶)活性的方法,包括给药有效量的本发明的化合物,包括其盐、多晶型物、代谢产物、水合物、溶剂化物、前药(例如:酯),以及其非对映异构形式。可在细胞中(例如在体外),或在哺乳动物受试者(特别是需要治疗的人类患者)的细胞中抑制激酶活性。

[0807] 治疗血管生成障碍的方法

[0808] 本发明还提供治疗与过度 and / 或异常血管生成相关的障碍和疾病的方法。

[0809] 血管生成的不适当和异位表达可对有机体有害。许多病理状态与外来血管的生长有关。这些病理状态包括,例如糖尿病视网膜病变、缺血性视网膜静脉阻塞、以及早产儿视网膜病变 [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480 ;Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638]、老年性黄斑变性 [AMD ;参见 Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癣、晶状体后纤维组织增生、血管纤维瘤、炎症、风湿性关节炎 (RA)、再狭窄、支架内再狭窄、血管移植再狭窄等。此外,与癌和肿瘤组织相关的增加的血液供给促进生长、导致快速地肿瘤扩大和转移。此外,在肿瘤中新血管和淋巴管的生长为叛徒细胞提供逃脱路线、促进转移且导致癌症蔓延。因此,本发明的化合物可用于治疗和 / 或预防任意上文提及的血管生成障碍,例如通过抑制和 / 或减少血管形成 ;通过对血管生成中包括的内皮细胞增殖或其他类型进行抑制、阻断、降低、减少等等,以及引起细胞死亡或这种细胞类型的细胞凋亡。

[0810] 剂量和给药

[0811] 基于已知的对治疗过增殖障碍和血管生成障碍有用的化合物进行评价的标准实验室技术,通过用于确定对上文所述哺乳动物病况的治疗的标准毒性测试和标准药理学测定,以及通过将这些结果与用于治疗这些病况的已知药物的结果进行比较,可以容易地确定本发明所述化合物治疗各自需要的适应症的有效的剂量。在治疗这些病况之一中所述活性成分的给药量可根据如下的考虑因素较宽地变化 :所应用的特定化合物和剂量单位、给药方式、治疗周期、被治疗的患者的年龄和性别、及被治疗的病况的性质和程度。

[0812] 待给药的所述活性成分的总量通常在每天约 0.001mg/kg 至约 200mg/kg 体重、且优选每天约 0.01mg/kg 至约 20mg/kg 体重范围内。临床上有用的给药方案通常在每天给药一至三次至每四周给药一次范围内。此外,“药物假期 || ——其中患者在一段时间内不接受给药——可能对药理效应和耐受性之间的总平衡有益。单位剂量可含有约 0.5mg 至约 1500mg 的活性成分,且可每天一次或多次或少于每天一次进行给药。对通过注射给药 (包括静脉注射、肌肉注射、皮下注射和肠胃外注射) 以及使用输注技术的平均每日剂量将优选 0.01 至 200mg/kg 总体重。平均每日直肠给药方案将优选 0.01 至 200mg/kg 总体重。平均每日阴道给药方案将优选 0.01 至 200mg/kg 总体重。平均每日局部给药方案将优选每日一次至四次给药 0.1 至 200mg。经皮给药的浓度将优选维持 0.01 至 200mg/kg 的每日剂量所需的浓度。平均每日吸入给药方案将优选 0.01 至 100mg/kg 总体重。

[0813] 当然,对每个患者特定的初始和连续给药方案将根据以下内容变化 :由主治医师确定的病况的性质和严重程度、所应用的特定化合物的活性、患者的年龄和总体状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、联合用药等。本发明的化合物或其可药用盐或酯或组合物的需要的治疗模式和给药数量可由本领域技术人员通过使用常规的治疗测试确定。

[0814] 优选地,所述方法的疾病为血液病肿瘤、实体肿瘤和 / 或其转移。

[0815] 本发明所述化合物可特别用于治疗 and 防止 (即,预防) 所有指征和阶段中的肿瘤生长和转移,特别用于在实体肿瘤中,可接受或未接受肿瘤生长预防治疗。

[0816] 对具体药理学或药理学特性的测试方法对本领域技术人员是众所周知的。

[0817] 本文描述的测试实验实施例用来说明本发明,且本发明不限于给出的实施例。

[0818] 生物测定 :增殖测定

[0819] 将培育的肿瘤细胞 (MCF7,激素依赖性人乳腺癌细胞, ATCC HTB22 ;NCI-H460,人

非小细胞肺癌细胞, ATCC HTB-177 ;DU 145, 激素依赖性人前列腺癌细胞, ATCC HTB-81 ; HeLa-MaTu, 人宫颈癌细胞, EPO-GmbH, Berlin ;HeLa-MaTu-ADR, 多重耐药的人宫颈癌细胞, EPO-GmbH, Berlin ;HeLa 人宫颈肿瘤细胞, ATCC CCL-2 ;B16F10 小鼠黑色素瘤细胞, ATCC CRL-6475) 以 5000 细胞 / 孔 (MCF7、DU145、HeLa-MaTu-ADR)、3000 细胞 / 孔 (NCI-H460、HeLa-MaTu、HeLa)、或 1000 细胞 / 孔 (B16F10) 的密度置于 96 孔微量滴定板中的 200 μ L 补充了 10% 胎牛血清的其分别的生长培养基中。在 24 小时后, 将一个板 (零点板) 的细胞用结晶紫染色 (参见下文), 而其他板的培养基用新鲜的培养基 (200 μ l) 代替, 向其中加入各种浓度的测试底物 (0 μ M, 以及在 0.01–30 μ M 的范围 ;溶剂二甲基亚砜的最终浓度为 0.5%)。在测试底物的存在下, 细胞被孵育 4 天。通过用结晶紫将细胞染色来测定细胞增殖 ;在室温下, 通过加入 20 μ l / 测量点的 11% 的戊二醛溶液将细胞固定 15 分钟。在用水对固定细胞进行三次洗涤周期后, 所述板在室温干燥。通过加入 100 μ l / 测量点的 0.1% 的结晶紫溶液 (pH 3.0) 将细胞染色, 在用水对染色细胞进行三次洗涤周期后, 所述板在室温干燥。通过加入 100 μ l / 测量点的 10% 的乙酸溶液溶解染料。在 595nm 波长通过光度法测定消光度。通过将测量值标准化至零点板的消光值 (= 0%) 和未处理 (0 μ m) 的细胞的消光度 (= 100%) 来计算以百分比计的细胞数量变化。使用公司自有软件通过 4 参数拟合测定 IC50 值。

[0820] Mps-1 激酶测定

[0821] 人激酶 Mps-1 使生物素基化的底物肽磷酸化。通过从作为供体的钼标记的抗磷酸化丝氨酸 / 苏氨酸抗体至作为受体的用交联的别藻蓝蛋白 (allophycocyanin) 标记的抗生蛋白链菌素 (SA-XLent) 的时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 来完成磷酸化产物的检测。对化合物进行其激酶活性抑制的测试。

[0822] 使用 N-端 GST-标记的人全长重组 Mps-1 激酶 (购自 Invitrogen, Karlsruhe, Germany, cat.no PV4071)。作为用于激酶反应的底物, 使用氨基酸序列 PWDPPDADITEILG 的生物素基化肽 (C-端以酰胺的形式, 购自 Biosynthan GmbH, Berlin)。

[0823] 对于该测定, 将 50nL 测试化合物在 DMSO 中的 100 倍浓缩液吸取进黑色低容量的 384 孔微量滴定板中 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 加入 2 μ l Mps-1 在测定缓冲液中的溶液 [0.1mM 原钒酸钠、10mM $MgCl_2$ 、2mM DTT、25mM Hepes pH 7.7、0.05% BSA、0.001% Pluronic F-127] 且将混合物在 22°C 孵育 15 分钟以使得在激酶反应开始之前测试化合物与 Mps-1 进行预连接。然后, 所述激酶反应通过加入 3 μ l 16.7 三磷酸腺苷 (ATP, 16.7 μ M = > 在 5 μ l 测定体积中的最终浓度为 10 μ M) 和肽底物 (1.67 μ M = > 在 5 μ l 测定体积中的最终浓度为 1 μ M) 在测定缓冲液中的溶液而开始, 且所得混合物在 22°C 孵育 60 分钟的反应时间。在测定中, 调整 Mps-1 的浓度以适应酶 lot 的活性且适当地选择 Mps-1 的浓度以使该测定在线性范围内, 通常的酶浓度为约 1nM (在 5 μ l 测定体积中的最终浓度) 的范围。该反应通过加入 3 μ l HTRF 检测试剂 (100mM Hepes pH 7.4、0.1% BSA、40mM EDTA、140nM 抗生蛋白链菌素 -XLent [#61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France]、1.5nM 抗磷酸化 (Ser/Thr)-钼-抗体 [#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany] 的溶液而停止。

[0824] 所得混合物在 22°C 孵育 1 小时以使得磷酸化的肽与抗磷酸化 (Ser/Thr)-钼-抗

体连接。随后通过测量从铈标记的抗磷酸化 (Ser/Thr) 抗体至抗生蛋白链菌素 -XLent 的共振能量转移对磷酸化底物的量进行评价。因此,在 Viewlux TR-FRET 读数器 (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany) 中测量在 350nm 激发后在 620nm 和 665nm 的荧光发射。采用“空白校正标准化比例”(一种 Viewlux 特定读出,与在 665nm 和在 622nm 发射的常规比例相似,其中在计算比例之前,将空白和 Eu- 供体串扰从 665nm 信号中减去)作为对磷酸化底物含量的量度。将数据标准化(不用抑制剂的酶反应= 0%抑制,所有其他测定成分但没有酶= 100%抑制)。在相同的微量滴定板上,在从 20 μ M 至 1nM 范围的 10 个不同浓度(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM 和 1nM,在该测定前,在 100 倍浓原液的水平下,通过连续的 1:3 稀释进行稀释系列制备)下,对每个浓度以重复值计来测试试验化合物且使用内部软件通过 4 参数拟合计算 IC₅₀值。

[0825] 表

[0826]

实施例	Mps-1 IC50 [nM]	实施例	Mps-1 IC50 [nM]
1	31	39	11
2	20000	40	60
3	20000	41	4.0
4	1840	42	17
5	4.8	43	2.4
6	26	44	5.5
7	36	45	1.8
8	22	46	2.5
9	10	47	17
10	38	48	10

[0827]

11	993	49	14
12	9.9	50	130
13	2.5	51	15
14	7.6	52	13
15	4.1	53	18
16	15	54	8.4
17	17	55	520
18	3.1	56	23
19	9.6	57	7.1
20	4.8	58	5.3
21	1.0	59	53
22	5.6	60	230
23	3.7	61	6.8
24	6.7	62	4.2
25	4.8	63	135
26	13	64	120
27	119	65	215
28	6.1	66	155
29	1.7	67	165
30	64	68	305
31	3.4	69	36
32	6.7	70	69
33	7.2	71	150
34	106	72	130
35	14	73	120
36	3.9	74	98
37	1.2	75	310
38	63	76	43

[0828] 纺锤体装配检验点测定

[0829] 纺锤体装配检验点确保染色体在有丝分裂期间合适的分离。一进入有丝分裂,染色体就开始缩聚,其伴随着组蛋白 H3 在丝氨酸 10 上的磷酸化作用。组蛋白 H3 在丝氨酸 10 上的脱磷酸作用在后期开始并在末期的初期结束。因此,组蛋白 H3 在丝氨酸 10 上的磷酸化作用可被用作细胞在有丝分裂中的标志。诺考达唑 (Nocodazole) 是一种使微管不稳定的物质。因此,诺考达唑干扰微管动力学并调动纺锤体装配检验点。细胞在有丝分裂中的 G2/M 期停止并呈现在丝氨酸 10 上磷酸化的组蛋白 H3。在诺考达唑的存在下,通过 Mps-1 抑

制剂对纺锤体装配检验点的抑制超过了有丝分裂阻断,因此细胞过早地完成有丝分裂。这种改变通过具有组蛋白 H3 在丝氨酸 10 上的磷酸化作用的细胞的减少来检测到。这种下降被用作确定本发明的化合物诱导有丝分裂突破的能力的标志。

[0830] 将人宫颈肿瘤细胞系 HeLa(ATCC CCL-2) 的培育细胞以 2500 细胞/孔的密度置于 384 孔微量滴定板中的 20 μ l 补充以 1% (v/v) 谷氨酰胺、1% (v/v) 盘尼西林、1% (v/v) 抗生素链霉素和 10% (v/v) 胎牛血清的 Dulbecco 培养基 (w/o 苯酚红、w/o 丙酮酸钠、w 1000mg/ml 葡萄糖、w 吡哆醇) 中。在 37°C 孵育过夜后,将 10 μ l/孔诺考达唑以 0.1 μ g/ml 的最终浓度加入到细胞中。在孵育 24 小时后,细胞在细胞周期进程的 G2/M 期停止。将溶解在二甲基亚砜 (DMSO) 中的测试化合物以各种浓度加入 (0 μ M, 以及 0.005 μ M-10 μ M 的范围;溶剂 DMSO 最终浓度为 0.5% (v/v))。在 37°C、在测试化合物的存在下,细胞被孵育 4 小时。此后,在 4°C 下,细胞被固定在含 4% (v/v) 低聚甲醛的磷酸缓冲盐水 (PBS) 中过夜,然后在室温下,在含 0.1% (v/v) Triton XTM 100 的 PBS 中渗透 20 分钟,然后在室温下,在含 0.5% (v/v) 牛血清白蛋白 (BSA) 的 PBS 中阻断 15 分钟。在用 PBS 洗涤后,将 20 μ l/孔的抗体溶液 (抗磷酸化组蛋白 H3 clone 3H10, FITC;Upstate, Cat#16-222;1:200 稀释液) 加入到细胞中,所述细胞在室温下孵育 2 小时。然后,用 PBS 洗涤细胞并将 20 μ l/孔 HOECHST33342 染料溶液 (5 μ g/ml) 加入到细胞中且细胞在室温、在黑暗中孵育 12 分钟。用 PBS 洗涤细胞两次,然后用 PBS 覆盖并储存在 4°C 下直至进行分析。用 Perkin Elmer OPERATM High-Content Analysis 读数器获得图像。用购自 Molecular devices 的图像分析软件 MetaXpressTM 利用细胞周期应用模块分析图像。在这个测定中,标记 HOECHST 33342 和在丝氨酸 10 上磷酸化的组蛋白 H3 均被测量。HOECHST 33342 标记 DNA 且用于计算细胞数量。在丝氨酸 10 上磷酸化的组蛋白 H3 的染色确定了有丝分裂细胞的数量。Mps-1 的抑制减少在诺考达唑的存在下有丝分裂细胞的数量,表明不恰当的有丝分裂进程。通过四个参数逻辑回归分析对原始测定数据进行进一步分析以确定对每个测试化合物的 IC₅₀ 值。

[0831] 对本领域技术人员而言显而易见的是对其他 Mps 激酶的测定可使用适当的试剂类似地进行。

[0832] 因此本发明所述化合物有效地抑制一种或多种 Mps-1 激酶且因此适于治疗或预防非受控细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答疾病,特别是其中非受控细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答由 Mps-1 介导的疾病,更特别是其中非受控细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫应答、或不合适的细胞炎症应答疾病为血液病肿瘤、实体肿瘤、和/或其转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头颈肿瘤 (包括脑瘤和脑转移)、胸肿瘤 (包括非小细胞和小细胞肺肿瘤、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺及其他妇科肿瘤)、泌尿肿瘤 (包括肾脏、膀胱和前列腺肿瘤)、皮肤肿瘤和肉瘤,和/或其转移。