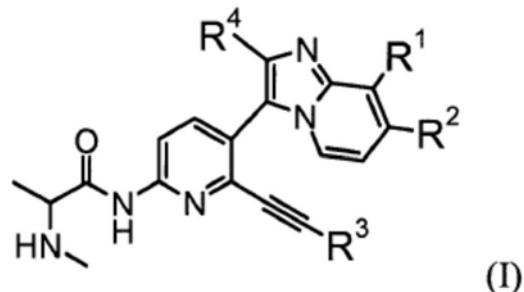


1. 一种式(I)的化合物或其盐，

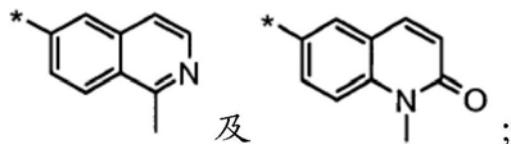


其中

R¹选自氢、-C₁-3烷基及卤素；

R²选自氢、-C₁-3烷基及卤素；

R³选自苯基、



R⁴为经-C₁-3烷基或-0-C₁-3烷基取代的5-或6-元杂芳基。

2. 如权利要求1的化合物或盐，其中R¹选自氢、-CH₃及Cl。

3. 如权利要求1或2的化合物或盐，其中R²选自氢、-CH₃及Cl。

4. 如权利要求1或2的化合物或盐，其中R¹为氢，且R²选自氢、-CH₃及Cl。

5. 如权利要求1或2的化合物或盐，其中R⁴为经-C₁-3烷基或-0-C₁-3烷基取代的6-元杂芳基。

6. 如权利要求1或2的化合物或盐，其中R⁴选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基，所述各基团独立地经-C₁-3烷基或-0-C₁-3烷基取代。

7. 如权利要求1或2的化合物或盐，其中R⁴选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基，所述各基团独立地经-CH₃或-0-CH₃取代。

8. 如权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗及/或预防癌症的药物中的用途。

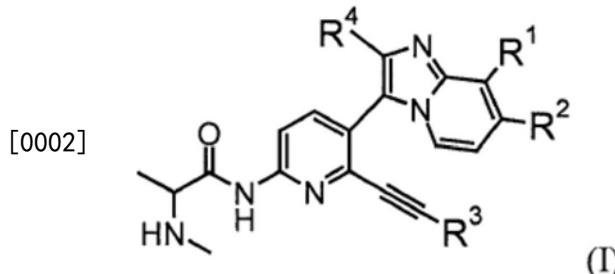
9. 一种药物制剂，其包含一或多种如权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性物质，任选与常规赋形剂及/或载剂组合。

10. 如权利要求1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗及/或预防乳腺癌、前列腺癌、脑癌或卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴性白血病(CLL)及多发性骨髓瘤的药物中的用途。

11. 如权利要求10的用途，其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌(TNBC)。

作为SMAC模拟物的6-炔基-吡啶衍生物

[0001] 本发明涉及通式(I)化合物，



[0003] 其中所述基团R¹至R⁴具有权利要求及本说明书中所给定的含义。本发明化合物适合治疗以细胞过度或异常增殖为特征的疾病，含这些化合物的药物制剂及其作为药剂的用途。本发明化合物调节IAP活性。

[0004] 发明背景

[0005] 细胞凋亡(一种操作式细胞死亡的形式)通常出现在多细胞生物中健康组织的正常发育及维护中。其为复杂过程，其导致移除受损、病变或发育上冗余的细胞，而无炎症或坏死迹象。因此，细胞凋亡作为发育、正常细胞稳态维持的正常部分出现，或由于刺激(诸如化疗及辐射)而出现。

[0006] 已知癌症及淋巴球增生综合征、以及自体免疫疾病(诸如多发性硬化症及类风湿性关节炎)中的固有细胞凋亡途径失调。此外，已在病毒及细菌感染的发展或维持中描述宿主细胞凋亡反应的改变。癌细胞获得克服或规避细胞凋亡的能力，且尽管存在强促凋亡信号(诸如缺氧、内源性细胞介素、辐射处理及化疗)，仍然继续进行不适当增殖。在自体免疫疾病中，致病效应细胞可以耐受正常细胞凋亡信号。耐受性可由许多机制所引起，包括由于抗细胞凋亡途径或抗细胞凋亡基因表达的活性增加引起细胞凋亡机制的改变。因此，通过克服耐受机制降低癌细胞的细胞凋亡诱导阈值的方法具有重大临床效用。

[0007] 卡斯蛋白酶(caspase)充当细胞凋亡信号传递的关键效应分子。卡斯蛋白酶(天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶)为强蛋白酶，且一旦活化，即可消化细胞内的活细胞蛋白质。由于卡斯蛋白酶为高活性蛋白酶，必需严格控制该蛋白质家族以防止细胞提早死亡。一般而言，卡斯蛋白酶为合成为主要无活性的酶原，其需要经过蛋白质水解加工进行活化。该蛋白质水解加工仅为调节卡斯蛋白酶的方式之一。第二种调节机制为通过与卡斯蛋白酶结合并加以抑制的蛋白质家族进行。

[0008] 抑制卡斯蛋白酶的一个分子家族为细胞凋亡的抑制剂(IAP)(Deveraux等人，J Clin Immunol (1999), 19:388-398)。最早在杆状病毒(baculovirus)中发现IAP具有替代P35蛋白质(一种抗细胞凋亡基因)功能的能力(Crook等人(1993) J Virology 67, 2168-2174)。人类IAP的特征为存在一至三种结构同源的结构域，称为杆状病毒IAP重复(BIR)结构域。一些IAP家族成员亦在C端包含RING锌指结构域，具有经由其E3连接酶功能使靶蛋白泛素化的能力。人类IAP、XIAP、HIAP1(亦称为cIAP2)及HIAP2(cIAP1)各具有三个BIR结构域及一个羧基端RING锌指。另一IAP(NAIP)具有三个BIR结构域(BIR1、BIR2及BIR3)，但没有RING结构域，而Livin、TsIAP及MLIAP具有单个BIR结构域及一个RING结构域。X染色体连锁

细胞凋亡抑制剂(XIAP)为一个IAP实施例,其可通过直接结合来抑制起始剂卡斯蛋白酶(卡斯蛋白酶-9)及效应卡斯蛋白酶(卡斯蛋白酶-3及卡斯蛋白酶-7)。XIAP亦可通过泛素化作用介导的蛋白酶体途径,经由RING锌指结构域的E3连接酶活性诱导卡斯蛋白酶降解。卡斯蛋白酶-9的抑制为由XIAP的BIR3结构域介导,而效应卡斯蛋白酶为通过结合连接符-BIR2结构域进行抑制。BIR结构域亦介导IAP与肿瘤坏死因子-受体相关因子(TRAFs)-I及-2、及与TAB1(通过NFkB活化影响存活信号传递的转接蛋白)的相互作用。因此,IAP蛋白可通过抑制活性卡斯蛋白酶或通过使细胞信号传导复位向为促存活模式充当细胞凋亡级联的直接阻遏(brake)。存活素为抗细胞凋亡蛋白的IAP家族的另一成员。其功能在进化上显示保守性,因为该蛋白的同系物同时见于脊椎动物及无脊类动物中。

[0009] 癌细胞及涉及自体免疫疾病的细胞可通过IAP蛋白家族的一或多个成员的持续过度表达避免细胞凋亡。例如,已证实,IAP过度表达可预测多种癌症的不良临床结果,且通过RNAi策略减少IAP表达使肿瘤细胞对众多细胞凋亡攻击(insult)(包括化疗、放射疗法及死亡受体配体)敏感。就XIAP而言,此情形表达在多种如白血病及卵巢癌的癌症中。已在各种恶性肿瘤(包括神经管胚细胞瘤、肾细胞癌、神经胶质母细胞瘤及胃癌)中观察到由11q21-q23区(包含两种基因)的频繁染色体扩增导致的cIAP1及cIAP2过度表达。

[0010] X连锁细胞凋亡抑制剂(XIAP)的杆状病毒IAP重复-3(BIR3)结构域与卡斯蛋白酶-9间的相互作用受到治疗上的关注,因为此相互作用受到所谓的“第二线粒体源性卡斯蛋白酶活性剂”(下文简称SMAC)(一种IAP的天然拮抗剂)的NH₂-端七个-氨基酸残基的抑制。已产生小分子SMAC模拟物,以期通过重建细胞凋亡信号传递治疗癌症。

[0011] 因此,需要提供可用于预防及/或治疗以细胞过度或异常增殖为特征的疾病(诸如癌症)的SMAC模拟物。

[0012] 本发明的目标为提供可用于预防及/或治疗以细胞过度或异常增殖为特征的疾病,特别是治疗癌症的新颖化合物。本发明化合物的特征为对IAP-SMAC蛋白-蛋白相互作用具有强大抑制效果。

[0013] 为了研发医药产品,除对IAP-SMAC蛋白-蛋白相互作用具有强大抑制作用以外,重要的是,根据FDA指南中所推荐,活性剂对P450显示低抑制作用。期望具有对P450同工酶显示低抑制作用(理想情况为IC₅₀值大于5μM)的化合物。

[0014] WO 2013/127729中亦描述6-炔基-吡啶衍生物作为SMAC模拟物或IAP抑制剂。

[0015] 表1概述先前技术文件WO 2013/127729的一些实施例,其特征为:附接至咪唑并[1,2-a]吡啶的中央吡啶环的位置5处的6-元杂芳基取代基以及其代表对五种P450同工酶的抑制作用的IC₅₀值及其溶解度值。

[0016] 就表1的化合物而言,已发现对于五种P450同工酶中的3至5种而言,IC₅₀低于5μM。

[0017] 如上所述,对P450同工酶的抑制作用的期望范围为IC₅₀大于5μM。更佳地,对所有五种同工酶而言,IC₅₀均大于5μM。

[0018] 因此,需要提供具有如下特征的化合物:咪唑并[1,2-a]吡啶的中央吡啶环的位置5处的6-元杂芳基取代基,所述化合物对P450同工酶显示较低抑制作用,表现为IC₅₀值大于5μM。

[0019] 本发明化合物不同于表1的化合物之处在于,5至6元杂芳基经烷基或烷氧基(oxyalkyl)进一步取代。

[0020] 出乎意料地,本发明化合物显示较低P450抑制作用,意味着5种P450 同工酶中没有一种或最多2种的抑制值 $IC_{50} < 5\mu M$ 。

[0021] 因此,本发明化合物显示对IAP-SMAC蛋白-蛋白相互作用的强大抑制效果,且对P450同工酶的低抑制作用。

[0022] 本发明的优选化合物为具有以下特征组合的化合物:对IAP-SMAC蛋白-蛋白相互作用的强大抑制作用,对P450同工酶的低抑制作用,及在pH 6.8 具有大于10 μ g/ml的溶解度。

[0023] 表1.

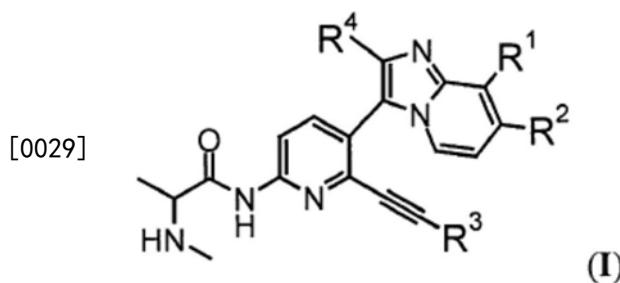
[0024] WO 2013/127729的测量实施例在低于5μM的浓度下已经抑制许多P450 同工酶,且主要在pH 6.8下显示低溶解度。

实例 编 号	结构	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	溶解度 pH 6.8 [μg/ml]
[0025]	27	5.3	0.3	0.4	9.3	3.7	3
	64	4.3	0.5	0.4	5.2	2.1	N/A
	81	2.8	1.2	0.9	3.4	4.0	8
	82	4.8	0.3	0.4	2.2	2.3	N/A

实 施 例 编 号	结构	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	溶 解 度 pH 6.8 [μg/ml]
[0026]	94 	2.9	4.9	0.7	3.3	>50	N/A
	185 	16	1.7	4.8	2.7	3.0	60

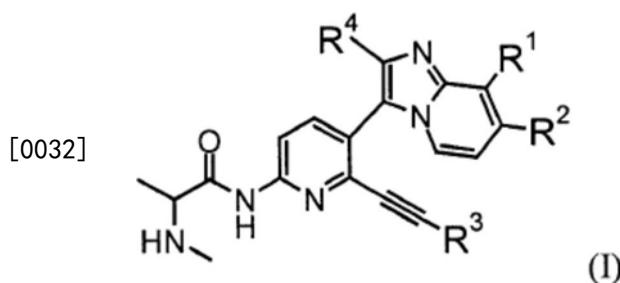
[0027] 发明详述

[0028] 本发明涉及式(I)化合物,



[0030] 其中R¹至R⁴如说明及权利要求中所定义。根据式(I)的化合物充当SMAC 模拟物。因此,本发明化合物可用于(例如)治疗特征为由于IAP蛋白过度表达引起细胞凋亡阈值增加的疾病。优选地,本发明化合物可用于治疗癌症。

[0031] 因此,本发明涉及通式(I)化合物,



[0033] 其中

[0034] R¹选自氢、-C₁₋₃烷基及卤素;

[0035] R²选自氢、-C₁₋₃烷基及卤素;

[0036] R³选自苯基或9-至14-元杂芳基,其中这些基团各自任选经R⁵取代,或者

[0037] R^3 为与5-6元杂环烷基稠合的苯基部分, 其中这些基团各自任选且独立地经一或多个 R^6 取代;

[0038] R^4 为经- C_{1-3} 烷基或-0- C_{1-3} 烷基取代的5-或6-元杂芳基;

[0039] R^5 为- C_{1-3} 烷基;

[0040] R^6 为=0或- C_{1-3} 烷基;

[0041] 且其中式(I)化合物可任选以盐形式存在。

[0042] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^1 选自氢、- CH_3 、- Cl 。

[0043] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^2 选自-H、- CH_3 、- Cl 。

[0044] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^1 为氢, 且 R^2 选自氢、- CH_3 及 Cl 。

[0045] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 为经- C_{1-3} 烷基或-0- C_{1-3} 烷基取代的6-元杂芳基。

[0046] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 为经- CH_3 或-0- CH_3 取代的6-元杂芳基。

[0047] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基, 其各自独立地经- C_{1-3} 烷基或-0- C_{1-3} 烷基取代。

[0048] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 选自吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基, 其各自独立地经- CH_3 或-0- CH_3 取代。

[0049] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 为经- CH_3 取代的吡啶基。

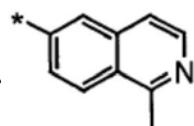
[0050] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 为经-0- CH_3 取代的吡啶基。

[0051] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 为经- CH_3 取代的嘧啶基。

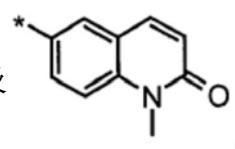
[0052] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 为经- CH_3 取代的吡唑基。

[0053] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^4 为经- CH_3 取代的咪唑基。

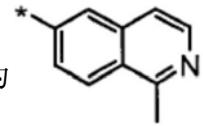
[0054] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^3 选自苯基、



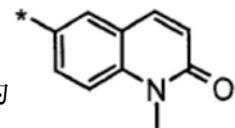
及



[0055] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^3 为



[0056] 在一个优选实施方式中, 本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^3 为



[0057] 在另一方面中, 本发明涉及通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化

合物,其用于治疗癌症。

[0058] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐,其用作药剂。

[0059] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐,其用于治疗及/或预防癌症、感染、炎症及自体免疫疾病。

[0060] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐,其用于治疗及/或预防癌症,优选为乳腺癌,特别是三阴性乳腺癌(TNBC)、前列腺癌、脑癌或卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、急性髓性白血病(AML)及慢性淋巴性白血病(CLL)。

[0061] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐,其用于治疗及/或预防乳腺癌,特别是三阴性乳腺癌(TNBC)、前列腺癌、脑癌或卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、急性髓性白血病(AML)及慢性淋巴性白血病(CLL)。

[0062] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗及/或预防癌症的方法,其包括向人类给予治疗上有效量的通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐之一。

[0063] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗及/或预防乳腺癌,特别是三阴性乳腺癌(TNBC)、前列腺癌、脑癌或卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、急性髓性白血病(AML)及慢性淋巴性白血病(CLL)的方法,其包括向人类给予治疗上有效量的通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐之一。

[0064] 在另一方面中,本发明涉及一种药物制剂,其包含一或多种通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐作为活性物质,任选与常规赋形剂及/或载体组合。

[0065] 在另一方面中,本发明涉及一种药物制剂,其包含一或多种通式(I)化合物或如上所揭示的实施方式中的任一化合物或者其药学上可接受的盐之一以及至少一种不同于式(I)的其他细胞生长抑制或细胞毒性活性物质。

[0066] 定义

[0067] 此处未明确定义的术语具有技术人员按照总体揭示内容及作为整体的上下文知晓的含义。

[0068] 如本文中所使用,除非另有说明,否则采用以下定义:

[0069] 在下文所定义的基团、自由基或部分中,通常在基团前指出碳原子数量,例如,-C₁₋₅烷基意指具有1至5个碳原子的烷基基团或自由基。一般而言,就包含两个或更多个亚基团的基团而言,首先命名的亚基团为自由基附接点,例如取代基-C₁₋₅烷基-C₃₋₁₀环烷基意指结合至C₁₋₅烷基的C₃₋₁₀环烷基基团,前者结合至核心结构或者结合至该取代基所附接的基团。

[0070] 含一或多个杂原子的基团(杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基)的成员数量的指示是指所有环成员或链成员的总原子数或者所有环成员及链成员的总数。

[0071] 本领域技术人员应了解,含有氮原子的取代基基团亦可指示为胺或氨基。类似地,含有氧原子的基团亦可指示为-氧基,如例如烷氧基。含有-C(0)-的基团亦可指示为羧基;

含有-NC(0)-的基团亦可指示为酰胺；含有-NC(0)N-的基团亦可指示为脲；含有-NS(0)2-的基团亦可指示为磺酰胺。

[0072] 烷基表示单价饱和烃链，其可以直链形式及支链形式二者存在。若烷基经取代，则取代可在每一情形下通过在所有载氢碳原子上单取代或多取代来彼此独立地进行。

[0073] 术语“C₁₋₅-烷基”包括(例如)甲基(Me;-CH₃)、乙基(Et;-CH₂CH₃)、1-丙基(正丙基;n-Pr;-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr;异丙基;-CH(CH₃)₂)、1-丁基(正丁基;n-Bu;-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(异丁基;i-Bu;-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(仲丁基;sec-Bu;-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(叔丁基;t-Bu;-C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基;-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(异戊基;-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基;-CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)。

[0074] 在不进行任何进一步定义的情形下，所谓术语丙基、丁基、戊基等意指具有相应碳原子数的饱和烃基团，其中所有异构形式皆包括在内。

[0075] 若烷基为另一基团(例如C_{x-y}-烷基氨基或C_{x-y}-烷基氧基(alkyloxy)或C_{x-y}-烷氧基(alkoxy)，其中C_{x-y}-烷基氧基(alkyloxy)或C_{x-y}-烷氧基(alkoxy)指示相同基团)的一部分，则上文针对烷基的定义亦适用。

[0076] 术语亚烷基亦可为衍生自烷基。亚烷基为二价的，其与烷基不同，且需要两个结合搭配物。形式上，第二价为通过移除烷基中的氢原子来产生。相应基团为(例如)-CH₃及-CH₂、-CH₂CH₃及-CH₂CH₂或>CHCH₃等。

[0077] 术语“C₁₋₄-亚烷基”包括(例如):- (CH₂) -、- (CH₂-CH₂) -、- (CH(CH₃)) -、- (CH₂-CH₂-CH₂) -、- (C(CH₃)₂) -、- (CH(CH₂CH₃)) -、- (CH(CH₃)-CH₂) -、- (CH₂-CH(CH₃)) -、- (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂) -、- (CH₂-CH₂-CH(CH₃)) -、- (CH(CH₃)-CH₂-CH₂) -、- (CH₂-CH(CH₃)-CH₂) -、- (CH₂-C(CH₃)₂) -、- (C(CH₃)₂-CH₂) -、- (CH(CH₃)-CH(CH₃)) -、- (CH₂-CH(CH₂CH₃)) -、- (CH(CH₂CH₃)-CH₂) -、- (CH(CH₂CH₂CH₃)) -、- (CHCH(CH₃)₂) -及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

[0078] 亚烷基的其他实施例为亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基、亚丁基、1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、亚戊基、1,1-二甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、1,3-二甲基亚丙基等。

[0079] 在不进行任何进一步定义的情形下，一般术语亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等意指具有相应碳原子数的所有可设想的异构形式，亦即，亚丙基包括1-甲基亚乙基，且亚丁基包括1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基及1,2-二甲基亚乙基。

[0080] 若亚烷基为另一基团(诸如例如在H₀-C_{x-y}-亚烷基氨基或H₂N-C_{x-y}-亚烷基氧基中)的一部分，则上文针对亚烷基的定义亦适用。

[0081] 与烷基不同，烯基由至少两个碳原子组成，其中至少两个毗邻碳原子经由C-C双键接合在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的烷基中，毗邻碳原子上的两个氢原子在形式上被移除，且自由价经饱和从而形成第二键，则形成相应烯基。

[0082] 烯基的实施例为乙烯基(vinyl)(乙烯基(ethenyl))、丙-1-烯基、烯丙基(丙-2-烯基)、异丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基-丙-2-烯基、2-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-亚甲基丙基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、戊-3-烯基、戊-4-烯基、3-甲基-丁-3-烯基、3-甲基-丁-2-烯基、3-甲基-丁-1-烯基、己-1-烯基、

己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5- 烯基、2,3-二甲基-丁-3-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、2-亚甲基-3-甲基丁基、2,3-二甲基-丁-1-烯基、己-1,3-二烯基、己-1,4-二烯基、戊-1,4-二烯基、戊-1,3- 二烯基、丁-1,3-二烯基、2,3-二甲基丁-1,3-二烯等。

[0083] 在不进行任何进一步定义的情形下,一般术语丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基等意指具有相应碳原子数的所有可设想的异构形式,即,丙烯基包括丙-1-烯基及丙-2-烯基,丁烯基包括丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、1- 甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基等。

[0084] 烯基的双键可任选以顺式或反式或者E或Z定向存在。

[0085] 当烯基为另一基团(例如在C_{x-y}-烯基氨基或C_{x-y}-烯基氧基中)的一部分时,上文针对烯基的定义亦适用。

[0086] 与亚烷基不同,亚烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个毗邻碳原子经由C-C双键接合在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的亚烷基中,毗邻碳原子处的两个氢原子在形式上被移除,且自由价经饱和从而形成第二键,则形成相应亚烯基。

[0087] 亚烯基的实施例为亚乙烯基、亚丙烯基、1-甲基亚乙烯基、亚丁烯基、1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基、亚戊烯基、1,1- 二甲基亚丙烯基、2,2-二甲基亚丙烯基、1,2-二甲基亚丙烯基、1,3-二甲基亚丙烯基、亚己烯基等。

[0088] 在不进行任何进一步定义的情形下,一般术语亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基等意指具有相应碳原子数的所有可设想的异构形式,即,亚丙烯基包括1-甲基亚乙丙烯基,且亚丁烯基包括1-甲基亚丙烯基、2-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基及1,2-二甲基亚乙丙烯基。

[0089] 亚烯基的双键可任选以顺式或反式或E或Z的定向存在。

[0090] 当亚烯基为另一基团(如在例如HO-C_{x-y}-亚烯基氨基或H₂N-C_{x-y}-亚烯基氧基中)的一部分时,上文针对亚烯基的定义亦适用。

[0091] 与烷基不同,炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个毗邻碳原子经由C-C三键接合在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的烷基中,每一情形下毗邻碳原子处的两个氢原子在形式上被移除,且自由价经饱和从而形成两个其他键,则形成相应炔基。

[0092] 炔基的实施例为乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、3-甲基-丁-1-炔基。

[0093] 在不进行任何进一步定义的情形下,一般术语丙炔基、丁炔基、戊炔基等意指具有相应碳原子数的所有可设想的异构形式,即丙炔基包括丙-1-炔基及丙-2-炔基,丁炔基包括丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-1-炔基、1-甲基-丙-2-炔基。

[0094] 若烃链携载至少一个双键亦及至少一个三键,则定义其属于炔基亚基团。

[0095] 若炔基为另一基团(如在例如C_{x-y}-炔基氨基或C_{x-y}-炔基氧基中)的一部分,则上文针对炔基的定义亦适用。

[0096] 与亚烷基不同,亚炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个毗邻碳原子经由C-C三键接合在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的亚烷基中,每一情形下毗邻碳原子处的两个氢原子在形式上被移除,且自由价经饱和从而形成两个其他键,则形成相应亚炔基。

[0097] 亚炔基的实施例为亚乙炔基、亚丙炔基、1-甲基亚乙炔基、亚丁炔基、1-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基、1,2-二甲基亚乙炔基、亚戊炔基、1,1-二甲基亚丙炔基、2,2-二甲基亚丙炔基、1,2-二甲基亚丙炔基、1,3-二甲基亚丙炔基、亚己炔基等。

[0098] 在不进行任何其他定义的情形下,一般术语亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基等意指具有相应碳原子数的所有可设想异构形式,即亚丙炔基包括1-甲基亚乙炔基,且亚丁炔基包括1-甲基亚丙炔基、2-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基及1,2-二甲基亚乙炔基。

[0099] 若亚炔基为另一基团(如在例如 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}-$ 亚炔基氨基或 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}-$ 亚炔基氧基中)的一部分,则上文针对亚炔基的定义亦适用。

[0100] 杂原子意指氧、氮及硫原子。

[0101] 卤烷基(卤烯基、卤炔基)衍生自烃链的一或多个氢原子彼此独立地经可为相同或不同的卤素原子替代的先前所定义的烷基(烯基、炔基)。若卤烷基(卤烯基、卤炔基)欲经进一步取代,则取代可在每一情形下在所有载氢碳原子上以单取代或多取代形式彼此独立地进行。

[0102] 卤烷基(卤烯基、卤炔基)的实施例为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CI}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0103] 术语亚卤烷基(亚卤烯基、亚卤炔基)亦衍生自先前所定义的卤烷基(卤烯基、卤炔基)。亚卤烷基(卤烯基、卤炔基)与卤烷基不同,其为二价的且需要两个结合搭配物。形式上,第二价为通过自卤烷基移除氢原子形成。

[0104] 相应基团为(例如) $-\text{CH}_2\text{F}$ 及 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 及 $-\text{CHFCHF}-$ 或 $-\text{CFCH}_2\text{F}$ 等。

[0105] 若相应卤素基团为另一基团的一部分,则上述定义亦适用。

[0106] 卤素是指氟、氯、溴及/或碘原子。

[0107] 环烷基为由亚基团单环烃环、二环烃环及螺-烃环构成。所述体系为饱和的。在二环烃环中,两个环接合在一起,从而使得其共同具有至少两个碳原子。在螺-烃环中,碳原子(螺原子)共同属于两个环。若环烷基欲经取代,则取代可在每一情形下在所有载氢碳原子上以单取代或多取代形式彼此独立地进行。环烷基本身可作为取代基经由环体系的每一适宜位置连接至分子。

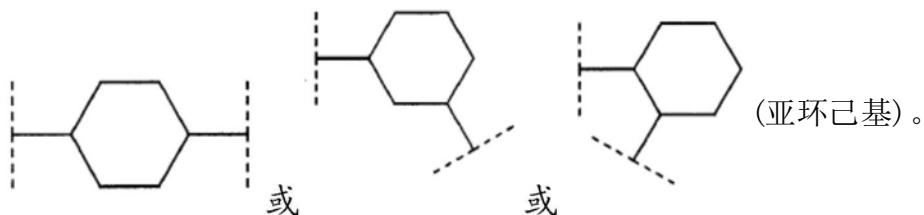
[0108] 环烷基的实施例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.2.0]己基、二环[3.2.0]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[4.3.0]壬基(八氢茚基)、二环[4.4.0]癸基(十氢化萘)、二环[2.2.1]庚基(降冰片烯基)、二环[4.1.0]庚基(降蒈基)、二环-[3.1.1]庚基(蒎基)、螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基等。

[0109] 若环烷基为另一基团(如在例如 $\text{C}_{x-y}-$ 环烷基氨基或 $\text{C}_{x-y}-$ 环烷基氧基中)的一部分,则上文针对环烷基的定义亦适用。

[0110] 若环烷基的自由价为饱和的,则获得脂环族基团。

[0111] 因此,术语亚环烷基可衍生自先前所定义的环烷基。

[0112] 与环烷基不同,亚环烷基为二价的且需要两个结合搭配物。形式上,第二价为通过自环烷基移除氢原子获得。相应基团为(例如)环己基及



[0113] 若亚环烷基为另一基团(如在例如 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}-$ 亚环烷基氨基或 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}-$ 亚环烷基氧基中)的一部分,则上文针对亚环烷基的定义亦适用。

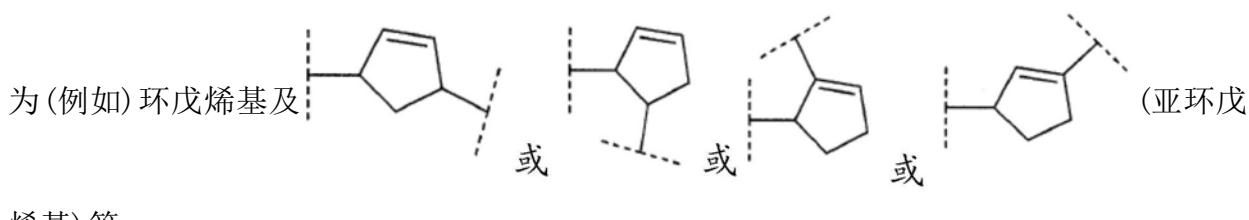
[0114] 环烯基亦由亚基团单环烃环、二环烃环及螺-烃环构成。然而,所述体系为不饱和的,即存在至少一个C-C双键,但不存在芳香族体系。若在如前文所定义的环烷基中,毗邻环碳原子处的两个氢原子在形式上被移除,且自由价经饱和从而形成第二键,获得相应环烯基。若环烯基欲经取代,则取代可在每一情形下在所有载氢碳原子上以单取代或多取代形式彼此独立地进行。环烯基本身可作为取代基经由环体系的每一适宜位置连接至分子。

[0115] 环烯基的实施例为环丙-1-烯基、环丙-2-烯基、环丁-1-烯基、环丁-2-烯基、环戊-1-烯基、环戊-2-烯基、环戊-3-烯基、环己-1-烯基、环己-2-烯基、环己-3-烯基、环庚-1-烯基、环庚-2-烯基、环庚-3-烯基、环庚-4-烯基、环丁-1,3-二烯基、环戊-1,4-二烯基、环戊-1,3-二烯基、环戊-2,4-二烯基、环己-1,3-二烯基、环己-1,5-二烯基、环己-2,4-二烯基、环己-1,4-二烯基、环己-2,5-二烯基、二环[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降莰-2,5-二烯基)、二环[2.2.1]庚-2-烯基(降莰烯基)、螺[4.5]癸-2-烯等。

[0116] 当环烯基为另一基团(如在例如 $\text{C}_{x-y}-$ 环烯基氨基或 $\text{C}_{x-y}-$ 环烯基氧基中)的一部分时,上文针对环烯基的定义亦适用。

[0117] 若环烯基的自由价为饱和的,则获得不饱和脂环族基团。

[0118] 因此,术语亚环烯基可衍生自先前所定义的环烯基。与环烯基不同,亚环烯基为二价的,且需要两个结合搭配物。形式上,第二价为通过自环烯基移除氢原子获得。相应基团



烯基)等。

[0119] 当亚环烯基为另一基团(如在例如 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}-$ 亚环烯基氨基或 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}-$ 亚环烯基氧基中)的一部分时,则上文针对亚环烯基的定义亦适用。

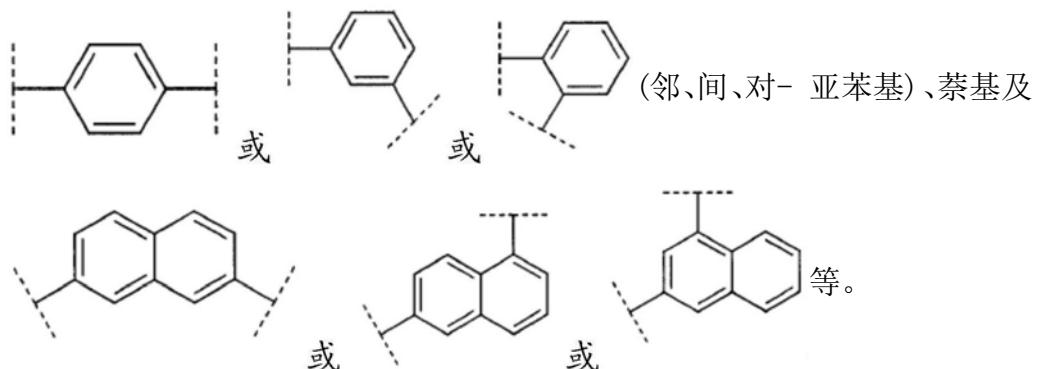
[0120] 芳基表示具有至少一个芳香族碳环的单环、二环或三环基团。优选地,其表示具有六个碳原子的单环基团(苯基)或具有九个或十个碳原子的二环基团(两个六元环或一个六元环与一个五元环),其中第二环亦可为芳香族环,或然而亦可为饱和或部分饱和的。若芳基欲经取代,则取代可在每一情形下在所有载氢碳原子上以单取代或多取代形式彼此独立地进行。芳基本身可作为取代基经由环体系的每一适宜位置连接至分子。

[0121] 芳基的实施例为苯基、萘基、茚满基(2,3-二氢茚基)、茚基、蒽基、菲基、四氢萘基(1,2,3,4-四氢萘基、四氢化萘基)、二氢萘基(1,2-二氢萘基)、芴基等。

[0122] 当芳基为另一基团(如在例如芳基氨基或芳基氧基中)的一部分时,上文芳基的定义亦适用。

[0123] 若芳基上的自由价为饱和的,则获得芳香族基团。

[0124] 术语亚芳基亦可衍生自先前所定义的芳基。与芳基不同,亚芳基为二价的且需要两个结合搭配物。形式上,第二价为通过自芳基移除氢原子形成。相应基团为(例如)苯基及



[0125] 当亚芳基为另一基团(如在例如H0-亚芳基氨基或H2N-亚芳基氧基中)的一部分时,上文针对亚芳基的定义亦适用。

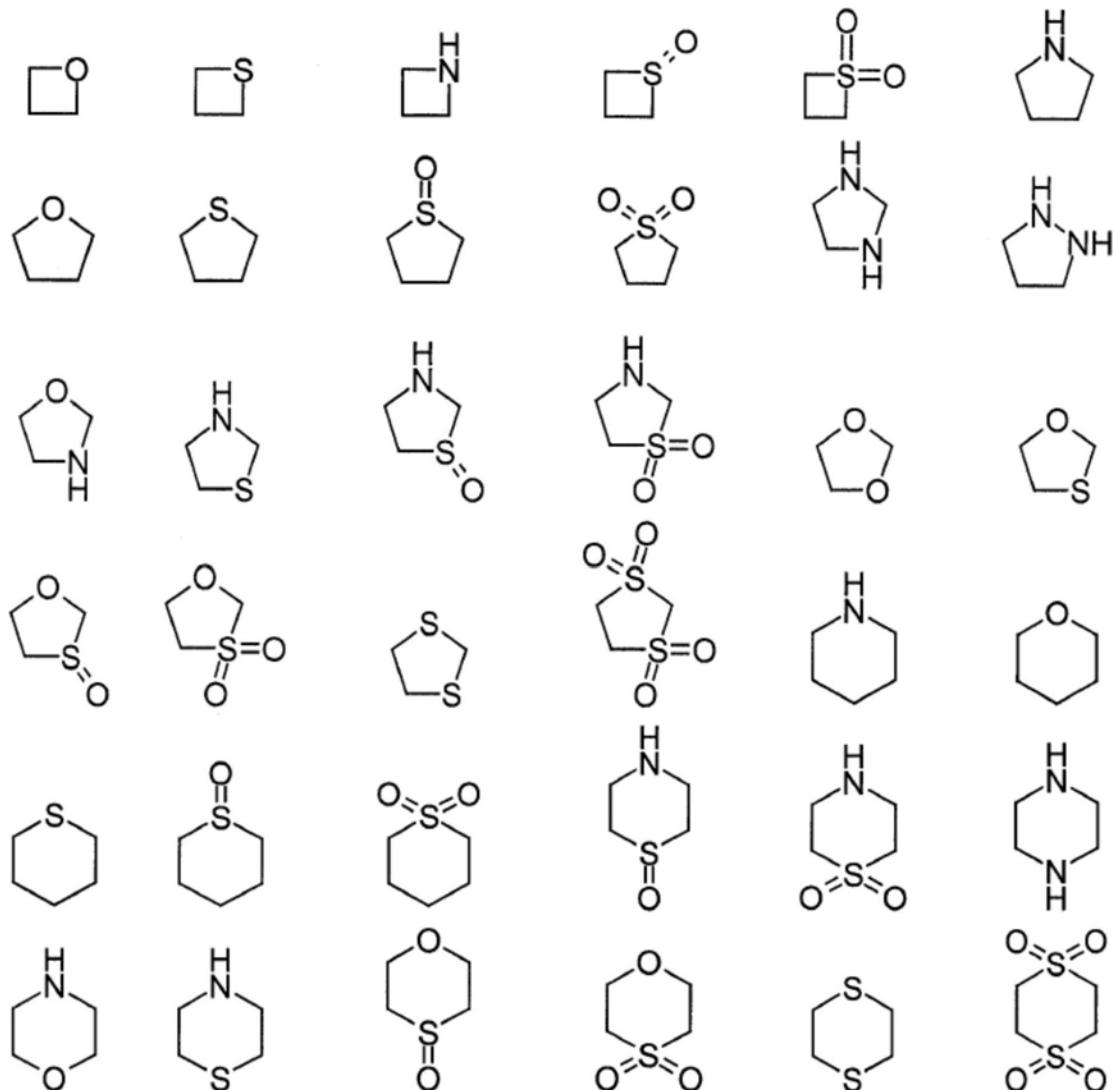
[0126] 杂环基表示衍生自先前所定义的环烷基、环烯基及芳基且烃环中的一或多个基团-CH₂-彼此独立地经基团-0-、-S-或-NH-替代或者一或多个基团=CH-经基团=N-替代的环体系,其中可存在总共不超过五个杂原子,两个氧原子之间及两个硫原子之间或一个氧及一个硫原子之间可存在至少一个碳原子,且环整体必须具有化学稳定性。杂原子可任选以所有可能的氧化态存在(硫→亚砜-SO、砜-SO₂⁻;氮→N-氧化物)。

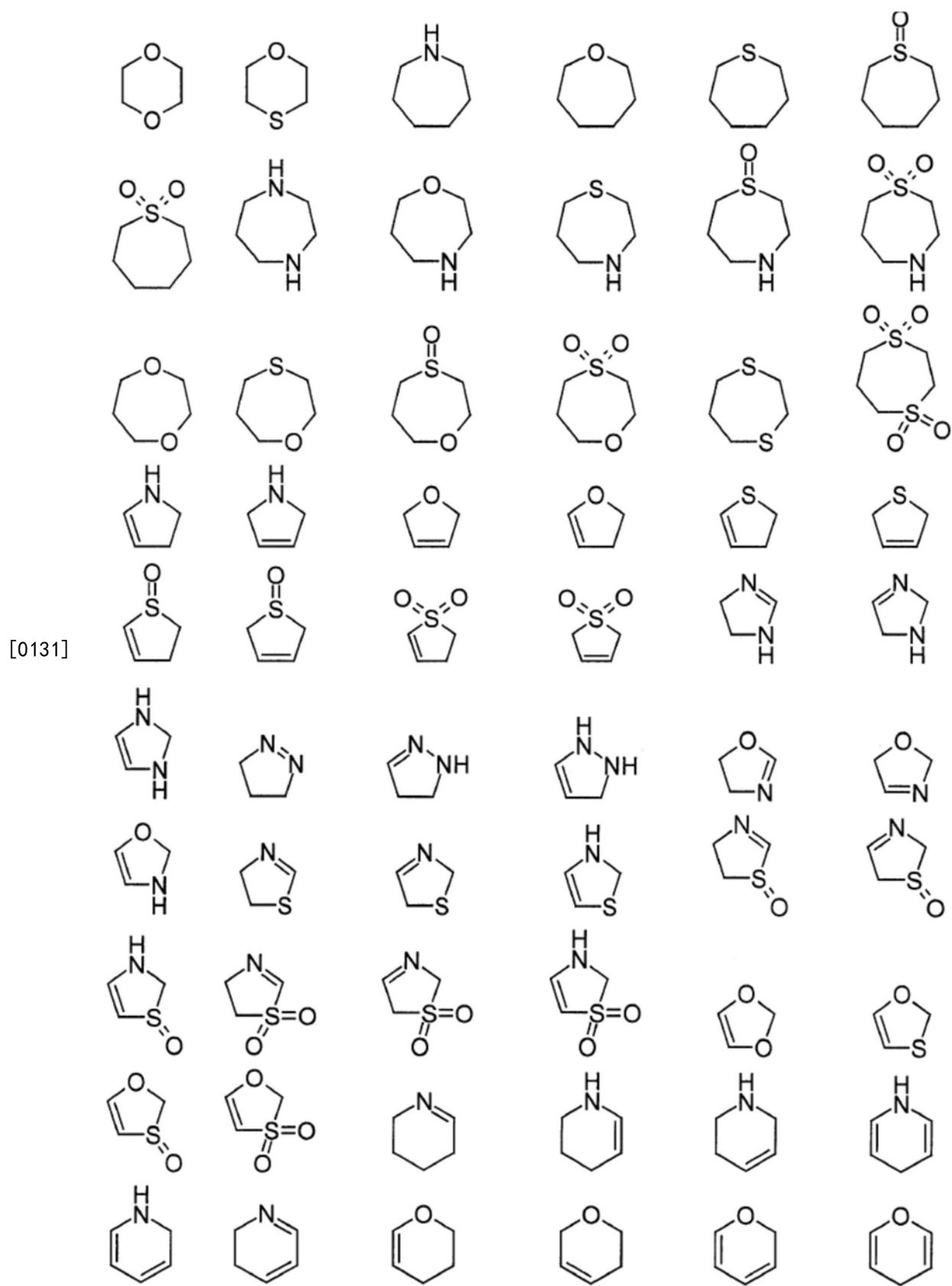
[0127] 自环烷基、环烯基及芳基衍生的直接结果为,杂环基为由亚基团单环杂环、二环杂环、三环杂环及螺-杂环构成,其可以饱和或不饱和形式存在。饱和及不饱和非芳香族杂环基亦定义为杂环烷基。不饱和意指所述环体系中存在至少一个双键,但不形成杂芳香族体系。在二环杂环中,两个环连接在一起从而使得其共同具有至少两个(杂)原子。在螺-杂环中,碳原子(螺原子)共同属于两个环。若杂环基经取代,则取代可在每一情形下在所有载氢碳原子及/或氮原子上以单取代或多取代形式彼此独立地进行。杂环基本身可作为取代基经由环体系的每一适宜位置连接至分子。当杂环基具有氮原子时,杂环基取代基与分子结合的优选位置为氮原子。

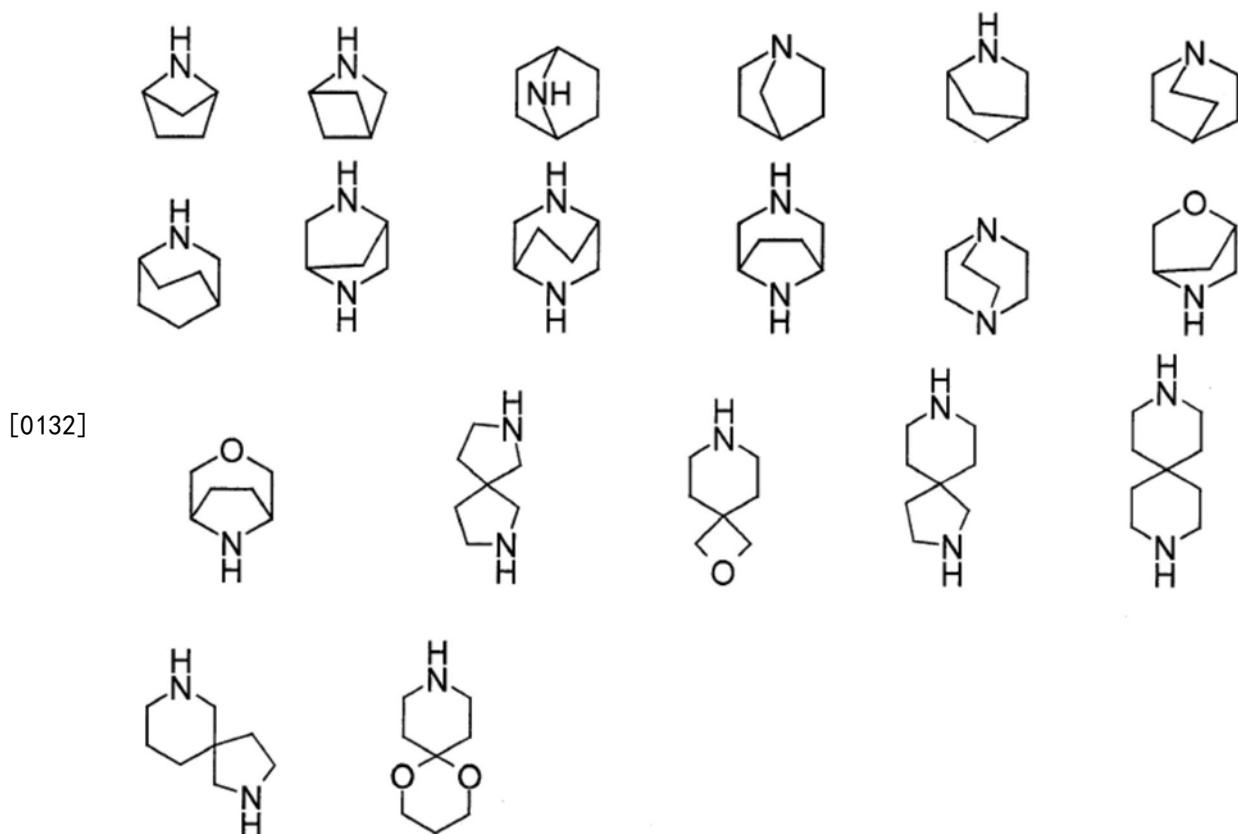
[0128] 杂环基的实施例为四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、噻唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、环氧乙烷基、氮丙啶基(aziridinyl)、氮杂环丁基、1,4-二氧杂环己基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、二氮杂环庚烷基、吗啉基、硫吗啉基、高吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、高硫代吗啉基、硫代吗啉基-S-氧化物、硫吗啉基-S,S-二氧化物、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、[1.4]-氧杂氮杂环庚烷基、四氢噻吩基、高硫代吗啉基-S,S-二氧化物、~~恶~~唑烷酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢-嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基-S-氧化物、四氢噻吩基-S,S-二氧化物、高硫代吗啉基-S-氧化物、二氢氮杂环丁二烯基(2,3-dihydroazet)、2H-吡咯基、4H-吡喃基、1,4-二氢吡啶基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[5.1.0]辛基、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-二环-[2.2.1]庚基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛基、3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬基、2,6-二氮杂-二环[3.2.2]壬基、1,4-二氧杂-螺[4.5]癸基、1-氧杂-3.8-二氮杂-螺[4.5]癸基、2,6-二氮杂-螺[3.3]庚基、2,7-二氮杂-螺[4.4]

壬基、2,6-二氮杂-螺[3.4]辛基、3,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸基等。

[0129] 其他实施例为下文所说明的结构,其可经由每一载氢原子附接(交换氢):



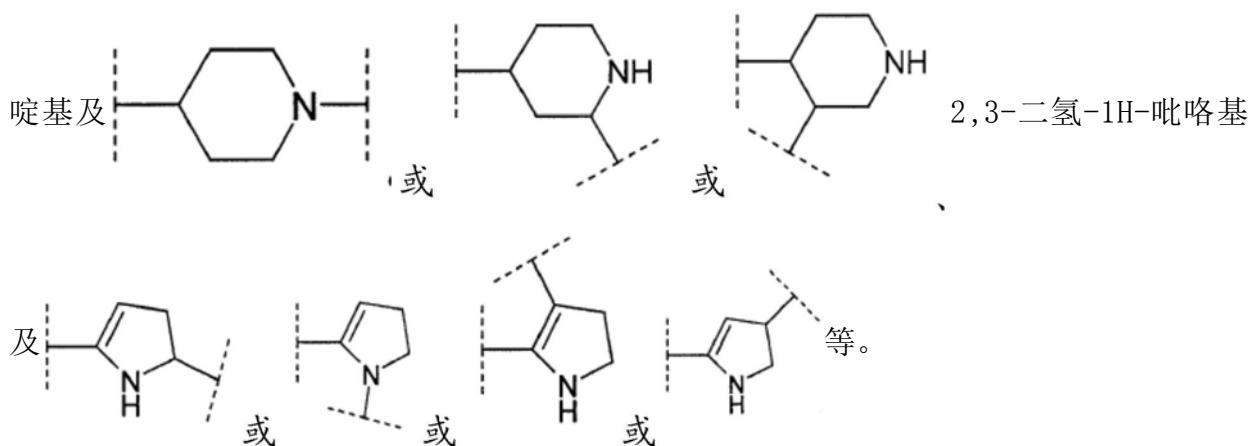




[0133] 若杂环基为另一基团(如在例如杂环基氨基或杂环基氨基中)的一部分,则上文针对杂环基的定义亦适用。

[0134] 若杂环基的自由价为饱和的，则获得杂环基团。

[0135] 术语亚杂环基亦衍生自先前定义的杂环基。不同于杂环基，亚杂环基为二价且需要两个结合搭配物。形式上，第二价为通过自杂环基移除氢原子获得。相应基团为（例如）哌



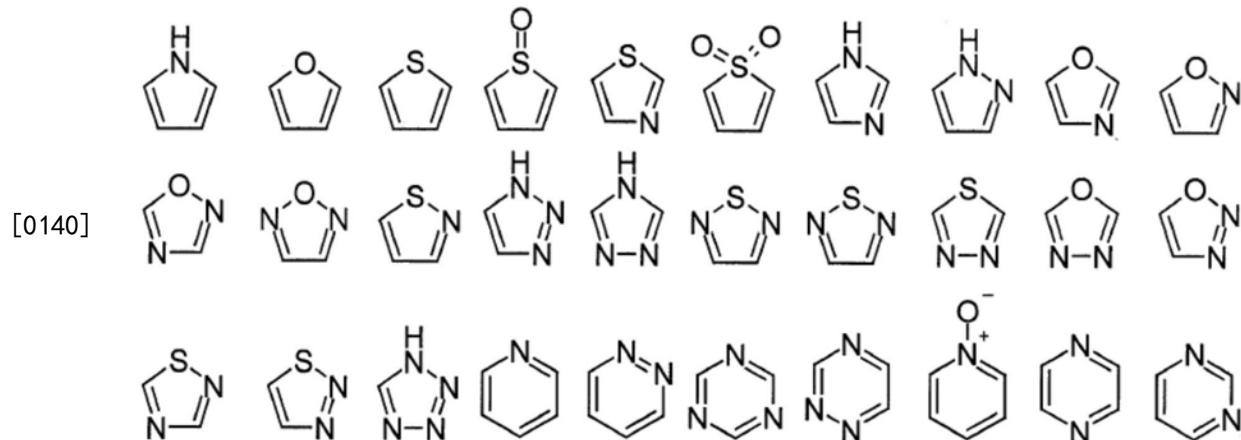
[0136] 若亚杂环基为另一基团(如在例如HO-亚杂环基氨基或H₂N-亚杂环基氧基中)的一部分,则上文针对亚杂环基的定义亦适用。

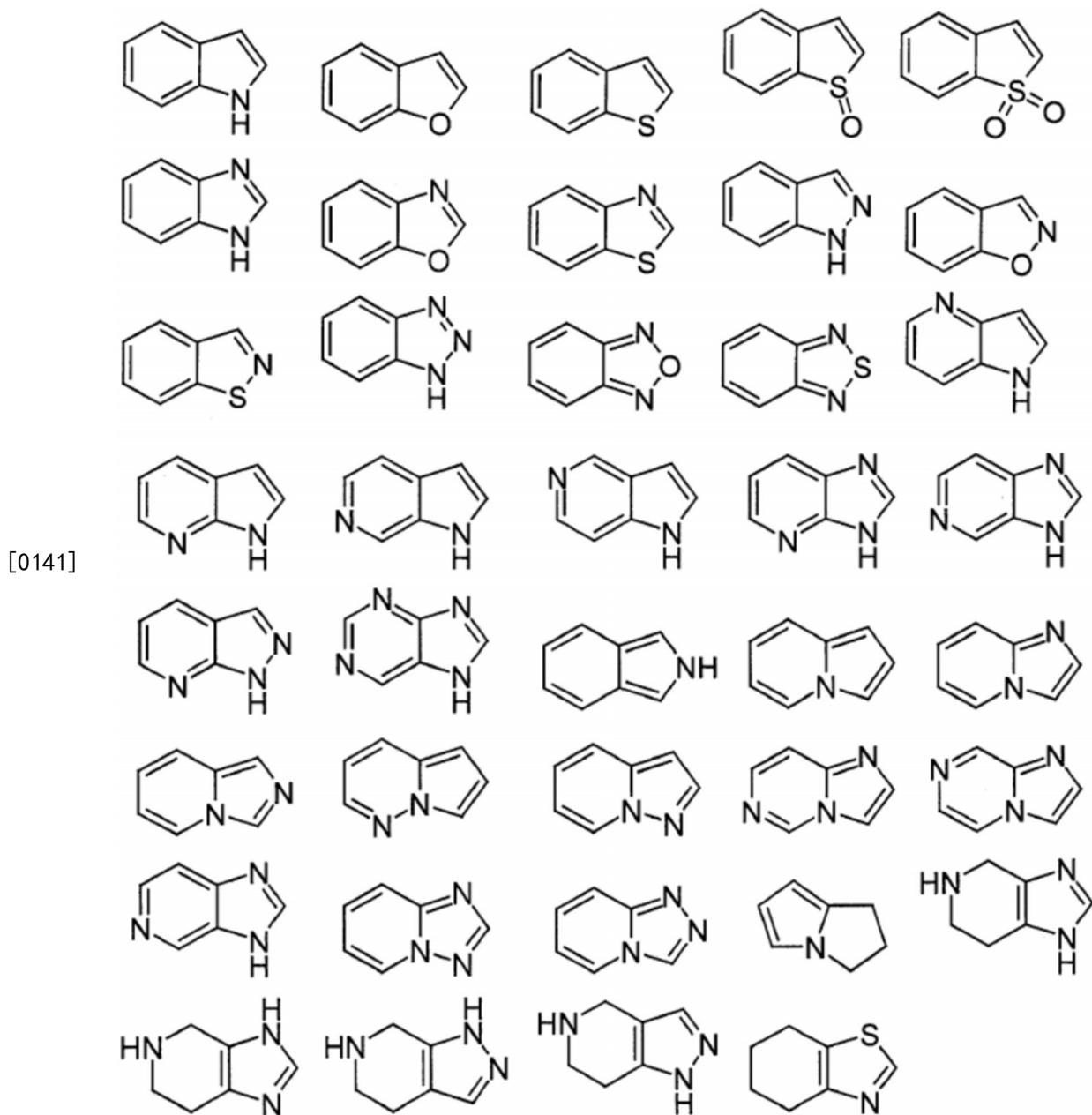
[0137] 杂芳基表示单环杂芳香族环或具有至少一个杂芳香族环的多环,其与相应芳基或环烷基(环烯基)相比含有一或多个彼此独立地选自氮、硫及氧的相同或不同的杂原子而非一或多个碳原子,其中所得基团必须为化学稳定的。杂芳基存在之前提为杂原子及杂芳香族体系。若杂芳基欲经取代,则取代可在每一情形下在所有载氢碳原子及/或氮原子上以单

取代或多取代形式彼此独立地进行。杂芳基本身可作为取代基经由环体系的每一适宜位置（碳及氮二者）连接至分子。

[0138] 杂芳基的实施例为呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、恶二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基-N-氧化物、嘧啶基-N-氧化物、哒嗪基-N-氧化物、吡嗪基-N-氧化物、咪唑基-N-氧化物、异恶唑基-N-氧化物、恶唑基-N-氧化物、噻唑基-N-氧化物、恶二唑基-N-氧化物、噻二唑基-N-氧化物、三唑基-N-氧化物、四唑基-N-氧化物、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、异喹啉基、喹啉基、喹恶啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、苯并三嗪基、吲嗪基、恶唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、萘啶基、苯并恶唑基、吡啶并吡啶基、嘌呤基、蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、喹啉基-N-氧化物、吲哚基-N-氧化物、异喹啉基-N-氧化物、喹唑啉基-N-氧化物、喹恶啉基-N-氧化物、酞嗪基-N-氧化物、吲嗪基-N-氧化物、吲唑基-N-氧化物、苯并噻唑基-N-氧化物、苯并咪唑基-N-氧化物等。

[0139] 其他实施例为下文所说明的结构,其可经由每一载氢原子附接(交换氢):

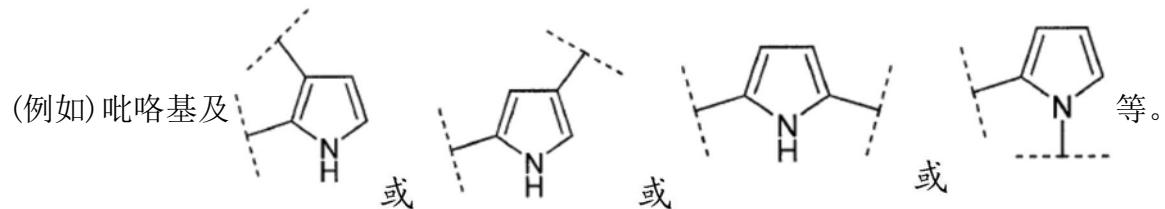




[0141] 当杂芳基为另一基团(如在例如杂芳基氨基或杂芳基氧基中)的一部分时,上文针对杂芳基的定义亦适用。

[0142] 若杂芳基的自由价为饱和的,则获得杂芳香族基团。

[0143] 因此,术语亚杂芳基可衍生自先前所定义的杂芳基。与杂芳基不同,杂亚芳基为二价的且需要两个结合搭配物。形式上,第二价为通过自杂芳基移除氢原子获得。相应基团为



[0144] 当杂亚芳基为另一基团(如在例如H₀-杂亚芳基氨基或H₂N-杂亚芳基氧基中)的一部分时,上文针对杂亚芳基的定义亦适用。

[0146] 上文所提及二价基团(亚烷基、亚烯基、亚炔基等)亦可为复杂基团(例如 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基-或 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基-)的一部分。在此情形下,所述价中之一者通过附接基团(此处: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$)经饱和,从而使得以此方式书写的此类复杂基团总体上仅为单价取代基。

[0147] 经取代意指直接结合至所考虑原子的氢原子为经另一原子或另一原子团(取代基)替代。端视起始条件(氢原子数)而定,单取代或多取代可在一个原子上进行。经特定取代基的取代仅可能在取代基及欲经取代的原子的所允许价彼此对应,且取代产生稳定化合物(即产生不会通过(例如)重排、环化或消除而自发转化的化合物)的情况下。

[0148] 二价取代基(诸如 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}$ 、 $=\text{NOR}$ 、 $=\text{NNRR}$ 、 $=\text{NN}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $=\text{N}_2$ 等)可仅在碳原子处经取代,其中二价取代基 $=\text{O}$ 亦可为在硫处的取代基。通常,经二价取代基的取代仅发生在环体系处且该取代需要替代两个季位氢原子(即结合至在取代前为饱和的同一碳原子的氢原子)。因此,经二价取代基的取代仅可能为在环体系的基团 $-\text{CH}_2-$ 或硫原子处。

[0149] 立体化学/溶剂合物/水合物:除非另有说明,否则说明或权利要求中给定的结构式或化学名称是指相应化合物本身,但亦涵盖其互变异构物、立体异构物、光学及几何异构物(例如对映异构物、非对映异构物、E/Z异构物等)、外消旋物、呈任何期望组合的单独对映异构物的混合物、非对映异构物的混合物、前文所提及形式(若所述形式存在)的混合物以及其盐,特定而言药学上可接受的盐。本发明的化合物及盐可以溶剂化形式(例如具有药学上可接受的溶剂,例如水、乙醇等)或非溶剂化形式存在。通常,出于本发明的目的,应将溶剂化形式(例如水合物)视为价值等同于非溶剂化形式。

[0150] 盐:术语“药学上可接受”在本文中用来表示根据普遍公认的医学观点为适宜的化合物、材料、组合物及/或调配物,其可用于人类及/或动物组织且不具有或不引起任何过度毒性、刺激或免疫反应或者导致其他问题或并发症,即总体上对应于可接受的风险/效益比。

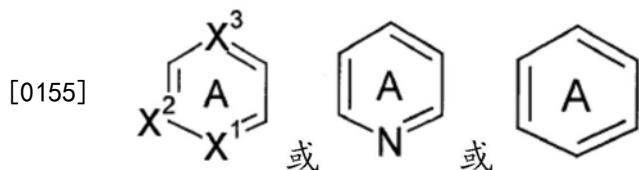
[0151] 术语“药学上可接受的盐”涉及所揭示化学化合物的衍生物,其中母体化合物因酸或碱的加成而修饰。药学上可接受的盐的实施例包括(但不限于)与碱官能基(诸如例如胺、碱金属)相关的无机酸盐或有机酸盐或者酸官能基(诸如例如羧酸)的有机盐等。这些盐特别包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐(benzenesulphonate)、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物/氢溴酸盐、依地酸钙(Ca-edetate)/依地酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物/氢氯酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙烷二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、乙醇酰基对氨基苯胂酸盐(glycolylalarsnilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、羟基马来酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫磺酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、黏酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、苯基乙酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、磺酰胺、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclinate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物、铵盐、苄星(benzathine)、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、葡甲胺盐及普鲁卡因。其他药学上可接受的盐可利用金属(例如铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等)阳离子形成(亦参见Pharmaceutical salts, Birge, S.M. 等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

[0152] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自携载碱性或酸性官能基的母

体化合物开始来制备。通常,这些盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与充足量的相应碱或酸在水或有机溶剂(诸如例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、乙腈(或其混合物))中反应来合成。

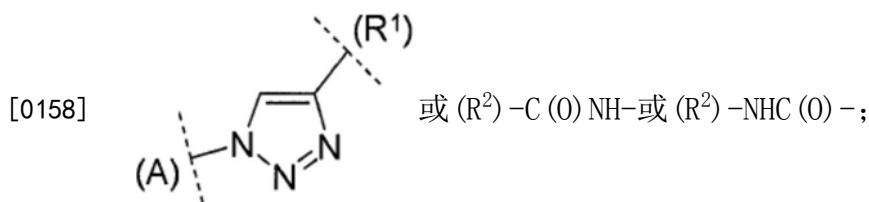
[0153] 不同于所述上文所提及者且可用于(例如)自反应混合物纯化或分离化合物的酸的盐(例如三氟乙酸盐)亦应视为本发明的一部分。

[0154] 在诸如例如以下的表示法中:



[0156] 字母A具有环名称的功能,以便使得更易于(例如)指示所述环与其他环的附接。

[0157] 对于确定与哪些毗邻基团结合且以哪个价结合至关重要的二价基团而言,若出于说明目的需要,则在括号中指示相应结合搭配物,如在以下表示法中:



[0159] 基团或取代基通常选自众多具有相应基团名称(例如Ra、Rb等)的替代基团/取代基。若此一基团在不同分子部分中重复用于定义本发明化合物,则必须总是牢记各种使用应视为彼此完全独立。

[0160] 出于本发明的目的,治疗上有效量意指能够除去疾病的症状或预防或减轻这些症状或延长所治疗患者存活的物质的量。

[0161] 缩写清单

[0162]

ACN	乙腈
Bu	丁基
conc.	浓缩
d	天数
DCM	二氯甲烷
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
h	小时
HPLC	高效液相色谱
iPr	异丙基
M	摩尔
Me	甲基
min	分钟
mL	毫升
MS	质谱法
N	正常
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核共振光谱法
NP	正相
ppm	百万分率
prep	制备型
Rf	保留因子
RP	反相
RT	室温

[0163]

tert	叔
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
tR	保留时间

[0164] 自以下例示性地说明本发明的原理且不限制本发明范围的更详尽实施例将明了本发明的其他特征及优点。

[0165] 概述

[0166] 除非另有说明,否则所有反应皆为在可自市面购得仪器中使用化学实验室通常使用的方法来实施。将对空气及/或水分敏感的起始材料储存于保护性气体下,且在保护性气体(氮气或氩气)下实施相应反应及其操作。

[0167] 本发明化合物为依据IUPAC指南命名。若化合物欲由结构式及其命名法二者来表示,在相互冲突的情形下,则以结构式为准。

[0168] 色谱

[0169] 在由Merck制造的现成的位于玻璃上的硅胶60TLC板(带有荧光指示剂 F-254)上

实施薄层色谱。

[0170] 利用Biotage Isolera Four装置连同Interchim Puri快速管柱($50\mu\text{m}$,12至300g)或由Millipore制造的填充有硅胶的玻璃管柱(Granula Silica Si-60A 35至 $70\mu\text{m}$)进行自动制备型NP色谱。

[0171] 利用Waters制造的管柱(Sunfire C18, $10\mu\text{m}$, $30\times 100\text{mm}$,零件号 186003971或X-Bridge C18, $10\mu\text{m}$, $30\times 100\text{mm}$,零件号186003930)实施制备型RP HPLC。使用不同的 H_2O /乙腈或 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (其中将0.2% HCOOH 添加至水中)梯度、或者借助使用碱性缓冲水溶液(1L水含有5mL碳酸氢铵溶液(158g/1L H_2O)及2mL氨(7mol/1溶液,含于 MeOH))而非水- HCOOH -混合物的不同梯度洗脱化合物。

[0172] 利用由Agilent及Waters制造的管柱对中间化合物实施分析型HPLC(反应监测)。分析设备在每一情形下亦具有质量检测器。

[0173] HPLC质谱分析/UV光谱

[0174] 用于表征本发明的实施例化合物的保留时间/MS-ESI+为使用由Agilent 制造的HPLC-MS装置(具有质量检测器的高效液相色谱)来测定。对在进样峰处洗脱的化合物给定 $t_{\text{R}}=0$ 。

[0175] 分析型HPLC法(A.M.)

[0176] 方法_1(M_1)

[0177] HPLC:Agilent 1100系列

[0178] MS:Agilent LC/MSD SL

[0179] 管柱:Waters,Xbridge C18, $2.5\mu\text{m}$, $2.1\times 20\text{mm}$,零件号186003201

[0180] 溶剂:A: $20\text{mM NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_3$

[0181] B:ACN HPLC级

[0182] 检测:MS:正性及负性

[0183] 质量范围:120至800m/z

[0184] 进样: $5\mu\text{L}$

[0185] 流速: 1.00mL/min

[0186] 管柱温度: 60°C

[0187] 梯度: $0.00-1.50\text{min } 10\% \rightarrow 95\% \text{B}$

[0188] $1.50-2.00\text{min } 95\% \text{B}$

[0189] $2.00-2.10\text{min } 95\% \rightarrow 10\% \text{B}$

[0190] 方法_2(M_2)

[0191] HPLC:Agilent 1100/1200系列

[0192] MS:Agilent LC/MSD SL

[0193] 管柱:Waters X-Bridge BEH C18, $2.5\mu\text{m}$, $2.1\times 30\text{mm}$

[0194] 洗脱液:A: $5\text{mM NH}_4\text{HCO}_3/19\text{mM NH}_3$ 水溶液;B:ACN (HPLC 级)

[0195] 检测:MS:正性及负性模式ESI

[0196] 质量范围:100至800m/z

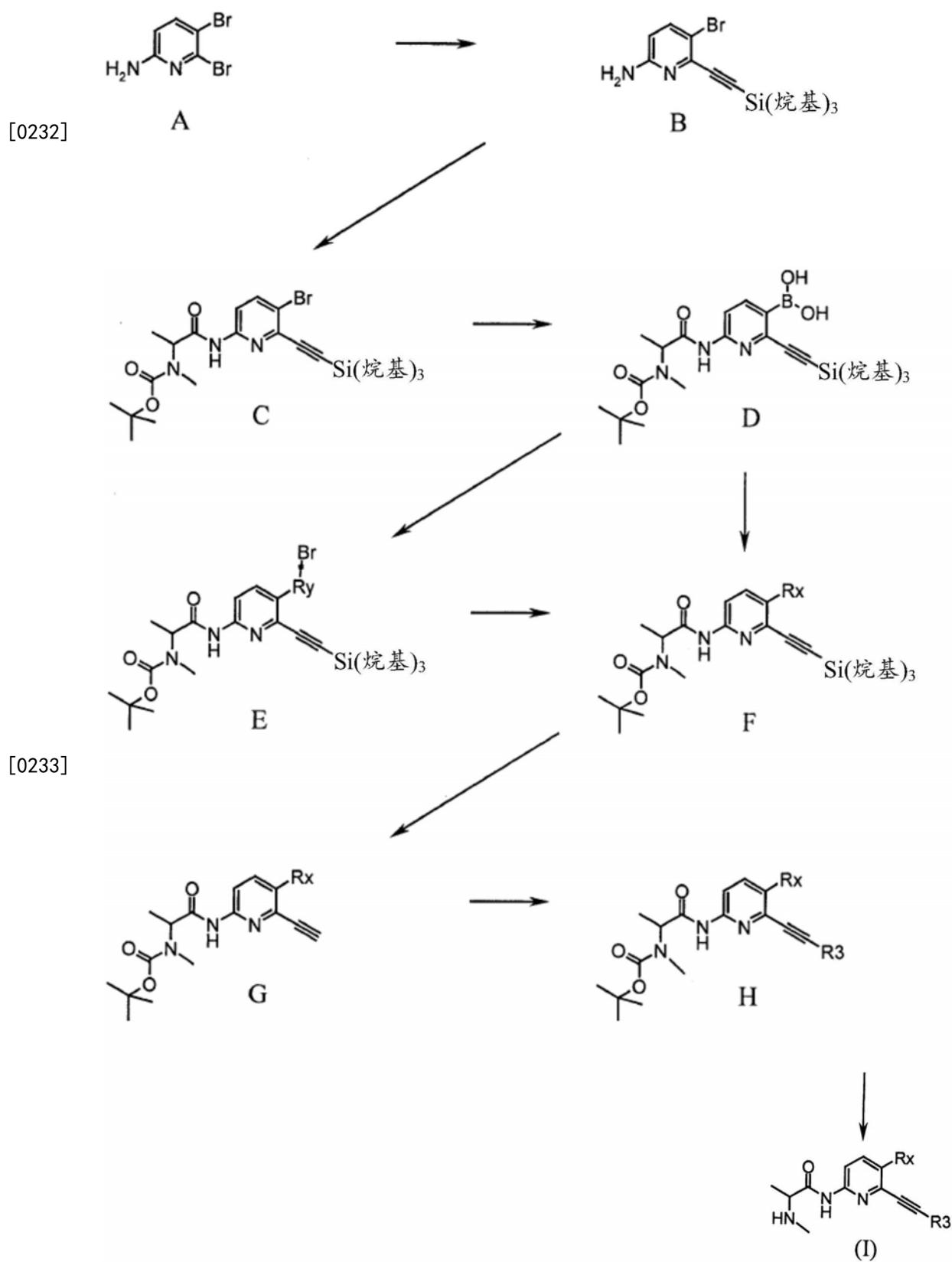
[0197] 流速: 1.4mL/min

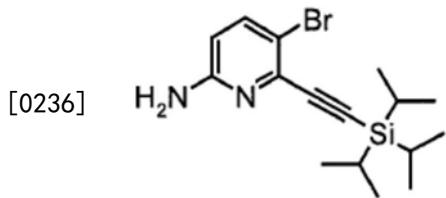
[0198] 管柱温度: 45°C

- [0199] 梯度:0.00-0.01min:5% B
- [0200] 0.01-1.00min:5%→100% B
- [0201] 1.00-1.37min:100% B
- [0202] 1.37-1.40min:100%→5% B
- [0203] 方法_3 (M_3)
- [0204] HPLC:Agilent 1100系列
- [0205] MS:Agilent LC/MSD SL
- [0206] 管柱:WatersXBridge C18,5.0μm,2.1x50mm
- [0207] 洗脱液:A:5mM NH₄HCO₃/19mM NH₃水溶液;B:ACN (HPLC 级)
- [0208] 检测:MS:正性及负性模式ESI
- [0209] 质量范围:105至1200m/z
- [0210] 流速:1.20ml/min
- [0211] 管柱温度:35℃
- [0212] 梯度:0.00-0.01min:5% B
- [0213] 0.01-1.25min:5%→95% B
- [0214] 1.25-2.00min:95% B
- [0215] 2.00-2.01min:95%→5% B
- [0216] 方法_4 (M_4)
- [0217] HPLC:Agilent 1100/1200系列
- [0218] MS:Agilent LC/MSD SL
- [0219] 管柱:Waters Sunfire,C18,5.0μm,2.1x50mm,零件号186002539
- [0220] 洗脱液:A:H₂O+0.2%HCOOH;B:ACN
- [0221] 检测:MS:正性及负性模式ESI
- [0222] 质量范围:105至1200m/z
- [0223] 流速:1.20ml/min
- [0224] 管柱温度:35℃
- [0225] 梯度:0.00-0.01min:5% B
- [0226] 0.01-1.50min:5%→95% B
- [0227] 1.50-2.00min:100% B
- [0228] 本发明化合物的制备
- [0229] 本发明化合物为通过下文阐述的合成方法来制备,其中通式的取代基具有前文给定的含义。这些方法意欲说明本发明,而并不限制本发明的标的物及这些实施例所主张化合物的范围。倘若未阐述起始化合物的制备,则其可自市面购得或可以与本文所阐述的已知化合物或方法类似的方式来制备。文献中所阐述物质为根据公开方法来制备。
- [0230] 一种制备式(I)化合物的方法例示于反应式I中:5,6-二溴吡啶-2-胺A与三烷基硅烷基乙炔偶合得到中间体B,经由酰胺化作用将其转化为中间体C。可透过宫浦(Miyaura)硼化反应获得硼酸D。然后通过使用铃木(Suzuki)偶合反应,可将硼酸D直接转化为化合物F,或先合成中间体E,并在随后步骤中获得F,其该步骤中,将Ry-溴部分转化为最终Rx基团。脱硅烷基反应得到中间体G,其经由(例如)索诺格席拉(Sonogashira)偶合转化为H。最后,经

由去保护反应获得式(I)化合物。通过常规方式分离产物，并优选通过色谱纯化。

[0231] 反应式I:

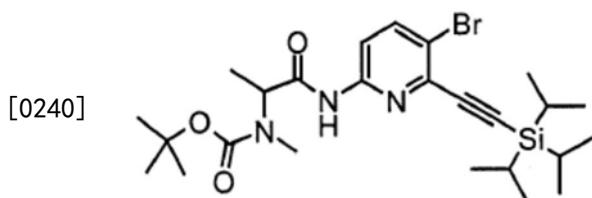




[0237] 在氩气氛围下,在50℃下搅拌5,6-二溴吡啶-2-胺(60g,233mmol)、乙炔基-三(丙-2-基)硅烷(64mL,285mmol)、碘化铜(I)(1.5g,7.88mmol)、三乙胺(80mL,577mmol)、ACN(200mL)、THF(100mL)及双(三苯基膦)二氯化钯(II)(4.0g,5.48mmol)的混合物2小时。滤出固体,在真空中浓缩该混合物,并通过NP色谱纯化产物。产量:76g(92%)。HPLC-MS: M+H=353/355; tR = 1.79min(方法_1)。

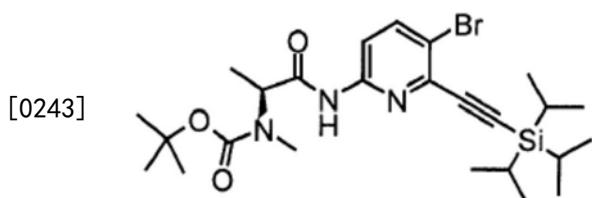
[0238] 制备化合物C

[0239] C1) N-[1-[5-溴-6-[2-三(丙-2-基)硅烷基乙炔基]吡啶-2-基]氨基]-1-氧代基丙-2-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



[0241] 在5℃下,在搅拌下将N,N'-二环己基碳二亚胺逐份添加至(46.4g,225 mmol)2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氨基]乙酰基]丙酸(72.9g,359mmol)及DCM(200mL)的混合物中。将此混合物升温至RT,并继续搅拌30分钟,然后缓慢添加5-溴-6-[2-三(丙-2-基)硅烷基乙炔基]吡啶-2-胺B1(53g,150mmol)含于DCM(200mL)的混合物。在室温下搅拌10天后,用DCM稀释混合物,并用饱和NaHCO₃水溶液萃取。在MgSO₄上干燥合并的有机层,并在真空中浓缩。通过NP色谱纯化产物。产量:71g(87%)。HPLC-MS: M+H=538/540; tR=1.98min(方法_1)。

[0242] 为获得最后实施例的(R)-或(S)-对映异构体,可使用(2R)-2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氨基]乙酰基]丙酸或(2S)-2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氨基]乙酰基]丙酸。例如,使用(2S)-2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氨基]乙酰基]丙酸,则得到N-[(1S)-1-[5-溴-6-[2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基]吡啶-2-基]氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(S)-C1:



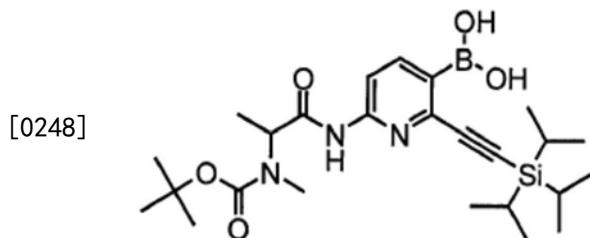
[0244] 产量:71g(87%)。HPLC-MS: M+H=538/540; tR=1.98min(方法_1)。

[0245] 因此,下文所述所有后续呈外消旋形式的中间体亦可作为R-或S-对映异构体获得。例如,自(S)-C1开始且按照所述操作获得呈S-对映异构体的D1、E1及F1。

[0246] 制备化合物D

[0247] D1) [6-[2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氨基]乙酰基]氨基]-2-[2-三(丙-

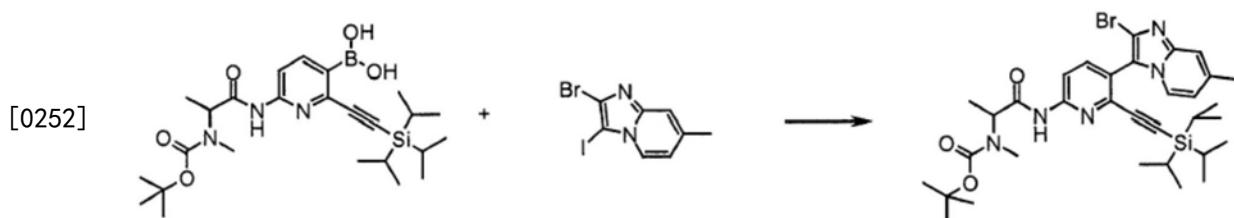
2-基) 硅烷基乙炔基] 吡啶-3-基] 硼酸



[0249] 在氩气氛围及55°C下搅拌N-[1-[[5-溴-6-[2-三(丙-2-基)硅烷基乙炔基]吡啶-2-基]氨基]-1-氧代基丙-2-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯C1 (53g, 98mmol)、双(新戊二醇酸)二硼 (44.5g, 197mmol)、K0Ac (29g, 295mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (2.16g, 2.95mmol) 及二恶烷 (250ml) 的混合物7 小时。用DCM稀释混合物，并用饱和NaHCO₃水溶液萃取。在MgSO₄上干燥合并的有机层，并在真空中浓缩。通过NP色谱纯化产物。产量：44g (89%)。HPLC-MS: M+H=504; tR=1.67min (方法_1)。

[0250] 制备化合物E

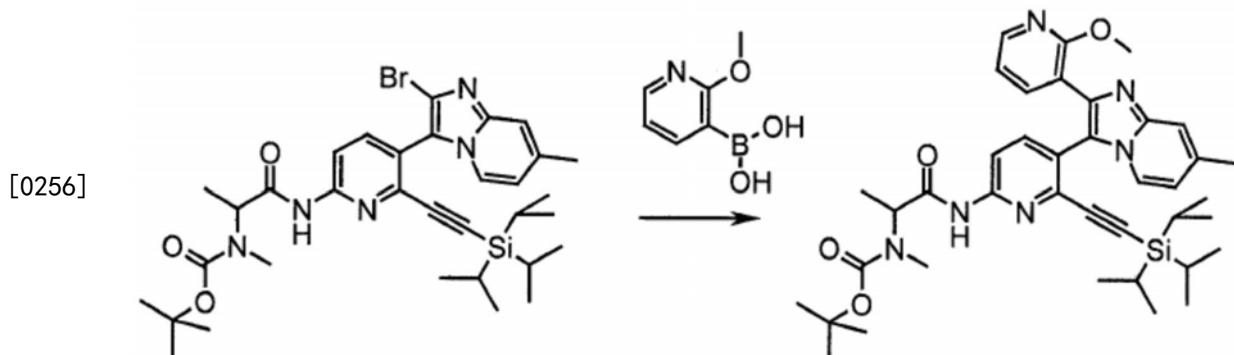
[0251] E1) N-[1-[(5-{2-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



[0253] 在氩气氛围及110°C下搅拌[6-[2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]氨基]丙酰基氨基]-2-[2-三(丙-2-基)硅烷基乙炔基]吡啶-3-基]硼酸D1 (14.7g, 29.2 mmol)、2-溴-3-碘-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶S2 (11.8g, 35.1mmol)、Na₂CO₃ (9.3 g, 87.7mmol)、二恶烷 (150ml)、水 (30ml) 及1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (2.14g, 2.92mmol) 的混合物4小时。在室温下添加水 (100ml)，并用 EtOAc萃取混合物。在MgSO₄上干燥合并的有机层，在真空中浓缩，并通过 RP HPLC纯化产物。产量：6.9g (36%)。HPLC-MS: M+H=668; tR=1.82min (方法_1)。

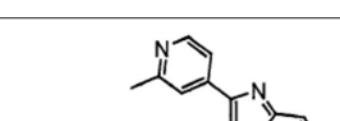
[0254] 制备化合物F

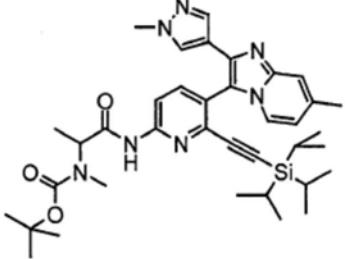
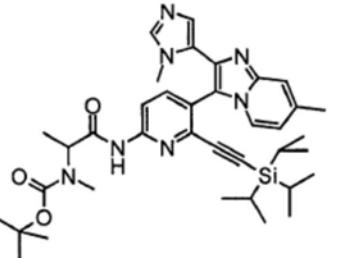
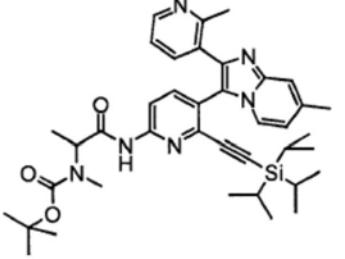
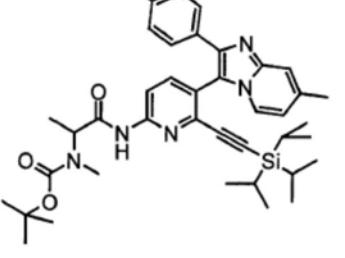
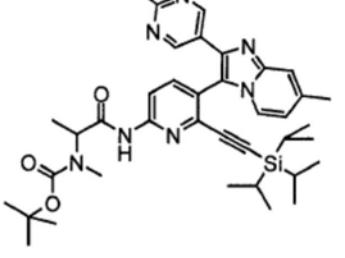
[0255] F1) N-[1-({5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



[0257] 在氩气氛围及100℃下搅拌N-[1-[5-{2-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基]氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯E1 (1.0g, 1.50mmol)、(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸 (1.0g, 6.54 mmol)、Na₂CO₃ (475mg, 4.48mmol)、二噁烷 (10ml)、水 (2ml) 及1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (218mg, 298μmol)的混合物3小时。在室温下添加水 (50ml), 并用EtOAc萃取混合物。在MgSO₄上干燥合并的有机层, 在真空中浓缩, 并通过RP HPLC纯化产物。产量: 990mg (95%)。HPLC-MS: M+H = 697; tR = 2.02min (方法 4)。

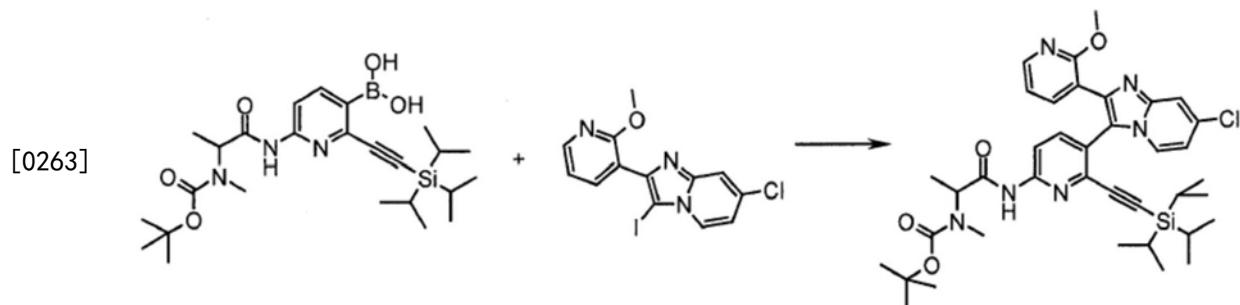
[0258] 以类似方式自E1,利用相应硼酸(就F2+F5-F9而言)或硼酸频哪醇酯(就 F₃-F₄而言)制备以下中间体:

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H] [min]	A.M.	
[0259]	F2	 <chem>CC(C)(C)N(C(=O)C(C)OC(=O)N(C)C(=O)OC(C)(C)C)C1=CC2=C(C=C1)N3C=CC4=C(C=C3)C=C(C=C4)C#CC(C)(C)Si(C)(C)C2</chem>	N-甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	1.23	681	M_2

	F3		N-甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[参(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	1.19	670	M_2
	F4		N-甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[参(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	1.19	670	M_2
[0260]	F5		N-甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[参(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	1.23	681	M_2
	F6		N-甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[参(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	1.75	681	M_1
	F7		N-甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[参(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	1.22	682	M_2

	F8		N-[1-(5-[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯	2.43	697	M_4
[0261]	F9		N-[1-(5-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯	1.27	697	M_2

[0262] F10) N-[1-(5-[7-氯-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



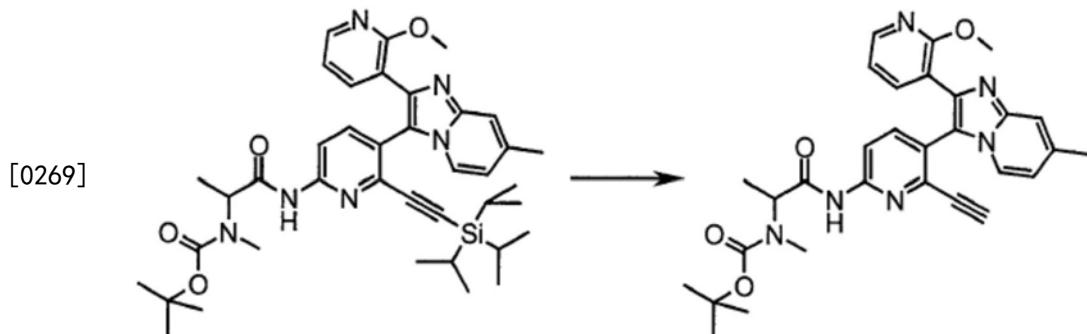
[0264] 在氩气氛围及100°C下搅拌[6-[2-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氨基]甲酰基]乙基]-2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基]吡啶-3-基]硼酸D1 (895mg, 1.78 mmol)、3-{7-氯-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶S4a (685mg, 1.78 mmol)、Na₂CO₃ (565mg, 5.33mmol)、二噁烷 (8ml)、水 (1.5ml) 及1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(II) (130mg, 0.18mmol)的混合物3小时。在室温下添加水 (100ml), 并用EtOAc萃取混合物。在MgSO₄上干燥合并的有机层, 在真空中浓缩, 并通过RP HPLC纯化产物。产量: 480mg (38%)。HPLC-MS: M+H=717; tR=1.30min (方法_2)。

[0265] 以类似方式利用S4b制备以下中间体:

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.	
[0266]	F11			1.25	683	M_2

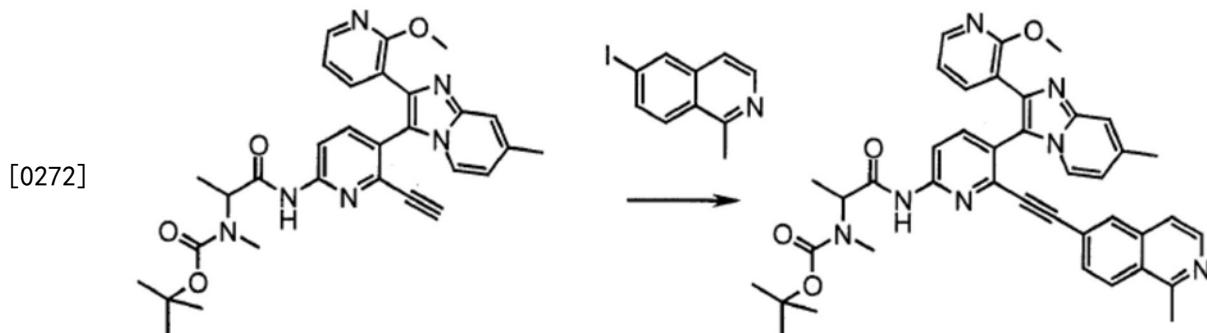
[0267] 制备化合物G及H

[0268] G1) N-[1-({6-乙炔基-5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



[0270] 在室温下搅拌N-[1-({5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-{2-[叁(丙-2-基)硅烷基]乙炔基}吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯F1 (1.1g, 1.59mmol)、THF (20ml) 及四丁基氟化铵 (1mol/1 溶液, 含于THF, 1.8mL, 1.8mmol) 的混合物1小时。用EtOAc稀释混合物, 并用饱和碳酸氢钠水溶液及盐水萃取。在MgSO₄上干燥合并的有机层, 并在真空中浓缩, 得到G1, 其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

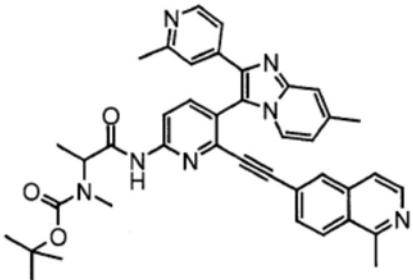
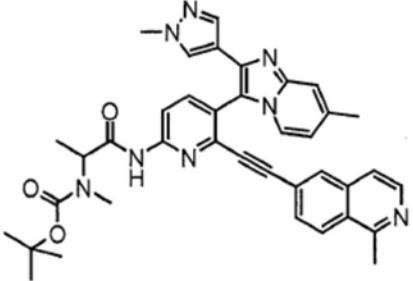
[0271] H1) N-[1-({5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



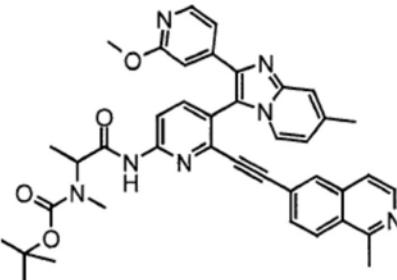
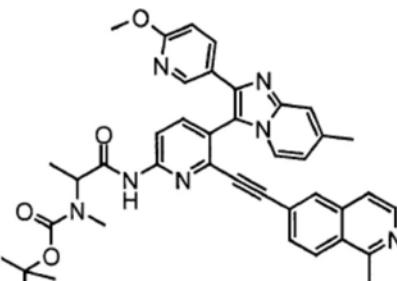
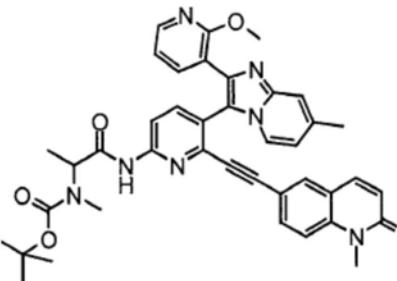
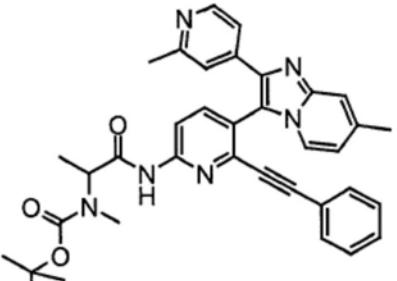
[0273] 在氩气氛围及RT下将双(三苯基膦)二氯化钯(II) (114mg, 162μmol)添加至N-[1-({6-乙炔基-5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]吡啶-2-基}

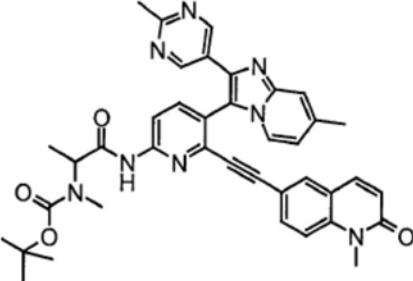
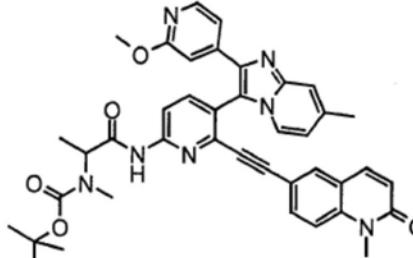
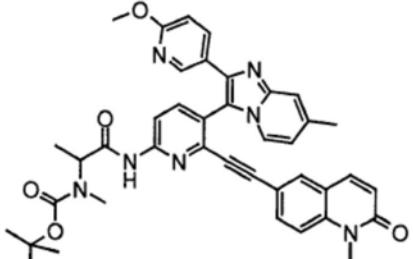
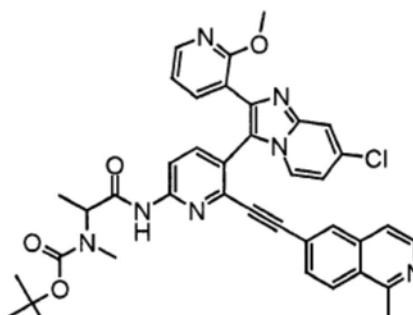
氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯G1 (439mg, 812 μ mol)、6-碘-1-甲基异喹啉S5 (437mg, 1.62mmol)、碘化铜(I) (15mg, 79 μ mol)、三乙胺 (350 μ L, 2mmol) 及NMP (2ml) 的混合物中, 并在50°C下搅拌17小时。在真空中浓缩混合物, 并通过RP HPLC纯化产物。产量: 223mg (40%)。HPLC-MS: M+H=682; tR=1.00min (方法_2)。

[0274] 以类似方式利用6-碘-1-甲基异喹啉S5、6-碘-1-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮或碘苯制备以下中间体:

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
[0275]		N- 甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	0.98	666	M_2
		N- 甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	0.95	655	M_2

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
H4		N- 甲基-N-[1-(5-[7-甲基-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	0.93	655	M_2
H5		N- 甲基-N-[1-(5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	0.96	666	M_2
[0276]		N- 甲基-N-[1-(5-[7-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	0.99	666	M_2
H7		N- 甲基-N-[1-(5-[7-甲基-2-(2-甲基-1H-嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	0.96	667	M_2

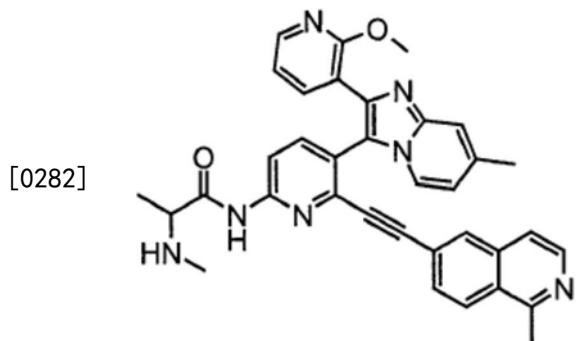
#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.	
H8		N-[1-({5-[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯	1.02	682	M_2	
H9		N-[1-({5-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯	1.03	682	M_2	
[0277]	H10		N-[1-({5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧代基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯	0.96	698	M_2
	H11		N-甲基-N-[1-({5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	1.02	601	M_2

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
H12		N- 甲基-N-[1-(5-[2-(2-甲基咪啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	0.92	683	M_2
H13		N-[1-(5-[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]N-甲基氨基甲酸叔丁酯	0.98	698	M_2
[0278]		N-[1-(5-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]N-甲基氨基甲酸叔丁酯	0.99	698	M_2
H15		N-[1-(5-[7-氯-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}氨基甲酰基)乙基]N-甲基氨基甲酸叔丁酯	1.04	702	M_2

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
[0279]	H16		0.98	668	M_2

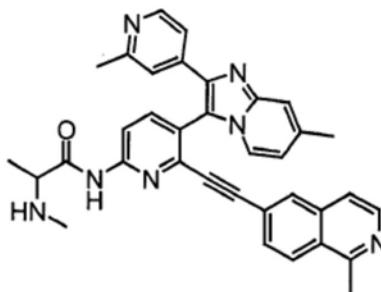
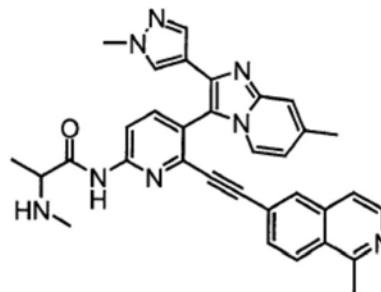
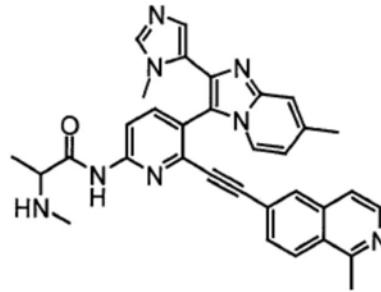
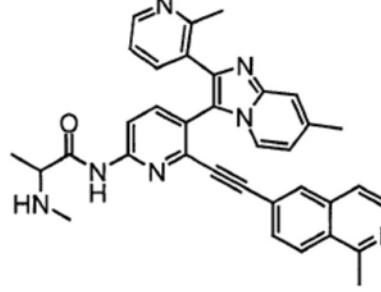
[0280] 制备实施例(I)：

[0281] 实施例1N-[5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基]-2-(甲基氨基)丙酰胺

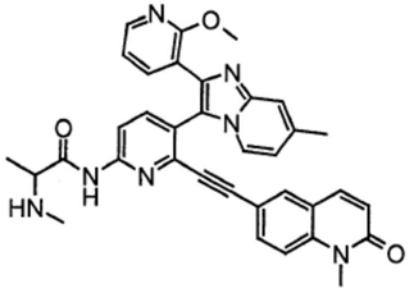
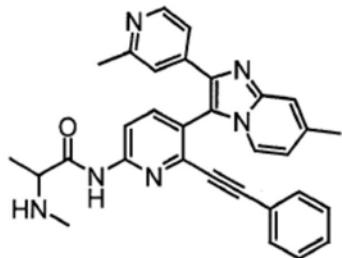
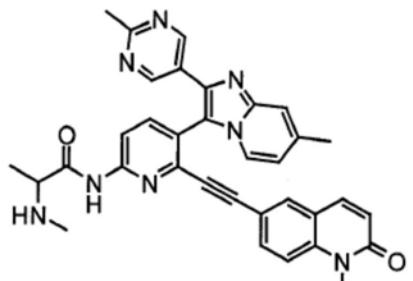
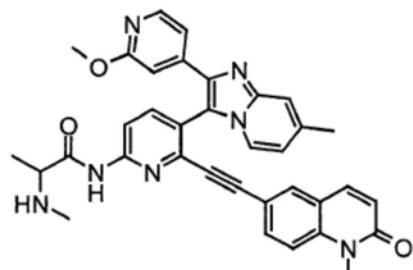


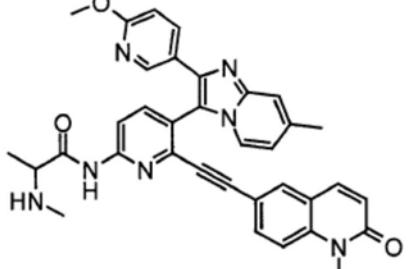
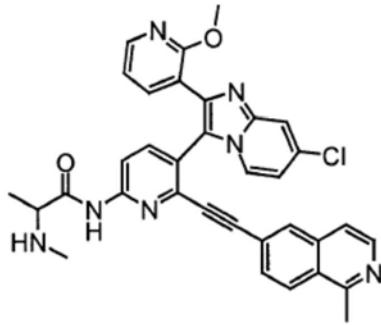
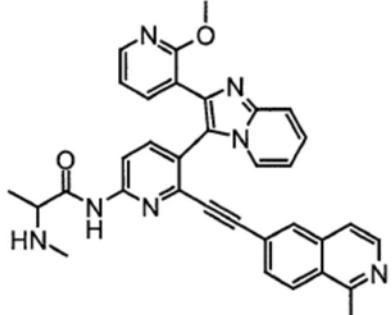
[0283] 在室温下搅拌N-[1-(5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基)氨基甲酰基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯H1 (223mg, 327μmol)、DCM (10ml) 及TFA (2ml) 的混合物 1小时。添加甲苯 (50ml) , 并在真空中浓缩混合物。通过RP HPLC纯化产物。产量: 88mg (46%)。HPLC-MS: M+H=582; tR= 1.17min (方法_1)。

[0284] 以类似方式H2-H16制备以下实施例:

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
2		N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基 吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a] 吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基 异喹啉-6-基)乙炔基]吡 啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙 酰胺	1.13	566	M_1
3		N-{5-[7-甲基-2-(1-甲基 -1H-吡唑-4-基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基 异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2- 基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.10	555	M_1
4		N-{5-[7-甲基-2-(1-甲基 -1H-咪唑-5-基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基 异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2- 基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.09	555	M_1
5		N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基 吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a] 吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基 异喹啉-6-基)乙炔基]吡 啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙 酰胺	1.12	566	M_1

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
6		N-{5-[7-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.14	566	M_1
7		N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.12	567	M_1
[0286]		N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.21	582	M_1
		N-{5-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.23	582	M_1

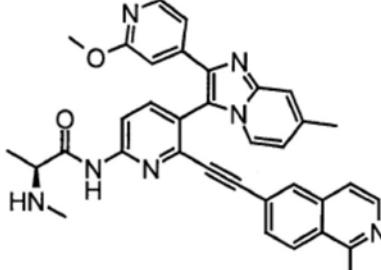
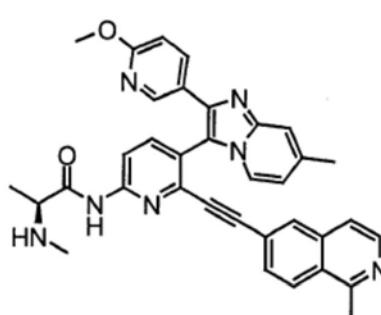
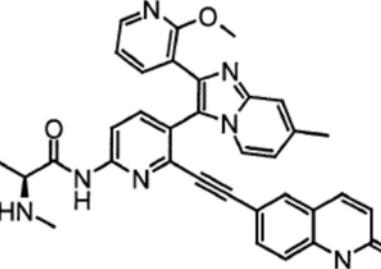
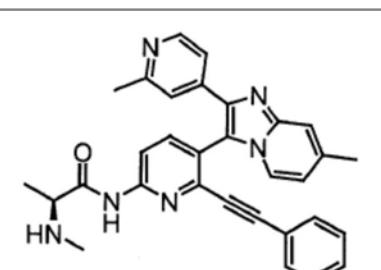
#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
10		N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.10	598	M_1
11 [0287]		N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.19	501	M_1
12		N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.04	583	M_1
13		N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.13	598	M_1

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
14		N-{5-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.15	598	M_1
[0288]		N-{5-[7-氯-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.22	602	M_1
16		N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.11	508	M_1

[0289] 通过在合成途径中使用 (S)-C1 替代 C1 得到实施例的 (S)-对映异构体：

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
(S)-1		(2S)-N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.17	582	M_1
(S)-2		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.13	566	M_1
(S)-3		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.10	555	M_1

#	结构	化学名称	保 留 时 间 [min]	[M+H]	A.M.
(S)-4		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.09	555	M_1
(S)-5		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.12	566	M_1
(S)-6		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.14	566	M_1
(S)-7		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.12	567	M_1

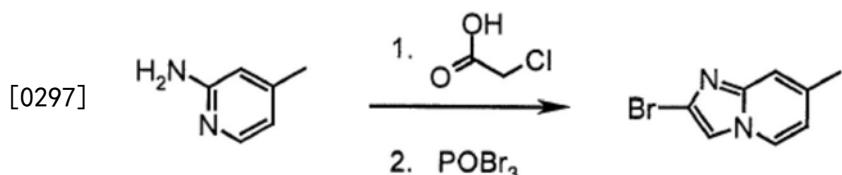
#	结构	化学名称	保 留 时 间 [min]	[M+H]	A.M.
(S)-8		(2S)-N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.21	582	M_1
(S)-9		(2S)-N-{5-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.23	582	M_1
(S)-10		(2S)-N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.10	598	M_1
(S)-11		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-(2-苯基乙炔基)吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.19	501	M_1

#	结构	化学名称	保 留 时 间 [min]	[M+H]	A.M.
(S)-12		(2S)-N-{5-[7-甲基-2-(2-甲基嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]-2-(甲基氨基)丙酰胺}	1.04	583	M_1
[0293]		(2S)-N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]-2-(甲基氨基)丙酰胺}	1.13	598	M_1
(S)-14		(2S)-N-{5-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基-2-氧化基-1,2-二氢喹啉-6-基)乙炔基]-2-(甲基氨基)丙酰胺}	1.15	598	M_1

#	结构	化学名称	保 留 时 间 [min]	[M+H]	A.M.
[0294]	(S)-15 	(2S)-N-{5-[7-氯-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.22	602	M_1
	(S)-16 	(2S)-N-{5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-[2-(1-甲基异喹啉-6-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-(甲基氨基)丙酰胺	1.11	508	M_1

[0295] 制备构筑嵌段S

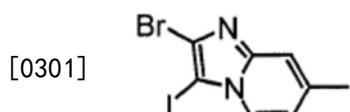
[0296] S1) 2-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶



[0298] 在室温下,将K₂CO₃(15.7g,114mmol)逐份添加至2-氯乙酸(19.6g,207 mmol)的水(100ml)溶液中,并搅拌混合物15min。添加4-甲基吡啶-2-胺(22.5 g,208mmol),将混合物加热至回流,持续16小时,并冷却至RT。在真空中将混合物浓缩至少于其一半体积,并添加冷乙醇(200ml)。收集沉淀物,用冷乙醇清洗,在真空中干燥并直接用于下一步骤中。

[0299] 将粗制中间体及POBr₃(90g,341mmol)加热至100℃,持续16小时。将混合物冷却至RT,并缓慢添加至经冷却、搅拌的DCM(500ml)及NaOH水溶液(1mol/1,1000ml)的混合物中。在室温下搅拌1小时后,收集有机相,并用DCM萃取水层。在MgSO₄上干燥合并的有机层,在真空中浓缩,并通过NP色谱纯化产物。产量:8.6g (20%)。HPLC-MS:tR=0.79min (方法_1)。

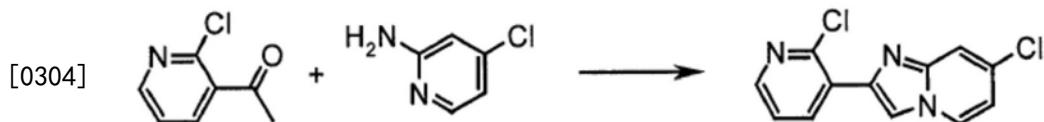
[0300] S2) 2-溴-3-碘-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶



[0302] 在室温下搅拌2-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶S1(8.6g,40.8mmol)、N-碘琥珀酰

亚胺(9.2g,40.8mmol)及ACN(500ml)的混合物3小时。收集沉淀物,用ACN萃取,并在真空中干燥。产量:11.8g (86%)。HPLC-MS:tR=1.09min (方法_1)

[0303] S3a) 2-氯-3-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}吡啶

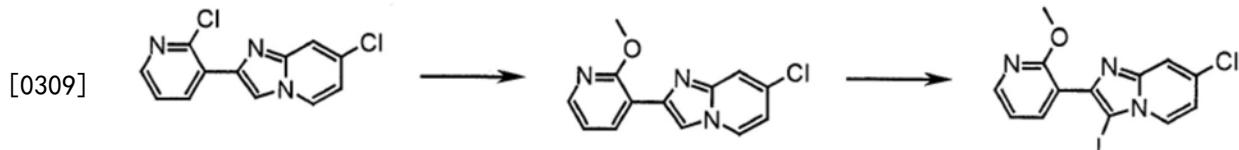


[0305] 在室温下,将三溴化四正丁基铵(3.18g,6.60mmol)添加至1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-酮(1g,6.43mmol)的THF(15ml)溶液中,并搅拌该混合物2小时。添加4-氯吡啶-2-胺(0.83g,6.43mmol)、NaHCO₃(0.56g,6.67mmol)及乙醇(10ml),并在50℃下搅拌该混合物16小时。在室温下添加水,并用EtOAc萃取混合物。在MgSO₄上干燥合并的有机层,在真空中浓缩,并通过RP HPLC纯化产物。产量:0.88g (52%)。HPLC-MS:tR=0.80min (方法_2)。

[0306] 以类似方式制备以下中间体:

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
[0307]	S3b	2-氯-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}吡啶	0.84	230	M_1
	S3c	2-氯-3-{7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}吡啶	0.79	244	M_2

[0308] S4a) 3-{7-氯-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶



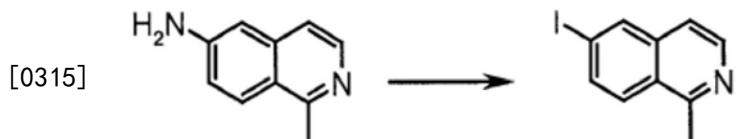
[0310] 在60℃下搅拌2-氯-3-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}吡啶S3a(0.86g,3.26mmol)、甲醇钠(5.4mol/1,含于MeOH中,4mL,21.6mmol)及甲醇(6ml)的混合物2天,然后在80℃下搅拌2天。在室温下添加水,并用EtOAc萃取混合物。在MgSO₄上干燥合并的有机层,并在真空中浓缩。粗制中间体脱碘-S4a (3-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶, HPLC-MS:M+H=260; tR= 1.05min (方法_1)) 无需进一步纯化即可直接使用。

[0311] 将N-碘琥珀酰亚胺(0.73g,3.26mmol)及ACN(15ml)添加至粗物质中,并在室温下搅拌该混合物2小时。收集沉淀物,用ACN清洗,并在真空中干燥。在真空中浓缩滤液,添加EtOAc,并用含10%硫代硫酸钠的水溶液清洗混合物。在MgSO₄上干燥合并的有机层,在真空中浓缩,并与沉淀物汇集,得到标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。产量:0.69g (55%)。HPLC-MS:M+H=386; tR=1.13min (方法_1)

[0312] 以类似方式自S3b及S3c制备以下中间体:

#	结构	化学名称	保留时间 [min]	[M+H]	A.M.
		3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶	0.90	226	M_1
[0313]		3-{3-碘-1-methyl-1,2-dihydro-1H-pyrazine-2-yl}-2-methyl-7-oxo-1,2-dihydro-1H-pyrazine-2,3-dione	1.00	352	M_1
		2-甲氧基-3-{7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}吡啶	0.81	240	M_2
		3-{3-碘-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶	0.87	366	M_2

[0314] S5) 6-碘-1-甲基异喹啉



[0316] 将1-甲基异喹啉-6-胺(27g, 171mmol)含于2-甲基丙-2-醇(1.51)及盐酸(2 mol/1, 1.51)的混合物冷却至0℃。添加亚硝酸钠(12g, 177mmol), 并持续搅拌30分钟。将混合物升温至RT, 并搅拌5分钟, 然后再次将其冷却至0℃。添加碘化钠(45g, 302mmol), 并在室温下搅拌该混合物30min。用水稀释混合物, 并用EtOAc萃取。用氢氧化钠使水相变成碱性, 并用EtOAc萃取。在MgSO₄上干燥合并的有机层, 并在真空中浓缩。通过RP HPLC纯化产物。产量: 5.2g (11%)。HPLC-MS: M+H=270; tR=1.70min (方法_3)。

[0317] 分析及数据

[0318] XIAP BIR3及cIAP1BIR3结合分析 (DELFIA)

[0319] 由大肠杆菌表达人类XIAP的BIR3结构域(涵盖氨基酸241至356; XIAP BIR3)及cIAP1的BIR3结构域(涵盖氨基酸256至363; cIAP1BIR3), 并纯化得到GST融合蛋白。在蛋白质-肽相互作用分析中, 将代表成熟人类SMAC 的N端的肽AVPIAQKSE-Lys(生物素) (SMAC肽)用作相互作用搭配物。

[0320] 在室温下, BIR3结构域(10nM)在抑制化合物存在下与SMAC肽(10nM)于分析缓冲液(50mM Tris, 120mM NaCl, 0.1% BSA, 1mM DTT, 0.05% TritonX100)中培育一小时。将分析混合物转移至涂布链霉抗生物素的板上, 并在室温下培育一小时, 以容许将生物素化肽及相关BIR3结构域结合至该板。几个清洗步骤后, 添加经Eu标记的抗-GST抗体(例如, Perkin Elmer DELFIA Eu-N1-抗GST AD0250), 以根据Perkin Elmer说明书检测BIR3结构域-SMAC 肽相互作用。简言之, 添加抗体(以1:5000稀释于Perkin Elmer DELFIA分析缓冲

液2013-01),并培育一小时。使用Delfia清洗缓冲液(Perkin Elmer DELFIA 洗液2013-05)进行3个清洗步骤后,添加增强溶液(Perkin Elmer增强溶液 2013-02),并继续培育10分钟。在Wallac Victor中使用标准分析设置测量时差式铕荧光。

[0321] 从通过在连续稀释化合物(例如1:5)存在下将BIR3结构域与SMAC肽培育在一起所得分析结果,计算抑制化合物的IC₅₀值。针对化合物浓度绘制 DELFIA分析结果曲线,并用软件GraphPad Prism计算半最大抑制浓度(IC₅₀值)。

[0322] 下表中列出代表实施例的生物活性的IC₅₀值。所有IC₅₀值均以nM记录,且代表(S)-异构体的活性。

[0323]

#	cIAP1 BIR-3	XIAP BIR-3
(S)-1	1	207
(S)-2	1	N/A
(S)-3	1	252
(S)-4	1	303
(S)-5	2	677
(S)-6	1	108
(S)-7	1	124
(S)-8	1	147
(S)-9	1	267
(S)-10	1	260
(S)-11	1	13
(S)-12	2	333
(S)-13	1	219
(S)-14	1	1269
(S)-15	2	175
(S)-16	2	304

[0324] 细胞色素P450同工酶抑制分析

[0325] 在37°C下,用人类肝微粒体分析对特定底物转化为其代谢物的抑制作用,并用以确定细胞色素P450同工酶的抑制作用。就以下细胞色素P450同工酶而言,监测这些底物及代谢反应:P450 2C9:双氯芬酸的羟基化作用;P450 3A4:咪达唑仑(Midazolam)的羟基化作用;P450 2D6:右美沙芬(Dextromethorphan)的去甲基作用;P450 2C19:美芬妥因(Mephenytoin)的羟基化作用;P450 2C8:阿莫地喹(Amodiaquine)的去乙基作用。

[0326] 最终培育体积包含TRIS缓冲液(0.1M)、MgCl₂(5mM)、某一浓度的人类肝微粒体(其取决于所测量的P450同工酶)(P450 2C9、P450 3A4:0.1mg/ml; P450 2D6:0.2mg/ml; P450 2C19:0.5mg/ml; P450 2C8:0.05mg/ml)及某一浓度的各同工酶的个别底物(P450 2C9:双氯芬酸10μM; P450 3A4:咪达唑仑5μM; P450 2D6:右美沙芬5μM; P450 2C19:S-美芬妥因70μM; P450 2C8:阿莫地喹1μM)。

[0327] 在五种不同浓度(一式两份)(例如,最高浓度为10至50μM,加上随后的连续1:4稀释液)下或不含测试化合物(高对照)下测定测试化合物的效果。在短时间预培育后,用辅助因子(NADPH,1mM)起始反应,并通过使培育物冷却至8°C,及随后添加一体积乙腈停止反应。

使培育物淬灭后,添加内标溶液,通常为所形成代谢物的稳定同位素。通过LC-MS/MS测定分析物(=所形成的代谢物)及内标的峰面积。将这些培育物中所得分析物对内标的峰面积比与不含测试化合物的对照活性作比较。在每次分析运行中,测定取决于所测量P450同工酶的阳性对照抑制剂(P450 2C9:磺胺苯吡唑(sulfaphenazole);P450 3A4:酮康唑(ketoconazole);P450 2D6:奎尼丁(quinidine);P450 2C19:反苯环丙胺(tranlylcypromine);P450 2C8:孟鲁司特(Montelukast))的IC₅₀。针对化合物浓度绘制分析结果曲线,并用软件GraphPad Prism计算抑制化合物的IC₅₀值(半最大抑制浓度)。

[0328] 下表中基于个别细胞色素P450同工酶列出代表实施例的抑制活性的IC₅₀值。所有IC₅₀值均以μM记录,且代表(S)-异构体的抑制活性:

#	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(S)-1	>50	11	38	35	>50
(S)-2	1.9	0.9	>50	>50	>50
(S)-3	>50	14	>50	>50	>50
(S)-4	36	9.8	27	6.4	>50
(S)-5	>50	1.3	>50	>50	>50
(S)-6	>50	25	>50	>50	>50
(S)-7	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-8	38	1.6	>50	>50	>50
(S)-9	>50	15	>50	>50	>50
(S)-10	>50	9.3	45	>50	>50
(S)-11	14	15	>50	32	46
(S)-12	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-13	12	4.5	>50	>50	>50
(S)-14	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-15	32	2.2	19	16	>50

[0329]

#	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(S)-16	>50	3.4	21	29	>50

[0330]

[0331] 溶解度测量(DMSO溶液沉淀法)

[0332] 使用化合物的10mM DMSO原液测定其水溶解度。用水性介质(McIlvaine缓冲液,pH=6.8)将DMSO溶液稀释至250μM的最终浓度。在环境温度下振荡24小时后,通过过滤移除可能形成的沉淀物。通过LC-UV法测定滤液的浓度,其为通过将其信号与具有已知浓度的参考溶液的信号比较测得。

[0333] 下表中列出实施例在pH 6.8下的溶解度。所有值均以μg/ml记录,其代表(S)-异构体:

[0334]

#	溶解度 [$\mu\text{g}/\text{ml}$] pH 6.8
(S)-1	35
(S)-2	8
(S)-3	1
(S)-4	39
(S)-5	<1
(S)-6	1
(S)-7	<1
(S)-8	<1
(S)-9	2
(S)-10	35
(S)-11	N/A
(S)-12	<1
(S)-13	<1
(S)-14	<1
(S)-15	20
(S)-16	17

[0335] 基于本发明的通式(I)的化合物的生物性质,其互变异构体、外消旋物、对映异构体、非对映异构体、其混合物及所有上文所提及形式的盐皆适于治疗以细胞过度或异常增殖为特征的疾病。

[0336] 例如,可用本发明化合物治疗以下癌症(但不限于):脑肿瘤诸如例如听神经鞘瘤,星形细胞瘤(诸如毛细胞型星形细胞瘤、纤维型星形细胞瘤、原浆型星形细胞瘤、畸胎型星形细胞瘤、退行性星形细胞瘤及神经胶质母细胞瘤)、脑淋巴瘤、脑转移、脑垂体性肿瘤诸如催乳素瘤、产HGH(人类生长激素)的肿瘤及产ACTH的肿瘤(促肾上腺皮质激素)、颅咽管瘤、神经管胚细胞瘤、脑脊髓膜瘤及寡树突神经胶细胞瘤;神经肿瘤(赘瘤),诸如例如植物神经系统肿瘤,诸如交感神经母细胞瘤、神经节细胞瘤、副神经节瘤(嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma、chromaffinoma)及颈动脉球肿瘤;周边神经系统肿瘤,诸如截断处神经瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤(neurinoma)(神经鞘瘤(neurilemmoma)、许旺氏细胞瘤(Schwannoma)及恶性许旺氏细胞瘤,以及中枢神经系统肿瘤,诸如脑髓及骨髓肿瘤;肠癌,诸如例如直肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、肛门癌、大肠癌、小肠肿瘤及十二指肠肿瘤;眼睑肿瘤,诸如基底细胞癌或基础细胞癌;胰脏癌(pancreatic cancer或carcinoma of the pancreas);膀胱癌(bladder cancer或bladder carcinoma);肺癌(支气管癌),诸如例如小细胞支气管癌(燕麦细胞癌)及非小细胞支气管癌(NSCLC),诸如例如扁平上皮癌、腺癌及大细胞支气管癌;乳腺癌,诸如例如乳腺癌,诸如浸润性腺管癌、胶体癌、侵袭性小叶癌、管状癌、腺样囊性癌及乳突癌;非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(NHL),诸如例如伯

基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、低度恶性非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 及蕈样真菌病；子宫癌或子宫内膜癌或子宫体癌；CUP综合症 (未知原发性癌症)；卵巢癌 (ovarian cancer 或 ovarian carcinoma)，诸如黏液样癌、子宫内膜癌或浆液性癌；胆囊癌；胆管癌，诸如例如克拉兹金氏肿瘤 (Klatskin tumour)；睾丸癌，诸如例如精原细胞瘤及非精原细胞瘤；淋巴瘤 (淋巴肉瘤)，诸如例如恶性淋巴瘤、霍奇金氏病、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，诸如慢性淋巴性白血病、白血病性网状内皮增生病、免疫细胞瘤、浆细胞瘤 (多发性骨髓瘤 (MM))、免疫母细胞瘤，伯基特氏淋巴瘤、T-区蕈样真菌病、大细胞退行性淋巴胚细胞瘤及淋巴胚细胞瘤；喉癌，诸如例如声带肿瘤、声门上、声门及声门下喉肿瘤；骨癌，诸如例如骨软骨瘤、软骨瘤、软骨胚细胞瘤、软骨黏液样纤维瘤、骨瘤、骨样骨瘤、骨胚细胞瘤、嗜酸性球性肉芽肿、巨细胞肿瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤 (Ewing's sarcoma)、网状细胞肉瘤、浆细胞瘤、纤维性发育不良、青少年骨囊肿及动脉瘤性骨囊肿；头颈肿瘤，诸如例如唇、舌、口底、口腔、齿龈、上颚、唾液腺、咽、鼻腔、鼻窦、喉及中耳的肿瘤；肝癌，例如肝细胞癌 (liver cell carcinoma 或 hepatocellular carcinoma (HCC))；白血病，诸如例如急性白血病，例如急性淋巴性/淋巴胚细胞性白血病 (ALL)、急性骨髓样白血病 (AML)；慢性白血病，诸如慢性淋巴性白血病 (CLL)、慢性骨髓样白血病 (CML)；胃癌 (stomach cancer 或 gastric carcinoma)，诸如例如乳突状、管状及黏液腺癌、印戒细胞癌、腺样鳞状细胞癌、小细胞癌及未分化癌；黑素瘤，诸如例如表浅扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、恶性雀斑样痣性黑素瘤及肢端雀斑样痣性黑素瘤；肾癌，诸如例如肾细胞癌或肾上腺样瘤或格拉维茨氏肿瘤 (Grawitz's tumour)；食道癌 (oesophageal cancer 或 carcinoma of the oesophagus)；阴茎癌；前列腺癌；喉癌或咽癌，诸如例如鼻咽癌、口咽癌及下咽癌；视网膜胚细胞瘤，诸如例如阴道癌 (vaginal cancer 或 vaginal carcinoma)；扁平上皮癌、腺癌、原位癌、恶性黑素瘤及肉瘤；甲状腺癌，例如乳突状、滤胞性及髓性甲状腺癌，以及退行性癌；脊髓癌、皮肤的表皮样癌及扁平上皮癌；胸腺瘤、尿道癌及外阴癌。

[0337] 可用本发明化合物治疗的优选癌症为肺癌、肝癌、结肠癌、脑癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰脏癌、肾癌、胃癌、头癌、颈癌及尿路上皮癌、以及淋巴瘤及白血病。

[0338] 可使用新颖化合物来预防、短期或长期治疗上文所提及的疾病，所述新颖化合物亦任选与以下组合：放射疗法或其他“当前技术发展水平的”化合物，诸如例如细胞生长抑制或细胞毒性物质、细胞增殖抑制剂、抗血管生成物质、类固醇或抗体。

[0339] 通式 (I) 的化合物可单独使用，或与本发明的其他活性物质组合使用，任选亦与其他药理学活性物质组合。

[0340] 可与本发明化合物组合给予的化学治疗剂包括 (但不限于) 激素、激素类似物及抗激素 (例如泰莫西芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene)、雷洛昔芬 (raloxifene)、氟维司群 (fulvestrant)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、氟他胺 (flutamide)、尼鲁他胺 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、胺鲁米特 (aminoglutethimide)、乙酸环丙孕酮 (cyproterone acetate)、非那雄胺 (finasteride)、乙酸布舍瑞林 (buserelin acetate)、氟氢可的松 (fludrocortisone)、氟氧睾酮 (fluoxymesterone)、甲羟孕酮 (medroxyprogesterone)、奥曲肽 (octreotide))、芳香酶抑制剂 (例如阿那曲唑 (anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、利阿唑 (lilarozole)、伏氯唑 (vorozole)、依西美坦 (exemestane)、阿他美坦 (atamestane))、LHRH激动剂及拮抗剂 (例如乙酸戈舍瑞林

(goserelin acetate)、鲁珀若利得(luprolide))、生长因子的抑制剂(生长因子,例如“血小板衍生的生长因子”及“肝细胞生长因子”),抑制剂为例如“生长因子”抗体、“生长因子受体”抗体及酪氨酸激酶抑制剂(诸如例如西妥昔单抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)及曲妥珠单抗(trastuzumab);抗代谢物(例如抗叶酸剂,诸如甲胺蝶呤(methotrexate))、雷替曲塞(raltitrexed)、嘧啶类似物(例如5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)及吉西他滨(gemcitabine))、嘌呤及腺苷类似物(诸如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨(cladribine)及喷妥司汀(pentostatin)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟达拉滨(fludarabine));抗肿瘤抗生素(例如蒽环霉素(anthracyclin),诸如多柔比星(doxorubicin)、佐柔比星(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素C(mitomycin-C)、博莱霉素(bleomycin)、(dactinomycin)、普卡霉素(plicamycin)、链脲佐菌素(streptozocin));铂衍生物(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin));烷基化剂(例如雌莫司汀(estramustin)、氮芥(meclorethamine)、威克瘤(melphalan)、瘤克宁(chlorambucil)、白消安(busulphan)、达卡巴嗪(dacarbazine)、环磷酰胺、依弗酰胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、亚硝脲(nitrosourea)(诸如例如卡莫司汀(carmustin)及洛莫司汀(lomustin)、噻替派(thiotepa));抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(Vinca alkaloid)(例如长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)及长春新碱(vincristine);及红豆杉烷(taxane)(诸如紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel));拓朴异构酶(topoisomerase)抑制剂(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)(诸如例如灭必治(etoposide)及凡毕复(etopophos))、替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone))及各种化学治疗剂(例如胺磷汀(amifostine)、阿那格雷(anagrelide)、氯膦酸(clodronate)、非格司汀(filgrastim)、干扰素 α 、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、利妥昔单抗(rituximab)、甲基苄肼(procabazine)、左美索(levamisole)、美安(mesna)、米托坦(mitotane)、帕米膦酸盐(pamidronate)及卟吩姆(porfimer))。

[0341] 其他可能的组合搭配物为2-氯脱氧腺苷、2-氟脱氧胞苷、2-甲氧基雌二醇、2C4、3-阿勒欣(3-alethine)、131-I-TM-601、3CPA、7-乙基-10-羟基喜树碱、16-氮杂-埃博霉素B(16-aza-epothilone B)、A 105972、A 204197、阿地白介素(aldesleukin)、阿里维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿伏西地(alvocidib)、胺萘非特(amonafide)、蒽吡唑(anthrapyrazole)、AG-2037、AP-5280、阿帕兹醌(apaziquone)、阿坡胺(apomine)、阿拉诺斯(aranose)、阿格拉宾(arglabin)、阿佐昔芬(arzoxifene)、阿他美坦、阿曲生坦(atrasentan)、奥瑞他汀PE(auristatin PE)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、氮杂胞苷、氮杂埃博霉素B、胺萘非特(azonafide)、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、贝伐珠单抗(bevacizumab)、二柠檬酸比立考达(biricodar dicitrate)、BCX-1777、博莱霉素(bleomycin)、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992、BIBF 1120、博莱霉素酸、博莱霉素A、博莱霉素B、苔藓虫素-1(bryostatin-1)、硼替佐米(bortezomib)、伯斯坦尼辛(brostallicin)、白消安、CA-4前药、CA-4、CapCell、促钙三醇(calcitriol)、卡奈替尼(canertinib)、莰佛胺(canfosfamide)、卡培他滨、羧基酞钼

(carboxyphthalatoplatin)、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1头孢克肟 (CBT-1cefixime)、昔氟托尼 (ceflatonin)、头孢曲松 (ceftriaxone)、塞来昔布 (celecoxib)、西莫白介素 (celmoleukin)、西马多丁 (cemadotin)、CH4987655/R0-4987655、氯烯雌醚 (chlorotrianisene)、西仑吉肽 (cilengitide)、环孢素 (ciclosporin)、CDA-II、CDC-394、CKD-602、克罗拉滨 (clofarabin)、秋水仙碱 (colchicin)、康布瑞汀A4 (combrestatin A4)、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3念珠藻素52 (CMT-3cryptophycin 52)、CTP-37、CP-461、CV-247、氟基吗啉代多柔比星、阿糖胞苷、D 24851、地西他滨 (decitabine)、多柔比星 (doxorubicin)、脱氧比星 (deoxyrubicin)、脱氧助间型霉素 (deoxycoformycin)、缩酚肽 (depsipeptide)、脱氧埃博霉素B、地塞米松 (dexamethasone)、右雷佐生 (dexrazoxanet)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、二氟替康 (diflomotecan)、地多斯 (didox)、DMDC、多拉司他汀10 (dolastatin 10)、多拉达唑 (doranidazole)、E7010、E-6201、依达曲沙 (edatrexat)、依度曲肽 (edotreotide)、乙法昔罗 (efaproxiral)、依氟鸟氨酸 (eflornithine)、EKB-569、EKB-509、依沙芦星 (elsamitrucin)、埃博霉素B、依帕珠单抗 (epratuzumab)、ER-86526、埃罗替尼 (erlotinib)、ET-18-0CH₃、乙炔基胞苷、乙炔基雌二醇、依沙替康 (exatecan)、甲磺酸依沙替康、依西美坦、依昔舒林 (exisulind)、芬维A胺 (fenretinide)、氟尿苷 (floxuridine)、叶酸、FOLFOX、FOLFIRI、福美坦 (formestane)、加柔比星 (galarubicin)、麦芽酚镓 (gallium maltolate)、吉非替尼 (gefitinib)、吉妥珠单抗 (gemtuzumab)、吉马替康 (gimatecan)、葡磷酰胺 (glufosfamide)、GCS-I00、G17DT免疫原、GMK、GPX-100、GSK-5126766、GSK-1120212、GW2016、格拉司琼 (gransetron)、六甲基三聚氰胺、组胺、高三尖杉酯碱 (homoharringtonine)、透明质酸、羟基脲、己酸羟孕酮、伊班膦酸盐 (ibandronate)、替伊莫单抗 (ibritumomab)、依达曲沙 (idatrexate)、己二烯雌酚 (idenestrol)、IDN-5109、IMC-1C11、依母诺 (immunol)、因地苏兰 (indisulam)、干扰素α-2a、干扰素α-2b、介白素-2、依那法尼 (ionafarnib)、异丙铂 (iproplatin)、伊罗夫文 (irofulven)、异同源软海绵素-B (isohomohalichondrin-B)、异黄酮 (isoflavone)、异维A酸 (isotretinoin)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、JRX-2、JSF-154、J-107088、共轭雌激素、卡哈立德F (kahalid F)、酮康唑 (ketoconazole)、KW-2170、洛铂 (lobaplatin)、来氟米特 (leflunomide)、来格司亭 (lenograstim)、亮丙瑞林 (leuprolide、leuporelin)、来昔决南钐 (lexidronam)、LGD-1550、利奈唑胺 (linezolid)、镥替沙林 (lutetium texaphyrin)、洛美曲索 (lometrexol)、洛索蒽醌 (losoxantrone)、LU 223651、勒托替康 (lurtotecan)、马磷酰胺 (mafosfamide)、马立马司他 (marimastat)、氮芥 (mechlorethamine)、甲睾固酮 (methyltestosterone)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、MEN-10755、MDX-H₂10、MDX-447、MGV、米哚妥林 (midostaurin)、米诺膦酸 (minodronic acid)、丝裂霉素、米伏布尔 (mivobulin)、MK-2206、MLN518、莫特沙芬钆 (motexafin gadolinium)、MS-209、MS-275、MX6、奈立膦酸盐 (neridronate)、新伐司他 (neovastat)、尼美舒利 (nimesulide)、硝酸甘油 (nitroglycerin)、诺拉曲塞 (nolatrexed)、诺瑞林 (norelin)、N-乙酰基半胱氨酸、06-苄基鸟嘌呤、奥美拉唑 (omeprazole)、昂可非格 (oncophage)、奥米铂 (ormiplatin)、奥他赛 (ortataxel)、吡咯蒽醌 (oxantrazole)、雌激素、帕土匹龙 (patupilone)、培非司亭 (pegfilgrastim)、PCK-3145、培非司亭、PBI-1402、PEG-紫杉醇、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、培利替尼 (pelitinib)、培美曲塞 (pemetrexed)、盼曲斯 (pentrix)、派立福辛

(perifosine)、紫苏子醇 (perillylalcohol)、PG-TXL、PG2、PLX-4032/R0-5185426、PT-100、吡铂 (picoplatin)、新戊酰基氧基甲基丁酸酯、匹杉琼 (pixantrone)、苯氧二醇 0 (phenoxodiol 0)、PKI166、普来曲塞 (plevitrexed)、普卡霉素、聚烯瑞尼酸 (polyprenic acid)、波弗霉素 (porfiromycin)、泼尼松 (prednisone)、泼尼松龙 (prednisolone)、奎那麦得 (quinamed)、奎奴普丁 (quinupristin)、RAF-265、雷莫司琼 (ramosetron)、豹蛙酶 (ranpirnase)、RDEA-119/BAY 869766、蝴蝶霉素 (rebeccamycin) 类似物、雷利米得 (revimid)、RG-7167、根霉素 (rhizoxin)、rhu-MAb、利塞膦酸盐 (risedronate)、利妥昔单抗、罗非昔布 (rofecoxib)、Ro-31-7453、R0-5126766、RPR 109881A、柔红霉素苯腺 (rubidazon)、卢比替康 (rubitecan)、R-氟比洛芬 (R-flurbiprofen)、S-9788、萨巴比星 (sabarubicin)、SAHA、沙格司亭 (sargramostim)、沙铂 (satraplatin)、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、司莫司汀 (semustin)、西奥骨化醇 (seocalcitol)、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、索拉非尼 (sorafenib)、螺铂 (spiroplatin)、角鲨胺 (squalamine)、环庚烷异羟肟酸 (suberanilohydroxamic acid)、舒尼替尼 (sutent)、T 900607、T 138067、TAS-103、泰克地那林 (tacedinaline)、他拉泊芬 (talaporfin)、他利奎他 (tarquidar)、泰素帝 (taxotere)、他索普新 (taxoprexin)、他扎罗汀 (tazarotene)、替加氟 (tegafur)、替莫唑胺 (temozolamide)、替米利芬 (tesmilifene)、睾固酮 (testosterone)、丙酸睾固酮、替米利芬、四铂 (tetraplatin)、河豚毒素 (tetrodotoxin)、替扎他滨 (tezacitabine)、沙立度胺 (thalidomide)、晒拉鲁斯 (theralux)、吡柔比星 (therarubicin)、塞美他新 (thymectacin)、噻唑呋林 (tiazofurin)、替吡法尼 (tipifarnib)、替拉扎明 (tirapazamine)、托拉地新 (tocladesine)、雷替曲塞 (tomudex)、托瑞米芬 (toremofin)、曲贝替定 (trabectedin)、TransMID-107、反式维A酸 (transretinic acid)、曲妥珠单抗 (traztumab)、维A酸 (tretinoin)、三乙酰基尿苷、特立平 (triapine)、三甲曲沙 (trimetrexate)、TLK-286/TXD 258、尤罗西丁 (urocidin)、戊柔比星 (valrubicin)、瓦他拉尼 (vatalanib)、长春新碱、长春氟宁 (vinflunine)、维鲁利秦 (virulizin)、WX-UK1、维克替比 (vectibix)、希罗达 (xeloda)、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、唑来膦酸 (zoledronate) 及唑喹达 (zosuquidar)。

[0342] 适宜制剂包括 (例如) 片剂、胶囊、栓剂、溶液 (特定而言 (s.c.、i.v.、i.m.) 注射用及输注用溶液)、酏剂、乳液或可分散粉末。医药活性化合物的含量应在整体组合物的 0.1 重量 % 至 90 重量 %, 优选地 0.5 重量 % 至 50 重量 % 范围内, 即其量足以达成下文所指定的剂量范围。若需要, 所指定剂量可一天若干次给予。

[0343] 可通过将活性物质与已知赋形剂混合来获得适宜片剂, 所述赋形剂为 (例如) 惰性稀释剂, 诸如碳酸钙、磷酸钙或乳糖; 崩解剂, 诸如玉米淀粉或海藻酸; 黏合剂, 诸如淀粉或明胶; 润滑剂, 诸如硬脂酸镁或滑石粉; 及/或延迟释放试剂, 诸如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯。片剂亦可包含若干层。

[0344] 因此, 可通过用通常用于片剂包覆的物质 (例如可力酮 (collidone) 或虫胶、阿拉伯树胶 (gum arabic)、滑石粉、二氧化钛或糖) 包覆以类似于片剂的方式产生的核来制备包衣片剂。为达成延时释放或防止不兼容性, 核亦可由许多层组成。类似地, 片剂包衣可由许多层组成以达成延迟释放, 可使用上文针对片剂所提及的赋形剂。

[0345] 含有本发明活性物质或其组合的糖浆或酏剂可另外含有甜味剂,例如糖精、赛克拉美(cyclamate)、甘油或糖;及增味剂,例如矫味剂,例如香草醛或柑橘提取物。其亦可含有悬浮液佐剂或增稠剂(诸如羧甲基纤维素钠)、湿润剂(诸如例如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物)或防腐剂(诸如对羟基苯甲酸酯)。

[0346] 注射及输注用溶液为以常规方式来制备,例如添加等渗剂、防腐剂(诸如对羟基苯甲酸酯)或稳定剂(例如乙二胺四乙酸的碱金属盐),任选使用乳化剂及/或分散剂,同时若将水用作稀释剂,则可任选将(例如)有机溶剂用作溶剂化剂或溶解助剂,并转移至注射小瓶或安瓿或输注瓶中。

[0347] 含有一或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可通过(例如)将活性物质与惰性载剂(诸如乳糖或山梨醇)混合并将其包装入明胶胶囊中来制备。

[0348] 适宜栓剂可通过(例如)与出于此目的提供的载剂(例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合来制备。

[0349] 可使用的赋形剂包括(例如)水;药学上可接受的有机溶剂,诸如石蜡(例如,石油馏份)、植物油(例如,花生油或芝麻油)、单-或多官能醇(例如,乙醇或甘油);载剂,诸如例如天然矿物粉末(例如,高岭土、黏土、滑石粉、白垩)、合成矿物粉末(例如,高度分散的硅酸及硅酸盐)、糖(例如,蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化剂(例如,木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

[0350] 所述制剂为以常规方法来给予,优选地通过经口或经皮途径给予,最佳地通过经口途径给予。对于经口给予而言,片剂除上文所提及的载剂外当然亦可含有诸如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙的添加剂以及诸如淀粉(优选地马铃薯淀粉)、明胶及诸如此类的各种添加剂。此外,对于制锭制程,可同时使用诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石粉的润滑剂。在水性悬浮液的情形下,除上文所提及赋形剂以外,亦可将活性物质与各种增味剂或着色剂组合。

[0351] 对于非经肠用途而言,可使用活性物质与适宜液体载剂的溶液。

[0352] 然而,端视体重、给予途径、个体对药物的反应、其调配物的性质及药物给予时间或间隔而定,有时可能有必要偏离指定量。因此,在一些情形下,使用低于上文给出的最低剂量可能已足够,而在其他情形下可能不得不超出上限。当大量给予时,可适当地将其分成许多较小剂量在一天中不同时间给予。

[0353] 下列调配物实施例说明本发明而非限制其范围:

[0354] 医药调配物的实施例

A)	片剂	每片剂
	根据式(I)的活性物质	100 mg
	乳糖	140 mg
[0355]	玉米淀粉	240 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
	硬脂酸镁	5 mg
		500 mg

[0356] 将精细研磨的活性物质、乳糖及一些玉米淀粉混合在一起。筛分该混合物,然后用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液将其润湿,捏合,湿法制粒并干燥。将颗粒、剩余玉米淀粉及硬脂酸镁筛分并混合在一起。压制混合物以产生适宜形状及大小的片剂。

B) 片剂	每片剂
根据式(I)的活性物质	80 mg
乳糖	55 mg
玉米淀粉	190 mg
[0357] 微晶纤维素	35 mg
聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
羧甲基淀粉钠	23 mg
硬脂酸镁	2 mg
	400 mg

[0358] 将精细研磨的活性物质、一些玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素及聚乙烯吡咯烷酮混合在一起,筛分混合物,并与剩余玉米淀粉及水一起处理以形成颗粒,干燥并筛分该颗粒。添加羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁并加以混合,并压制该混合物以形成适宜大小的片剂。

[0359] C) 安瓿溶液

[0360] 根据式(I)的活性物质 50mg

[0361] 氯化钠 50mg

[0362] 注射用水 5mL

[0363] 将活性物质溶解于水中,其pH为自身的pH或任选为pH 5.5至6.5,并添加氯化钠以使溶液等渗。过滤所获得溶液以去除热源,并在无菌条件下将滤液转移至安瓿中,然后将其灭菌并通过熔合密封。安瓿含有5mg、25mg 及50mg活性物质。