



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103370314 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201180066231. 7

A61K 31/502(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 11. 29

A61P 35/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

1020179. 6 2010. 11. 29 GB

61/417744 2010. 11. 29 US

(56) 对比文件

WO 2009019518 A1, 2009. 02. 12, 权利要求
1-18.

WO 2009019518 A1, 2009. 02. 12, 权利要求
1-18.

CN 101679408 A, 2010. 03. 24, 权利要求

1-51.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 07. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2011/052356 2011. 11. 29

审查员 刘广宇

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/073017 EN 2012. 06. 07

(73) 专利权人 阿斯特克斯治疗有限公司

地址 英国剑桥

(72) 发明人 V. 伯迪尼 G. 萨克斯蒂 C.W. 默里

G.E. 贝宋格 C.C.F. 汉莱特

S.J. 伍德黑德 Y.A.E. 利尼

P.R. 安吉博

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 周齐宏 万雪松

(51) Int. Cl.

C07D 403/04(2006. 01)

权利要求书8页 说明书114页

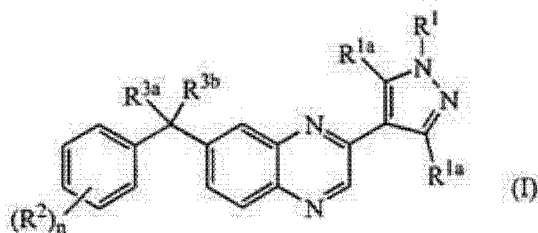
(54) 发明名称

作为用于治疗癌症疾病的 FGFR 激酶抑制剂的
取代苯并吡嗪衍生物

(57) 摘要

本发明涉及新型喹喔啉衍生物化合物、涉及
包含所述化合物的药物组合物、涉及所述化合物的
制备方法以及涉及所述化合物在疾病,例如癌
症治疗中的用途。

1. 式 (I) 的化合物：



包括其任何互变异构或立体化学异构形式，其中

n 代表等于 0、1 或 2 的整数；

R^1 代表 C_{1-6} 烷基；

各 R^{1a} 是氢；

各 R^2 是 C_{1-4} 烷氧基；

R^{3a} 代表 $-NR^{10}R^{11}$ 、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{3b} 代表氢或羟基；条件是如果 R^{3a} 代表 $-NR^{10}R^{11}$ ，则 R^{3b} 代表氢；或

R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=O$ ，与它们连接的碳原子一起形成环丙基，或形成被 R^{3c} 取代的 $=CH-C_{0-4}$ 烷基；

R^{3c} 代表 $-NR^{10}R^{11}$ 或氰基；

R^9 代表含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 至 7 元单环杂环基，所述 5 至 7 元单环杂环基任选被 $=O$ 取代；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基；或

其可药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 n 是 0 或 2。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是 $-CH_3$ 。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物，其中 R^2 是 CH_3O- 。

5. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物，其中 R^{3a} 是被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

6. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=O$ 。

7. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基。

8. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成被 R^{3c} 取代的 $=CH-C_{0-4}$ 烷基。

9. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物，其中 R^9 是含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂环基，所述单环杂环基任选被 $=O$ 取代。

10. 根据权利要求 1、2 或 3 中任一项的化合物，其中 R^{3b} 代表氢。

11. 化合物，其选自

{(Z)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉-6-基]-烯丙基}-二甲基-胺；

{(Z)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉-6-基]-烯

丙基}-异丙基-胺；

{(Z)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-烯丙基}-(2,2,2-三氟-乙基)-胺；

{(S)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-丙基}-异丙基-胺；

{3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-丙基}-异丙基-胺；或

其可药用盐。

12. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-11 中任一项的化合物与一种或多种其它抗癌剂以及药物载体。

13. 在患有癌症的患者的治疗中同时、分开或相继使用的联合制品，其含有根据权利要求 1 至 11 中任一项的化合物作为第一活性成分和一种或多种抗癌剂作为其它活性成分。

14. 根据权利要求 13 的制品，其中所述其它抗癌剂包括激酶抑制剂。

15. 药物组合物，包含如权利要求 1 至 11 中任一项所规定的式 (I) 的化合物。

16. 如权利要求 1 至 11 中任一项所规定的化合物用于制备用于预防或治疗由 FGFR 激酶介导的病状或病症的药物的用途。

17. 如权利要求 1 至 11 中任一项所规定的化合物用于制备用于预防或治疗癌症的药物的用途。

18. 根据权利要求 17 的用途，用于治疗癌症，其中所述癌症选自多发性骨髓瘤、骨髓增生性障碍、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌和口腔鳞状细胞癌。

19. 根据权利要求 17 的用途，用于治疗癌症，其中所述癌症选自肺癌、鳞状细胞癌、肝癌、肾癌、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、前列腺癌。

20. 根据权利要求 19 的用途，其中所述癌症是 NSCLC。

21. 根据权利要求 17 的用途，其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

22. 根据权利要求 21 的用途，其中所述癌症是 t(4;14) 易位阳性的多发性骨髓瘤。

23. 根据权利要求 17 的用途，其中所述癌症是膀胱癌。

24. 根据权利要求 23 的用途，其中所述癌症是存在 FGFR3 染色体易位的膀胱癌。

25. 根据权利要求 23 的用途，其中所述癌症是存在 FGFR3 点突变的膀胱癌。

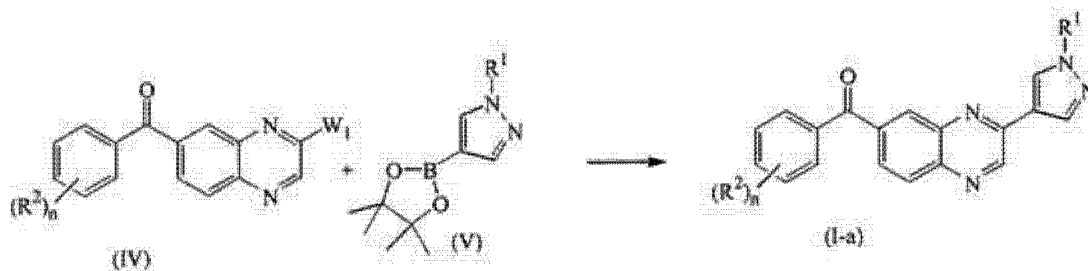
26. 根据权利要求 17 的用途，其中所述癌症是存在 FGFR1、FGFR2、FGFR3 或 FGFR4 的突变体的肿瘤。

27. 根据权利要求 17 的用途，其中所述癌症是存在 FGFR2 或 FGFR3 的功能获得性突变体的肿瘤。

28. 根据权利要求 17 的用途，其中所述癌症是存在 FGFR1 的过表达的肿瘤。

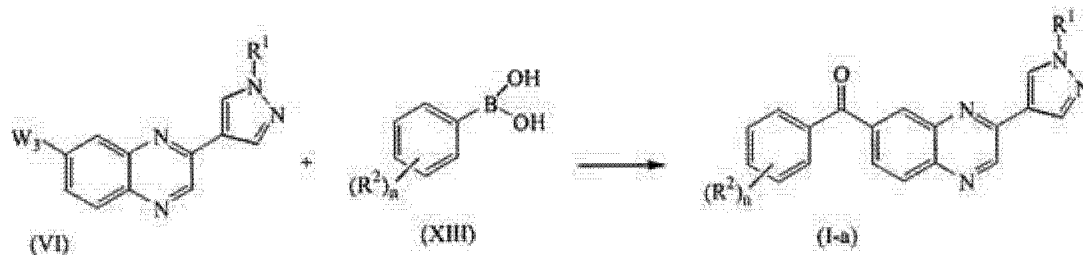
29. 根据权利要求 1 的式 (I) 的化合物的制备方法，所述方法包括

(I) 在合适的催化剂、合适的碱和合适的溶剂存在下，使其中 W_1 代表合适的离去基的式 (IV) 的中间体与式 (V) 的中间体反应，



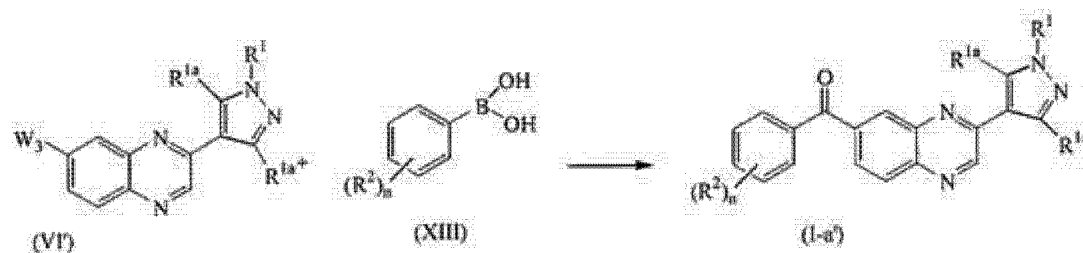
其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IIa) 在 CO、合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下，使其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI) 的中间体与式 (XIII) 的中间体反应，



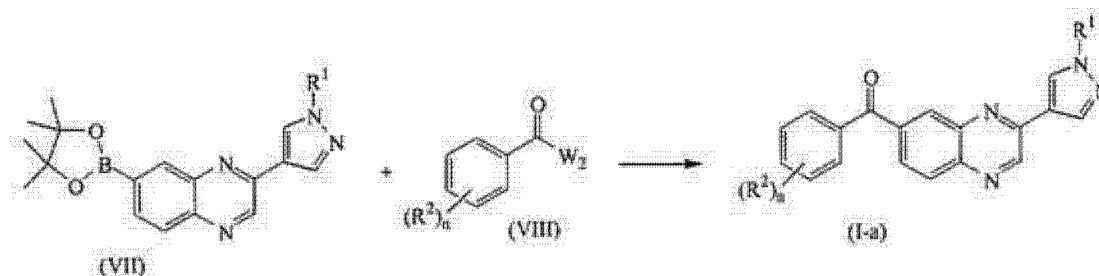
其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IIb) 在 CO、合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下，使其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI') 的中间体与式 (XIII) 的中间体反应，



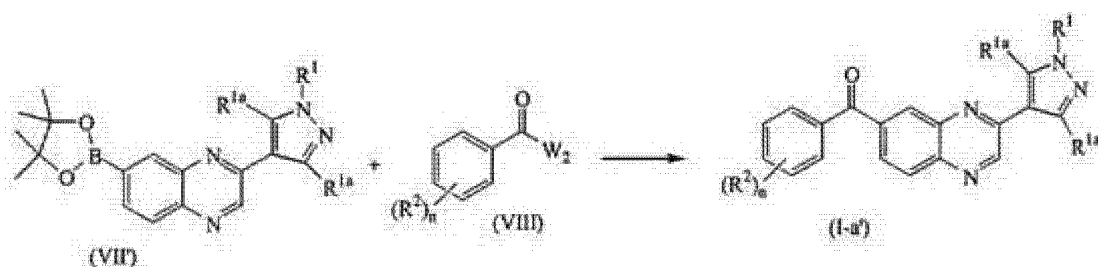
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IIIa) 在催化剂、合适的碱和合适的溶剂存在下，使式 (VII) 的中间体与其中 W_2 代表合适的离去基的式 (VIII) 的中间体反应，



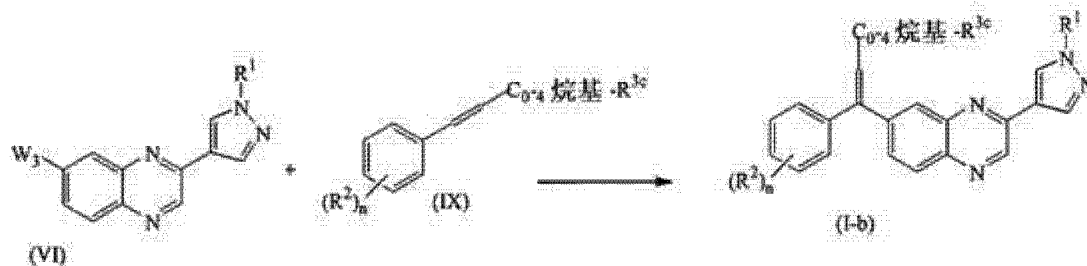
其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IIIb) 在催化剂、合适的碱和合适的溶剂存在下，使式 (VII') 的中间体与其中 W_2 代表合适的离去基的式 (VIII) 的中间体反应，



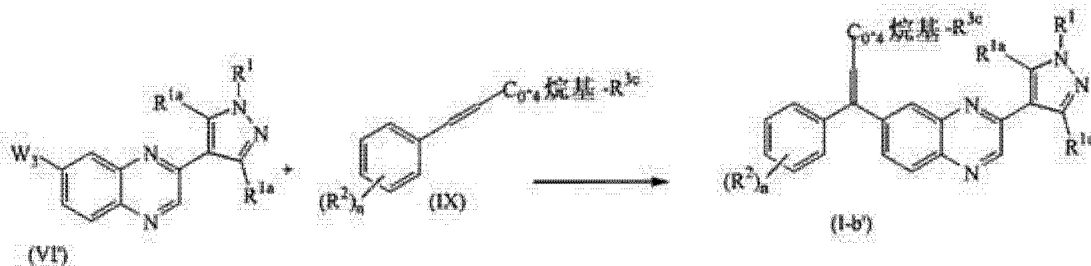
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IVa) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI) 的中间体与式 (IX) 的中间体反应，



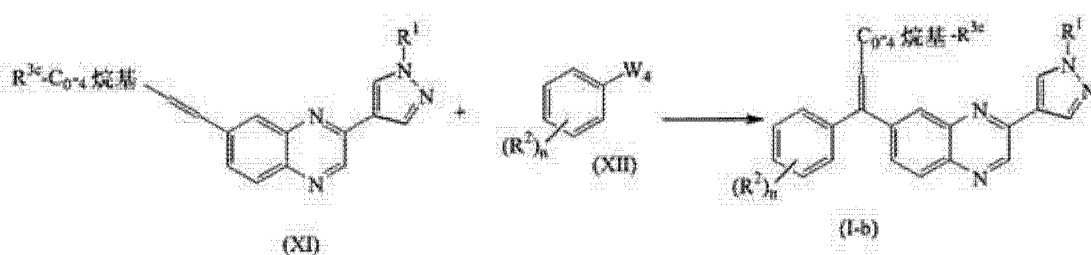
其中 R^1 、 R^2 、 R^{3c} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IVb) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI') 的中间体与式 (IX) 的中间体反应，



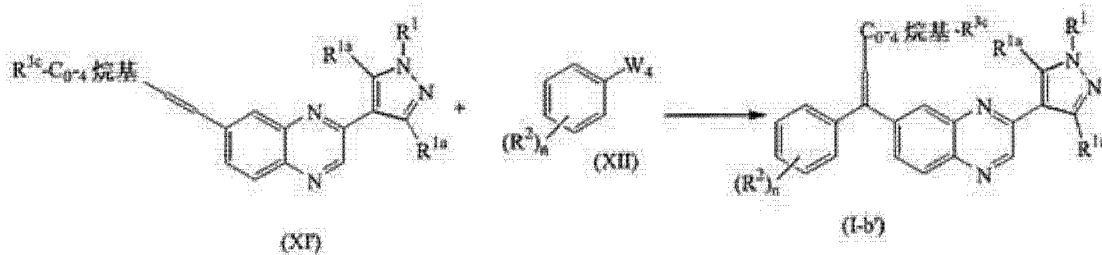
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{3c} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(Va) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使式 (XI) 的中间体与其中 W_4 代表合适的离去基的式 (XII) 的中间体反应，



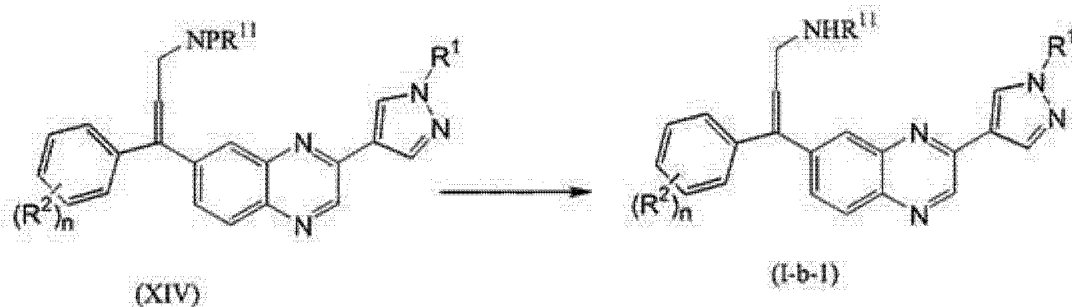
其中 R^1 、 R^2 、 R^{3c} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(Vb) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使式 (XI') 的中间体与其中 W_4 代表合适的离去基的式 (XII) 的中间体反应，



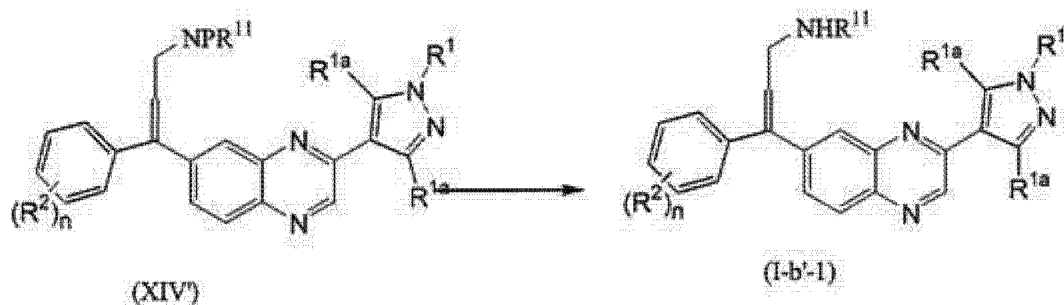
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{3c} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(VIa) 在合适的酸和合适的溶剂存在下,将式 (XIV) 的中间体脱保护,其中 P 代表合适的保护基,



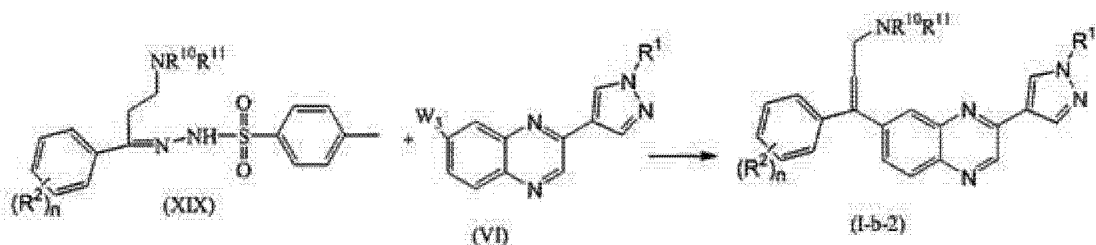
其中 R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(VIb) 在合适的酸和合适的溶剂存在下,将式 (XIV') 的中间体脱保护,其中 P 代表合适的保护基,



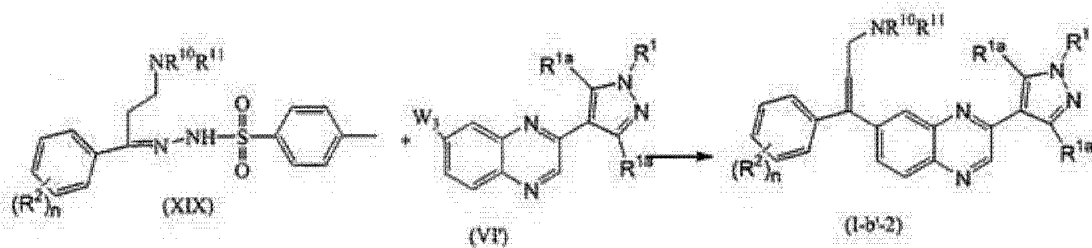
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{11} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(VIIa) 在合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下,使式 (XIX) 的中间体与其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI) 的中间体反应,



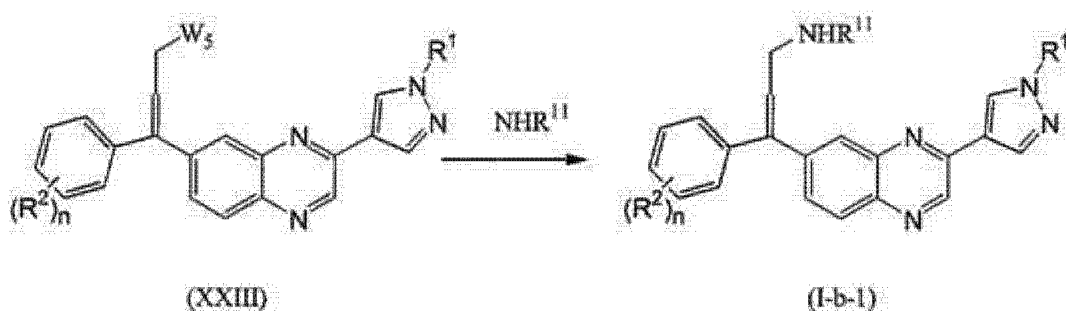
其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(VIIb) 在合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下,使式 (XIX) 的中间体与其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI') 的中间体反应,



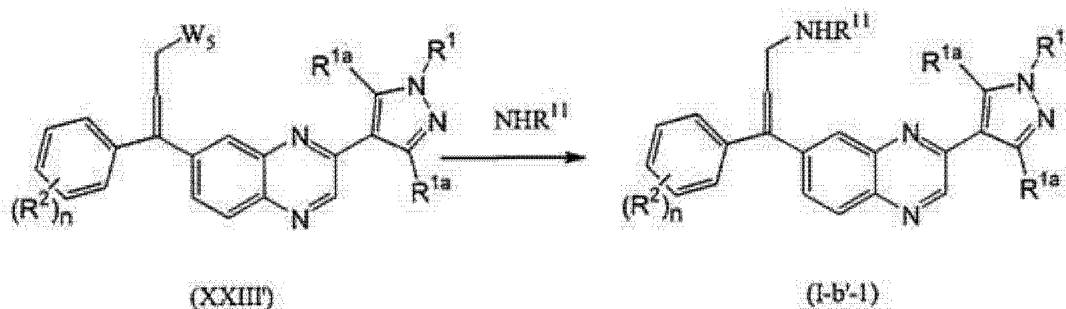
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{10} 、 R^{11} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IXa) 在合适的溶剂存在下使其中 W_5 代表合适的离去基的式 (XXIII) 的中间体与 NHR^{11} 反应，



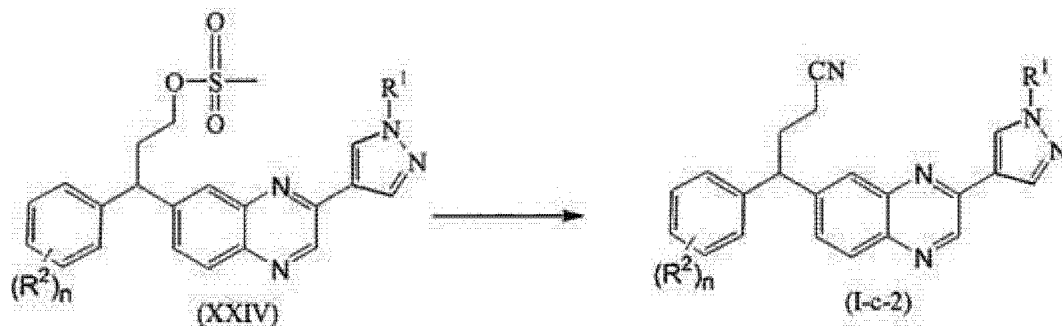
其中 R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(IXb) 在合适的溶剂存在下使其中 W_5 代表合适的离去基的式 (XXIII') 的中间体与 NHR^{11} 反应，



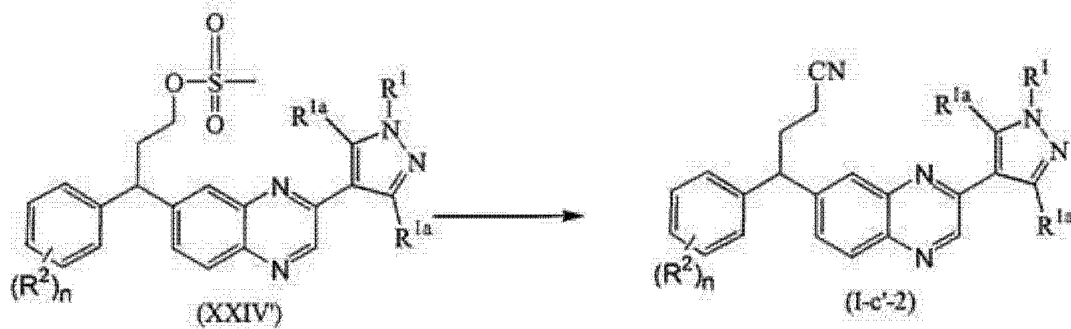
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{11} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(XIa) 在合适的溶剂存在下使式 (XXIV) 的中间体与氰化钾反应，



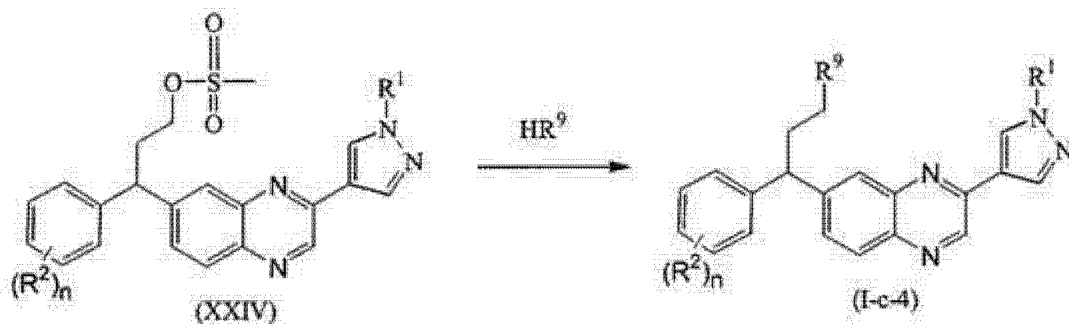
其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 中规定；

(XIb) 在合适的溶剂存在下使式 (XXIV') 的中间体与氰化钾反应，



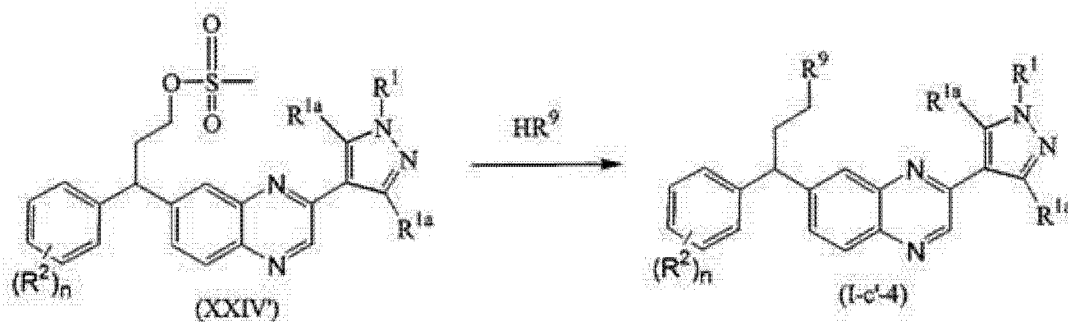
其中 R¹、R²、R^{1a}和 n 如权利要求 1 中规定；

(XIIa) 在合适的碱和合适的溶剂存在下使式 (XXIV) 的中间体与 HR⁹反应，



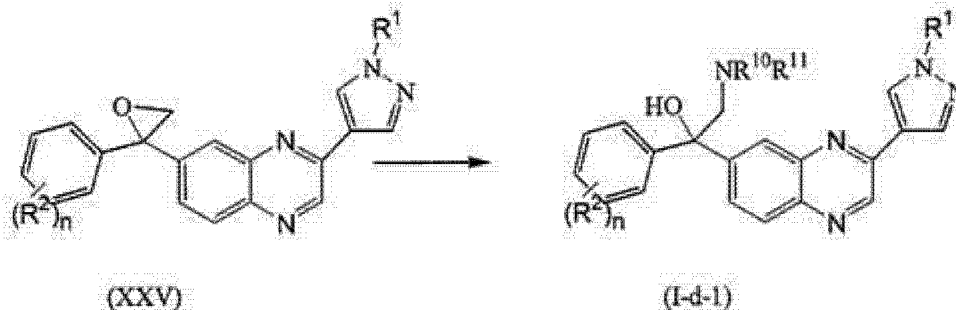
其中 R¹、R²、R⁹和 n 如权利要求 1 中规定；

(XIIb) 在合适的碱和合适的溶剂存在下使式 (XXIV') 的中间体与 HR⁹反应，



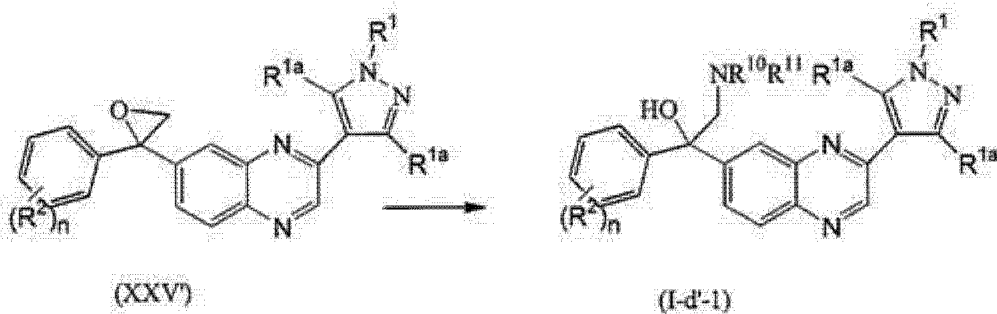
其中 R¹、R²、R^{1a}、R⁹和 n 如权利要求 1 中规定；

(XIIIa) 在合适的溶剂存在下使式 (XXV) 的中间体与 NHR¹⁰R¹¹反应，



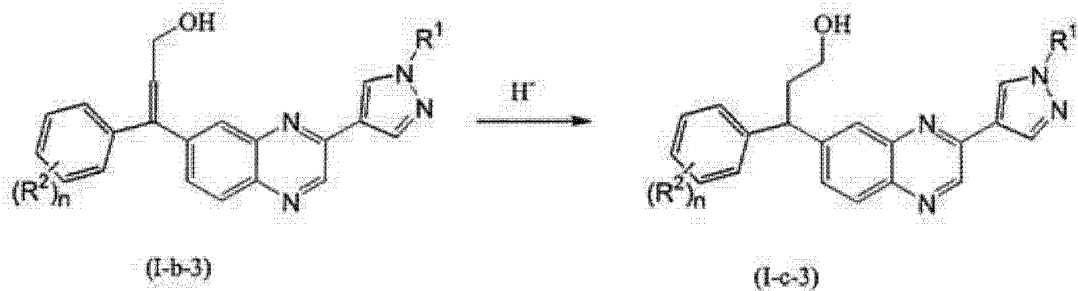
其中 R¹、R²、R¹⁰、R¹¹和 n 如权利要求 1 中规定；

(XIIIb) 在合适的溶剂存在下使式 (XXV') 的中间体与 NHR¹⁰R¹¹反应，



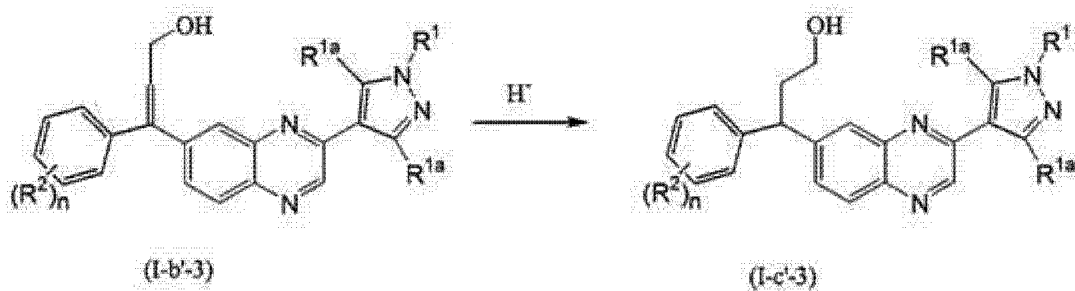
其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{10} 、 R^{11} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(XVa) 在合适的溶剂存在下使式 (I-b-3) 的化合物与还原剂 H^- 反应，



其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 中规定；

(XVb) 在合适的溶剂存在下使式 (I-b'-3) 的化合物与还原剂 H^- 反应，



其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如权利要求 1 中规定；

(XVI) 将一种式 (I) 的化合物转化成另一种式 (I) 的化合物。

作为用于治疗癌症疾病的 FGFR 激酶抑制剂的取代苯并吡 嗪衍生物

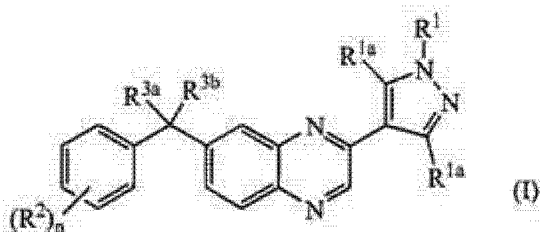
发明领域

[0001] 本发明涉及新型喹喔啉衍生物化合物、涉及包含所述化合物的药物组合物、涉及所述化合物的制备方法以及涉及所述化合物在疾病，例如癌症治疗中的用途。

[0002] 发明概述

[0003] 根据本发明的第一方面，提供式 (I) 的化合物：

[0004]



[0005] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式，其中

[0006] n 代表等于 0、1、2、3 或 4 的整数；

[0007] R^1 代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 R^6 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^6 取代的羟基 C_{1-6} 烷基、被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-P(=O)(OH)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-P(=O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0008] 各 R^{1a} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、被氨基或单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基或 $-NH(C_3\text{-环烷基})$ 取代的 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基和被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基；

[0009] 各 R^2 独立地选自羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、羟基卤代 C_{1-4} 烷基、羟基卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，其中各 C_{1-4} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、羟基卤代 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 R^{13} 、被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-C(=O)-R^{13}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷氧基、被 $-C(=O)-R^{13}$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-R^{13}$ 、被 $-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-C(=O)-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基、被 $-C(=O)-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^7R^8$ 和 $-C(=O)-NR^7R^8$ ；或当两个 R^2 基团与相邻碳原子连接时，它们可一起形成下式的基团：

[0010] $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ ；

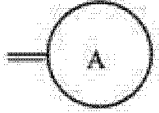
[0011] $-X-CH=CH-$ ；或

[0012] $-X-CH=N-$; 其中 R^{17} 代表氢或氟, p 代表 1 或 2 且 X 代表 O 或 S;

[0013] R^{3a} 代表 $-NR^{10}R^{11}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、任选被 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的卤代 C_{1-6} 烷基、任选被 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{2-6} 链烯基、羟基 C_{2-6} 炔基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被羧基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-C(=O)-$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基或被 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代、被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{2-6} 链烯基、被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{2-6} 炔基、被 R^9 取代和任选被 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-R^9$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^9 取代的 C_{2-6} 链烯基、被 R^9 取代的 C_{2-6} 炔基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{2-6} 链烯基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{2-6} 炔基、被羟基和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或两个卤素和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ 、被 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 R^{13} 、被 $-P(=O)(OH)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-P(=O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0014] R^{3b} 代表氢或羟基; 条件是如果 R^{3a} 代表 $-NR^{10}R^{11}$, 则 R^{3b} 代表氢; 或

[0015] R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=O$, 形成 $=NR^{10}$, 与它们连接的碳原子一起形成环丙基, 形成被 R^{3c}

取代的 $=CH-C_{0-4}$ 烷基, 或形成 , 其中环 A 是含有一个选自 N、O 或 S 的杂原子的

单环 5 至 7 元饱和杂环, 所述杂原子不位于双键的 α 位, 其中环 A 任选被氰基、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 H_2N-C_{1-4} 烷基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})NH-C_{1-4}$ 烷基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2N-C_{1-4}$ 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基 $NH-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 取代;

[0016] R^{3c} 代表氢、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 R^9 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、氰基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 $-CH(OH)-C_{1-6}$ 烷基;

[0017] R^4 和 R^5 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 R^{13} 或被 R^{13} 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0018] R^6 代表 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、苯基、含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4 至 7-元单环杂环基; 所述 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、苯基、4 至 7-元单环杂环基任选和各自独立地被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代, 各取代基独立地选自氰基、 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、羟基、羧基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧

基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0019] R^7 和 R^8 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

[0020] R^9 代表 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、苯基、萘基、或含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3 至 12 元单环或双环杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、苯基、萘基或 3 至 12 元单环或双环杂环基各自任选和各自独立地被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，各取代基独立地选自 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、羟基、羧基、羟基 C_{1-4} 烷基、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-O-C(=O)-$ 、被 C_{1-4} 烷基 $-O-C(=O)-$ 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，其中各 C_{1-4} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-4} 烷基取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、 R^{13} 、 $-C(=O)-R^{13}$ 、被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基、任选被 R^{16} 取代的苯基、苯基 C_{1-6} 烷基，其中所述苯基任选被 R^{16} 取代、含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6- 元芳族单环杂环基，其中所述杂环基任选被 R^{16} 取代；

[0021] 或当 R^9 的两个取代基与相同原子连接时，它们可以一起形成含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4 至 7- 元饱和单环杂环基；

[0022] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、羧基、 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、 R^6 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-$ 羟基 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-$ 羟基卤代 C_{1-6} 烷基、被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0023] R^{12} 代表氢或任选被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0024] R^{13} 代表 C_{3-8} 环烷基或含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的饱和 4 至 6- 元单环杂环基，其中所述 C_{3-8} 环烷基或单环杂环基任选被 1、2 或 3 个各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^{14}R^{15}$ 的取代基取代；

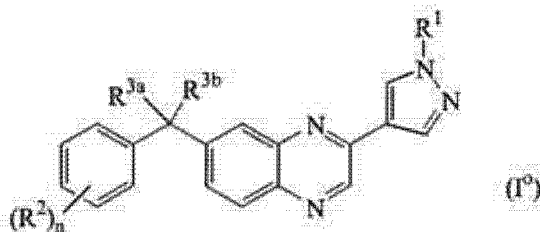
[0025] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢、或卤代 C_{1-4} 烷基、或任选被选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基或单- 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0026] R^{16} 代表羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^{14}R^{15}$ 或 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ ；

[0027] 其 N- 氧化物、其可药用盐或其溶剂合物。

[0028] 在一个实施方案中，提供式 (I⁰) 的化合物：

[0029]



[0030] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式,其中

[0031] n 代表等于 0、1、2、3 或 4 的整数;

[0032] R^1 代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 R^6 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^6 取代的羟基 C_{1-6} 烷基、被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-P(=O)(OH)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-P(=O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基;

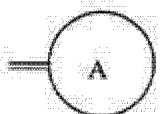
[0033] 各 R^2 独立地选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、羟基卤代 C_{1-4} 烷基、羟基卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基,其中各 C_{1-4} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、羟基卤代 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 R^{13} 、被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-C(=O)-R^{13}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷氧基、被 $-C(=O)-R^{13}$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-R^{13}$ 、被 $-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-C(=O)-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基、被 $-C(=O)-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^7R^8$ 或 $-C(=O)-NR^7R^8$;

[0034] R^{3a} 代表 $-NR^{10}R^{11}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{2-6} 链烯基、羟基 C_{2-6} 炔基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被羧基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-C(=O)-$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{2-6} 链烯基、被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{2-6} 炔基、被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-R^9$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^9 取代的 C_{2-6} 链烯基、被 R^9 取代的 C_{2-6} 炔基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{2-6} 链烯基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{2-6} 炔基、被羟基和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或两个卤素和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ 、被 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2$ - 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 R^{13} 、被 $-P(=O)(OH)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-P(=O)$

(OC₁₋₆烷基)₂取代的 C₁₋₆烷基；

[0035] R^{3b}代表氢或羟基；条件是如果 R^{3a}代表 -NR¹⁰R¹¹，则 R^{3b}代表氢；或

[0036] R^{3a}和 R^{3b}一起形成 =O，形成 =NR¹⁰，与它们连接的碳原子一起形成环丙基，形成被

R^{3c}取代的 =CH-C₀₋₄烷基，或形成 ，其中环 A 是含有一个选自 N、O 或 S 的杂原

子的单环 5 至 7 元饱和杂环，所述杂原子不位于双键的 α 位，其中环 A 任选被氰基、C₁₋₄烷基、羟基 C₁₋₄烷基、H₂N-C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)NH-C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)₂N-C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基)NH-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₄烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₄烷基)₂取代；

[0037] R^{3c}代表氢、羟基、C₁₋₆烷氧基、R⁹、-NR¹⁰R¹¹、氰基、-C(=O)-C₁₋₆烷基或 -CH(OH)-C₁₋₆烷基；

[0038] R⁴和 R⁵各自独立地代表氢、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基，其中各 C₁₋₆烷基可任选被一个或两个羟基取代、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-卤代 C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵、被 -S(=O)₂-C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基、被 -S(=O)₂-卤代 C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基、被 -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₆烷基、被 -NH-S(=O)₂-C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基、被 -NH-S(=O)₂-卤代 C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基、被 -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₆烷基、R¹³或被 R¹³取代的 C₁₋₆烷基；

[0039] R⁶代表 C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、苯基、含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4 至 7- 元单环杂环基；所述 C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、苯基、4 至 7- 元单环杂环基任选和各自独立地被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，各取代基独立地选自氰基、C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、羟基、羧基、羟基 C₁₋₆烷基、卤素、卤代 C₁₋₆烷基、羟基卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基 -O-C(=O)-、-NR¹⁴R¹⁵、-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵、被 -NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₆烷基、被 -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-卤代 C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵、被 -S(=O)₂-C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基、被 -S(=O)₂-卤代 C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基、被 -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₆烷基、被 -NH-S(=O)₂-C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基、被 -NH-S(=O)₂-卤代 C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基或被 -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₆烷基；

[0040] R⁷和 R⁸各自独立地代表氢、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基卤代 C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基；

[0041] R⁹代表 C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、苯基、萘基、或含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3 至 12 元单环或双环杂环基，所述 C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、苯基、萘基或 3 至 12 元单环或双环杂环基各自任选和各自独立地被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，各取代基独立地选自 =O、C₁₋₄烷基、羟基、羧基、羟基 C₁₋₄烷基、氰基、氰基 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基 -O-C(=O)-、被 C₁₋₄烷基 -O-C(=O)- 取代的 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基 -C(=O)-、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基，其中各 C₁₋₄烷基可任选被一个或两个羟基取代、卤素、卤代 C₁₋₄烷基、羟基卤代 C₁₋₄烷基、-NR¹⁴R¹⁵、-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵、被 -NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₄烷基、被 -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基、-S(=O)₂-卤代 C₁₋₄烷基、-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵、被 -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₄烷基、被 -NH-S(=O)₂-C₁₋₄烷基取代的 C₁₋₄烷基、被 -NH-S(=O)₂-卤代 C₁₋₄烷基取代的 C₁₋₄烷基、被 -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵取代的 C₁₋₄烷基、R¹³、-C(=O)-R¹³、被 R¹³取代的 C₁₋₄烷基、任选

被 R^{16} 取代的苯基、苯基 C_{1-6} 烷基, 其中所述苯基任选被 R^{16} 取代、含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6- 元芳族单环杂环基, 其中所述杂环基任选被 R^{16} 取代;

[0042] 或当 R^9 的两个取代基与相同原子连接时, 它们可以一起形成含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4 至 7- 元饱和单环杂环基;

[0043] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、 R^6 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-$ 羟基 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-$ 羟基卤代 C_{1-6} 烷基、被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0044] R^{12} 代表氢或任选被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0045] R^{13} 代表 C_{3-8} 环烷基或含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的饱和 4 至 6- 元单环杂环基, 其中所述 C_{3-8} 环烷基或单环杂环基任选被 1、2 或 3 个各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-NR^{14}R^{15}$ 的取代基取代;

[0046] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢、或卤代 C_{1-4} 烷基、或任选被选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基或单- 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0047] R^{16} 代表羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^{14}R^{15}$ 或 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

[0048] 其 N- 氧化物、其可药用盐或其溶剂合物。

[0049] WO 2008/141065、WO 2004/006355、WO2006/092430、WO2008/003702、WO01/68047、WO2005/007099、WO2004/098494、WO2009/141386、WO 2004/030635、WO 2008/141065、WO 2011/026579、WO 2011/028947、WO2011/135376 和 WO 00/42026 各自公开了一系列杂环基衍生物。

[0050] 发明详述

[0051] 除非文中另行指明, 在本文的所有段落(包括本发明的用途、方法和其它方面)中提到式 (I^o) 或 (I) 包括提到如本文中定义的所有其它子式(例如 I-a、I'-a、I''-a、I'''-a、I-b、I'-b、I''-b、I'''-b、I-c、I'-c、I''-c、I'''-c、I-d、I'-d、I''-d、I'''-d、I-e)、亚组、优选、实施方案和实施例。

[0052] 本文所用的前缀“ C_{x-y} ”(其中 x 和 y 是整数)是指给定基团中的碳原子数。因此, C_{1-6} 烷基含有 1 至 6 个碳原子, C_{3-6} 环烷基含有 3 至 6 个碳原子, C_{1-4} 烷氧基含有 1 至 4 个碳原子, 诸如此类。

[0053] 本文所用的术语‘卤代’或‘卤素’是指氟、氯、溴或碘原子。

[0054] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘ C_{1-4} 烷基’或‘ C_{1-6} 烷基’是指含有 1 至 4 或 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基。这样的基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或己基等。

[0055] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘ C_{0-4} 烷基’是指含有 0 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 其中当烷基含有 0 个碳原子时, 其不存在, 但仍按需要存在 R^{3c} 取代基以补全其连接的原子的化合价。

[0056] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘ C_{2-4} 链烯基’或‘ C_{2-6} 链烯基’是指含有 2 至 4 或 2 至 6 个碳原子并含有碳碳双键的直链或支链烃基。

[0057] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘ C_{2-4} 炔基’或‘ C_{2-6} 炔基’是指具有 2 至 4 或 2 至 6 个碳原子并含有碳碳三键的直链或支链烃基。

[0058] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘ C_{1-4} 烷氧基’或‘ C_{1-6} 烷氧基’是指 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基如本文中规定。这样的基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

[0059] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘ C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基’或‘ C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基’是指 C_{1-4} 烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 其中 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基如本文中规定。这样的基团的实例包括甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基甲基、丁氧基丙基等。

[0060] 本文所用的术语‘ C_{3-8} 环烷基’是指 3 至 8 个碳原子的饱和单环烃环。这样的基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基等。

[0061] 本文所用的术语‘ C_{3-8} 环烯基’是指具有碳碳双键的 3 至 8 个碳原子的单环烃环。

[0062] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘羟基 C_{1-4} 烷基’或‘羟基 C_{1-6} 烷基’是指其中一个或多个氢原子被羟基替代的如本文中规定的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基。术语‘羟基 C_{1-4} 烷基’或‘羟基 C_{1-6} 烷基’因此包括单羟基 C_{1-4} 烷基、单羟基 C_{1-6} 烷基以及多羟基 C_{1-4} 烷基和多羟基 C_{1-6} 烷基。可以有一个、两个、三个或更多个氢原子被羟基替代, 因此羟基 C_{1-4} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基可具有一个、两个、三个或更多个羟基。这样的基团的实例包括羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基等。

[0063] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘卤代 C_{1-4} 烷基’或‘卤代 C_{1-6} 烷基’是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的如本文中规定的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基。术语‘卤代 C_{1-4} 烷基’或‘卤代 C_{1-6} 烷基’因此包括单卤代 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-6} 烷基以及多卤代 C_{1-4} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷基。可以有一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素替代, 因此卤代 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基可具有一个、两个、三个或更多个卤素。这样的基团的实例包括氟乙基、氟甲基、三氟甲基或三氟乙基等。

[0064] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘羟基卤代 C_{1-4} 烷基’或‘羟基卤代 C_{1-6} 烷基’是指其中一个或多个氢原子被羟基替代且一个或多个氢原子被卤素替代的如本文中规定的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基。术语‘羟基卤代 C_{1-4} 烷基’或‘羟基卤代 C_{1-6} 烷基’因此是指其中一个、两个、三个或更多个氢原子被羟基替代且一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素替代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基。

[0065] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘羟基 C_{1-4} 烷氧基’或‘羟基 C_{1-6} 烷氧基’是指其中 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 烷基如上文规定且 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基的一个或多个氢原子被羟基替代的 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 $-O-C_{1-6}$ 烷基。术语‘羟基 C_{1-4} 烷氧基’或‘羟基 C_{1-6} 烷氧基’因此包括单羟基 C_{1-4} 烷氧基、单羟基 C_{1-6} 烷氧基以及多羟基 C_{1-4} 烷氧基和多羟基 C_{1-6} 烷氧基。可以有一个、两个、三个或更多个氢原子被羟基替代, 因此羟基 C_{1-4} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷氧基可具有一个、两个、三个或更多个羟基。这样的基团的实例包括羟基甲氧基、羟基乙氧基、羟基丙氧基等。

[0066] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘卤代 C_{1-4} 烷氧基’或‘卤代

C₁₋₆烷氧基’是指其中一个或多个于一个氢原子被卤素替代的如本文中规定的 -O-C₁₋₄烷基或 -O-C₁₋₆烷基。术语‘卤代 C₁₋₄烷氧基’或‘卤代 C₁₋₆烷氧基’因此包括单卤代 C₁₋₄烷氧基、单卤代 C₁₋₆烷氧基以及多卤代 C₁₋₄烷氧基和多卤代 C₁₋₆烷氧基。可以有一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素替代,因此卤代 C₁₋₄烷氧基或卤代 C₁₋₆烷氧基可具有一个、两个、三个或更多个卤素。这样的基团的实例包括氟乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基等。

[0067] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘羟基卤代 C₁₋₄烷氧基’是指其中 C₁₋₄烷基如本文中规定且其中一个或多个于一个氢原子被羟基替代且一个或多个于一个氢原子被卤素替代的 -O-C₁₋₄烷基。术语‘羟基卤代 C₁₋₄烷氧基’因此是指其中一个、两个、三个或更多个氢原子被羟基替代且一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素替代的 -O-C₁₋₄烷基。

[0068] 本文中作为一基团或一基团的一部分使用的术语‘卤代 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基’是指其中 C₁₋₄烷基如本文中规定且其中在一个或两个 C₁₋₄烷基中一个或多个于一个氢原子被卤素替代的 C₁₋₄烷基 -O-C₁₋₄烷基。术语‘卤代 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基’因此是指其中在一个或两个 C₁₋₄烷基中一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素替代且其中 C₁₋₄烷基如本文中规定的 C₁₋₄烷基 -O-C₁₋₄烷基。优选地,在一个 C₁₋₄烷基中,一个或多个于一个氢原子被卤素替代。优选地,卤代 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基是指被卤代 C₁₋₄烷氧基取代的 C₁₋₄烷基。

[0069] 本文所用的术语‘羟基卤代 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基’是指其中 C₁₋₄烷基如本文中规定且其中在一个或两个 C₁₋₄烷基中一个或多个于一个氢原子被羟基替代且一个或多个于一个氢原子被卤素替代的 C₁₋₄烷基 -O-C₁₋₄烷基。术语‘羟基卤代 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基’因此是指其中在一个或两个 C₁₋₄烷基中一个、两个、三个或更多个氢原子被羟基替代且一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素替代且其中 C₁₋₄烷基如本文中规定的 C₁₋₄烷基 -O-C₁₋₄烷基。

[0070] 本文所用的术语‘羟基 C₂₋₆链烯基’是指其中一个或多个于一个氢原子被羟基替代且其中 C₂₋₆链烯基如本文中规定的 C₂₋₆链烯基。

[0071] 本文所用的术语‘羟基 C₂₋₆炔基’是指其中一个或多个于一个氢原子被羟基替代且其中 C₂₋₆炔基如本文中规定的 C₂₋₆炔基。

[0072] 本文所用的术语苯基 C₁₋₆烷基是指被一个苯基取代的如本文中规定的 C₁₋₆烷基。

[0073] 本文所用的术语氰基 C₁₋₄烷基或氰基 C₁₋₆烷基是指被一个氰基取代的如本文中规定的 C₁₋₄烷基或 C₁₋₆烷基。

[0074] 除非文中另行指明,本文所用的术语“杂环基”包括芳族和非芳族环体系。因此,例如,术语“杂环基”在其范围内包括芳族、非芳族、不饱和、部分饱和和完全饱和的杂环基环体系。一般而言,除非文中另行指明,这样的基团可以是单环或双环的并可含有例如 3 至 12 个环成员,更通常 5 至 10 个环成员。提到 4 至 7 个环成员包括在该环中 4、5、6 或 7 个原子,提到 4 至 6 个环成员包括在该环中 4、5 或 6 个原子。单环基团的实例是含有 3、4、5、6、7 和 8 个环成员,更通常 3 至 7,优选 5、6 或 7 个环成员,更优选 5 或 6 个环成员的基团。双环基团的实例是含有 8、9、10、11 和 12 个环成员,更通常 9 或 10 个环成员的那些。在本文中提到达杂环基时,除非文中另行指明,该杂环基环可任选被一个或多个如本文中论述的取代基取代(即未取代或取代)。

[0075] 杂环基可以是具有 5 至 12 个环成员,更通常 5 至 10 个环成员的杂芳基。术语“杂芳基”在本文中用于表示具有芳族特性的杂环基。术语“杂芳基”包括其中一个或多个环是非芳族的多环(例如双环)环体系,条件是至少一个环是芳族的。在这样的多环体系中,该基

团可通过芳环或通过非芳环连接。

[0076] 杂芳基的实例是含有 5 至 12 个环成员,更通常 5 至 10 个环成员的单环和双环基团。杂芳基可以是例如五元或六元单环环或由耦合的五元和六元环或两个耦合的六元环或两个耦合的五元环形成的双环结构。各环可含有最多大约 5 个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,该杂芳基环含有最多 4 个杂原子,更通常最多 3 个杂原子,更通常最多 2 个,例如单个杂原子。在一个实施方案中,该杂芳基环含有至少一个环氮原子。该杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如咪唑或吡啶的情况那样,或基本非碱性的,如吡咯或吡咯氮的情况那样。一般而言,该杂芳基中存在的碱性氮原子数(包括该环的任何氨基取代基)小于 5。

[0077] 五元杂芳基的实例包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、呋咱、噁唑、噁二唑、噁三唑、异噁唑、噻唑、噻二唑、异噻唑、吡唑、三唑和四唑基团。

[0078] 六元杂芳基的实例包括但不限于吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶和三嗪。

[0079] 双环杂芳基可以是例如选自下列的基团:

[0080] a) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的苯环;

[0081] b) 与含有 0、1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的吡啶环;

[0082] c) 与含有 0、1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的嘧啶环;

[0083] d) 与含有 0、1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的吡咯环;

[0084] e) 与含有 0、1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的吡唑环;

[0085] f) 与含有 0、1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的咪唑环;

[0086] g) 与含有 0、1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的噁唑环;

[0087] h) 与含有 0、1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的异噁唑环;

[0088] i) 与含有 0、1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的噻唑环;

[0089] j) 与含有 0、1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的异噻唑环;

[0090] k) 与含有 0、1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的噻吩环;

[0091] l) 与含有 0、1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的呋喃环;

[0092] m) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的环己基环;和

[0093] n) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环耦合的环戊基环。

[0094] 含有与另一五元环耦合的五元环的双环杂芳基的特定实例包括但不限于咪唑并噻唑(例如咪唑并 [2, 1-b] 噻唑)和咪唑并咪唑(例如咪唑并 [1, 2-a] 咪唑)。

[0095] 含有与五元环耦合的六元环的双环杂芳基的特定实例包括但不限于苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噁唑、异苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、异苯并呋喃、吡啶、异吡啶、中氮茛、吡啶啉、异吡啶啉、嘌呤(例如腺嘌呤、鸟嘌呤)、吡唑、吡唑并嘧啶(例如吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶)、三唑并嘧啶(例如 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶)、苯并间二氧杂环戊烯、咪唑并吡啶和吡唑并吡啶(例如吡唑并 [1, 5-a] 吡啶)基团。

[0096] 含有两个耦合六元环的双环杂芳基的特定实例包括但不限于喹啉、异喹啉、色满、硫代色满、苯并吡喃、异苯并吡喃、色满、异色满、苯并二氧杂环己烷、喹啉、苯并噁啉、苯并二噻吩、吡啶并吡啶、喹啉啉、喹啉啉、噌啉、酞啉、萘啉和蝶啉基团。

[0097] 含有芳环和非芳环的多环杂芳基的实例包括四氢异喹啉、四氢喹啉、二氢苯并噻吩、二氢苯并呋喃、2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二氧杂茛、苯并 [1, 3] 间二氧杂环戊烯、4, 5, 6, 7- 四氢苯并呋喃、四氢三唑并吡啶(例如 5, 6, 7, 8- 四氢 - [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡

嗪)、吡啶啉和二氢化茛基团。

[0098] 含氮杂芳基环必须含有至少一个环氮原子。各环还可以含有最多大约 4 个通常选自氮、硫和氧的其它杂原子。该杂芳基环通常含有最多 3 个杂原子,例如 1,2 或 3,更通常最多 2 个氮,例如单个氮。该杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如咪唑或吡啶的情况那样,或基本非碱性的,如吡咯或吡咯氮的情况那样。一般而言,该杂芳基中存在的碱性氮原子数(包括该环的任何氨基取代基)小于 5。

[0099] 含氮杂芳基的实例包括,但不限于,吡啶基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基(furazanyl)、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基(例如 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑、苯并噻唑基和苯并异噻唑、吡啶基、3H-吡啶基、异吡啶基、吡啶嗪基、异吡啶啉基、嘌呤基(例如腺嘌呤[6-氨基嘌呤]、鸟嘌呤[2-氨基-6-羟基嘌呤])、吡唑基、噻唑基、苯并噁唑基、苯并二嗪基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啶基和蝶啶基。

[0100] 含有芳环和非芳环的含氮多环杂芳基的实例包括四氢异喹啉基、四氢喹啉基和吡啶基。

[0101] 除非文中另行指明,术语“非芳基”包括没有芳族特性的不饱和环体系、部分饱和和完全饱和的杂环基环体系。术语“不饱和”和“部分饱和”是指其中环结构含有共享多于一个价键的原子的环,即该环含有至少一个多重键,例如 $C=C$ 、 $C \equiv C$ 或 $N=C$ 键。术语“完全饱和”是指其中在环原子之间没有多重键的环。饱和杂环基包括哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪。部分饱和杂环基包括吡啶啉,例如 2-吡啶啉和 3-吡啶啉。

[0102] 非芳族杂环基的实例是具有 3 至 12 个环成员,更通常 5 至 10 个环成员的基团。这样的基团可以是例如单环或双环的并通常具有 1 至 5 个杂原子环成员(更通常 1,2,3 或 4 个杂原子环成员),其通常选自氮、氧和硫。该杂环基可含有例如环醚部分(例如在四氢呋喃和二氧杂环己烷中)、环状硫醚部分(例如在四氢噻吩和二噻烷中)、环胺部分(例如在吡咯烷中)、环酰胺部分(例如在吡咯烷酮中)、环状硫代酰胺、环状硫酯、环脲(例如在咪唑烷-2-酮中)、环酯部分(例如在丁内酯中)、环状砜(例如在环丁砜和环丁烯砜中)、环亚砜、环状磺酰胺及其组合(例如硫代吗啉)。

[0103] 特定实例包括吗啉、哌啶(例如 1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和 4-哌啶基)、哌啶酮、吡咯烷(例如 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和 3-吡咯烷基)、吡咯烷酮、氮杂环丁烷、吡喃(2H-吡喃或 4H-吡喃)、二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、二氢噻唑、四氢呋喃、四氢噻吩、二氧杂环己烷、四氢吡喃(例如 4-四氢吡喃基)、咪唑啉、咪唑烷酮、噁唑啉、噻唑啉、2-吡啶啉、吡啶烷、哌嗪酮、哌嗪和 N-烷基哌嗪,如 N-甲基哌嗪。一般而言,优选的非芳族杂环基包括饱和基团,如哌啶、吡咯烷、氮杂环丁烷、吗啉、哌嗪和 N-烷基哌嗪。

[0104] 在含氮的非芳族杂环基环中,该环必须含有至少一个环氮原子。该杂环基团可含有例如环胺部分(例如在吡咯烷中)、环酰胺(如吡咯烷酮、哌啶酮或己内酰胺)、环状磺酰胺(如异噻唑烷 1,1-二氧化物、[1,2]噻唑烷 1,1-二氧化物或[1,2]硫氮杂环庚烷(thiazepane) 1,1-二氧化物)及其组合。

[0105] 含氮的非芳族杂环基的特定实例包括氮杂环丙烷、吗啉、硫代吗啉、哌啶(例如 1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和 4-哌啶基)、吡咯烷(例如 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和

3-吡咯烷基)、吡咯烷酮、二氢噻唑、咪唑啉、咪唑烷酮、噁唑啉、噻唑啉、6H-1, 2, 5-噻二嗪、2-吡唑啉、3-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪,如N-甲基哌嗪。

[0106] 该杂环基可以是多环稠环体系或桥环体系,如双环烷、三环烷的氧杂和氮杂类似物(例如金刚烷和氧杂-金刚烷)。关于稠环体系和桥环体系之间的区别的解釋,参见 *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 第4版, Wiley Interscience, 第131-133页, 1992。

[0107] 杂环基可各自未取代或被一个或多个取代基取代。例如,杂环基可以未取代或被1、2、3或4个取代基取代。如果该杂环基是单环或双环的,其通常未取代或具有1、2或3个取代基。

[0108] 本文所用的术语‘芳基’是指碳环基芳基,包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。

[0109] 在一个实施方案中, R^1 代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2$ -卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2$ -卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2$ -卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 R^6 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^6 取代的羟基 C_{1-6} 烷基、被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-P(=O)(OH)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-P(=O)(OC_{1-6}烷基)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0110] 在一个实施方案中, R^1 代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 R^6 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^6 取代的羟基 C_{1-6} 烷基或被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0111] 在一个实施方案中, R^1 代表氢。

[0112] 在一个实施方案中, R^1 代表 C_{1-6} 烷基。 R^1 可代表 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 。在一个实施方案中, R^1 代表 $-CH_3$ 。在另一实施方案中, R^1 代表 $-CD_3$ 。

[0113] 在一个实施方案中, R^1 代表 C_{2-4} 链烯基。 R^1 可代表 $-CH_2-CH=CH_2$ 。

[0114] 在一个实施方案中, R^1 代表羟基 C_{1-6} 烷基。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 或 $CH_2CHOHCH_2OH$ 。

[0115] 在一个实施方案中, R^1 代表卤代 C_{1-6} 烷基。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2F$ 、 $CH_2CH_2CH_2Cl$ 或 CH_2CH_2Br 。

[0116] 在一个实施方案中, R^1 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0117] 在一个实施方案中, R^1 代表被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0118] 在一个实施方案中,当 R^1 代表被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 各自代表氢。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2NH_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。

[0119] 在另一实施方案中,当 R^1 代表被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢,另

一个代表 C_{1-6} 烷基, 例如 $-CH_3$ 。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 。

[0120] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢, 另一个代表 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, 其中 R^{14} 和 R^{15} 各自代表任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$ 。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$ 。

[0121] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表被 $-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢, 另一个代表 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$ 。

[0122] 在一个实施方案中, R^1 代表被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0123] 在一个实施方案中, 当 R^1 代表被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 各自代表 C_{1-6} 烷基, 例如 $-CH_3$ 。 R^1 可代表 $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ 。

[0124] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢, 另一个代表 C_{1-6} 烷基, 例如 $-CH_3$ 。 R^1 可代表 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 或 $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$ 。

[0125] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢, 另一个代表羟基 C_{1-6} 烷基, 例如 $-CH_2CH_2OH$ 。 R^1 可代表 $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ 或 $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ 。

[0126] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢, 另一个代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代, 例如 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。 R^1 可代表 $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ 或 $-C(CH_3)_2C(=O)NH-CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0127] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢, 另一个代表被 R^{13} 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^{13} 可代表含有至少一个氮杂原子的饱和 5 元单环杂环基, 例如吡咯烷。 R^1 可代表 $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$ (吡咯烷-1-基)。

[0128] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表被 $-C(=O)-NR^4R^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^4 和 R^5 之一代表氢, 另一个代表被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$ 。

[0129] 在一个实施方案中, R^1 代表 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基。 R^1 可代表 $-S(=O)_2-CH_3$ 。

[0130] 在一个实施方案中, R^1 代表 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 。 R^{14} 和 R^{15} 可各自代表任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 R^{14} 和 R^{15} 可以都代表 $-CH_3$ 。 R^1 可代表 $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ 。

[0131] 在一个实施方案中, R^1 代表被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$ 。

[0132] 在一个实施方案中, R^1 代表被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基。 R^1 可代表 $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$ 。

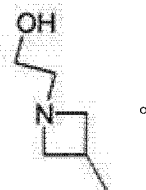
[0133] 在一个实施方案中, R^1 代表 R^6 。 R^6 可代表含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的饱和 4、5 或 6 元单环杂环基, 其可任选被取代。

[0134] 在一个实施方案中, 当 R^1 代表 R^6 时, R^6 代表哌啶基, 例如 4-哌啶基。

[0135] 在一个实施方案中, 当 R^1 代表 R^6 时, R^6 代表四氢吡喃基, 例如 2-四氢吡喃基。

[0136] 在另一实施方案中, 当 R^1 代表 R^6 时, R^6 代表被一个羟基 C_{1-6} 烷基取代的氮杂环丁

烷基。该羟基 C_{1-6} 烷基可以是 $-CH_2CH_2OH$ 。 R^6 可代表



[0137] 在另一实施方案中,当 R^1 代表 R^6 时, R^6 代表被一个 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 基团取代的哌啶基。 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 基团可以是 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 。 R^6 可代表在氮原子上被 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 取代的 4- 哌啶基。

[0138] 在另一实施方案中,当 R^1 代表 R^6 时, R^6 代表被一个 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的哌啶基。 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基可以是 $-S(=O)_2CH_3$ 。 R^6 可代表在氮原子上被 $-S(=O)_2CH_3$ 取代的 4- 哌啶基。

[0139] 在一个实施方案中, R^1 代表被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^6 可代表含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的饱和 4、5 或 6 元单环杂环基,其可任选被取代。 R^6 可代表吡咯烷基、噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢吡喃基。

[0140] R^1 可代表各自被 4- 哌啶基、4- 哌嗪基、1- 吡咯烷基或 4- 四氢吡喃基取代的甲基或乙基。 R^1 可代表被吗啉基取代的丙基,其中吗啉基经由 N 杂原子连接到丙基上。在另一实施方案中,该杂环基可以被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 的一个取代基取代。该取代基可以是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 。

[0141] R^1 可代表各自被下列基团取代的甲基、乙基或丙基:在氮原子上被 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 取代的 4- 哌啶基、在氮原子上被 $-CH_3$ 取代的 4- 哌啶基、在氮原子上被 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 取代的 4- 哌嗪基、在氮原子上被 $-CH_2CH_2OH$ 取代的 4- 哌嗪基、在氮原子上被 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 取代的 4- 哌嗪基、在 1 位被 $-OH$ 取代的 1- 哌啶基或在 1 位被 $-O-CH_3$ 取代的 1- 哌啶基。在另一实施方案中,杂环基可以被两个选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 的取代基取代。该取代基可以是 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 。 R^1 可代表被 4- 哌啶基取代的甲基,所述 4- 哌啶基在氮原子上被 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 和在 4 位被 $-OH$ 取代。

[0142] 在一个实施方案中, R^1 代表被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^6 可代表含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的饱和 4、5 或 6 元单环杂环基,其可任选被取代。 R^6 可代表哌嗪基或吡咯烷基。

[0143] 在一个实施方案中,当 R^1 代表被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^6 代表哌嗪基。 R^1 可代表 $-C(CH_3)_2-C(=O)-$ (哌嗪-4-基)。

[0144] 在另一实施方案中,当 R^1 代表被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^6 代表被一个 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 基团,例如 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 取代的哌嗪基。 R^1 可代表在 1 位的氮原子上被 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 取代的 $-C(CH_3)_2-C(=O)-$ (哌嗪-4-基)。

[0145] 在另一实施方案中,当 R^1 代表被 $-C(=O)-R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^6 代表被一个羟基取代的吡咯烷基。 R^1 可代表在 3 位被 $-OH$ 取代的 $-CH_2-C(=O)-$ (吡咯烷-1-基)。

[0146] 在一个实施方案中, R^1 代表被 R^6 取代的羟基 C_{1-6} 烷基、 R^6 可代表含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的饱和 4、5 或 6 元单环杂环基,其可任选被取代。 R^6 可代表哌啶基,例如 1- 哌啶基。 R^1 可代表 $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 哌啶-1-基。

[0147] 在一个实施方案中, R^1 代表被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^1 可代表 $-CH_2Si(CH_3)_3$ 。

[0148] 在一个实施方案中,各 R^{1a} 代表氢。

[0149] 在一个实施方案中,各 R^2 独立地选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 R^{13} 、被 R^{13} 取代

的 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)-R^{13}$ 、被 NR^7R^8 取代的 C_{1-4} 烷基、被 NR^7R^8 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^7R^8$ 或 $-C(=O)-NR^7R^8$ 。

[0150] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表卤素,例如氟、氯或溴。

[0151] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表氰基。

[0152] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_3$ 。

[0153] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 C_{2-4} 链烯基,例如 $-CH=CH_2$ 。

[0154] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 C_{1-4} 烷氧基,例如 CH_3O- 、 $(CH_3)_2CHO-$ 、 CH_3CH_2O- 、 CD_3O- 。

[0155] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表羟基 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_2OH$ 。

[0156] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表羟基 C_{1-4} 烷氧基,例如 $-OCH_2CH_2OH$ 。

[0157] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表卤代 C_{1-4} 烷氧基,例如 $-OCH_2CH_2F$ 或 $-O-CHF_2$ 。

[0158] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0159] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 R^{13} 。 R^{13} 可代表含有两个氧杂原子的饱和 5 元单环杂环基,例如二氧戊环基,特别是 2- 二氧戊环基。

[0160] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷氧基。 R^{13} 可代表 C_{3-8} 环烷基,例如环丙基。一个或多个 R^2 可代表 $-OCH_2C_3H_5$ 。

[0161] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 $-C(=O)-R^{13}$ 。 R^{13} 可代表含有一个氮杂原子的饱和 5 元单环杂环基,例如吡咯烷基。 R^2 可代表 $-C(=O)-(1-吡咯烷基)$ 。

[0162] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表被 $-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷基。在一个实施方案中, R^7 和 R^8 各自代表氢。一个或多个 R^2 可代表 $-CH_2NH_2$ 。在另一实施方案中, R^7 和 R^8 可各自独立地代表 C_{1-6} 烷基,例如 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_3$ 。一个或多个 R^2 可代表 $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ 。

[0163] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表被 $-NR^7R^8$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基。在一个实施方案中, R^7 和 R^8 之一代表氢,另一个代表 C_{1-6} 烷基,例如 $-CH_3$ 。一个或多个 R^2 可代表 $-OCH_2CH_2NHCH_3$ 。在一个实施方案中, R^7 和 R^8 各自代表氢。一个或多个 R^2 可代表 $-OCH_2CH_2NH_2$ 。

[0164] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 $-NR^7R^8$ 。在一个实施方案中, R^7 和 R^8 之一代表氢,另一个代表 C_{1-6} 烷基,例如 $-CH_3$ 。

[0165] 在一个实施方案中,一个或多个 R^2 代表 $-C(=O)-NR^7R^8$ 。在一个实施方案中, R^7 和 R^8 之一代表氢,另一个代表 C_{1-6} 烷基,例如 $-CH_3$ 。

[0166] 在一个实施方案中, n 是 0、1 或 2。

[0167] 在一个实施方案中, n 等于 0。

[0168] 在一个实施方案中, n 等于 1。 R^2 可以在 3 位。 R^2 可代表

[0169] (i) 卤代 C_{1-4} 烷氧基,例如 $-O-CHF_2$;

[0170] (ii) C_{1-4} 烷氧基,例如 CH_3O- 或 $(CH_3)_2CHO-$;

[0171] (iii) 氰基;或

[0172] (iv) $-NR^7R^8$, 例如 $-NHCH_3$ 。

[0173] 在一个实施方案中, n 等于 2。一个 R^2 可以在 3 位,另一个可以在 5 位:

- [0174] (i) 各 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如各 R^2 可以是 CH_3O- , 或 3 位的 R^2 可以是 $(CH_3)_2CHO-$ 且 5 位的 R^2 可以是 CH_3O- , 或 3 位的 R^2 可以是 CH_3O- 且 5 位的 R^2 可以是 CD_3O- ;
- [0175] (ii) 3 位的 R^2 可代表卤素, 例如氟、氯或溴, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- 、 CD_3O- 或 CH_3CH_2O- ;
- [0176] (iii) 3 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0177] (iv) 3 位的 R^2 可代表氰基, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0178] (v) 3 位的 R^2 可代表被 NR^7R^8 取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_2NH_2$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 或 $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0179] (vi) 3 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- , 且 5 位的 R^2 可代表 $-C(=O)-NR^7R^8$, 例如 $-C(=O)NHCH_3$ 或 $-C(=O)NH_2$;
- [0180] (vii) 3 位的 R^2 可代表羟基 C_{1-4} 烷氧基, 例如 $-OCH_2CH_2OH$, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0181] (viii) 3 位的 R^2 可代表 $-C(=O)-R^{13}$, 例如 $-C(=O)-(\text{吡咯烷-1-基})$, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0182] (ix) 3 位的 R^2 可代表被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷氧基, 例如 $-OCH_2C_3H_5$, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0183] (x) 3 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- , 且 5 位的 R^2 可代表被 NR^7R^8 取代的 C_{1-4} 烷氧基, 例如 $-OCH_2CH_2NHCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2NH_2$;
- [0184] (xi) 3 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- , 且 5 位的 R^2 可代表 C_{2-4} 链烯基, 例如 $-CH=CH_2$;
- [0185] (xii) 3 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- , 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_2CH_2OCH_3$;
- [0186] (xiii) 3 位的 R^2 可代表 R^{13} , 例如 2- 二氧戊环基, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0187] (xiv) 3 位的 R^2 可代表羟基 C_{1-4} 烷氧基, 例如 $-OCH_2CH_2OH$, 且 5 位的 R^2 可代表卤素, 例如氟;
- [0188] (xv) 3 位的 R^2 可代表卤代 C_{1-4} 烷氧基, 例如 $-OCH_2CH_2F$, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- ;
- [0189] (xvi) 3 位的 R^2 可代表卤素, 例如氟, 且 5 位的 R^2 可代表 $-C(=O)-NR^7R^8$, 例如 $-C(=O)NHCH_3$;
- [0190] (xvii) 3 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- , 且 5 位的 R^2 可代表卤素, 例如氟; 或
- [0191] (xviii) 3 位的 R^2 可代表羟基 C_{1-6} 烷基, 例如 $-CH_2OH$, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- 。
- [0192] 在一个实施方案中, n 等于 2。一个 R^2 可以在 3 位, 另一个可以在 5 位。各 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如各 R^2 可以是 CH_3O- 、 $(CH_3)_2CHO-$ 、 CH_3CH_2O- 、 CD_3O- 。在一个实施方案中, 两个 R^2 都是例如 CH_3O- 或 CD_3O- 。在一个实施方案中, 两个 R^2 都是 CH_3O- 。
- [0193] 在一个实施方案中, n 等于 2。一个 R^2 可以在 4 位, 另一个可以在 5 位。各 R^2 可代

表 C_{1-4} 烷氧基, 例如各 R^2 可以是 CH_3O- 。

[0194] 在一个实施方案中, n 等于 2。一个 R^2 可以在 5 位, 另一个可以在 6 位。各 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如各 R^2 可以是 CH_3O- 。

[0195] 在一个实施方案中, n 等于 2。一个 R^2 可以在 2 位, 另一个可以在 5 位:

[0196] (i) 各 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如各 R^2 可以是 CH_3O- ; 或

[0197] (ii) 2 位的 R^2 可以是卤素, 例如氯, 且 5 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如 CH_3O- 。

[0198] 在一个实施方案中, n 等于 3。一个 R^2 可以在 2 位, 一个可以在 3 位且一个可以在 5 位:

[0199] (i) 2 位的 R^2 可代表卤素, 例如氯, 3 位和 5 位的 R^2 可各自代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如这些 R^2 各自可以是 CH_3O- ; 或

[0200] (ii) 2 位的 R^2 可代表 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$, 3 位和 5 位的 R^2 可各自代表 C_{1-4} 烷氧基, 例如这些 R^2 各自可以是 CH_3O- 。

[0201] R^{3a} 可代表 $-NR^{10}R^{11}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或两个卤素和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羧基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ 、被 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-R^9$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^9 取代的 C_{2-6} 炔基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 R^{13} 或被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-C(=O)-$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0202] 在一个实施方案中, R^{3a} 是 $-NR^{10}R^{11}$ 、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0203] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-NR^{10}R^{11}$ 。在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^{14} 和 R^{15} 之一可代表氢, 另一个可代表 C_{1-4} 烷基。 R^{3a} 可代表 $-NHCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ 。

[0204] 在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

[0205] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表羟基。

[0206] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 C_{1-6} 烷基。 R^{3a} 可代表 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 。

[0207] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表羟基 C_{1-6} 烷基。 R^{3a} 可代表 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CHOHCH_3$ 、 $-CH_2CHOHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CHOHCH_2OH$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 。在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0208] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表卤代 C_{1-6} 烷基。 R^{3a} 可代表 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ 。

[0209] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表羟基卤代 C_{1-6} 烷基, 例如 R^{3a} 可代表 $-CH_2CHOHCF_3$ 。

[0210] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基, 例如 R^{3a} 可代表 $CH_3-C(=O)-CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$ 。在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $CH_3-C(=O)-CH_2-$ 。

[0211] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代。 R^{3a} 可代表 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$ 。

[0212] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0213] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表任选取代的 C_{3-8} 环烷基, 例如环丙基或环戊基。 R^{3a} 可代表 $-CH_2-C_3H_5$ 或 $-CH_2C_5H_9$ 。

[0214] 在一个实施方案中, 当 C_{3-8} 环烷基是环丙基时, 其被一个羟基 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_2OH$ 取代。

[0215] 在另一实施方案中, 当 C_{3-8} 环烷基是环丙基时, 其被一个 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$, 例如 $CH_3CH_2-O-C(=O)-$ 取代。

[0216] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有氮和氧杂原子的任选取代的芳族 5 元单环杂环基, 例如异噁唑基。在一个实施方案中, 该杂环基被一个或两个 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$ 基团取代。 R^{3a} 可代表被在 3 位被 $-CH_3$ 取代的 5- 异噁唑基取代的甲基或被在 5 位被 $-CH_3$ 取代的 3- 异噁唑基取代的甲基。

[0217] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有氮和氧杂原子的任选取代的饱和 6 元单环杂环基, 例如吗啉基。 R^{3a} 可代表被 4- 吗啉基取代的乙基或丙基。

[0218] 在一个实施方案中, 该杂环基被一个或两个 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$ 基团取代。 R^{3a} 可代表被在 2 和 6 位被 $-CH_3$ 取代的 4- 吗啉基取代的乙基或丙基。

[0219] 在另一实施方案中, 该杂环基被苯基 C_{1-6} 烷基取代, 其中苯基任选被 R^{16} , 例如 $-CH_2-C_6H_5$ 取代。 R^{3a} 可代表被在 4 位被 $-CH_2-C_6H_5$ 取代的 2- 吗啉基取代的甲基。

[0220] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个或两个氧杂原子的饱和或芳族 3、4、5 或 6 元单环杂环基, 例如环氧乙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢吡喃基或呋喃基。 R^{3a} 可以是被 2- 四氢呋喃基、2- 二氧戊环、环氧乙烷、2- 呋喃基或 4- 四氢吡喃基取代的甲基。

[0221] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个或两个氧杂原子的饱和或芳族 3、4、5 或 6 元单环杂环基, 例如环氧乙烷基(环氧乙烷, 环氧化物)。该

杂环基可以被 C_{1-4} 烷基取代。 R^{3a} 可以是 。

[0222] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氧杂原子的任选取代的 4 元杂环基, 例如氧杂环丁烷基, 且该杂环基可以被一个 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$ 取代。 R^{3a} 可以是被在 3 位被 $-CH_3$ 取代的 3- 氧杂环丁烷基取代的甲基。

[0223] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个或两个氮杂原子的任选取代的芳族 6 元单环杂环, 例如吡啶基或吡嗪基。 R^{3a} 可代表被 3- 吡啶基或 2- 吡嗪基取代的甲基。

[0224] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮杂原子的任选取代的芳族 6 元单环杂环基, 例如吡啶基, 其被一个卤素, 例如氯或溴取代。 R^{3a} 可代表被在 6 位被氯取代的 3- 吡啶基或在 6 位被溴取代的 2- 吡啶基取代的甲基。

[0225] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有两个氮杂原子

的任选取代的饱和 6 元单环杂环基,例如被 R^{13} 取代的哌嗪基,例如所述 R^{13} 代表被一个 C_{1-4} 烷基 $-C(=O)-$, 例如 $-C(=O)-CH_3$ 取代的哌啶基。 R^{3a} 可代表被 1-哌嗪基取代的乙基,所述 1-哌嗪基在 4 位被 4-哌啶基取代,所述 4-哌啶基在 1 位被 $-C(=O)-CH_3$ 取代。

[0226] 在一个实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表可任选被取代的含有一个氮杂原子的部分饱和的 6 元单环杂环基。 R^{3a} 可代表被 1,2,3,6-四氢吡啶取代的乙基或丙基。

[0227] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮杂原子的任选取代的饱和 4 元单环杂环基,例如氮杂环丁烷基。该杂环基可以例如被一个或两个卤素,例如氟取代。 R^{3a} 可代表被在 3 位被两个氟取代的 1-氮杂环丁烷基取代的丙基。该杂环基也可以被一个羟基取代。 R^{3a} 可代表被在 3 位被一个 $-OH$ 取代的 1-氮杂环丁烷基取代的丙基。

[0228] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮杂原子的饱和 5 元单环杂环基,例如吡咯烷基。 R^{3a} 可代表被 1-吡咯烷基或 2-吡咯烷基取代的乙基或丙基。该杂环基可以被取代。例如该杂环基被下列基团取代:

[0229] a) 一个或两个卤素,例如氟。 R^{3a} 可代表被在 3 位被一个或两个氟取代的 1-吡咯烷基取代的丙基;

[0230] b) 一个卤代 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_2Cl$ 。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $-CH_2Cl$ 取代的 1-吡咯烷基取代的丙基;

[0231] c) 一个羟基。 R^{3a} 可代表被在 3 位被 $-OH$ 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基或丙基;

[0232] d) 一个 $=O$ 基团。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $=O$ 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基或丙基;

[0233] e) 一个 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基,且该 C_{1-4} 烷基可以是 $-CH_3$ 。 R^{3a} 可代表被在 3 位被 $-S(=O)_2-CH_3$ 取代的 1-吡咯烷基取代的丙基;

[0234] f) 一个 $-NR^{14}R^{15}$ 基团。在一个实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自代表氢。 R^3 可代表被在 3 位被 $-NH_2$ 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基或丙基。在另一实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_3$ 。 R^3 可代表被在 3 位被 $-N(CH_3)_2$ 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基。在另一实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 之一是氢,另一个是任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_3$ 。 R^3 可代表被在 3 位被 $-NHCH_3$ 取代的 1-吡咯烷基取代的丙基;

[0235] g) 一个或两个 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $-CH_3$ 取代的 1-吡咯烷基、在 2 和 5 位被 $-CH_3$ 取代的 1-吡咯烷基或在 2 位被两个 $-CH_3$ 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基或丙基;

[0236] h) 一个羧基。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $-C(=O)OH$ 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基;

[0237] i) 一个羟基 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $-CH_2OH$ 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基或丙基;

[0238] j) R^{13} 。在一个实施方案中, R^{13} 代表含有一个氮杂原子的饱和 6 元单环杂环基。在另一实施方案中, R^{13} 代表含有一个氮和一个氧杂原子的饱和 6 元单环杂环基。在另一实施方案中, R^{13} 代表含有一个氮和一个氧杂原子的饱和 6 元单环杂环基,且该杂环基被取代,例如被两个 C_{1-6} 烷基,例如两个 $-CH_3$ 基团取代。 R^{3a} 可代表被在 3 位被 1-哌啶基取代的 1-吡咯烷基取代的丙基、或被在 3 位被 4-吗啉基(其在 2 和 6 位被 $-CH_3$ 取代)取代的 1-吡咯烷

基取代的丙基；

[0239] k) 一个氰基。R^{3a}可代表被在 3 位被 -CN 取代的 1-吡咯烷基取代的乙基或丙基；

[0240] l) 一个氰基 C₁₋₄烷基，例如 -CH₂CN。R³可代表被在 2 位被 -CH₂CN 取代的 1-吡咯烷基取代的丙基；

[0241] m) 被 -NH-S(=O)₂- 卤代 C₁₋₄烷基，例如 -CH₂NH-S(=O)₂-CF₃取代的一个 C₁₋₄烷基。R^{3a}可代表被在 2 位被 -CH₂NH-S(=O)₂-CF₃取代的 1-吡咯烷基取代的丙基；或

[0242] n) 一个 C₁₋₆烷基 -O-C(=O)-，例如 (CH₃)₃C-O-C(=O)- 或 CH₃-O-C(=O)-。R^{3a}可代表被在 1 位被 (CH₃)₃C-O-C(=O)- 取代的 2-吡咯烷基取代或被在 2 位被 CH₃-O-C(=O)- 取代的 1-吡咯烷基取代的甲基或乙基。

[0243] 在另一实施方案中，当 R^{3a}代表被 R⁹取代的乙基时，R⁹代表含有一个氮杂原子的饱和 5 元单环杂环基，例如 1-吡咯烷基，且该吡咯烷基在 2 位被一个 =O 基团取代。

[0244] 在另一实施方案中，当 R^{3a}代表被 R⁹取代的 C₁₋₆烷基时，R⁹代表含有一个氮杂原子的饱和 6 元单环杂环基，例如哌啶基。R^{3a}可代表被 4-哌啶基或 1-哌啶基取代的甲基、乙基或丙基。该杂环基可以被取代。例如该杂环基被下列基团取代：

[0245] a) 一个或两个卤素，例如氟。R^{3a}可代表被在 4 位被两个氟取代的 1-哌啶基取代的乙基；

[0246] b) 一个羟基。R^{3a}可代表被在 4 位被一个 -OH 取代的 1-哌啶基或在 4 位被一个 -OH 取代的 4-哌啶基取代的甲基或乙基；

[0247] c) 一个 -NR¹⁴R¹⁵基团。在一个实施方案中，R¹⁴和 R¹⁵各自代表氢。R^{3a}可代表被在 3 位或 4 位被 -NH₂取代的 1-哌啶基取代的乙基。在另一实施方案中，R¹⁴和 R¹⁵各自独立地代表任选被羟基取代的 C₁₋₄烷基，例如 -CH₃。R^{3a}可代表被在 4 位被 -N(CH₃)₂取代的 1-哌啶基取代的乙基；

[0248] d) 一个或两个 C₁₋₄烷基，例如 -CH₃或 -CH(CH₃)₂。R^{3a}可代表被在 2 位被 -CH₃取代的 1-哌啶基、在 2 和 6 位被 -CH₃取代的 1-哌啶基、在 1 位被 -CH(CH₃)₂取代的 4-哌啶基、在 1 位被 -CH₃取代的 4-哌啶基、在 3 和 5 位被 -CH₃取代的 1-哌啶基取代的甲基、乙基或丙基；

[0249] e) 一个羟基 C₁₋₄烷基，例如 -CH₂OH、-C(CH₃)₂OH 或 -CH₂CH₂OH。R^{3a}可代表被在 4 位被 -C(CH₃)₂OH 取代的 1-哌啶基、在 4 位被 -CH₂CH₂OH 取代的 1-哌啶基、在 4 位被 -CH₂OH 取代的 1-哌啶基取代的乙基；

[0250] f) 一个氰基。R^{3a}可代表被在 3 位被 -CN 取代的 1-哌啶基取代的乙基或丙基；

[0251] g) 一个 C₁₋₆烷基 -O-C(=O)-，例如 CH₃CH₂-O-C(=O)-、(CH₃)₃C-O-C(=O)- 或 CH₃-O-C(=O)-。R^{3a}可代表被在 4 位被 CH₃CH₂-O-C(=O)- 取代的 1-哌啶基、在 1 位被 (CH₃)₃C-O-C(=O)- 取代的 4-哌啶基取代的甲基或乙基；

[0252] h) 一个 C₁₋₆烷基 -O-C(=O)-，例如 (CH₃)₃C-O-C(=O)- 和一个羟基。R^{3a}可代表被在 4 位被 -OH 和在 1 位被 (CH₃)₃C-O-C(=O)- 取代的 4-哌啶基取代的甲基；

[0253] i) 一个 C₁₋₆烷基 -O-C(=O)-，例如 (CH₃)₃C-O-C(=O)-，和一个 C₁₋₄烷氧基，例如 -OCH₃。R^{3a}可代表被在 4 位被 -OCH₃和在 1 位被 (CH₃)₃C-O-C(=O)- 取代的 4-哌啶基取代的甲基；

[0254] j) 一个 C₁₋₄烷氧基，例如 -OCH₃。R^{3a}可代表被在 4 位被 -OCH₃取代的 1-哌啶基或

在 4 位被 $-\text{OCH}_3$ 取代的 4- 哌啶基取代的甲基或乙基；

[0255] k) 一个卤代 C_{1-4} 烷基, 例如 $-\text{CF}_3$ 。 R^{3a} 可代表被在 4 位被 $-\text{CF}_3$ 取代的 1- 哌啶基取代的丙基；或

[0256] l) 一个 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 其中 R^{14} 和 R^{15} 都代表氢。 R^{3a} 可代表被在 3 位被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 取代的 1- 哌啶基取代的乙基。

[0257] 在另一实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的苯环的双环杂环基。在一个实施方案中, 该双环杂环基含有与含有 1 个环杂原子的 5 元环稠合的苯环。在一个实施方案中, 该环杂原子是氮杂原子。在一个实施方案中, 该双环杂环基在含有一个环杂原子的 5 元环上被两个 $=\text{O}$ 基团取代。 R^{3a} 可代表被异吲哚基 -1, 3-, 二酮 (例如异吲哚 -2- 基 -1, 3- 二酮, 也称作邻苯二甲酰亚胺基) 取代的乙基、丙基或丁基。

[0258] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如乙基或丙基) 时, R^9 代表含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的任选取代的单环杂环基。在一个实施方案中, R^9 代表被连接到相同原子上并一起形成含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4 至 7- 元饱和单环杂环基的两个取代基取代的 4、5 或 6 元单环饱和杂环；例如 R^{3a} 可代表被 2- 氧杂 -6- 氮杂 - 螺 [3. 3] 庚烷取代的乙基或 R^{3a} 可代表被在 4 位被 1, 4- 二氧戊环取代的 1- 哌啶基取代的乙基, 以例如形成 1, 4- 二氧杂 -8- 氮杂 - 螺 [4. 5] 癸烷。

[0259] 在另一实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个硫杂原子的任选取代的芳族 5 元单环杂环基, 例如噻吩基。 R^{3a} 可代表被 2- 噻吩基取代的甲基。在一个实施方案中, 该含有一个硫杂原子的芳族 5 元单环杂环基被一个氯取代。 R^{3a} 可代表被在 5 位被氯取代的 2- 噻吩基取代的甲基。

[0260] 在另一实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个硫和一个氮杂原子的任选取代的芳族 5 元单环杂环基, 例如噻唑基。该 5 元杂环基可以被例如一个 C_{1-4} 烷基, 例如 $-\text{CH}_3$ 取代。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $-\text{CH}_3$ 取代的 4- 噻唑基取代的甲基。

[0261] 在另一实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有两个氮杂原子的饱和 6 元单环杂环基, 例如哌嗪基。 R^{3a} 可代表被 1- 哌嗪基取代的乙基或丙基。该杂环基可以被取代。例如该杂环基被下列基团取代：

[0262] a) 一个 C_{1-4} 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$, 例如 $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ 。 R^{3a} 可代表被在 4 位被 $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ 取代的 1- 哌嗪基取代的乙基；

[0263] b) 一个羟基 C_{1-4} 烷基, 例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。 R^{3a} 可代表被在 4 位被 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 取代的 1- 哌嗪基取代的乙基；

[0264] c) 一个或两个 C_{1-4} 烷基, 例如 $-\text{CH}_3$ 。 R^{3a} 可代表被在 3 和 5 位被 $-\text{CH}_3$ 取代的 1- 哌嗪基或在 4 位被 $-\text{CH}_3$ 取代的 1- 哌嗪基取代的乙基或丙基；

[0265] d) 一个 $=\text{O}$ 。 R^{3a} 可代表被在 3 位被 $=\text{O}$ 取代的 1- 哌嗪基取代的乙基；或

[0266] e) 一个 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$ 。 R^{13} 可以是 C_{3-8} 环烷基, 例如环丙基。 R^{3a} 可代表被在 4 位被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_5$ 取代的 1- 哌嗪基取代的乙基。

[0267] 在另一实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有四个氮杂原子的芳族 5 元单环杂环基, 例如四唑基。 R^3 可代表被 5- 四唑基取代的乙基。

[0268] 在另一实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氧和两个

氮杂原子的芳族 5 元单环杂环基,例如 1, 3, 4- 噁二唑基。该杂环基可以被取代。例如该杂环基可以被一个 $-NR^{14}R^{15}$ 基团取代,其中 R^{14} 和 R^{15} 各自是氢。或者, R^{14} 和 R^{15} 之一可以是氢,另一个可代表任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_2CH_2OH$ 。 R^{3a} 可代表被在 5 位被 $-NH_2$ 取代的 2-(1, 3, 4- 噁二唑基) 或在 5 位被 $-NH-CH_2CH_2OH$ 取代的 2-(1, 3, 4- 噁二唑基) 取代的甲基。

[0269] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有两个氮杂原子的任选取代的芳族 5 元单环杂环基,例如吡唑基或咪唑基。 R^{3a} 可代表被 1- 吡唑基或 2- 咪唑基取代的甲基、乙基或丙基。该杂环基可以被取代。例如该杂环基可以被一个或两个 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 取代。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $-CH_3$ 取代的 1- 咪唑基、在 1 和 5 位被 $-CH_3$ 取代的 3- 吡唑基、在 2 和 5 位被 $-CH_3$ 取代的 1- 咪唑基、在 2 和 4 位被 $-CH_3$ 取代的 1- 咪唑基、在 1 位被 $-CH_3$ 取代的 2- 咪唑基或在 1 位被 $-CH_2CH_3$ 取代的 2- 咪唑基取代的甲基、乙基或丙基。

[0270] 在一个实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有两个氮杂原子的任选取代的芳族 5 元单环杂环基,例如咪唑基。该杂环基可以被取代。例如该杂环基被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代。 R^{14} 和 R^{15} 可各自代表任选被选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基或单- 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_3$ 。 R^{3a} 可代表被在 1 位被 $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ 取代的 2- 咪唑基取代的甲基。

[0271] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有三个氮杂原子的任选取代的芳族 5 元单环杂环基,例如三唑基。 R^3 可代表被 4-(1, 2, 3- 三唑基) 取代的甲基。该杂环基可以被取代。例如,该杂环基被下列基团取代

[0272] a) 一个羟基 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_2CH_2OH$ 。 R^{3a} 可代表被在 1 位被 $-CH_2CH_2OH$ 取代的 4-(1, 2, 3- 三唑基) 或在 2 位被 $-CH_2OH$ 取代的 4-(1, 2, 3- 三唑基) 取代的甲基;

[0273] b) 一个被 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 基团取代的 C_{1-4} 烷基,例如 $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ 。 R^{3a} 可代表被在 1 位被 $-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ 取代的 4-(1, 2, 3- 三唑基) 取代的甲基。

[0274] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮和一个氧杂原子的饱和 5 元单环杂环基,例如噁唑烷基。该杂环基可以被取代,例如被一个 $=O$ 取代。 R^{3a} 可代表被在 2 位被 $=O$ 取代的 3- 噁唑烷基取代的乙基或丙基。

[0275] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮和一个硫杂原子的饱和 6 元单环杂环基,例如硫代吗啉基。该杂环基可以被取代,例如在硫杂原子上被两个 $=O$ 基团取代。 R^{3a} 可代表被在 1 位被两个 $=O$ 基团取代的 4- 硫代吗啉基取代的丙基。

[0276] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有两个氮杂原子的饱和 7 元单环杂环基,例如高哌嗪基。 R^{3a} 可代表被 1- 高哌嗪基取代的乙基。

[0277] 在另一实施方案中,当 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表苯基或萘基,特别是苯基。 R^{3a} 可代表 $-CH_2-C_6H_5$ 。当 R^9 代表苯基或萘基,特别是苯基时,该苯基或萘基可以例如被一个氯取代。 R^{3a} 可代表被在 2, 3 或 4 位被氯取代的苯基取代的甲基。

[0278] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表氰基 C_{1-6} 烷基,例如 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 。在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CH_2CN$ 。

[0279] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被羟基、卤基或 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在另一实施

方案中, R^{3a} 代表被羟基或 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在再一实施方案中, R^{3a} 代表被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0280] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^{10} 和 R^{11} 具有下列含义:

[0281] a) R^{10} 和 R^{11} 各自代表氢。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

[0282] b) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CD}_2-\text{CD}_2-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$;

[0283] c) R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$;

[0284] d) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表卤代 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$;

[0285] e) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 例如 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$;

[0286] f) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 例如 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

[0287] g) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 其中 R^{14} 和 R^{15} 各自代表任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 $-\text{CH}_3$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

[0288] h) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表羟基 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

[0289] i) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 $-\text{C}(=\text{O})$ -羟基卤代 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$;

[0290] j) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 。 R^6 可代表 C_{3-8} 环烷基, 例如环丙基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_5$ 。或者, R^6 可代表含有一个氮杂原子的饱和 6 元单环杂环基, 例如哌啶基。该杂环基可以被取代, 例如被一个 C_{1-6} 烷基、例如 $-\text{CH}_3$ 取代以形成 N-甲基哌啶基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{哌啶-3-基})$, 其中该哌啶基在 1 位被 $-\text{CH}_3$ 取代;

[0291] k) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表氰基 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;

[0292] l) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 R^6 。 R^6 可代表 C_{3-8} 环烷基, 例如环丙基或环戊基, 或 R^6 可代表含有一个氮杂原子的饱和 6 元单环杂环基, 例如哌啶基。该杂环基可以被取代, 例如被四个 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_3$ 取代以形成例如 2, 2, 6, 6-四甲基-哌啶基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_5\text{H}_9$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(2, 2, 6, 6\text{-四甲基-哌啶-4-基})$ 。或者, 该杂环基可以被一个 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 例如 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(\text{哌啶-4-基})$, 其中该哌啶基在 1 位被 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 取代;

[0293] m) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^6 可代表 C_{3-8} 环烷基,

例如环丙基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ 。或者, R^6 可代表含有一个氧杂原子的饱和 5 元单环杂环基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(\text{四氢呋喃}-2\text{-基})$;

[0294] n) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表 $-\text{C}(=\text{O})-$ 卤代 C_{1-6} 烷基,例如 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$;

[0295] o) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表被 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

[0296] p) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^6 可代表苯基。在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一代表 $-\text{CH}_3$,另一个代表 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$;

[0297] 或

[0298] q) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表被 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^{14} 和 R^{15} 之一可代表氢,另一个可代表 C_{1-4} 烷基,例如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0299] 在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、被 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

[0300] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0301] 在一个实施方案中, R^{10} 代表氢或 C_{1-6} 烷基,例如氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中, R^{10} 是氢。

[0302] 在一个实施方案中, R^{11} 代表氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、羟基 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 、氰基 C_{1-6} 烷基、 R^6 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、被 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0303] 在一个实施方案中, R^{11} 代表氢、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、环丙基、环戊基、2,2,6,6-四甲基-哌啶基、 $-\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-$ 四氢呋喃基、 $-\text{C}(=\text{O})-(1\text{-甲基-哌啶-3-基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0304] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}(\text{H}_2\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_5\text{H}_9$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHCO}-$ (哌啶-3-基)(其中哌啶-3-基在 1 位被 $-\text{CH}_3$ 取代)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ (四氢呋喃-2-yl)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(2,2,6,6\text{-四甲基-哌啶-4-基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0305] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被羟基和 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中,当 R^{3a} 代表被羟基和 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^{10} 和 R^{11} 各自代表氢。 R^{3a} 可代

表 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NH}_2$ 。

[0306] 在一个实施方案中,当 R^{3a} 代表被羟基和 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表 C_{1-6} 烷基,例如 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0307] 在一个实施方案中,当 R^{3a} 代表被羟基和 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表卤代 C_{1-6} 烷基,例如 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 。

[0308] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被一个或两个卤素原子和 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自代表氢。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{NH}_2$ 。

[0309] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基。 R^3 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0310] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$ 取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。 R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0311] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0312] 在一个实施方案中,当 R^{3a} 代表被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^{10} 和 R^{11} 具有下列含义:

[0313] a) R^{10} 和 R^{11} 各自代表氢。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$;

[0314] b) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表 C_{1-6} 烷基,例如 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$;

[0315] c) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0316] d) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^6 可以是含有一个氮杂原子的饱和 5 元单环杂环,例如吡咯烷基。或者, R^6 可以是含有两个氮杂原子的芳族 5 元单环杂环,例如咪唑基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (吡咯烷-1-基)或 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (咪唑-2-基);

[0317] e) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表羟基 C_{1-6} 烷基,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;或

[0318] f) R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表被 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基,其中 R^{14} 和 R^{15} 都是氢。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0319] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0320] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被羧基取代的 C_{1-6} 烷基。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0321] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢,另一个代表 C_{1-6} 烷基,例如 $-\text{CH}_3$ 。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_3$ 。

[0322] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 $-\text{NR}^{12}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, R^{12} 代表氢。 R^{3a} 可代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0323] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, R^{12} 代表氢且 R^{14} 和 R^{15} 各自代表 $-CH_3$ 。 R^{3a} 可代表 $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ 。

[0324] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0325] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮杂原子的饱和 5 元单环杂环基, 例如吡咯烷基。 R^{3a} 可代表被 $-OH$ 和 1-吡咯烷基取代的丙基。该杂环基可以被取代。例如该杂环基被下列基团取代

[0326] a) 两个卤素, 例如两个氟。 R^{3a} 可代表被 $-OH$ 和 1-吡咯烷基取代的丙基, 其中该 1-吡咯烷基在 3 位被两个氟取代; 或

[0327] b) 氰基。 R^{3a} 可代表被 $-OH$ 和 1-吡咯烷基取代的丙基, 其中该 1-吡咯烷基在 3 位被氰基取代。

[0328] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮和一个氧杂原子的饱和 6 元单环杂环, 例如吗啉基。 R^{3a} 可代表被 $-OH$ 和 4-吗啉基取代的丙基。

[0329] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮杂原子的饱和 6 元单环杂环, 例如哌啶基。 R^{3a} 可代表被 $-OH$ 和 1-哌啶基取代的丙基。

[0330] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表被羟基和 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基时, R^9 代表含有一个氮杂原子的任选取代的双环杂环基, 所述双环杂环基可以例如被两个 $=O$ 基团取代。 R^{3a} 可代表被羟基和异吲哚-1, 3-二酮取代的丙基。

[0331] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(R^{12})=N-O-R^{12}$ 。 R^{12} 可独立地选自氢和任选被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 或 CH_2OCH_3 。 R^{3a} 可代表 $-CH_2C(CH_3)=N-O-H$ 、 $-CH_2C(CH_2OCH_3)=N-O-H$ 或 $-CH_2C(CH(CH_3)_2)=N-O-H$ 。

[0332] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 $-C(=O)-R^9$ 取代的 C_{1-6} 烷基。 R^9 可代表含有一个氮杂原子的饱和 5 元单环杂环, 例如吡咯烷基。 R^{3a} 可代表 $-CH_2-C(=O)-R^9$ 且 R^9 是 1-吡咯烷基。

[0333] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{2-6} 炔基。 R^9 可代表含有两个氮杂原子的芳族 5 元单环杂环, 例如咪唑基。该杂环基可以被取代, 例如被一个 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CH_3$ 取代。 R^{3a} 可代表 $-CH_2-C \equiv C-(2\text{-咪唑基})$ (其中该 2-咪唑基在 1 位被 $-CH_3$ 取代), 或 $-CH_2-C \equiv C-(5\text{-咪唑基})$ (其中该 5-咪唑基在 1 位被 $-CH_3$ 取代)。

[0334] 在一个实施方案中, R^9 是含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的单环杂环基, 所述单环杂环基任选被 1 个选自 $=O$ 或 C_{1-4} 烷基的取代基取代。

[0335] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代。 R^{3a} 可代表 $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$ 。

[0336] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 C_{2-6} 链烯基。 R^{3a} 可代表 $-CH_2-CH=CH_2$ 。

[0337] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 C_{2-6} 炔基。 R^{3a} 可代表 $-CH_2-C \equiv C-H$ 。

[0338] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表 R^{13} 。

[0339] 在一个实施方案中, 当 R^{3a} 代表 R^{13} 时, R^{13} 代表含有一个氧杂原子的饱和 4 元单环杂环。 R^{3a} 可代表 3-氧杂环丁烷基。

[0340] 在另一实施方案中, 当 R^{3a} 代表 R^{13} 时, R^{13} 代表任选取代的 C_{3-8} 环烷基。例如该 C_{3-8}

环烷基可以被一个 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 取代, 其中 R^{14} 和 R^{15} 之一代表氢, 另一个代表任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 R^{3a} 可代表在 4 位被 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 取代的环己烷基。

[0341] 在一个实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基。

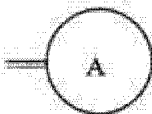
[0342] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 R^9 是被 R^{13} 取代的饱和杂环基, 其中 R^{13} 是任选被取代, 例如被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的饱和杂环基。在一个实施方案中, R^9 是被 R^{13} 取代的哌嗪基, 其中 R^{13} 是被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的哌啶基。

[0343] 在一个实施方案中, R^{3b} 代表氢。

[0344] 在一个实施方案中, R^{3b} 代表羟基。

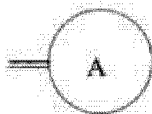
[0345] 在一个实施方案中, R^{3a} 代表羟基且 R^{3b} 代表氢。

[0346] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=\text{O}$, 形成 $=\text{NR}^{10}$, 与它们连接的碳原子一起形

成环丙基, 形成被 R^{3c} 取代的 $=\text{CH}-\text{C}_{0-4}$ 烷基, 或形成 , 其中环 A 是含有一个选自

N、O 或 S 的杂原子的单环 5 至 7 元饱和杂环, 所述杂原子不位于双键的 α 位, 其中环 A 任选被氰基、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2\text{N}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、(卤代 C_{1-4} 烷基) $\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 取代。

[0347] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=\text{O}$, 与它们连接的碳原子一起形成环丙基,

形成被 R^{3c} 取代的 $=\text{CH}-\text{C}_{0-4}$ 烷基, 或形成 , 其中环 A 是含有一个选自 N、O 或 S 的

杂原子的单环 5 至 7 元饱和杂环, 所述杂原子不位于双键的 α 位。

[0348] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=\text{O}$ 。

[0349] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基。

[0350] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成被 R^{3c} 取代的 $=\text{CH}-\text{C}_{0-4}$ 烷基。 R^{3c} 具有下列含义:

[0351] a) R^{3c} 可代表氰基。 R^{3a} 和 R^{3b} 可以一起形成 $=\text{CH}-\text{CN}$;

[0352] b) R^{3c} 可代表 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基。 R^{3a} 和 R^{3b} 可以一起形成 $=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$;

[0353] c) R^{3c} 可代表羟基。 R^{3a} 和 R^{3b} 可以一起形成 $=\text{CHCH}_2\text{OH}$ 。

[0354] 在一个实施方案中, R^{3c} 代表羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 R^9 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0355] 在一个实施方案中, R^{3c} 代表羟基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、氰基或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0356] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 Z 构型的 $=\text{CH}-\text{C}_{0-4}$ 烷基。

[0357] 在一个实施方案中, R^{3c} 代表 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

[0358] 在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_3$ 。 R^{3a} 和 R^{3b} 可以一起形成 $=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

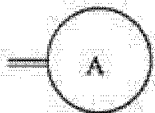
[0359] 在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^{3a} 和 R^{3b} 可以一起形成 $=\text{CHCH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0360] 在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一代表氢, 另一个代表卤代 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

R^{3a} 和 R^{3b} 可以一起形成 $=CHCH_2NHCH_2CF_3$ 。

[0361] 在一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

[0362] 在一个实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基。

[0363] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成  ,其中环A是含有一个选自N、

O或S的杂原子的单环5至7元饱和杂环,所述杂原子不位于双键的 α 位。环A可代表含有一个氮杂原子的单环6元饱和杂环,例如哌啶-3-基。

[0364] 在一个实施方案中, R^{3c} 代表氢。

[0365] 在另一实施方案中,如本文中规定的式(I)的化合物选自下列化合物或是下列化合物之一:

[0366] {(Z)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-烯丙基}-二甲基-胺;

[0367] {(Z)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-烯丙基}-异丙基-胺;

[0368] {(Z)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-烯丙基}-(2,2,2-三氟-乙基)-胺;

[0369] {(S)-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-丙基}-异丙基-胺;

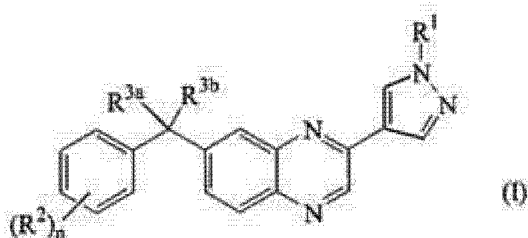
[0370] {3-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉-6-基]-丙基}-异丙基-胺;

[0371] 其N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物。

[0372] 在另一实施方案中,如本文中规定的式(I)的化合物选自化合物10、8、14、19a和29(见表A1)。

[0373] 根据本发明的另一方面,提供式(I)的化合物:

[0374]



[0375] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式,其中

[0376] n代表等于0、1或2的整数;

[0377] R^1 代表 C_{1-6} 烷基;

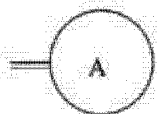
[0378] R^2 代表 C_{1-4} 烷氧基;

[0379] R^{3a} 代表 $-NR^{10}R^{11}$ 、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 $-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷

基、被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0380] R^{3b} 代表氢或羟基；或

[0381] R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=O$ ，与它们连接的碳原子一起形成环丙基，形成被 R^{3c} 取代的

$=CH-C_{0-4}$ 烷基，或形成 ，其中环 A 是含有一个选自 N、O 或 S 的杂原子的单环 5

至 7 元饱和杂环，所述杂原子不位于双键的 α 位，其中环 A 任选被氰基、 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、 H_2N-C_{1-4} 烷基、 $H(C_{1-4}$ 烷基) $N-C_{1-4}$ 烷基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2N-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 取代；

[0382] R^{3c} 代表羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 R^9 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、氰基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基；

[0383] R^6 代表 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、苯基、含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4、5、6 或 7 元单环杂环基；所述 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、苯基、4、5、6 或 7 元单环杂环基任选和各自独立地被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，各取代基独立地选自氰基、 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、羟基、羧基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基或被 $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0384] R^9 代表 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、苯基或含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 3 至 12 元单环或双环杂环基，所述 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、芳基或 3 至 12 元单环或双环杂环基各自任选和各自独立地被 1 至 5 个取代基取代，各取代基独立地选自 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、羟基、羧基、羟基 C_{1-4} 烷基、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-O-C(=O)-$ 、被 C_{1-6} 烷基 $-O-C(=O)-$ 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 $-C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，其中各 C_{1-4} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-4} 烷基取代的 C_{1-4} 烷基、被 $-NH-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、 R^{13} 、 $-C(=O)-R^{13}$ 、被 R^{13} 取代的 C_{1-4} 烷基、任选被 R^{16} 取代的苯基、苯基 C_{1-6} 烷基，其中所述苯基任选被 R^{16} 取代、含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6-元芳族单环杂环基，其中所述杂环基任选被 R^{16} 取代；

[0385] 或当 R^9 的两个取代基与相同原子连接时，它们可以一起形成含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4、5、6 或 7 元饱和单环杂环基；

[0386] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、被 $-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、羟基卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，其中各 C_{1-6} 烷基可任选被一个或两个羟基取代、 R^6 、被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-R^6$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-$ 羟基 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)-$ 羟基卤代 C_{1-6} 烷基、被 $-Si(CH_3)_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 、被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基、

被 $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-C}_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基、被 $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-}$ 卤代 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基或被 $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$ 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0387] R^{12} 代表氢或任选被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0388] R^{13} 代表 C_{3-8} 环烷基或含有至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子的饱和 4 至 6- 元单环杂环基，其中所述 C_{3-8} 环烷基或单环杂环基任选被 1、2 或 3 个各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 -C(=O)-C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基取代；

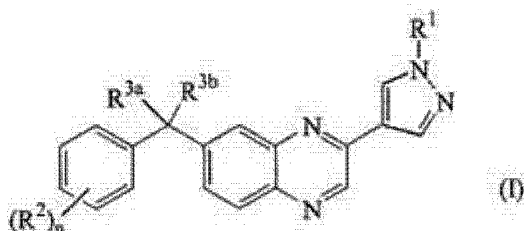
[0389] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢、或卤代 C_{1-4} 烷基、或任选被选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基或单- 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0390] R^{16} 代表羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $\text{-NR}^{14}\text{R}^{15}$ 或 $\text{-C(=O)NR}^{14}\text{R}^{15}$ ；

[0391] 其 N- 氧化物、其可药用盐或其溶剂合物。

[0392] 根据本发明的再一方面，提供式 (I) 的化合物：

[0393]



[0394] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式，其中

[0395] n 代表等于 0 或 2 的整数；

[0396] R^1 代表甲基；

[0397] R^2 代表 C_{1-4} 烷氧基，例如 $\text{CH}_3\text{O-}$ ；

[0398] R^{3a} 代表

[0399] $\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ ，例如 $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ，

[0400] 羟基，

[0401] 羟基 C_{1-6} 烷基，例如 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ，

[0402] 被 -C(=O)-C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基，例如 $\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_2\text{-}$ ，

[0403] 被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基，例如被环氧乙烷通过环氧乙烷的 2 位取代的甲基，其中该环氧乙烷在 2 位被 -CH_3 取代，

[0404] 被在 2 位被 =O 取代的 1- 吡咯烷基取代的乙基，

[0405] 氰基 C_{1-6} 烷基，例如 $\text{-CH}_2\text{CN}$ 或 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ，

[0406] 被 $\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基，例如 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 或 $\text{-CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ，

[0407] 被羟基和 $\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基，例如 $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ，

[0408] 被 -C(=O)-O-C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-6} 烷基，例如 $\text{-CH}_2\text{C(=O)-O-CH}_3$ 或 $\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{CH}_3$ ，

[0409] 被 $\text{-C(=O)-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基，例如 $\text{-CH}_2\text{C(=O)NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ；

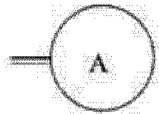
[0410] R^{3b} 代表氢或羟基；

[0411] R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成：

[0412] =O ;

[0413] 与它们连接的碳原子一起形成环丙基 ;

[0414] 被 R^{3c} 取代的 $=CH-C_{0-4}$ 烷基, 例如 $=CH-CN$ 、 $=CH-C(=O)-CH_3$ 、 $=CH-CH_2OH$ 、

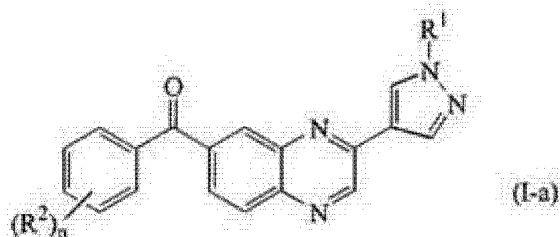
$=CH-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $=CH-CH_2NCH(CH_3)_2$ 或 $=CH-CH_2NHCH_2CF_3$; 或 , 其中环 A 代表哌

啉-3-基 ;

[0415] 其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物。

[0416] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物是式 (I-a) 的化合物 :

[0417]

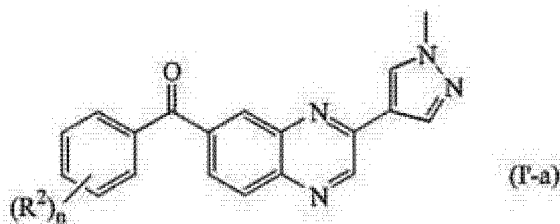


[0418] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式 ;

[0419] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物, 其中 n、 R^1 和 R^2 如本文中规定。

[0420] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物是式 (I'-a) 的化合物 :

[0421]

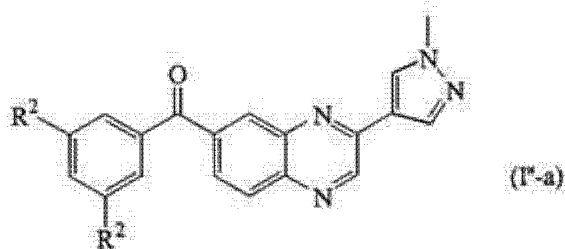


[0422] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式 ;

[0423] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物, 其中 n 和 R^2 如本文中规定。

[0424] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物是式 (I''-a) 的化合物

[0425]

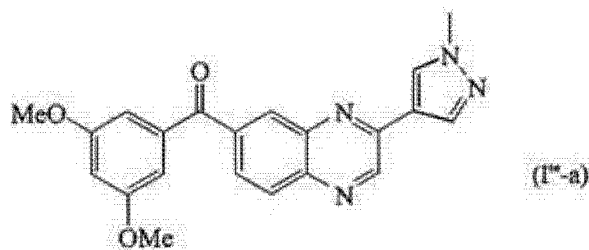


[0426] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式 ;

[0427] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物, 其中 R^2 如本文中规定。

[0428] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物是式 (I'''-a) 的化合物

[0429]

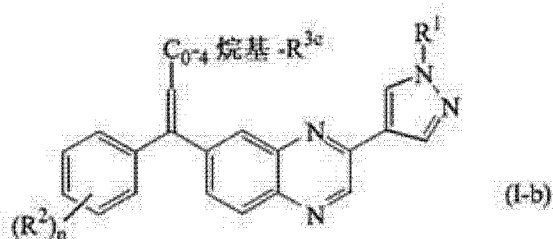


[0430] 包括其任何互变异构形式；

[0431] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物。

[0432] 在一个实施方案中，式 (I) 的化合物是式 (I-b) 的化合物：

[0433]

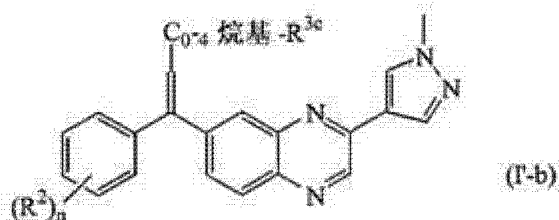


[0434] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式；

[0435] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物，其中 n、R¹、R²和 R³ᶜ如本文中规定。

[0436] 在一个实施方案中，式 (I) 的化合物是式 (I'-b) 的化合物：

[0437]

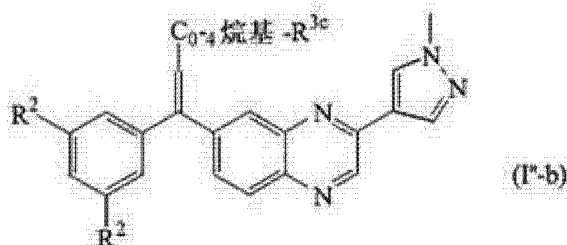


[0438] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式；

[0439] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物，其中 n、R²和 R³ᶜ如本文中规定。

[0440] 在一个实施方案中，式 (I) 的化合物是式 (I''-b) 的化合物

[0441]

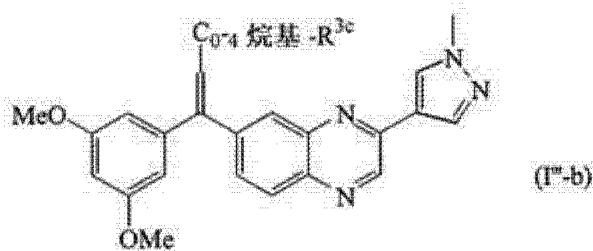


[0442] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式；

[0443] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物，其中 R²和 R³ᶜ如本文中规定。

[0444] 在一个实施方案中，式 (I) 的化合物是式 (I'''-b) 的化合物

[0445]



[0446] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式；

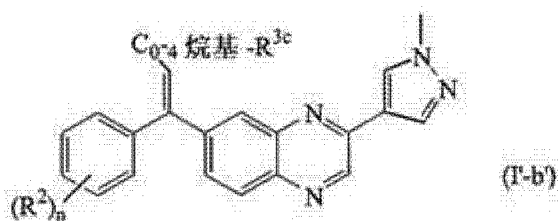
[0447] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物，

[0448] 其中 R^{3c} 如本文中规定。

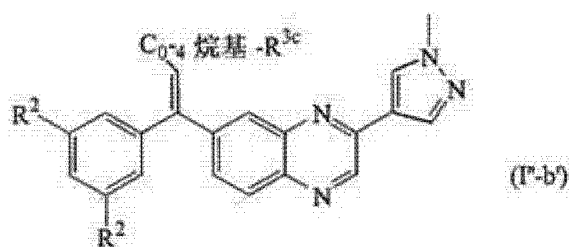
[0449] 式 (I'-b)、(I''-b) 或 (I'''-b) 的化合物可以是 E 或 Z 构型，优选为 Z 构型。

[0450] 式 (I-b)、(I'-b)、(I''-b) 或 (I'''-b) 的化合物的优选子族是如下 (I'-b')、(I''-b') 和 (I'''-b') 所示在双键处具有下列几何学的化合物：

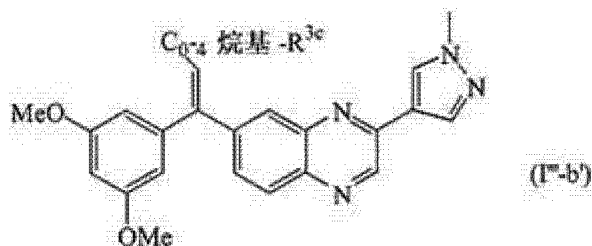
[0451]



[0452]

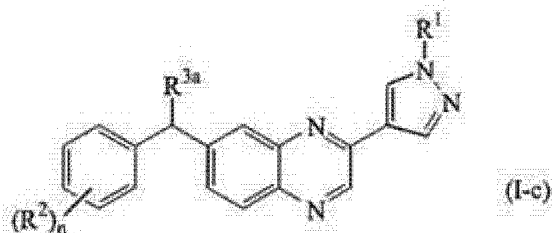


[0453]



[0454] 在一个实施方案中，式 (I) 的化合物是式 (I-c) 的化合物：

[0455]

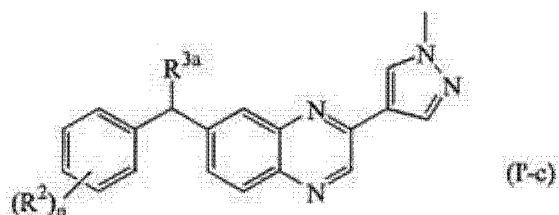


[0456] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式；

[0457] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,其中 n、R¹、R²和 R^{3a}如本文中规定。

[0458] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物是式 (I'-c) 的化合物:

[0459]

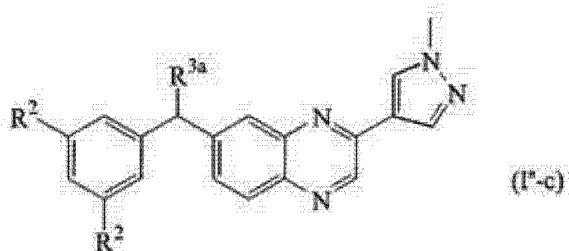


[0460] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式;

[0461] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,其中 n、R²和 R^{3a}如本文中规定。

[0462] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物是式 (I''-c) 的化合物

[0463]

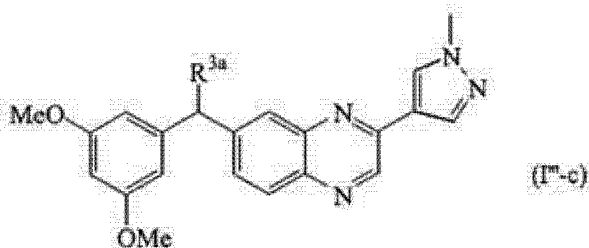


[0464] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式;

[0465] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,其中 R²和 R^{3a}如本文中规定。

[0466] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物是式 (I'''-c) 的化合物

[0467]



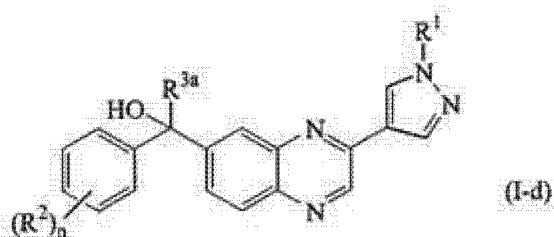
[0468] 包括其任何立体化学异构形式;

[0469] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,

[0470] 其中 R^{3a}如本文中规定。

[0471] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物是式 (I-d) 的化合物:

[0472]

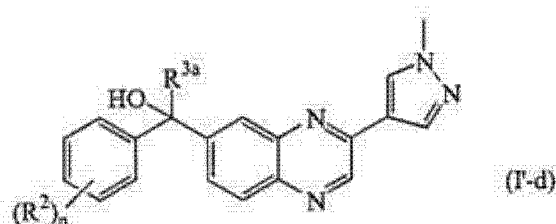


[0473] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式;

[0474] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,其中 n、R¹、R²和 R^{3a}如本文中规定。

[0475] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物是式 (I'-d) 的化合物:

[0476]

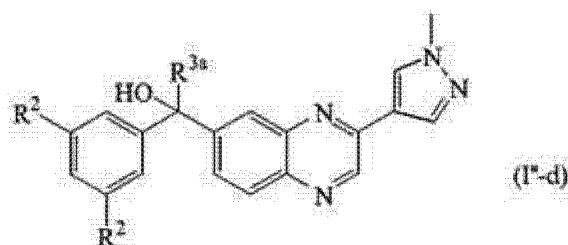


[0477] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式;

[0478] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,其中 n、R²和 R^{3a}如本文中规定。

[0479] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物是式 (I''-d) 的化合物

[0480]

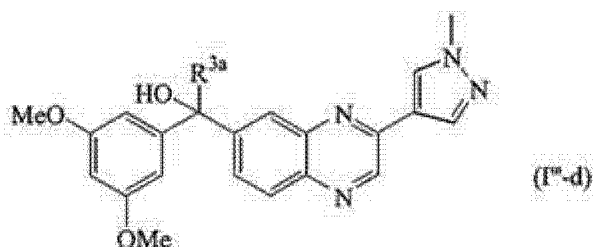


[0481] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式;

[0482] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,其中 R²和 R^{3a}如本文中规定。

[0483] 在一个实施方案中,式 (I) 的化合物是式 (I'''-d) 的化合物

[0484]



[0485] 包括其任何互变异构或立体化学异构形式;

[0486] 及其 N-氧化物、其可药用盐或其溶剂合物,

[0487] 其中 R^{3a}如本文中规定。

[0488] 为避免疑问,要理解的是,一个取代基的各一般和具体优选、实施方案和实例可以与如本文中规定的一个或多个,优选所有其它取代基的各一般和具体优选、实施方案和实例结合,本申请涵盖所有这样的实施方案。

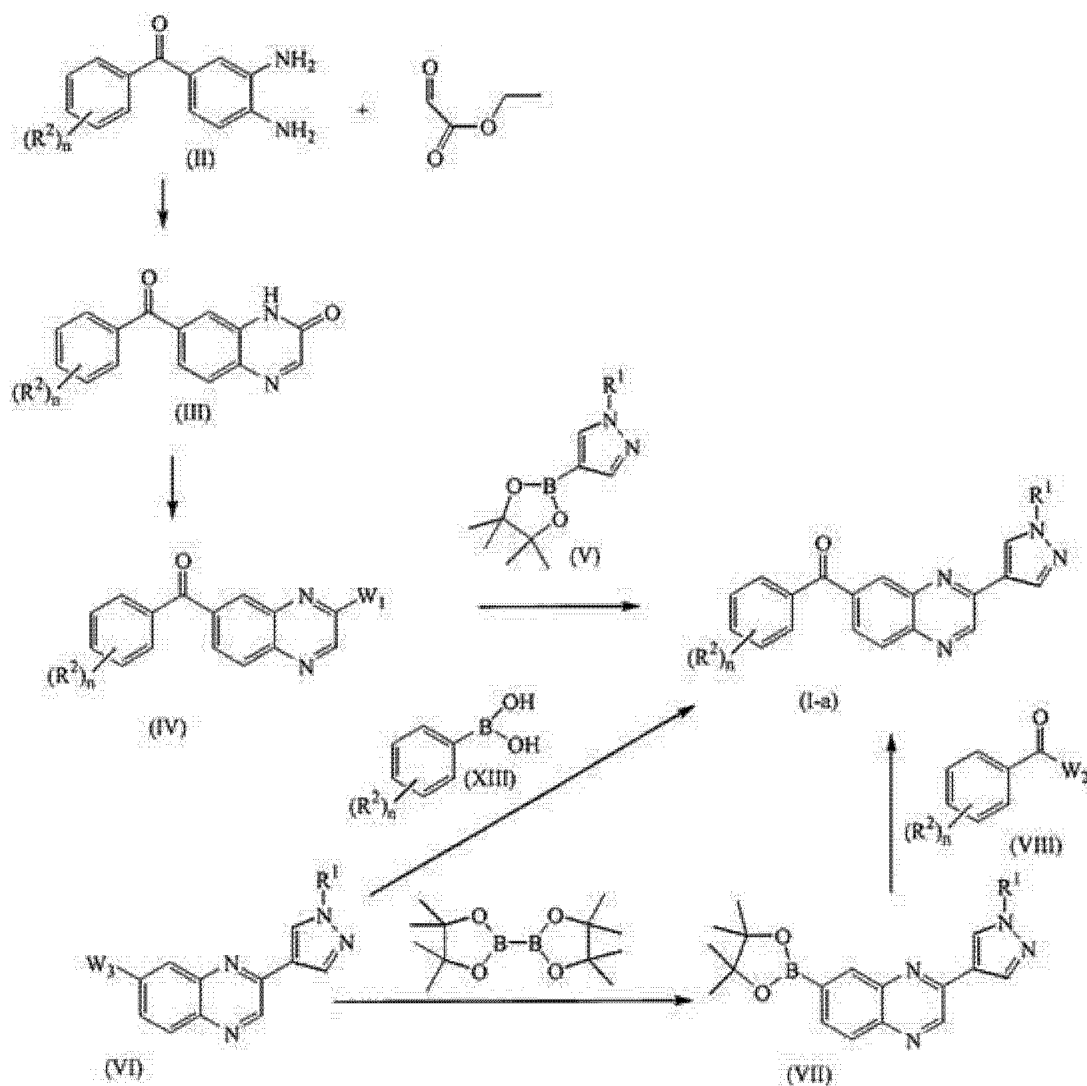
[0489] 式 (I) 的化合物的制备方法

[0490] 在这节中,如在本申请的所有其它节中那样,除非文中另行指明,提到式 (I) 还包括如本文中规定的其所有其它子族和实例。

[0491] 一般而言,可以根据下列反应流程图 1 制备式 (I) 的化合物。

[0492]

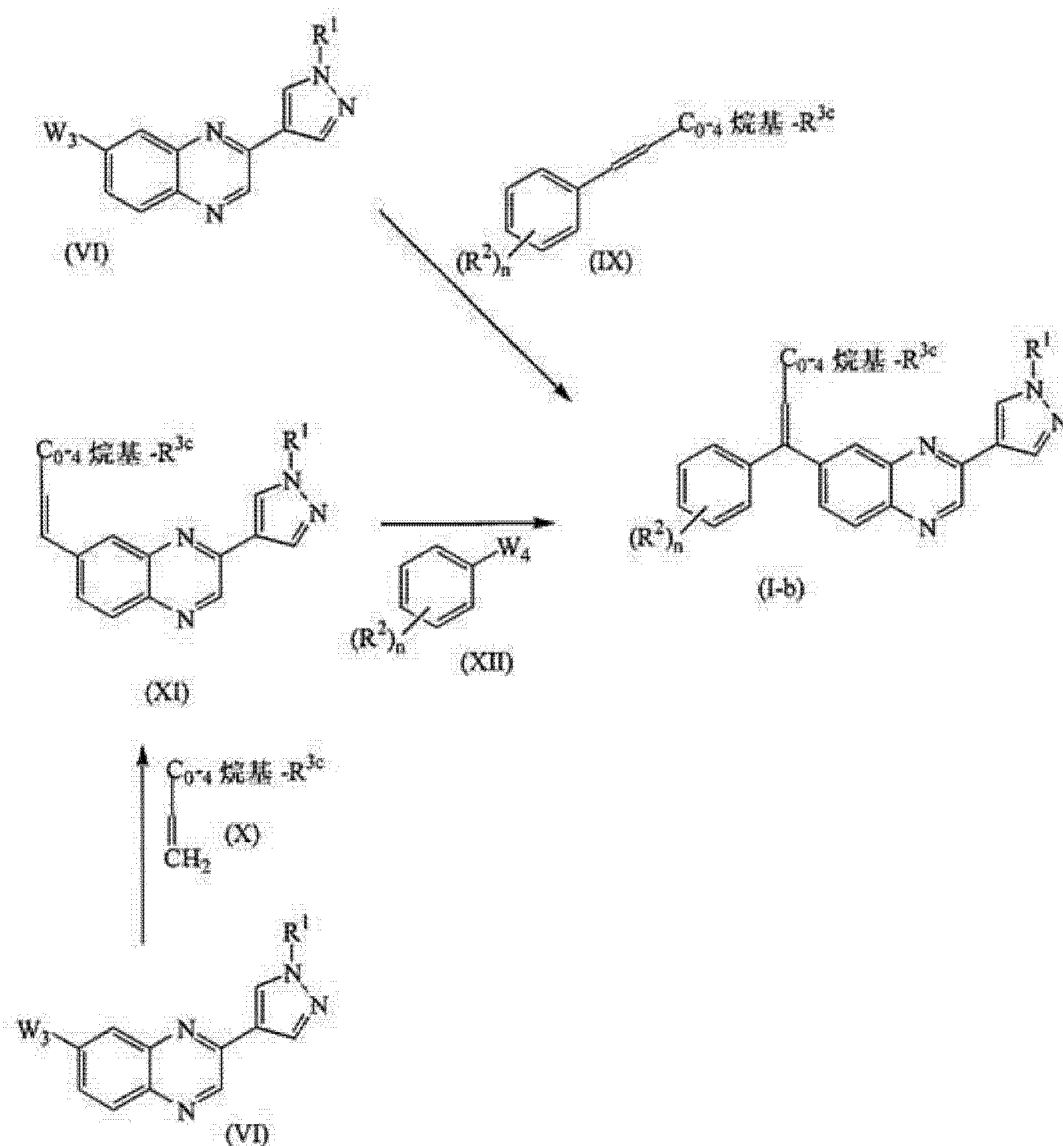
流程图1



[0493] 在流程图 1 中, 式 (II) 的中间体在合适的溶剂, 例如醇, 例如乙醇等存在下与乙醛酸乙酯溶液反应, 以产生式 (III) 的中间体。式 (III) 的中间体与离去基引入剂, 例如三氯氧化磷进一步反应, 以产生式 (IV) 的中间体, 其在合适的催化剂, 例如四 (三苯膦) 钯 (0), 合适的碱, 例如 Na_2CO_3 和合适的溶剂或溶剂混合物, 例如乙二醇二甲醚和水存在下与式 (V) 的中间体进一步反应, 以产生式 (I-a) 的化合物。也可以如下制备式 (I-a) 的化合物: 使其其中 W_3 代表合适的基团, 例如卤基, 例如溴等的式 (VI) 的中间体与联硼酸频那醇酯在合适的催化剂, 例如 PdCl_2 和合适的配体, 例如 1, 1- 双 (二苯膦基) 二茂铁存在下、在盐, 例如乙酸钾和合适的溶剂, 例如二氧杂环己烷存在下反应, 接着使所得式 (VII) 的中间体与其中 W_2 代表合适的离去基, 例如卤基, 例如氯等的式 (VIII) 的中间体在催化剂, 例如二氯双 (三苯膦) 钯, 合适的碱, 例如 Na_2CO_3 和合适的溶剂, 例如四氢呋喃存在下反应。也可以通过使式 (VI) 的中间体与式 (XIII) 的中间体在作为反应物的 CO、合适的催化剂, 例如乙酸钯 (II), 合适的配体, 例如三环己基膦, 合适的碱, 例如三乙胺和合适的溶剂, 例如甲苯存在下反应来制备式 (I-a) 的化合物。

[0494]

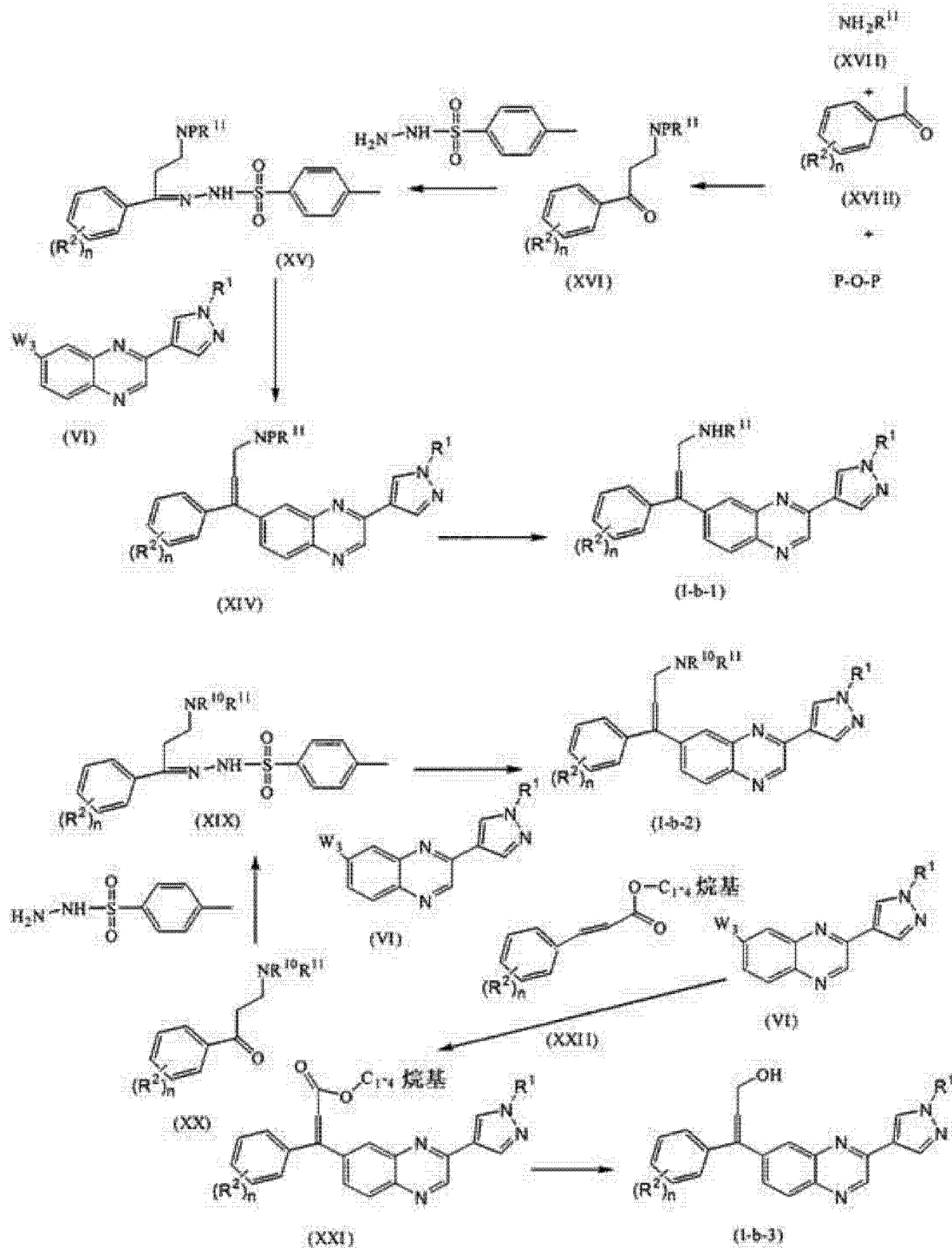
流程图2



[0495] 在流程图 2 中,使式 (VI) 的中间体与式 (IX) 的中间体在合适的催化剂,例如乙酸钡 (II),合适的碱,例如乙酸钾和固体碱形式的四丁基溴化铵,和合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下反应,以产生式 (I-b) 的化合物。也可以通过使式 (VI) 的中间体与式 (X) 的中间体在合适的催化剂,例如乙酸钡 (II),合适的配体,例如三邻甲基苯基膦,合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如乙腈存在下反应来制备式 (I-b) 的化合物,以产生式 (XI) 的中间体,其随后可与其中 W_4 代表合适的离去基,例如卤基,例如溴的式 (XII) 的中间体在合适的催化剂,例如乙酸钡 (II),合适的碱,例如乙酸钾和固体碱形式的四丁基溴化铵和合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下反应。

[0496]

流程图3

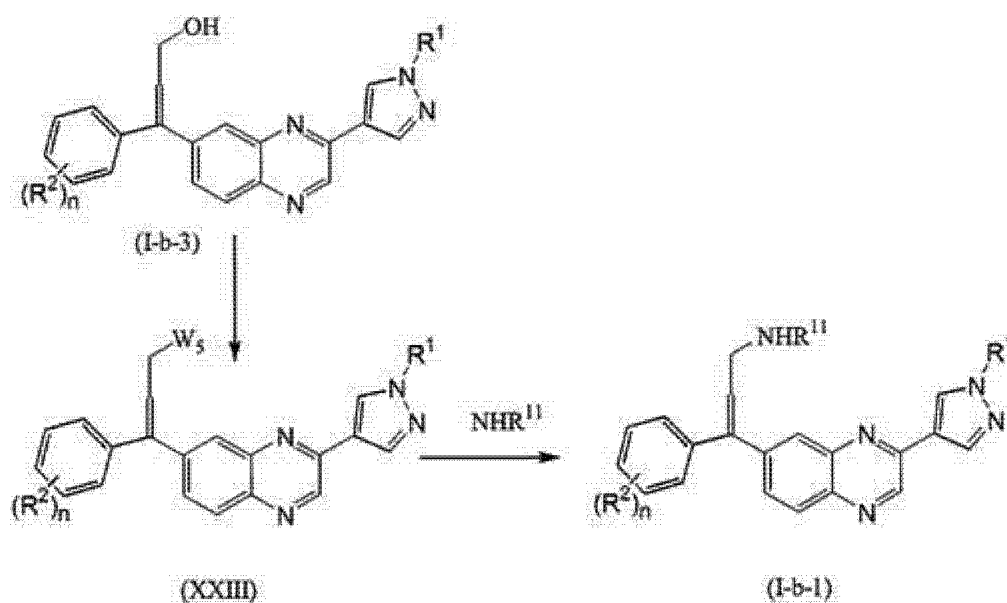


[0497] 在流程图3中,使优选为其盐形式,例如HCl盐形式的式(XVII)的中间体和(XVIII)与低聚甲醛在合适的溶剂,例如醇,例如乙醇存在下反应,然后在合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如二氯甲烷存在下加入适合引入合适的保护基P(例如 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)的试剂P-O-P,其中P-O-P是 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,以产生式(XVI)的中间体,其在合适的溶剂,例如醇,例如乙醇存在下与对甲苯磺酰肼进一步反应产生式(XV)的中间体。式(XV)的中间体随后在合适的催化剂,例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0),合适的配体,例如2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯,

合适的碱,例如叔丁醇锂和合适的溶剂,例如二氧杂环己烷存在下与式(VI)的中间体进一步反应,以产生式(XIV)的中间体,通过适当的分离技术,如柱色谱法分离其E和Z异构体。式(XIV)的中间体可随后通过在合适的酸,例如HCl和合适的溶剂,例如醇,例如甲醇存在下脱保护而转化成式(I-b-1)的化合物。通过使式(XX)的中间体与对甲苯磺酰肼在合适的酸,例如盐酸和合适的溶剂,例如二乙醚和水存在下反应制备式(I-b-2)的化合物,以产生式(XIX)的中间体,通过适当的分离技术,如柱色谱法分离其E和Z异构体。式(XIX)的中间体可随后与式(VI)的中间体在合适的催化剂,例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0),合适的配体,例如2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯,合适的碱,例如叔丁醇锂和合适的溶剂,例如二氧杂环己烷存在下反应,以产生式(I-b-2)的化合物。通过使式(XXI)的中间体与合适的还原剂,例如二异丁基氢化铝和合适的溶剂,例如四氢呋喃反应,制备式(I-b-3)的化合物。通过使式(VI)的中间体与式(XXII)的中间体在合适的催化剂,例如乙酸钯(II),合适的配体,例如三邻甲苯膦,合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如乙腈存在下反应,制备式(XXI)的中间体。

[0498]

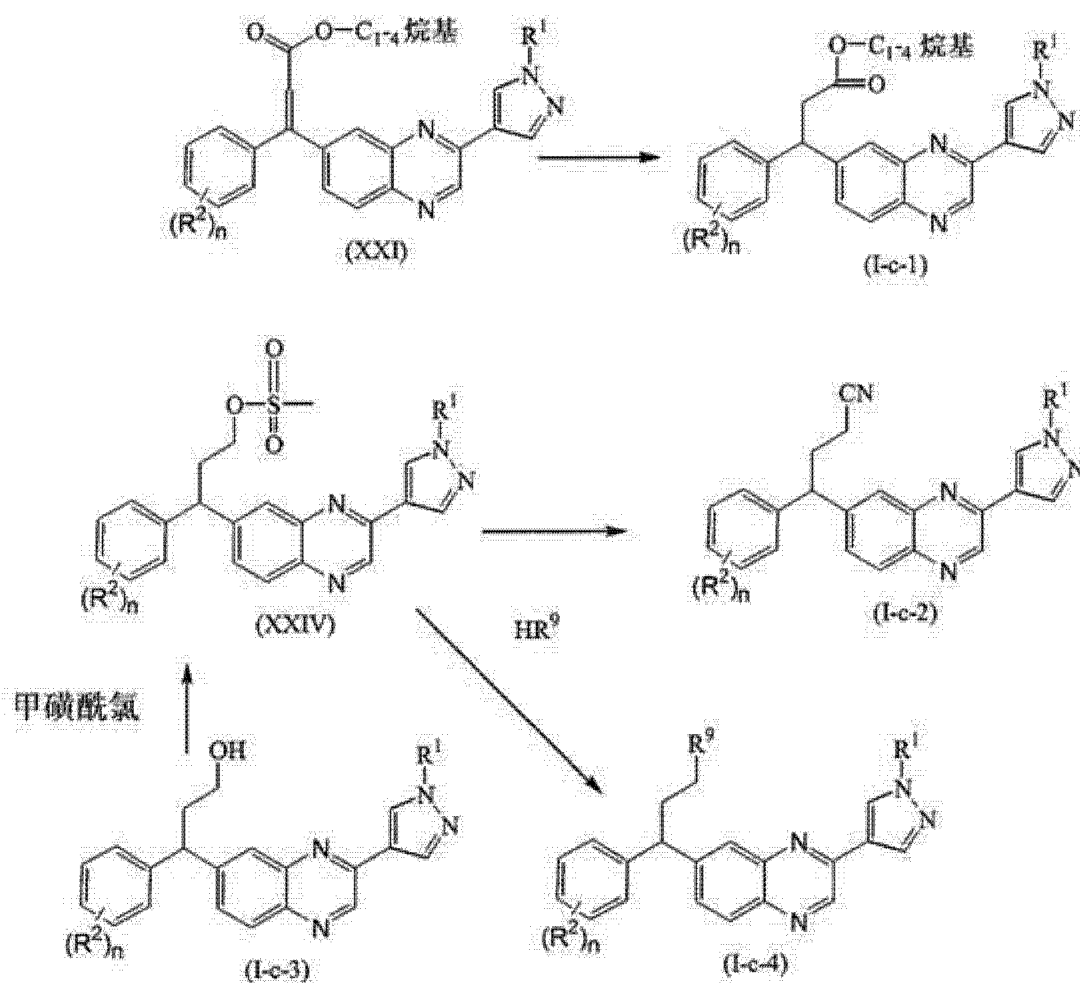
流程图4



[0499] 在流程图4中,使式(I-b-3)的化合物与离去基引入剂,例如甲磺酰氯在合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如二氯甲烷存在下反应,以产生式(XXIII)的中间体,其中W₅代表合适的离去基,例如卤基,例如氯,其随后在合适的溶剂,例如乙腈存在下与NHR¹¹进一步反应,以产生式(I-b-1)的化合物。

[0500]

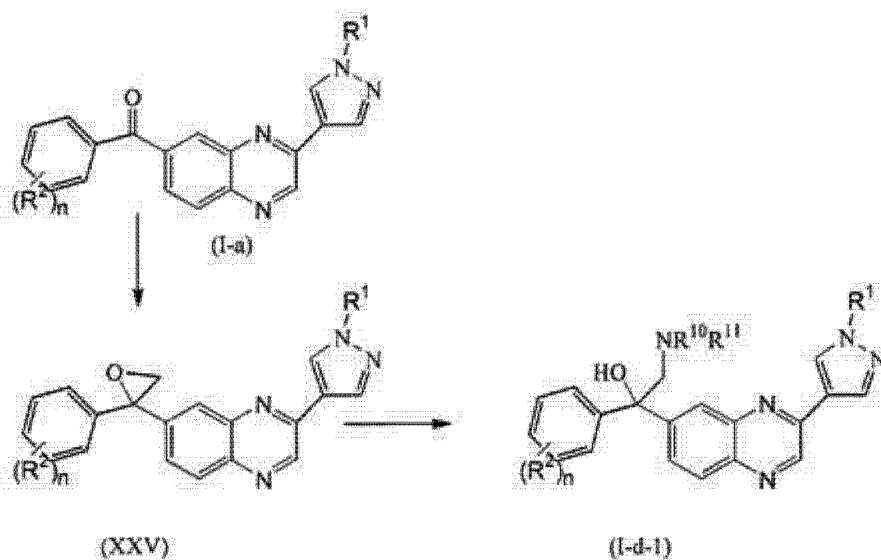
流程图5



[0501] 在流程图 5 中,通过使式 (XXI) 的中间体与镁在合适的溶剂,例如四氢呋喃和醇,例如甲醇等存在下反应,制备式 (I-c-1) 的化合物。通过使式 (XXIV) 的中间体与氰化钾在合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下反应,制备式 (I-c-2) 的化合物。通过使式 (I-c-3) 的化合物与甲磺酰氯在合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如乙腈存在下反应,制备式 (XXIV) 的中间体。通过非质子溶剂如 THF 中例如用 $LiAlH_4$ 还原 (I-b-3),制备 (I-c-3)。式 (XXIV) 的中间体通过在合适的碱,例如氢化钠和合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下与 HR^9 反应转化成式 (I-c-4) 的化合物。

[0502]

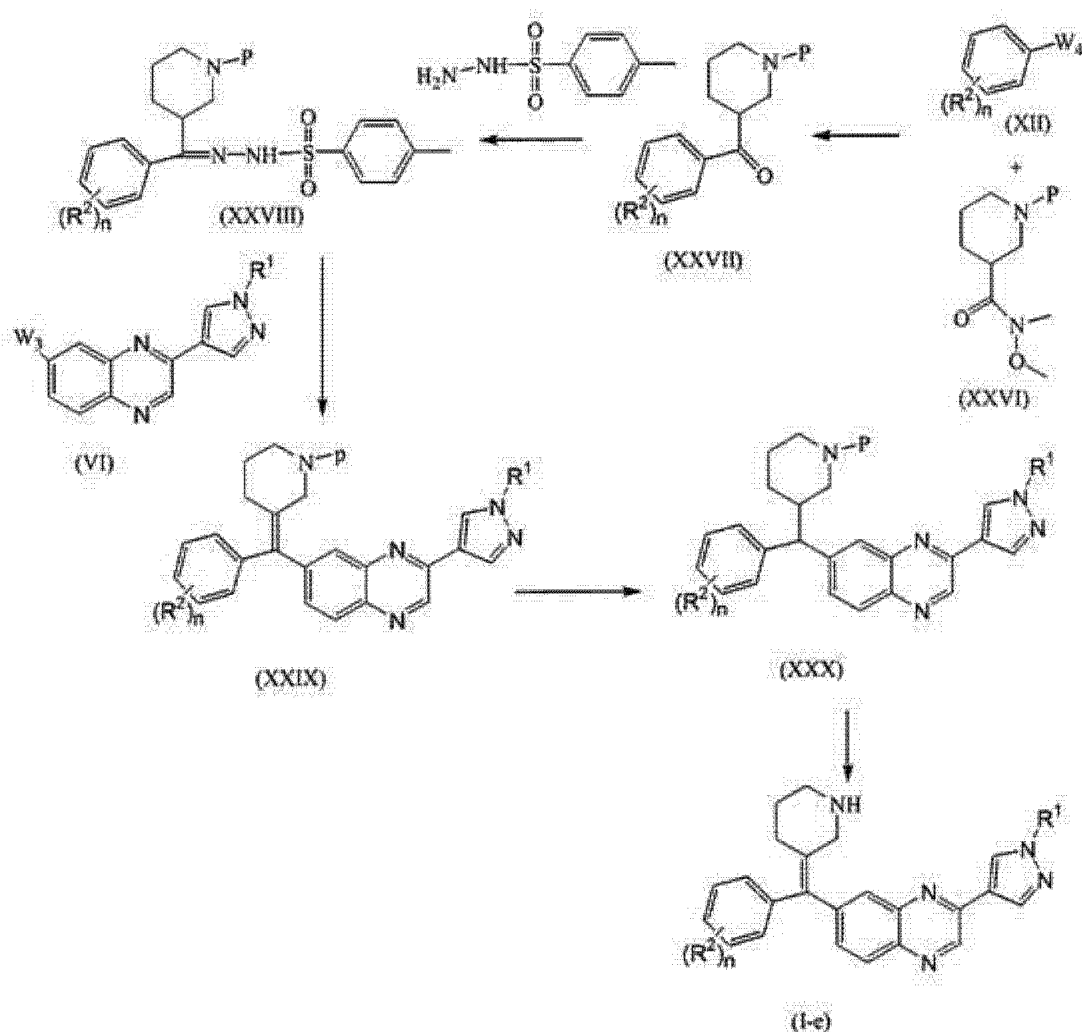
流程图6



[0503] 在流程图 6 中,使式 (I-a) 的化合物与三甲基碘化亚砷(trimethylsulphoxonium iodide)在合适的碱,例如叔丁醇钾和合适的溶剂,例如二甲氧基甲烷和二甲亚砷存在下反应,以产生式 (XXV) 的中间体,其可通过在合适的溶剂,例如醇,例如乙醇等存在下与 NHR¹⁰R¹¹ 反应转化成式 (I-d-1) 的化合物。

[0504]

流程图7

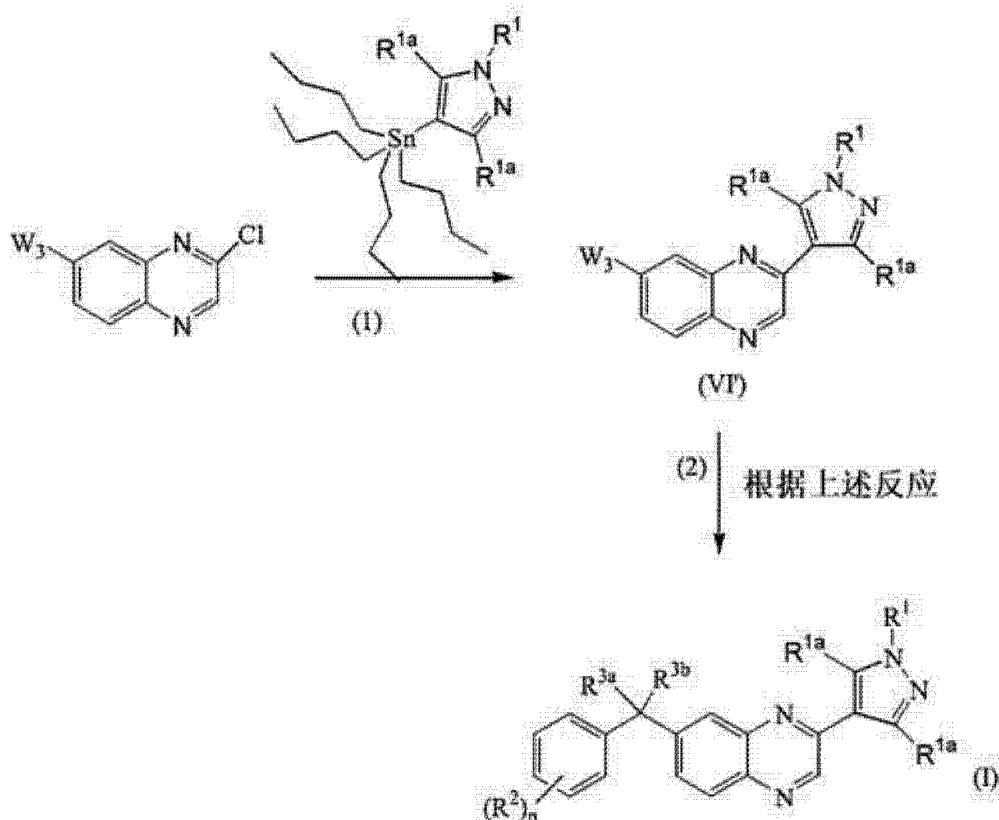


[0505] 在流程图 7 中, 如上文规定的式 (XII) 的中间体和 (XXVI) (其中 P 代表如上文规定的合适的保护基) 与己烷中的丁基锂在合适的溶剂, 例如四氢呋喃、二乙醚或其混合物存在下反应, 以产生式 (XXVII) 的中间体, 其在合适的溶剂, 例如醇, 例如乙醇存在下与对甲苯磺酰肼进一步反应, 以产生式 (XXVIII) 的中间体。式 (XXVIII) 的中间体随后在合适的催化剂, 例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0), 合适的配体, 例如 2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯, 合适的碱, 例如叔丁醇锂, 和合适的溶剂, 例如二氧杂环己烷存在下与式 (VI) 的中间体进一步反应, 以产生式 (XXIX) 的中间体。式 (XXIX) 的中间体随后通过在合适的催化剂, 例如钯和合适的溶剂, 例如醇, 例如甲醇存在下氢化来转化成式 (XXX) 的中间体。式 (XXX) 的中间体可随后通过在合适的溶剂, 例如醇, 例如甲醇存在下与合适的酸, 例如盐酸反应转化成式 (I-e) 的化合物。

[0506] 也可以根据上述反应但由根据流程图 8 制成的下列式 (VI') 的中间体开始制备式 (I) 的化合物。

[0507]

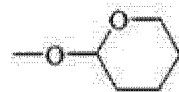
流程图8



[0508] 在流程图8中,在合适的催化剂,例如四(三苯膦)钯(0)和合适的溶剂,例如甲苯存在下进行步骤1。对步骤2而言,可以由式(VI)的中间体开始采用如上所述的反应。识别出在步骤1以及步骤2中保护基在哪种条件下和对R^{1a}的哪种定义合适被认为在本领域技术人员的了解范围内。

[0509] 一般而言,识别出保护基在哪种条件下和在分子的哪一部分上合适被认为在本领域技术人员的了解范围内。例如,保护基在R¹取代基上或吡唑部分上,或在R²取代基上或其

组合。技术人员也认为能够识别最可行的保护基,例如-C(=O)-O-C₁₋₄烷基或



或O-Si(CH₃)₂C(CH₃)₃。

[0510] 本发明还包含氘化化合物。可以在合成过程中使用适当的氘化中间体制

备这些氘化化合物。例如,式(XII-a)



的中间体可以通过与碘

甲烷-D₃在合适的碱,例如碳酸铯和合适的溶剂,例如乙腈存在下反应转化成式

(XII-b)



的中间体。

[0511] 式(I)的化合物也可以通过业内已知的反应或官能团转换互相转化。

[0512] 例如,其中R^{3a}和R^{3b}一起形成=O的式(I)的化合物可通过与合适的还原剂,例如

硼氢化钠等在合适的溶剂,例如四氢呋喃或醇,例如甲醇等或其混合物存在下反应转化成其中 R^{3a} 代表羟基且 R^{3b} 代表氢的式 (I) 的化合物。其中 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $=O$ 的式 (I) 的化合物也可以通过与 $NHR^{10}R^{11}$ 在合适的还原剂,例如硼氢化钠存在下、在合适的溶剂,例如醇,例如甲醇存在下反应转化成其中 R^{3a} 代表 $NR^{10}R^{11}$ 的式 (I) 的化合物。

[0513] 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成被 R^{3c} 取代的 $=CH-C_{0-4}$ 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如四氢呋喃或醇,例如甲醇等或其混合物存在下与镁反应,或通过在合适的催化剂,例如钯存在下、在合适的溶剂,例如醇,例如甲醇等存在下氢化来转化成其中 R^{3a} 代表被 R^{3c} 取代的 $-CH_2-C_{0-4}$ 烷基且 R^{3b} 代表氢的式 (I) 的化合物。

[0514] 其中 R^{3a} 代表被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在甲磺酰氯,合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如乙腈存在下与 $NHR^{10}R^{11}$ 反应来转化成其中 R^{3a} 代表被 $NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0515] 其中 R^{3a} 代表被氰基取代的 C_{1-5} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在镍和合适的溶剂,例如四氢呋喃存在下与氨反应来转化成其中 R^{3a} 代表被氨基取代的 C_{2-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0516] 其中 R^{3a} 代表被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如四氢呋喃存在下与氢化铝锂反应转化成其中 R^{3a} 代表被羟基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。其中 R^{3a} 代表被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基且 R^{3b} 代表氢的式 (I) 的化合物也可通过与 $NHR^{10}R^{11}$ 反应转化成其中 R^{3a} 代表被 $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基且 R^{3b} 代表氢的式 (I) 的化合物。

[0517] 其中 R^{3a} 代表被环氧乙烷基取代的 C_{1-5} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺和醇,例如乙醇存在下与 $NHR^{10}R^{11}$ 反应转化成其中 R^{3a} 代表被羟基和 $NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0518] 其中 R^{3a} 代表被 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-5} 烷基,例如 $-CH_2-C(=O)-CH_3$ 的式 (I) 的化合物可通过在合适的碱,例如叔丁醇钾和合适的溶剂,例如二甲氧基甲烷和二甲亚砷存在下与三甲基碘化亚砷反应转化成其中 R^{3a} 代表被环氧乙烷基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0519] 其中 R^1 代表四氢吡喃基的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如二氯甲烷、二氧杂环己烷或醇,例如甲醇、异丙醇等存在下与合适的酸,例如 HCl 或三氟乙酸反应转化成其中 R^1 代表氢的式 (I) 的化合物。

[0520] 其中 R^1 或 R^{3a} 代表 C_{1-6} 烷基 $-OH$ 的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如二氯甲烷存在下和在催化量的醇,例如乙醇存在下与二乙基氨基三氟化硫反应转化成其中 R^1 或 R^{3a} 代表 C_{1-6} 烷基 $-F$ 的式 (I) 的化合物。同样地,其中 R^1 或 R^{3a} 代表被 R^6 或 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基(其中所述 R^6 或 R^9 被 OH 取代)的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如二氯甲烷存在下与二乙基氨基三氟化硫反应转化成其中 R^1 或 R^{3a} 代表被 R^6 或 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基(其中所述 R^6 或 R^9 被 F 取代)的式 (I) 的化合物。

[0521] 其中 R^1 或 R^{3a} 代表被 R^6 或 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基(其中所述 R^6 或 R^9 被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代)的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如四氢呋喃存在下与 $LiAlH_4$ 反应转化成其中 R^1 或 R^{3a} 代表被 R^6 或 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基(其中所述 R^6 或 R^9 被 $-CH_2-OH$ 取代)的式 (I) 的化合物。

[0522] 其中 R^{3a} 代表被 1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如醇,例如乙醇存在下与一水合肼反应转化成其中 R^{3a} 代表被氨基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0523] 其中 R^1 或 R^{3a} 代表被氨基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如二氯甲烷存在下与 $Cl-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基反应转化成其中 R^1 或 R^{3a} 代表被 $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0524] 其中 R^1 或 R^{3a} 代表被卤基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过使用大量过量的这样的氨基或在合适的碱,例如 K_2CO_3 和合适的溶剂,例如乙腈、N,N-二甲基乙酰胺或 1-甲基-吡咯烷酮存在下与 NHR^4R^5 或 $NHR^{10}R^{11}$ 反应转化成其中 R^1 或 R^{3a} 代表被 NR^4R^5 或 $NR^{10}R^{11}$ 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0525] 其中 R^1 代表氢的式 (I) 的化合物可通过在合适的碱,例如氢化钠或 K_2CO_3 或三乙胺或 4-二甲基氨基-吡啶或二异丙基胺和合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺或乙腈或二氯甲烷存在下与多卤代 C_{1-6} 烷基 $-W$ 或多羟基 C_{1-6} 烷基 $-W$ 或 C_{1-6} 烷基 $-W$ 或 $W-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 或 $W-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基 (其中 W 代表合适的离去基,例如卤基,例如溴等) 反应转化成其中 R^1 代表多卤代 C_{1-6} 烷基或多羟基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基或 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 或 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基的式 (I) 的化合物。

[0526] 其中 R^1 代表氢的式 (I) 的化合物也可通过在合适的碱,例如氢化钠和合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下与 $W-C_{1-6}$ 烷基 $-O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ 反应转化成其中 R^1 代表 C_{1-6} 烷基 $-OH$ 的式 (I) 的化合物。

[0527] 其中 R^1 代表氢的式 (I) 的化合物也可通过在合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如醇,例如甲醇存在下与 C_{1-6} 烷基-乙烯基砜反应或通过合适的脱质子剂,例如 NaH 和合适的溶剂,例如二甲基甲酰胺存在下与 C_{1-6} 烷基-2-溴乙基砜反应转化成其中 R^1 代表被 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基取代的乙基的式 (I) 的化合物。

[0528] 其中 R^1 代表氢的式 (I) 的化合物也可通过在合适的碱,例如氢化钠和合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下与



反应转化成其中 R^1 代表

$-H_2C-HOHCH_2C-N$ 的式 (I) 的化合物。

[0529] 其中 R^1 代表被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、其中所述 R^6 被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代或其中 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、其中所述 R^9 被 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基或 $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ 取代的式 (I) 的化合物可通过与合适的酸,例如 HCl 和合适的溶剂,例如二氧杂环己烷、乙腈或醇,例如异丙醇反应转化成其中 R^6 或 R^9 未取代的式 (I) 的化合物。其中 R^1 代表被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基、其中所述 R^6 是包含被 $-CH_2-OH$ 取代的氮原子的环部分或其中 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、其中所述 R^9 是包含被 $-CH_2-OH$ 取代的氮原子的环部分的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂,例如四氢呋喃存在下与氢氧化钠反应转化成其中 R^6 或 R^9 未取代的式 (I) 的化合物。

[0530] 其中 R^1 代表被 R^6 取代的 C_{1-6} 烷基或 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{1-6} 烷基、其中所述 R^6 或所述 R^9 未取代的式 (I) 的化合物可通过在合适的碱,例如氢化钠和合适的溶剂,例如 N,N-二

甲基甲酰胺存在下与 W-C₁₋₆烷基(其中 W 如上文规定)反应转化成其中所述 R⁶或所述 R⁹被 C₁₋₆烷基取代的式(I)的化合物。

[0531] 其中 R¹或 R^{3a}代表羟基 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物可通过在合适的溶剂,例如二氯甲烷存在下与戴斯马丁氧化剂(dess-Martin-periodinane)反应转化成相应的羰基化合物。

[0532] 其中 R¹代表被 R⁶取代的 C₁₋₆烷基或 R^{3a}代表被 R⁹取代的 C₁₋₆烷基(其中所述 R⁶或所述 R⁹被 C₁₋₆烷基-卤基取代)的式(I)的化合物可通过在合适的溶剂,例如水或醇,例如乙醇存在下与氰化钠反应转化成其中所述 R⁶或所述 R⁹被 C₁₋₆烷基-CN 取代的式(I)的化合物。

[0533] 其中 R¹代表被 R⁶取代的 C₁₋₆烷基(其中所述 R⁶未取代)或其中 R^{3a}代表被 R⁹取代的 C₁₋₆烷基(其中所述 R⁹未取代)的式(I)的化合物可通过在合适的溶剂,例如四氢呋喃或醇,例如甲醇存在下与甲醛或丙酮和 NaBH₃CN 反应转化成其中 R⁶或 R⁹被 -CH₃或 -CH(CH₃)₂取代的式(I)的化合物。

[0534] 其中 R¹含有被 OH 取代的 R⁶取代基或其中 R^{3a}含有被 OH 取代的 R⁹取代基的式(I)的化合物可通过在合适的碱,例如氢化钠和合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下与 W-C₁₋₆烷基反应转化成其中 R⁶或 R⁹取代基被 C₁₋₆烷氧基取代的式(I)的化合物。

[0535] 其中 R^{3a}代表被 -C(=O)-O-C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物可通过在合适的溶剂,例如四氢呋喃存在下与 LiOH 反应转化成其中 R^{3a}代表被 COOH 取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物。其中 R^{3a}代表被 COOH 取代的 C₁₋₆烷基的所述式(I)的化合物可通过在合适的肽偶联剂,例如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 HCl 和 1-羟基苯并三唑,合适的碱,例如三乙胺和合适的溶剂,例如二氯甲烷存在下与 NH(Si(CH₃)₃)₂或 MeNH₃⁺Cl⁻反应转化成其中 R^{3a}代表被 -C(=O)-NH₂或 -C(=O)-NHCH₃取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物。其中 R^{3a}代表被 -C(=O)-O-C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物也可以通过在 N₂下在合适的溶剂,例如甲苯和庚烷存在下与乙二胺和三甲基铝反应转化成其中 R^{3a}代表被 2-咪唑基取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物。其中 R^{3a}代表被 2-咪唑基取代的 C₁₋₆烷基的这种式(I)的化合物可通过与氢氧化钠反应转化成其中 R^{3a}代表被 -C(=O)-NH-(CH₂)₂-NH₂取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物。

[0536] 其中 R^{3a}代表被  取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物可通过与合适的酸,例如三氟乙酸和合适的溶剂,例如二氧杂环己烷或水反应转化成其中 R^{3a}代表被 2 个 OH 取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物。其中 R^{3a}代表被  取代的 C₁₋₆烷基的这些式(I)的化合物

也可以通过任选在合适的碱,例如氢化钠或 Na₂CO₃或三乙胺或 KI 存在下和在合适的溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺或醇,例如 1-丁醇或乙醇存在下与任选盐形式的 NH₂R¹⁰R¹¹,例如 NHR¹⁰R¹¹Cl⁻反应转化成其中 R^{3a}代表被 OH 和 NR¹⁰R¹¹取代的 C₁₋₆烷基的式(I)的化合物。

[0537] 其中 R^{3a}代表被 -C(=O)-O-C₁₋₆烷基取代的 C₁₋₃烷基的式(I)的化合物可通过在合适的溶剂,例如二乙醚或四氢呋喃存在下与碘甲烷和 Mg 粉末反应转化成其中 R^{3a}代表被 -C(CH₃)₂-OH 取代的 C₁₋₃烷基的式(I)的化合物。

[0538] 其中 R^{3a}代表 -CH₂-CH=CH₂的式(I)的化合物可通过与高锰酸钾和合适的溶剂,例

如丙酮或水反应转化成其中 R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 的式 (I) 的化合物。

[0539] 其中 R^{3a} 代表被 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的碱, 例如吡啶和合适的溶剂, 例如醇, 例如乙醇存在下与羟基胺反应转化成其中 R^{3a} 代表被 $-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})=\text{N}-\text{OH}$ 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0540] 其中 R^{3a} 代表被 NH_2 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的肽偶联剂, 例如 1-羟基-苯并三唑和 1-(3-二甲基氨基)丙基)碳二亚胺存在下, 任选在合适的碱, 例如三乙胺存在下与相应的 COOH 类似物, 例如 R^6-COOH 或 $\text{CF}_3-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{COOH}$ 等反应转化成其中 R^{3a} 代表被 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或被 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或被 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -多羟基 C_{1-6} 烷基或被 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -多卤代 C_{1-6} 烷基或被 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -多羟基多卤代 C_v 烷基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。其中 R^{3a} 代表被 NH_2 取代的 C_{1-6} 烷基的所述式 (I) 的化合物也可以通过在合适的碱, 例如三乙胺和合适的溶剂, 例如四氢呋喃存在下与三氟乙酸酐反应转化成其中 R^{3a} 代表被 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。其中 R^{3a} 代表被 NH_2 取代的 C_{1-6} 烷基的所述式 (I) 的化合物也可以通过在合适的碱, 例如 K_2CO_3 和合适的溶剂, 例如 N,N-二甲基甲酰胺或二氧杂环己烷存在下与多卤代 C_{1-6} 烷基 $-\text{W}$ (其中 W 如上定义), 例如碘-2-氟乙烷反应转化成其中 R^{3a} 代表被 $-\text{NH}-$ 多卤代 C_{1-6} 烷基, 例如 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$ 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0541] 其中 R^{3a} 代表被氰基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂, 例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下与叠氮化钠和 NH_4^+Cl^- 反应转化成其中 R^{3a} 代表被四唑基取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0542] 其中 R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 的式 (I) 的化合物可通过在 CuI 和合适的碱, 例如二异丙基胺和合适的溶剂, 例如四氢呋喃存在下与叠氮乙酸乙酯反应转化成其中 R^{3a} 代表



[0543] 其中 R^{3a} 代表 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 的式 (I) 的化合物可通过在合适的催化剂, 例如 CuSO_4 和 L 抗坏血酸钠, 合适的酸, 例如乙酸和合适的溶剂, 例如二氧杂环己烷存在下与叠氮化钠

和甲醛反应转化成其中 R^{3a} 代表  的式 (I) 的化合物。

[0544] 其中 R^{3a} 代表 C_{2-6} 炔基的式 (I) 的化合物可通过在合适的催化剂, 例如二氯双(三苯膦)钯, 合适的助催化剂, 如 CuI , 合适的碱, 例如三乙胺和合适的溶剂, 例如二甲亚砜存在下与 $\text{W}-\text{R}^9$ (其中 W 如上文规定) 反应转化成其中 R^{3a} 代表被 R^9 取代的 C_{2-6} 炔基的式 (I) 的化合物。

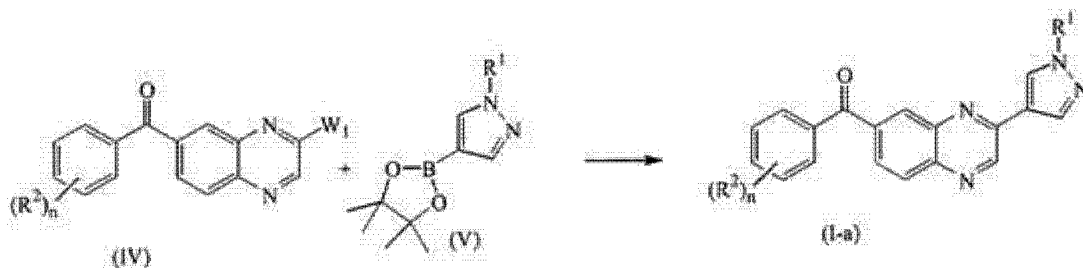
[0545] 其中 R^{3a} 代表被 NR^{10} (苄基) 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物可通过在合适的溶剂, 例如二氯甲烷存在下与氯甲酸 1-氯乙酯反应转化成其中 R^{3a} 代表被 NHR^{10} 取代的 C_{1-6} 烷基的式 (I) 的化合物。

[0546] 其中 R^2 代表卤基, 例如溴的式 (I) 的化合物可通过在合适的催化剂, 例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和合适的配体, 例如 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁存在下、在合适的溶剂, 例如 N,N-二甲基甲酰胺存在下与氰化锌反应转化成其中 R^2 代表氰基的式 (I) 的化合物。所述 R^2 取代基(为氰基)可通过在 NH_3 和镍存在下氢化转化成 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 。

[0547] 本发明的另一方面是制备如本文中规定的式 (I) 的化合物的方法, 所述方法包括:

[0548] (I) 在合适的催化剂、合适的碱和合适的溶剂或溶剂混合物存在下, 使其中 W_1 代表合适的离去基的式 (IV) 的中间体与式 (V) 的中间体反应,

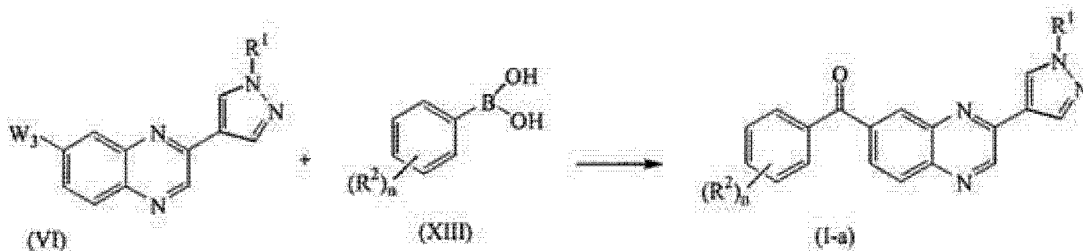
[0549]



[0550] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定;

[0551] (IIa) 在 CO、合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下, 使其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI) 的中间体与式 (XIII) 的中间体反应,

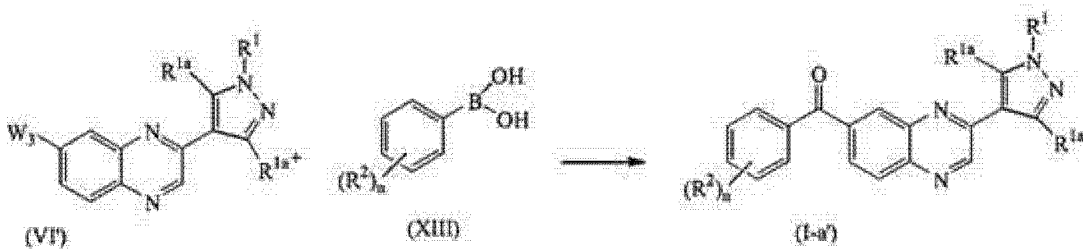
[0552]



[0553] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定;

[0554] (IIb) 在 CO、合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下, 使其中 W_3 代表合适的离去基的式 (VI') 的中间体与式 (XIII) 的中间体反应,

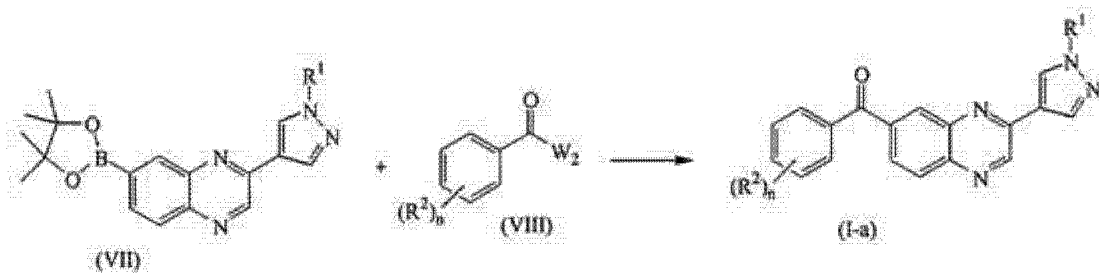
[0555]



[0556] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如本文中规定;

[0557] (IIIa) 在催化剂、合适的碱和合适的溶剂存在下, 使式 (VII) 的中间体与其中 W_2 代表合适的离去基的式 (VIII) 的中间体反应,

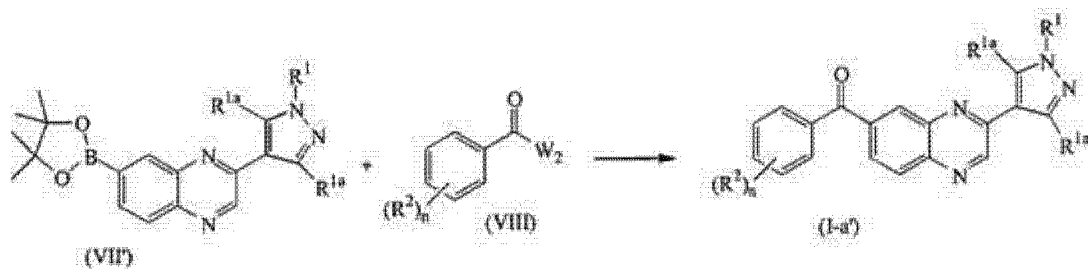
[0558]



[0559] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定；

[0560] (IIIb) 在催化剂、合适的碱和合适的溶剂存在下，使式 (VII') 的中间体与其中 W_2 代表合适的离去基的式 (VIII) 的中间体反应，

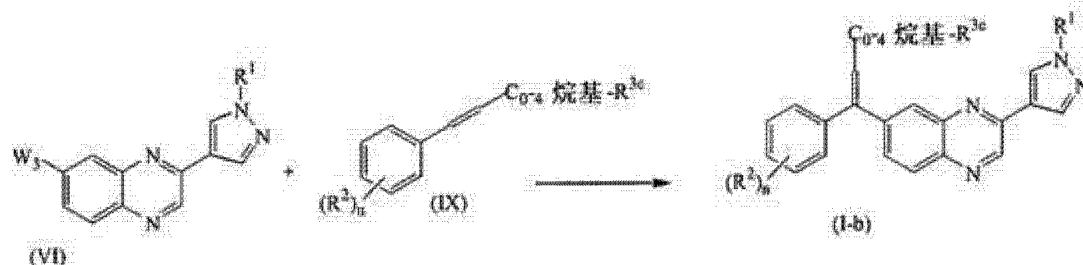
[0561]



[0562] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如本文中规定；

[0563] (IVa) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使式 (VI) 的中间体与式 (IX) 的中间体反应，

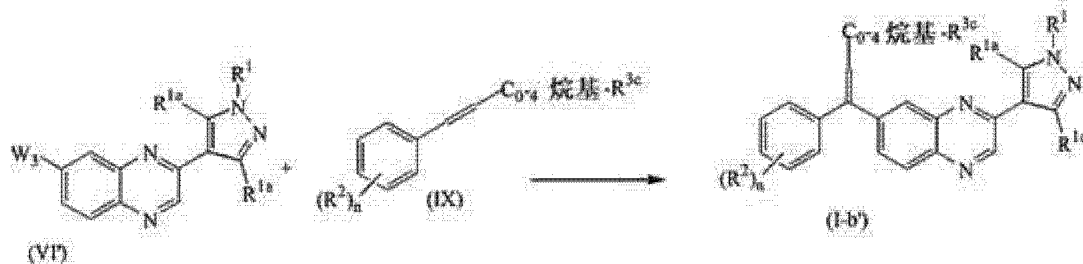
[0564]



[0565] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3c} 和 n 如本文中规定；

[0566] (IVb) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使式 (VI') 的中间体与式 (IX) 的中间体反应，

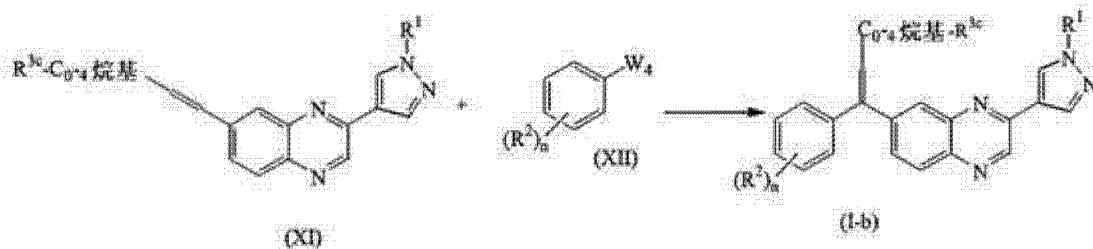
[0567]



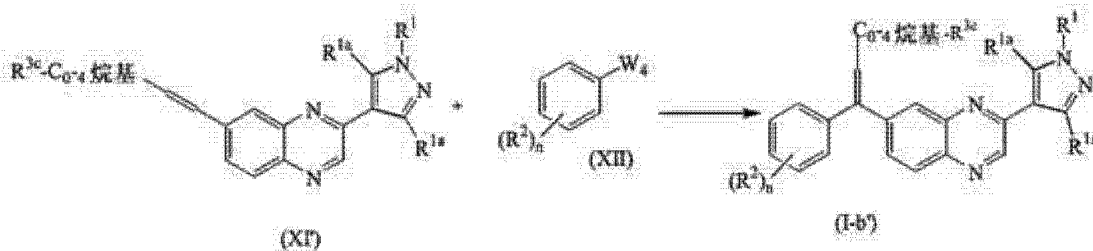
[0568] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{3c} 和 n 如本文中规定；

[0569] (Va) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使式 (XI) 的中间体与其中 W_4 代表合适的离去基的式 (XII) 的中间体反应，

[0570]

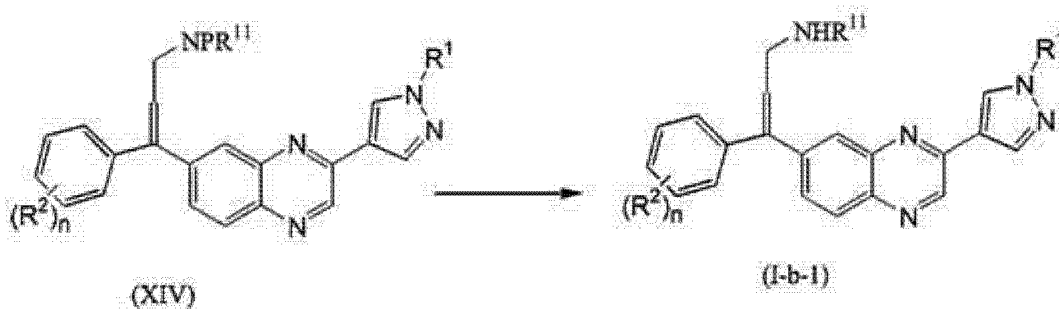
[0571] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3c} 和 n 如本文中规定；[0572] (Vb) 在合适的催化剂、合适的碱、合适的固体碱和合适的溶剂存在下，使式 (XI') 的中间体与其中 W_4 代表合适的离去基的式 (XII) 的中间体反应，

[0573]

[0574] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{3c} 和 n 如本文中规定；

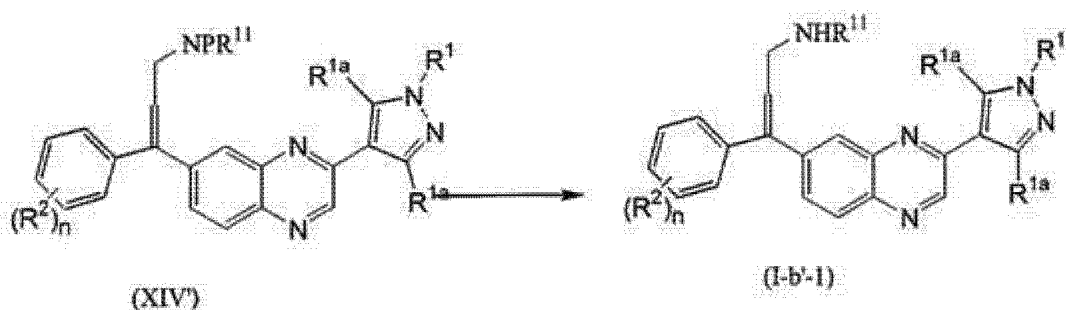
[0575] (VIa) 在合适的酸和合适的溶剂存在下将式 (XIV) 的中间体脱保护，

[0576]

[0577] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

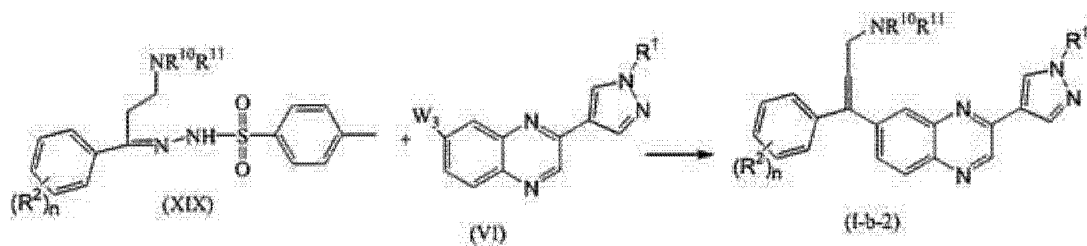
[0578] (VIb) 在合适的酸和合适的溶剂存在下将式 (XIV') 的中间体脱保护，

[0579]

[0580] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

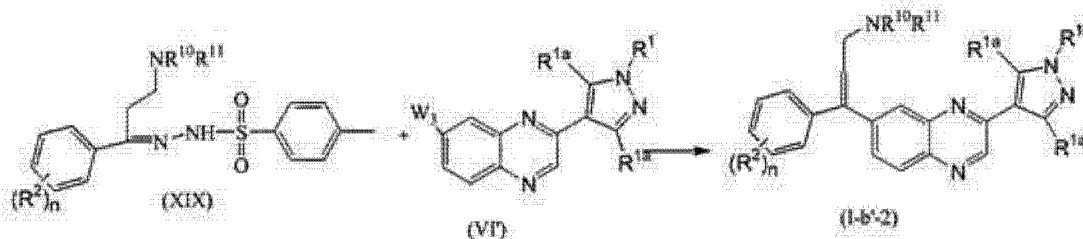
[0581] (VIIa) 在合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下，使式 (XIX) 的中间体与式 (VI) 的中间体反应，

[0582]

[0583] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

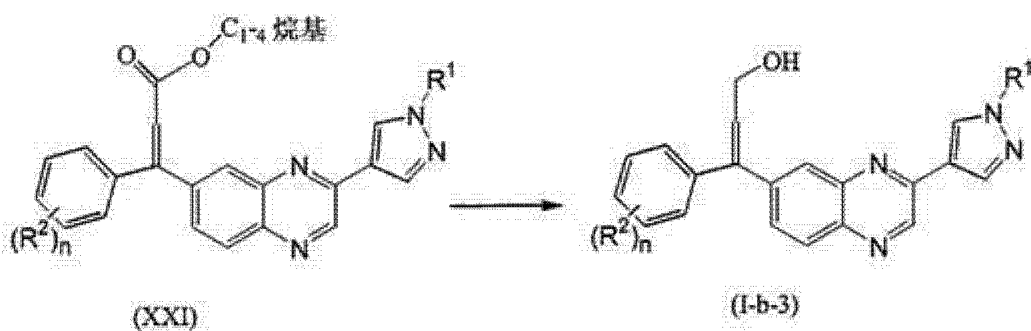
[0584] (VIIb) 在合适的催化剂、合适的配体、合适的碱和合适的溶剂存在下，使式 (XIX) 的中间体与式 (VI') 的中间体反应，

[0585]

[0586] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{10} 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

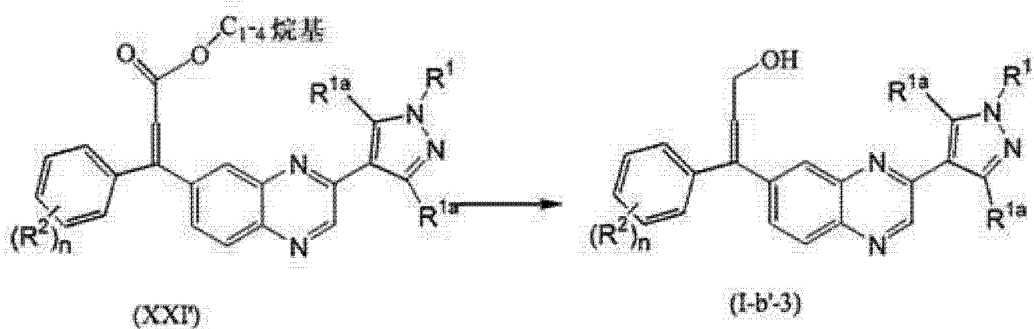
[0587] (VIIIa) 使式 (XXI) 的中间体与合适的还原剂和合适的溶剂反应，

[0588]

[0589] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定；

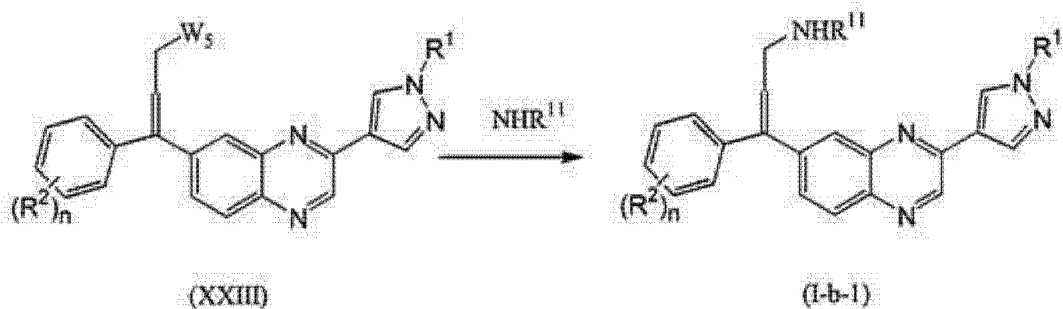
[0590] (VIIIb) 使式 (XXI') 的中间体与合适的还原剂和合适的溶剂反应，

[0591]

[0592] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如本文中规定；

[0593] (IXa) 在合适的溶剂存在下使其中 W_5 代表合适的离去基的式 (XXIII) 的中间体与 NHR^{11} 反应,

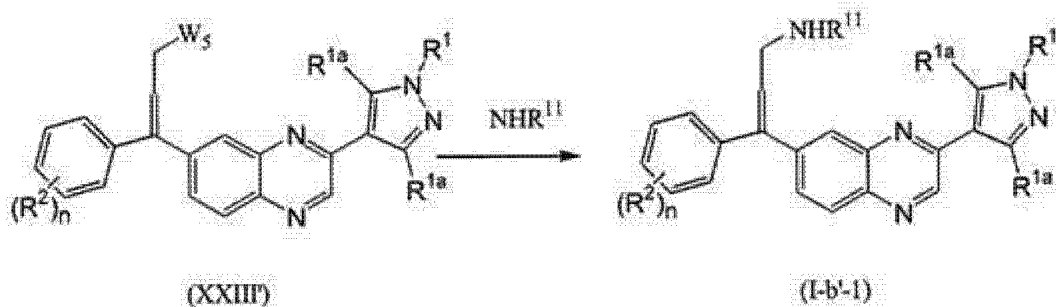
[0594]



[0595] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

[0596] (IXb) 在合适的溶剂存在下使其中 W_5 代表合适的离去基的式 (XXIII') 的中间体与 NHR^{11} 反应,

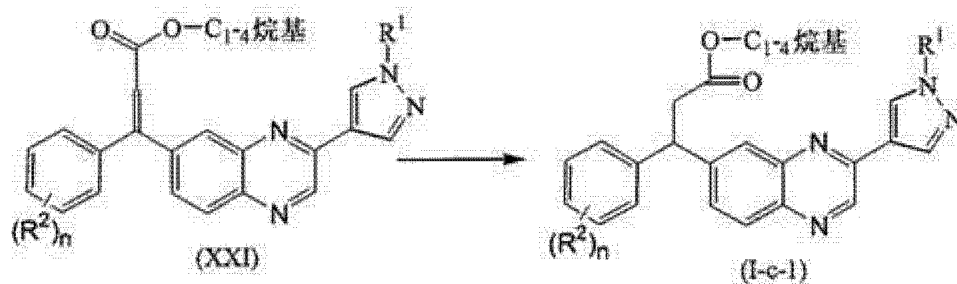
[0597]



[0598] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

[0599] (Xa) 在合适的溶剂存在下使式 (XXI) 的中间体与镁反应,

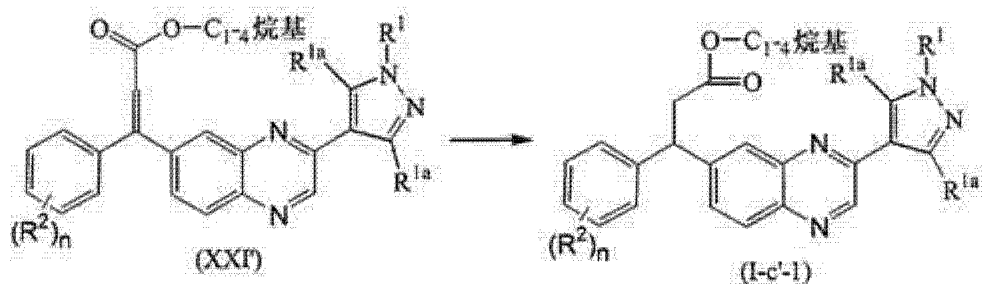
[0600]



[0601] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定；

[0602] (Xb) 在合适的溶剂存在下使式 (XXI') 的中间体与镁反应,

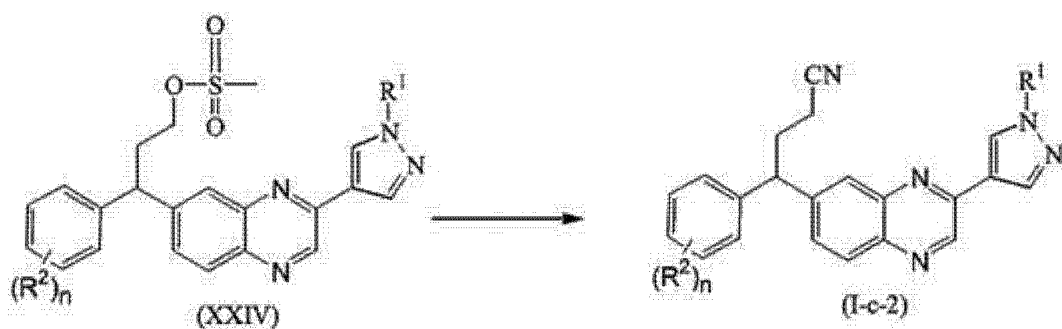
[0603]



[0604] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如本文中规定；

[0605] (XIa) 在合适的溶剂存在下使式 (XXIV) 的中间体与氰化钾反应，

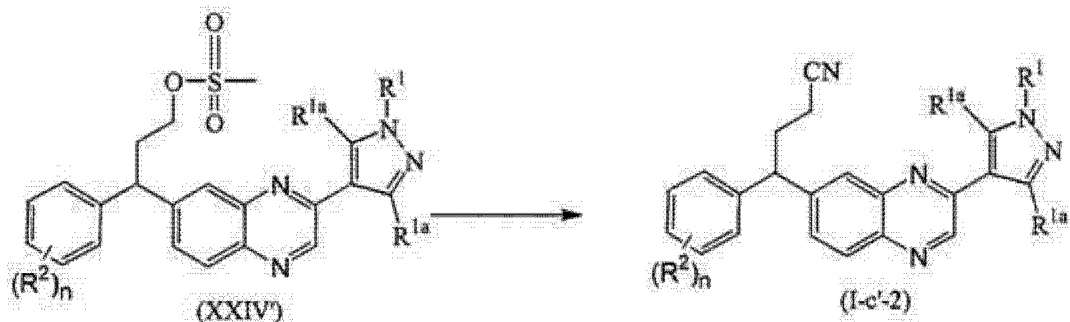
[0606]



[0607] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定；

[0608] (XIb) 在合适的溶剂存在下使式 (XXIV') 的中间体与氰化钾反应，

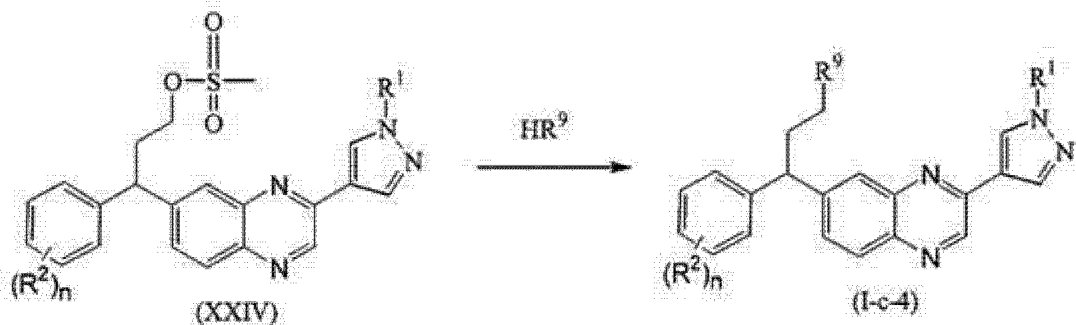
[0609]



[0610] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如本文中规定；

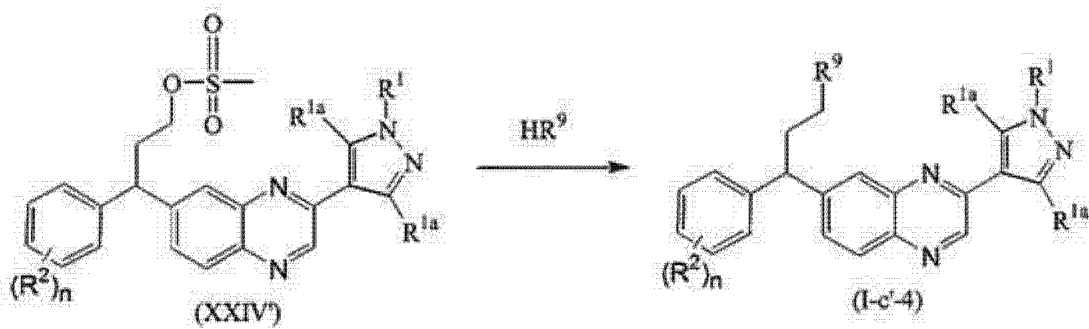
[0611] (XIIa) 在合适的碱和合适的溶剂存在下使式 (XXIV) 的中间体与 HR^9 反应，

[0612]



[0613] 其中 R^1 、 R^2 、 R^9 和 n 如本文中规定；

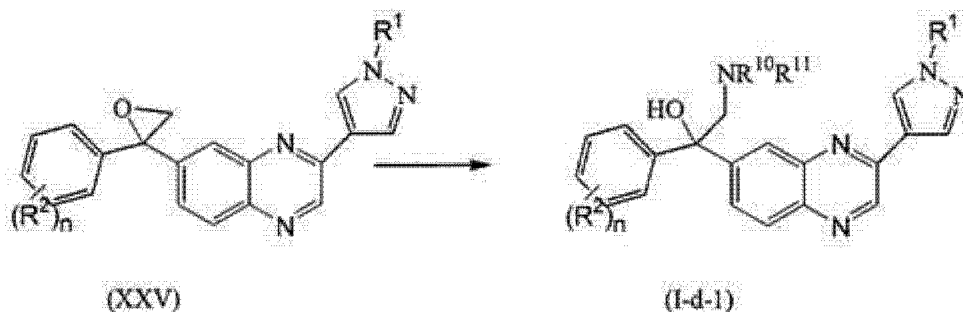
[0614] (XIIb) 在合适的碱和合适的溶剂存在下使式 (XXIV') 的中间体与 HR^9 反应,
 [0615]



[0616] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^9 和 n 如本文中规定；

[0617] (XIIIa) 在合适的溶剂存在下使式 (XXV) 的中间体与 $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ 反应,

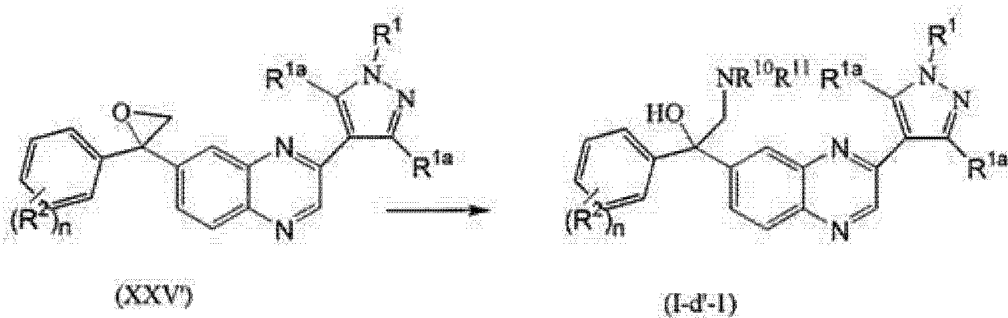
[0618]



[0619] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

[0620] (XIIIb) 在合适的溶剂存在下使式 (XXV') 的中间体与 $\text{NHR}^{10}\text{R}^{11}$ 反应,

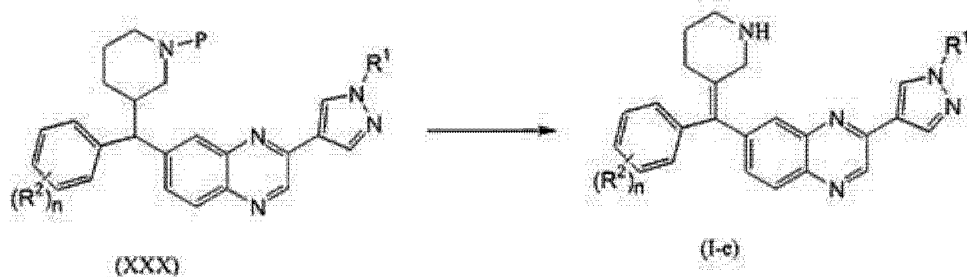
[0621]



[0622] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{10} 、 R^{11} 和 n 如本文中规定；

[0623] (XIVa) 在合适的溶剂存在下使其中 P 代表合适的保护基的式 (XXX) 的中间体与合适的酸反应,

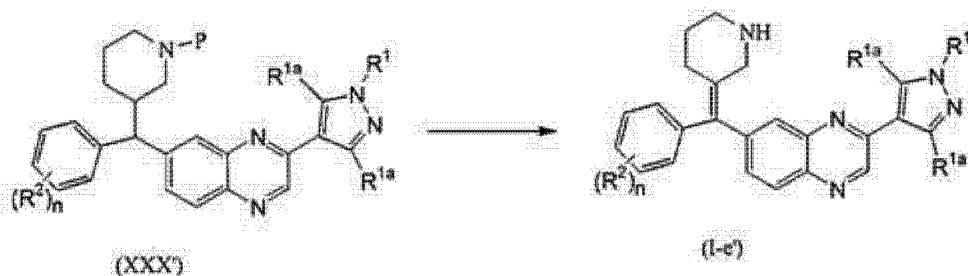
[0624]



[0625] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定；

[0626] (XIVb) 在合适的溶剂存在下使其中 P 代表合适的保护基的式 (XXX') 的中间体与合适的酸反应，

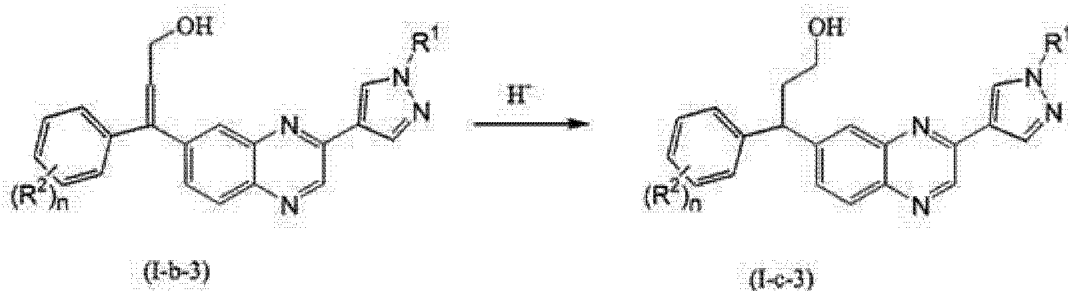
[0627]



[0628] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如本文中规定；

[0629] (XVa) 在合适的溶剂存在下使式 (I-b-3) 的化合物与还原剂 H^- 反应，

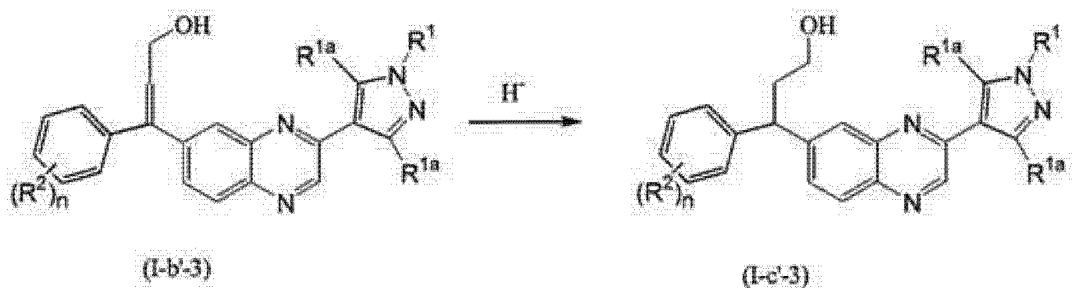
[0630]



[0631] 其中 R^1 、 R^2 和 n 如本文中规定；

[0632] (XVb) 在合适的溶剂存在下使式 (I-b'-3) 的化合物与还原剂 H^- 反应，

[0633]



[0634] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 n 如本文中规定；

[0635] (XVI) 将一种式 (I) 的化合物转化成另一种式 (I) 的化合物。

[0636] 在另一实施方案中，本发明提供新型中间体。在一个实施方案中，本发明提供式 (II)-(XXV) 的新型中间体。在另一实施方案中，本发明提供式 I-a、I'-a、I''-a、I'''-a、

I-b、I'-b、I''-b、I'''-b、I'-b'、I''-b'、I'''-b'、I-c、I'-c、I''-c、I'''-c、I-d、I'-d、I''-d、I'''-d、I⁰、I-b-1、I-b-2、I-b-3、I-c-1、I-c-2、I-c-3、I-c-4、I-d-1、I-e、I-a'、I-b'、I-b'-1、I-b'-2、I-b'-3、I-c'-1、I-c'-2、I-c'-4、I-d'-1、I-e'、I-c'-3 的化合物。

[0637] 其可药用盐、溶剂合物或衍生物

[0638] 在这节中,如在本申请的所有其它章节中那样,除非文中另行指明,提到式(I)包括提到如本文中规定的其所有其它亚组、优选、实施方案和实施例。

[0639] 除非另行指明,提到特定化合物还包括例如如下文论述的其离子形式、盐、溶剂合物、异构体(包括立体化学异构体)、互变异构体、N-氧化物、酯、前药、同位素和受保护形式;优选为其离子形式或盐或互变异构体或异构体或N-氧化物或溶剂合物;更优选为其离子形式或盐或互变异构体或溶剂合物或受保护形式,再更优选为其盐或互变异构体或溶剂合物。许多式(I)的化合物可以以盐,例如酸加成盐或在某些情况下,有机和无机碱的盐,如羧酸盐、磺酸盐和磷酸盐的形式存在。所有这样的盐都在本发明的范围内,提到式(I)的化合物包括该化合物的盐形式。要认识到,提到“衍生物”包括提到其离子形式、盐、溶剂合物、异构体、互变异构体、N-氧化物、酯、前药、同位素和受保护形式。

[0640] 根据本发明的一个方面,提供如本文中规定的化合物或其盐、立体化学异构体、互变异构体、N-氧化物或溶剂合物。根据本发明的另一方面,提供如本文中规定的化合物或其盐、互变异构体、N-氧化物或溶剂合物。根据本发明的另一方面,提供如本文中规定的化合物或其盐或溶剂合物。提到如本文中规定的式(I)的化合物及其亚组在其范围内包括该化合物的盐或溶剂合物或互变异构体或N-氧化物。

[0641] 本发明的化合物的盐形式通常是可药用盐,在Berge等人(1977)“Pharmaceutically Acceptable Salts”*J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, 第1-19页中论述了可药用盐的实例。但是,也可作为中间体制备不可药用的盐,其可随后转化成可药用盐。例如在本发明的化合物的提纯或分离中可用的这样的不可药用盐形式也构成本发明的一部分。

[0642] 本发明的盐可以由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过传统化学方法,如 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (编辑), Camille G. Wermuth (编辑), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 第388页,2002年8月中描述的方法合成。通常,可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与适当的碱或酸在水或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备这些盐;通常,使用非水介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。本发明的化合物可根据形成该盐用的酸的pKa以单盐或二盐的形式存在。

[0643] 酸加成盐可以由多种多样的酸(无机和有机酸)形成。酸加成盐的实例包括由酸形成的盐,所述酸选自乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸(例如L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑-磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(例如D-葡萄糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、 α -酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸)、乳糖酸、马来酸、苹果酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(例如萘-2-磺酸)、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、

扑酸、磷酸、丙酸、L- 焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4- 氨基 - 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L- 酒石酸、硫氰酸、甲苯磺酸(例如对甲苯磺酸)、十一碳烯酸和戊酸以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂。

[0644] 特定的一组盐包括由乙酸、盐酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、羟基乙磺酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸(甲磺酸盐)、乙磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡萄糖醛酸和乳糖酸形成的盐。另一组酸加成盐包括由乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、柠檬酸、DL- 乳酸、富马酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸、马尿酸、盐酸、谷氨酸、DL- 苹果酸、甲磺酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸和酒石酸形成的盐。

[0645] 如果该化合物是阴离子型的或具有可以是阴离子型的官能团(例如 -COOH 可以是 -COO^-), 则可以由合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括, 但不限于, 碱金属离子如 Na^+ 和 K^+ 、碱土金属阳离子如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} , 和其它阳离子如 Al^{3+} 。合适的有机阳离子的实例包括, 但不限于, 铵离子(即 NH_4^+) 和取代铵离子(例如 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。

[0646] 一些合适的取代铵离子的实例是衍生自乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄基胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇以及氨基酸, 如赖氨酸和精氨酸的那些。常见的季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0647] 如果式 (I) 的化合物含有胺官能, 这些可例如通过根据技术人员公知的方法与烷基化剂反应形成季铵盐。这样的季铵化合物在式 (I) 的范围内。含有胺官能的式 (I) 的化合物也可形成 N- 氧化物。在本文中提到含有胺官能的式 (I) 的化合物还包括 N- 氧化物。如果化合物含有数个胺官能, 一个或多于一个氮原子可以氧化形成 N- 氧化物。N- 氧化物的特定实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的 N- 氧化物。可通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸) 处理相应的胺来形成 N- 氧化物, 参见例如 *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 第 4 版, Wiley Interscience, pages. 更特别地, 可通过 L. W. Deady 的步骤 (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) 制备 N- 氧化物, 其中使胺化合物与间氯过氧苯甲酸 (MCPBA) 例如在惰性溶剂如二氯甲烷中反应。

[0648] 本发明的化合物可以例如与水(即水合物)或常见有机溶剂形成溶剂合物。本文所用的术语“溶剂合物”是指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及各种程度的离子和共价键合, 包括氢键合。在某些情况下, 该溶剂合物能够离析, 例如在一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。术语“溶剂合物”旨在包括溶液相和可离析的溶剂合物。合适的溶剂合物的非限制性实例包括与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等结合的本发明的化合物。本发明的化合物可以在溶液中发挥它们的生物效应。

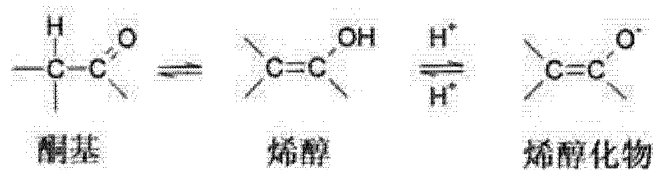
[0649] 溶剂合物是制药化学中公知的。它们可能对物质的制备方法是重要的(例如涉及它们的提纯、物质的储存(例如其稳定性) 和物质的易操作性) 并通常作为化学合成的分离或提纯阶段的一部分形成。本领域技术人员可通过标准和长期使用技术确定通过用于制备给定化合物的分离条件或提纯条件是否已形成水合物或其它溶剂合物。这样的技术的实例包括热重分析 (TGA)、差示扫描量热法 (DSC)、X- 射线结晶学(例如单晶 X- 射线结晶学或 X- 射线粉末衍射) 和固态 NMR (SS-NMR, 也被称作魔角旋转 NMR 或 MAS-NMR)。这些技术同样是熟练的化学家的标准分析工具包的一部分, 如 NMR、IR、HPLC 和 MS。或者, 技术人员可以有意利用结晶条件(包括特定溶剂合物所需的溶剂量) 形成溶剂合物。此后, 上述标准方

法可用于确定是否已形成溶剂合物。式 (I) 还包括该化合物的任何络合物(例如与环糊精之类的化合物的包合络合物或笼形包合物,或与金属的络合物)。

[0650] 此外,本发明的化合物可具有一种或多种多晶型(结晶)或非晶形式,这些意在包括在本发明的范围内。

[0651] 式 (I) 的化合物可以以许多不同的几何异构和互变异构形式存在,提到式 (I) 的化合物包括所有这样的形式。为避免疑问,如果化合物可以以几种几何异构或互变异构形式之一存在并且仅具体描述或展示了一种,式 (I) 仍涵盖所有其它。互变异构形式的其它实例包括例如,酮基-、烯醇-和烯醇化物-形式,如例如在下列互变异构对中:酮基/烯醇(下示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脌/烯二胺、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸硝基。

[0652]



[0653] 如果式 (I) 的化合物含有一个或多个手性中心并可以以两种或更多种光学异构体的形式存在,除非文中另行要求,提到式 (I) 的化合物包括其所有光学异构形式(例如对映体、差向异构体和非对映异构体),其以独立的光学异构体或两种或更多种光学异构体的混合物(例如外消旋混合物)的形式存在。光学异构体可通过它们的旋光性表征和识别(即作为+和-异构体或*d*和*l*异构体)或它们可以使用 Cahn、Ingold 和 Prelog 开发的“R 和 S”命名法依据它们的绝对立体化学表征,参见 *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 第 4 版, John Wiley & Sons, New York, 1992, 第 109-114 页,也参见 Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415。光学异构体可通过许多技术分离,包括手性色谱法(在手性载体上的色谱法),这样的技术是本领域技术人员公知的。作为手性色谱法的替代方案,可通过与手性酸,如(+)-酒石酸、(-)-焦谷氨酸、(-)-二-甲苯酰-L-酒石酸、(+)-扁桃酸、(-)-苹果酸和(-)-樟脑磺酸形成非对映异构盐、经优先结晶分离非对映异构体及随后离解该盐以提供该游离碱的独立对映体来分离光学异构体。

[0654] 如果式 (I) 的化合物作为两种或更多种光学异构形式存在,一对对映体中的一种对映体可能表现出优于另一种对映体的优点,例如在生物活性方面。因此,在某些情况下,可以合意地仅用一对对映体中的一种或仅用许多非对映异构体中的一种作为治疗剂。相应地,本发明提供含有具有一个或多个手性中心的式 (I) 的化合物的组合物,其中至少 55% (例如至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90% 或 95%) 的式 (I) 的化合物以单一光学异构体(例如对映体或非对映异构体)的形式存在。在一个一般实施方案中,式 (I) 的化合物总量的 99% 或更多(例如基本全部)可以以单一光学异构体(例如对映体或非对映异构体)的形式存在。

[0655] 本发明的化合物包括存在一个或多个同位素置换的化合物,提到一特定元素在其范围内包括该元素的所有同位素。例如,提到氢在其范围内包括¹H、²H (D) 和³H (T)。类似地,提到碳和氧在它们的范围内分别包括¹²C、¹³C 和¹⁴C 和¹⁶O 和¹⁸O。同位素可以是放射性或

非放射性的。在本发明的一个实施方案中,该化合物不含放射性同位素。这样的化合物优选用于治疗用途。但是,在另一实施方案中,该化合物可含有一个或多个放射性同位素。含有这样的放射性同位素的化合物可用于诊断背景。

[0656] 式 (I) 还包括带有羧酸基或羟基的式 (I) 的化合物的酯如羧酸酯和酰氧基酯。在本发明的一个实施方案中,式 (I) 在其范围内包括带有羧酸基或羟基的式 (I) 的化合物的酯。在本发明的另一实施方案中,式 (I) 在其范围内不包括带有羧酸基或羟基的式 (I) 的化合物的酯。酯的实例是含有基团 $-C(=O)OR$ 的化合物,其中 R 是酯取代基,例如 C_{1-6} 烷基、杂环基或 C_{5-20} 芳基,优选 C_{1-6} 烷基。酯基团的特定实例包括,但不限于, $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 和 $-C(=O)OPh$ 。酰氧基(反向酯)的实例由 $-OC(=O)R$ 表示,其中 R 是酰氧基取代基,例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基,优选 C_{1-7} 烷基。酰氧基的特定实例包括,但不限于, $-OC(=O)CH_3$ (乙酰氧基)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 和 $-OC(=O)CH_2Ph$ 。

[0657] 例如,一些前药是活性化合物的酯(例如生理学可接受的代谢不稳定酯)。“前药”是指例如体内转化成式 (I) 的生物活性化合物的任何化合物。在代谢过程中,裂解酯基团 ($-C(=O)OR$) 以产生活性药物。可通过例如母体化合物中的任何羧酸基 ($-C(=O)OH$) 的酯化形成这样的酯,如果适当,可预先保护母体化合物中存在的任何其它反应性基团,接着按需要脱保护。

[0658] 这样的代谢不稳定酯的实例包括式 $-C(=O)OR$ 的那些,其中 R 是: C_{1-6} 烷基(例如 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、 $-iBu$ 、 $-tBu$); C_{1-6} 氨基烷基 [例如氨基乙基;2-(N,N-二乙基氨基)乙基;2-(4-吗啉基)乙基];和酰氧基 $-C_{1-7}$ 烷基 [例如酰氧基甲基;酰氧基乙基;新戊酰氧基甲基;乙酰氧基甲基;1-乙酰氧基乙基;1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-羧基乙基;1-(苯甲酰氧基)乙基;异丙氧基-羧基甲基;1-异丙氧基-羧基乙基;环己基-羧基甲基;1-环己基-羧基乙基;环己氧基-羧基甲基;1-环己氧基-羧基乙基;(4-四氢吡喃氧基)羧基甲基;1-(4-四氢吡喃氧基)羧基乙基;(4-四氢吡喃基)羧基甲基;和 1-(4-四氢吡喃基)羧基乙基]。一些前药也可以酶促活化以产生活性化合物或在进一步化学反应时产生活性化合物的化合物(例如,如在抗原导向的酶前药疗法(ADEPT)、基因导向的酶前药疗法(GDEPT)和配体导向的酶前药疗法(LIDEPT)等中)。例如,前药可以是糖衍生物或其它糖苷结合物,或可以是氨基酸酯衍生物。

[0659] 蛋白酪氨酸激酶 (PTK)

[0660] 本文所述的本发明的化合物抑制或调节某些酪氨酸激酶的活性,因此该化合物可用于由那些酪氨酸激酶,特别是 FGFR 介导的病状或病症的治疗或预防,特别是治疗。

[0661] FGFR

[0662] 蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 受体的成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族调节多种多样的生理功能,包括有丝分裂发生、伤口愈合、细胞分化和血管生成和发育。正常和恶性细胞生长以及增殖都受 FGFs (充当自分泌以及旁分泌因子的细胞外信号转导分子) 的局部浓度变化的影响。自分泌 FGF 信号转导在甾类激素依赖性癌症发展成非激素依赖性状态中可能特别重要。FGFs 和它们的受体在若干组织和细胞系中以提高的水平表达,过表达被认为有助于恶性表型。此外,许多致癌基因是编码生长因子受体的基因的同系物并且在人胰腺癌中存在 FGF 依赖性信号转导的异常活化的可能性(Knights 等人, Pharmacology and

Therapeutics, 2010 125:1 (105-117): Korc M. 等人, Current Cancer Drug Targets, 2009 9:5 (639-651)。

[0663] 两种原型成员是酸性成纤维细胞生长因子(aFGF 或 FGF1)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF 或 FGF2),迄今已经识别出至少二十种截然不同的 FGF 家族成员。经由编号为 1 至 4 的四种类型的高亲和力跨膜蛋白酪氨酸-激酶成纤维细胞生长因子受体(FGFR)(FGFR1 至 FGFR4)传递对 FGFs 的细胞响应。

[0664] FGFR1 通路的破坏影响肿瘤细胞增殖,因为除增殖内皮细胞外,在许多肿瘤类型中也活化这种激酶。FGFR1 在肿瘤相关脉管系统中的过表达和活化已表明这些分子在肿瘤血管生成中的作用。

[0665] 最近的研究已表明在经典小叶癌(CLC)中 FGFR1 表达与致癌性之间的联系。CLCs 对所有乳腺癌的 10-15% 负有责任并通常缺乏 p53 和 Her2 表达,同时保持雌激素受体的表达。在 ~50% 的 CLC 病例中证实 8p12-p11.2 的基因扩增,这表明与 FGFR1 的提高了的表达相关联。使用针对 FGFR1 的 siRNA 或该受体的小分子抑制剂的初步研究表明存在这种扩增的细胞系对这种信号转导通路的抑制特别敏感。横纹肌肉瘤(RMS)是可能由骨骼肌生成过程中的异常增殖和分化造成的最常见的小儿软组织肉瘤。FGFR1 在原发性横纹肌肉瘤肿瘤中过表达并与 5' CpG 岛的低甲基化和 AKT1、NOG 和 BMP4 基因的异常表达相关联。FGFR1 也与肺鳞状细胞癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈部癌、甲状腺癌、子宫癌相关联。

[0666] 成纤维细胞生长因子受体 2 对酸性和 / 或碱性成纤维细胞生长因子以及角化细胞生长因子配体具有高亲和力。成纤维细胞生长因子受体 2 也传播 FGFs 在成骨细胞生长和分化过程中的有力成骨效应。造成复杂功能变化的成纤维细胞生长因子受体 2 中的突变表明诱发颅缝的异常骨化(颅缝早闭),意味着 FGFR 信号转导在膜内骨形成中的主要作用。例如,在以过早颅缝骨化为特征的 Apert (AP) 综合征中,大多数病例与造成成纤维细胞生长因子受体 2 中的功能获得的点突变相关联。此外,综合征型颅缝早闭患者中的突变筛查表明,许多复发性 FGFR2 突变是重型斐弗综合征(Pfeiffer syndrome)的原因。FGFR2 的特定突变包括 FGFR2 中的 W290C、D321A、Y340C、C342R、C342S、C342W、N549H、K641R。

[0667] 人骨骼发育中的几种严重异常,包括 Apert、Crouzon、Jackson-Weiss、Beare-Stevenson cutis gyrata 和斐弗综合征,与成纤维细胞生长因子受体 2 中的突变发生相关联。斐弗综合征 (PS) 的大多数(即使不是全部)病例也由成纤维细胞生长因子受体 2 基因的新生突变造成,最近表明,成纤维细胞生长因子受体 2 中的突变打破控制配体特异性的基本规则之一。也就是说,成纤维细胞生长因子受体的两种突变体剪接形式 FGFR2c 和 FGFR2b 已获得与非典型 FGF 配体结合并被非典型 FGF 配体激活的能力。配体特异性的这种损失造成异常信号转导并表明这些疾病综合征的严重表型由成纤维细胞生长因子受体 2 的异位配体依赖性活化造成。

[0668] FGFR3 受体酪氨酸激酶的遗传畸变,如染色体易位或点突变导致异位表达或去调控的、组成性激活的 FGFR3 受体。这样的异常与多发性骨髓瘤的亚类相关联并在膀胱、肝细胞、口腔鳞状细胞癌和宫颈癌中。因此,FGFR3 抑制剂可用于治疗多发性骨髓瘤、膀胱和宫颈癌。FGFR3 在膀胱癌,特别是浸润性膀胱癌中也过表达。FGFR3 通常被尿路上皮癌 (UC) 中的突变激活。提高的表达与突变相关联(85% 的突变肿瘤表现出高水平表达),但 42% 的没

有可检出的突变的肿瘤也表现出过表达,包括许多肌肉浸润性肿瘤。FGFR3 也与子宫内膜和甲状腺癌相关联。

[0669] FGFR4 的过表达在前列腺和甲状腺癌中都与差的预后相关联。此外,生殖多态性 (Gly388Arg) 与肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌 (HCC) 和前列腺癌的提高的发病率相关联。此外,FGFR4 的截短形式 (包括激酶结构域) 也已被发现存在于 40% 的垂体瘤中,但不存在于正常组织中。在肝、结肠和肺肿瘤中已经观察到 FGFR4 过表达。FGFR4 参与结肠直肠癌和肝癌,其中其配体 FGF19 的表达通常升高。FGFR4 也与星形细胞瘤、横纹肌肉瘤相关联。

[0670] 纤维化状况是由纤维组织的异常或过度沉积造成的严重医疗问题。这出现在许多疾病中,包括肝硬化、肾小球肾炎、肺纤维化、系统性纤维化、类风湿性关节炎以及伤口愈合的自然过程。病理纤维化的机制还没有被充分理解,但被认为由参与成纤维细胞的增殖和细胞外基质蛋白 (包括胶原和纤连蛋白) 的沉积的各种细胞因子 (包括肿瘤坏死因子 (TNF)、成纤维细胞生长因子 (FGF's)、血小板源性生长因子 (PDGF) 和转化生长因子 β (TGF β)) 的作用造成。这造成组织结构和功能和后续病理学的改变。

[0671] 许多临床前研究已证实在肺纤维化的临床前模型中成纤维细胞生长因子的上调。TGF β 1 和 PDGF 已被报道参与纤维发生过程,进一步的公开著作表明 FGF's 的升高和随之而来的成纤维细胞增殖的提高可能响应升高的 TGF β 1。抗纤维化剂吡非尼酮的已报道的临床效应表明在特发性肺纤维化 (IPF) 之类的病症中靶向纤维化机制的可能的治疗益处。特发性肺纤维化 (也称作隐源性致纤维化肺炎) 是涉及肺瘢痕形成的进行性病症。逐渐地,肺的肺泡被纤维化组织替代,其变得更厚,导致组织将氧传送到血流中的能力的不可逆损失。该病症的症状包括呼吸短促、慢性干咳、疲劳、胸痛和食欲不振以致快速减重。该病症极严重,在 5 年后具有大约 50% 的死亡率。

[0672] 因此,抑制 FGFR 的化合物可用于提供防止肿瘤中的生长或引发细胞凋亡的手段,特别通过抑制血管生成。因此预期,该化合物经证实可用于治疗或预防增殖性障碍,如癌症。特别地,存在受体酪氨酸激酶的激活突变体或受体酪氨酸激酶的上调的肿瘤对该抑制剂特别敏感。存在本文论述的特异性 RTKs 的任何同种型的激活突变体的患者也发现用 RTK 抑制剂治疗特别有益。

[0673] 血管内皮生长因子 (VEGFR)

[0674] 慢性增殖性疾病常常伴随着显著的血管生成,这可有助于或保持炎性和 / 或增殖性状态,或这通过血管的浸润性增殖造成组织破坏。

[0675] 血管生成通常用于描述新生或置换血管的发育,或新生血管形成。其是必要和生理学正常的过程,借此在胚胎中建立脉管系统。除排卵、行经和伤口愈合位置外,在大多数正常成年人组织中通常不发生血管生成。但是,许多疾病以持续和失调的血管生成成为特征。例如,在关节炎中,新毛细血管侵入关节并破坏软骨。在糖尿病中 (和在许多不同的眼病中),新血管侵入黄斑或视网膜或其它眼部结构并可能导致失明。动脉粥样硬化过程与血管生成相关联。肿瘤生长和转移已被发现依赖于血管生成。

[0676] 对重大疾病中牵涉血管生成的识别伴随着用于确认和开发血管生成抑制剂的研究。这些抑制剂通常响应血管生成级联中的离散目标 (如通过血管生成信号激活内皮细胞;降解酶的合成和释放;内皮细胞迁移;内皮细胞增殖;和毛细小管的形成) 来分类。因此,在许多阶段中出现血管生成,并正在进行尝试以发现和开发用于在这些各种阶段阻断血管生

成的化合物。

[0677] 有出版物教导,通过多种多样的机制发挥作用的血管生成抑制剂在如癌症和转移、眼病、关节炎和血管瘤之类的疾病中有益。

[0678] 血管内皮生长因子 (VEGF)——一种多肽,在体外对内皮细胞是促有丝分裂的并在体内刺激血管生成反应。VEGF 也与不适当的血管生成相关联。VEGFR(s) 是蛋白酪氨酸激酶 (PTKs)。PTKs 催化细胞功能中牵涉的蛋白质中的特异性酪氨酸残基的磷酸化,由此调节细胞生长、存活和分化。

[0679] 已确认 VEGF 的三种 PTK 受体:VEGFR-1 (Flt-1);VEGFR-2 (Flk-1 或 KDR) 和 VEGFR-3 (Flt-4)。这些受体参与血管生成并参与信号转导。特别感兴趣的是 VEGFR-2,其是主要在内皮细胞中表达的跨膜受体 PTK。通过 VEGF 激活 VEGFR-2 是引发肿瘤血管生成的信号转导通路中的关键步骤。VEGF 表达对肿瘤细胞而言是基本的并且也可以响应某些刺激上调。一种这样的刺激是缺氧,其中 VEGF 表达在肿瘤和相关宿主组织中都上调。VEGF 配体通过与其细胞外 VEGF 结合位点结合而激活 VEGFR-2。这导致 VEGFRs 的受体二聚作用和 VEGFR-2 的细胞内激酶结构域处的酪氨酸残基的自磷酸化。酪氨酸结构域用于将磷酸盐从 ATP 转移至酪氨酸残基,由此为 VEGFR-2 下游的信号转导蛋白提供结合位点,最终导致引发血管生成。

[0680] VEGFR-2 的激酶结构域结合位点处的抑制会阻断酪氨酸残基的磷酸化并有助于干扰血管生成的引发。

[0681] 血管生成是由被称作血管生成因子的各种细胞因子介导的新血管形成的生理学过程。尽管对其在实体瘤中的可能的病理生理作用已广泛研究了多于 30 年,最近已识别出慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和其它恶性血液病中的血管生成的增强。在文献中已通过各种实验方法证实 CLL 患者的骨髓和淋巴结中的提高的血管生成水平。尽管血管生成在这种疾病的病理生理学中的作用仍有待充分阐明,但实验数据表明,几种血管生成因子在疾病进程中发挥作用。血管生成的生物标记也表明在 CLL 中具有预后相关性。这表明 VEGFR 抑制剂也可有益于白血病如 CLL 的患者。

[0682] 为使肿瘤块超出临界尺寸,必须形成相关脉管系统。已经提出,靶向肿瘤脉管系统会限制肿瘤扩大并且可能是有用的癌症疗法。对肿瘤生长的观察已经表明,小肿瘤块可以在没有任何肿瘤特异性脉管系统的情况下存留在组织中。非血管化肿瘤的生长停滞归因于在肿瘤中心缺氧的效应。最近,已经识别出各种促血管生成和抗血管生成因子并得出“血管生成转换”(其中肿瘤块中的血管生成刺激物和抑制剂的正常比率的破坏导致自主血管形成的过程)的概念。该血管生成转换似乎受驱动恶性转化(致癌基因的激活和肿瘤抑制基因的丢失)的相同基因改变支配。几种生长因子充当血管生成的正性调节剂。其中最重要的是血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和血管生成素。血小板反应蛋白 (Tsp-1)、血管抑素和内皮抑素之类的蛋白质充当血管生成的负性调节剂。

[0683] VEGFR2 而非 VEGFR1 的抑制在小鼠模型中显著干扰血管生成开关、持续血管生成和初始肿瘤生长。在晚期肿瘤中,出现对 VEGFR2 阻断的表型耐受,因为肿瘤在治疗过程中在生长抑制的初期后再生长。对 VEGF 阻断的这种耐受性涉及肿瘤血管生成的再激活,其不依赖于 VEGF 并与其它促血管生成因子(包括 FGF 家族的成员)的缺氧介导的诱发相关联。这些其它的促血管生成信号在功能上牵涉在逃逸期中的血管再生和肿瘤再生长中,因为 FGF

的阻断损害面对 VEGF 抑制时的进程。

[0684] 在第 2 阶段研究中,在用 pan-VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂 AZD2171 治疗的患者中存在成胶质细胞瘤血管正常化的迹象。与循环生物标记结合的血管正常化的 MRI 测定提供了评估对抗血管生成剂的响应的有效手段。

[0685] PDGFR

[0686] 恶性肿瘤是不受控的细胞增殖的结果。生长促进与生长抑制因子之间的精妙平衡控制着细胞生长。在正常组织中,这些因子的生成和活性导致分化的细胞以保持器官的正常完整性和功能的受控和受调节的方式生长。恶性细胞逃避这种控制;自然平衡受干扰(通过各种机制)和失调,发生异常细胞生长。肿瘤发展中重要的生长因子是血小板源性生长因子(PDGF),其包含通过细胞表面酪氨酸激酶受体(PDGFR) 传送信号并刺激各种细胞功能(包括生长、增殖和分化)的一类肽生长因子。

[0687] 选择性抑制剂的优点

[0688] 具有差异化选择性分布的 FGFR 激酶抑制剂的发展提供了在由 FGFR 去调控驱动的疾病的患者亚组中使用这些靶向剂的新机会。对另外的激酶,特别是 VEGFR2 和 PDGFR- β 表现出降低的抑制作用的化合物提供了具有差异化的副作用或毒性特性并因此更有效治疗这些适应症的机会。VEGFR2 和 PDGFR- β 的抑制剂与毒性,分别例如高血压或水肿相关联。在 VEGFR2 抑制剂的情况下,这种高血压效应常常是剂量限制性的,在某些患者人群中可能是禁忌的并需要临床管理。

[0689] 生物活性和治疗用途

[0690] 本发明的化合物及其亚组具有成纤维细胞生长因子受体(FGFR) 抑制或调节活性和/或血管内皮生长因子受体(VEGFR) 抑制或调节活性和/或血小板源性生长因子受体(PDGFR) 抑制或调节活性,其可用于预防或治疗本文中描述的病状或病症。此外,本发明的化合物及其亚组可用于预防或治疗激酶介导的疾病或病症。提到预防(preventing)或预防(prophylaxis)或治疗病状或病症,如癌症,在它们的范围内包括缓解癌症或降低癌症的发病率。

[0691] 本文所用的术语“调节(modulation)”在用于激酶活性时旨在定义蛋白激酶的生物活性水平的变化。因此,调节包括造成相关蛋白激酶活性的提高或降低的生理变化。在后一情况下,该调节可以被描述为“抑制”。该调节可以直接或间接发生并可以通过任何机制和在任何生理水平介导,包括例如在基因表达水平(包括例如转录、翻译和/或翻译后修饰)、在直接或间接作用于激酶活性水平的调节元素的编码基因的表达水平。因此,调节可意味着激酶的升高/抑制的表达或过表达或欠表达,包括基因扩增(即多基因拷贝)和/或由转录效应造成的提高或降低的表达,以及由一种或多种突变造成的一种或多种蛋白激酶的活动过度(或活动减退)和(减)活化(包括(减)活化)。术语“调节(modulated)”、“调节(modulating)”和“调节(modulate)”应相应地解释。

[0692] 如本文所用,例如与如本文所述的激酶结合使用(例如用于各种生理过程、疾病、病状、病症、疗法、治疗或干预)的术语“介导”意在限制性使用以使该术语针对的各种过程、疾病、病状、病症、治疗和干预是该激酶在其中发挥生物作用的那些。在术语用于疾病、病状或病症的情况下,激酶发挥的生物作用可能是直接或间接的并可能对该疾病、病状或病症的症状(或其病因或进程)的表现是必需和/或足够的。因此,激酶活性(特别是激酶活性的

异常水平,例如激酶过表达)不需要一定是疾病、病状或病症的近端原因;相反,激酶介导的疾病、病状或病症预计包括具有多因素病因和复杂进程的那些,其中仅部分涉及所述激酶。在术语用于治疗、预防或干预的情况下,激酶发挥的作用可能是直接或间接的并可能对该治疗、预防的实施或干预后果是必需和/或足够的。因此,激酶介导的病状或病症包括对任何特定癌症药物或治疗的耐受性的发展。

[0693] 因此,例如,本发明的化合物可用于缓解癌症或降低癌症的发病率。

[0694] 更具体地,式(I)的化合物及其亚组是FGFRs的抑制剂。例如,本发明的化合物具有抗FGFR1、FGFR2、FGFR3和/或FGFR4,特别是选自FGFR1、FGFR2和FGFR3的FGFRs的活性;式(I)的化合物及其亚组特别是FGFR4的抑制剂。

[0695] 优选化合物是抑制选自FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4的一种或多种FGFR的化合物。本发明的优选化合物是具有小于0.1 μM 的 IC_{50} 值的那些。

[0696] 本发明的化合物也具有抗VEGFR活性。

[0697] 此外,本发明的许多化合物与VEGFR(特别是VEGFR2)和/或PDGFR相比表现出对FGFR 1、2和/或3和/或4的选择性,这样的化合物代表本发明的一个优选实施方案。特别地,该化合物表现出对VEGFR2的选择性。例如,本发明的许多化合物对FGFR1、2和/或3和/或4的 IC_{50} 值为对VEGFR(特别是VEGFR2)和/或PDGFR B的 IC_{50} 的1/10至1/100。特别地,本发明的优选化合物对FGFR,特别是FGFR1、FGFR2、FGFR3和/或FGFR4的活性或抑制是对VEGFR2的活性或抑制的至少10倍。更优选地,本发明的化合物对FGFR,特别是FGFR1、FGFR2、FGFR3和/或FGFR4的活性或抑制是对VEGFR2的活性或抑制的至少100倍。这可以使用本文描述的方法测定。

[0698] 由于它们在调节或抑制FGFR和/或VEGFR激酶中的活性,该化合物可用于提供防止肿瘤生长或诱发肿瘤凋亡的手段,特别是通过抑制血管生成。因此该化合物预计经证实可用于治疗或预防增殖性障碍,如癌症。此外,本发明的化合物可用于治疗其中存在增殖、凋亡或分化障碍的疾病。

[0699] 特别地,存在VEGFR的激活突变体或VEGFR上调的肿瘤和具有升高的血清乳酸脱氢酶水平的患者对本发明的化合物特别敏感。存在本文论述的特异性RTKs的任何同种型的激活突变体的患者也可发现用本发明的化合物治疗特别有益。例如,VEGFR在急性白血病细胞中过表达,其中克隆祖细胞可能表达VEGFR。存在FGFR的任何同种型如FGFR1、FGFR2或FGFR3或FGFR4的激活突变体或上调或过表达的特定肿瘤也对本发明的化合物特别敏感,因此如上论述的具有这样的特定肿瘤的患者也可发现用本发明的化合物治疗特别有益。该治疗优选涉及或针对如本文论述的受体酪氨酸激酶之一的突变形式。可以使用本领域技术人员已知和如本文所述的技术,如RT-PCR和FISH进行存在这样的突变的肿瘤的诊断。

[0700] 可治疗(或抑制)的癌症的实例包括,但不限于,癌,例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌(例如结肠直肠癌,如结肠癌和结肠腺瘤)、肾癌、尿路上皮癌、子宫癌、表皮癌、肝癌、肺癌(例如腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌)、食管癌、头颈部癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌(例如外分泌胰脏癌)、胃癌、胃肠癌(也称作胃)癌(例如胃肠间质瘤)、子宫颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、前列腺癌或皮肤癌(例如鳞状细胞癌或隆突性皮肤纤维肉瘤);垂体癌、淋巴系造血系统肿瘤、例如白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤(例如弥漫性大B细胞淋巴瘤)、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛

细胞淋巴瘤或伯克特淋巴瘤；骨髓系的造血系统肿瘤，例如白血病、急性和慢性骨髓性白血病、慢性髓单核细胞白血病（CMML）、骨髓增生性疾病、骨髓增生综合征、骨髓增生异常综合征或早幼粒细胞白血病；多发性骨髓瘤；甲状腺滤泡癌；肝细胞癌、间充质来源的肿瘤（例如尤文氏肉瘤），例如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤；中枢或周围神经系统肿瘤，例如星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤（如多形性成胶质细胞瘤）或神经鞘瘤；黑素瘤；精原细胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；着色性干皮症；角化棘皮瘤（keratoctanthoma）；甲状腺滤泡癌；或卡波济氏肉瘤。特别是肺鳞状细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、黑素瘤、头颈部癌、甲状腺癌、子宫癌、胃癌、肝细胞癌、子宫颈癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、尿路上皮癌、结肠癌、横纹肌肉瘤、垂体腺癌。

[0701] 某些癌症对特定药物的治疗耐受。这可归因于肿瘤类型或可由于用该化合物治疗而发生。就此而言，提到多发性骨髓瘤包括硼替佐米敏感的多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤。类似地，提到慢性骨髓性白血病包括 imitinib 敏感的慢性骨髓性白血病和难治性慢性骨髓性白血病。慢性骨髓性白血病也被称作慢性髓细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病或 CML。同样地，急性骨髓性白血病也被称作急性成髓细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、急性非淋巴细胞白血病或 AML。

[0702] 本发明的化合物也可用于治疗异常细胞增殖的造血疾病（无论是癌变前还是稳定的）如骨髓增生性疾病。骨髓增生性疾病（“MPD”s）是骨髓的一类疾病，其中生成过多细胞。它们涉及并可能进化成骨髓增生异常综合征。骨髓增生性疾病包括真性红细胞增多、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。另一造血障碍是嗜酸性粒细胞增多症。T-细胞淋巴增生性疾病包括衍生自天然杀伤细胞的那些。

[0703] 此外，本发明的化合物可用于胃肠（也称作胃）癌，例如胃肠间质瘤。胃肠癌是指胃肠道，包括食管、胃、肝、胆道系统、胰腺、肠和肛门的恶性病症。

[0704] 因此，在用于治疗包括异常细胞生长的疾病或病症的本发明的药物组合物、用途或方法中，包括异常细胞生长的疾病或病症在一个实施方案中是癌症。

[0705] 癌症的特定子集包括多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫颈癌、前列腺癌和甲状腺癌、肺癌、乳腺癌和结肠癌。

[0706] 癌症的另一子集包括多发性骨髓瘤、膀胱癌、肝细胞癌、口腔鳞状细胞癌和宫颈癌。

[0707] 具有 FGFR 如 FGFR1 抑制活性的本发明的化合物特别可用于治疗或预防乳腺癌，特别是经典小叶癌（CLC）。

[0708] 由于本发明的化合物具有 FGFR4 活性，它们也可用于治疗前列腺癌或垂体癌，或它们可用于治疗乳腺癌、肺癌、前列腺癌、肝癌（HCC）或肺癌。

[0709] 特别地，作为 FGFR 抑制剂的本发明的化合物可用于治疗多发性骨髓瘤、骨髓增生性障碍、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌和口腔鳞状细胞癌。

[0710] 癌症的另一子集是多发性骨髓瘤、子宫内膜癌、膀胱癌、子宫颈癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌和甲状腺癌。

[0711] 特别地，本发明的化合物可用于治疗多发性骨髓瘤（特别是具有 t(4;14) 易位或过表达 FGFR3 的多发性骨髓瘤）、前列腺癌（激素难治性前列腺癌）、子宫内膜癌（特别是存

在 FGFR2 的激活突变的子宫内膜肿瘤)和乳腺癌(特别是小叶乳腺癌)。

[0712] 特别地,该化合物可用于治疗小叶癌,如 CLC(经典小叶癌)。

[0713] 由于该化合物具有抗 FGFR3 的活性,它们可用于治疗多发性骨髓瘤和膀胱癌。

[0714] 特别地,该化合物可用于治疗 t(4;14) 易位阳性的多发性骨髓瘤。

[0715] 在一个实施方案中,该化合物可用于治疗肉瘤。在一个实施方案中,该化合物可用于治疗肺癌,例如鳞状细胞癌。

[0716] 由于该化合物具有抗 FGFR2 的活性,它们可用于治疗子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、肝细胞癌、子宫癌、子宫颈癌和结肠直肠癌。FGFR2 在上皮性卵巢癌中也过表达,因此本发明的化合物尤其可用于治疗卵巢癌,如上皮性卵巢癌。

[0717] 在一个实施方案中,该化合物可用于治疗肺癌,特别是 NSCLC、鳞状细胞癌、肝癌、肾癌、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、前列腺癌。

[0718] 本发明的化合物可用于治疗存在上调的 FGFR 的癌症。这样的癌症包括脑癌(例如神经胶质瘤)、乳腺癌、食管癌、肺癌和结肠直肠癌。

[0719] 本发明的化合物也可用于治疗用 VEGFR2 抑制剂或 VEGFR2 抗体(例如阿瓦斯丁(Avastin))预治疗的肿瘤。

[0720] 特别地,本发明的化合物可用于治疗 VEGFR2- 耐受肿瘤。VEGFR2 抑制剂和抗体用于治疗甲状腺癌和肾细胞癌,因此本发明的化合物可用于治疗 VEGFR2- 耐受甲状腺癌和肾细胞癌。

[0721] 该癌症可以是对选自 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 的任何一种或多种 FGFRs,例如选自 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 的一种或多种 FGFRs 的抑制敏感的癌症。

[0722] 可以借助如下文阐述的细胞生长检测或借助如在标题为“诊断方法”的章节中阐述的方法测定特定癌症是否是对 FGFR 或 VEGFR 信号转导的抑制敏感的癌症。

[0723] 本发明的化合物,特别是具有 FGFR 或 VEGFR 抑制活性的那些化合物特别可用于治疗或预防与升高的 FGFR 或 VEGFR 水平的存在相关或以升高的 FGFR 或 VEGFR 水平的存在为特征的类型癌症,例如在本文中在本申请的介绍部分中提到的癌症。

[0724] 本发明的化合物可用于治疗成年人群。本发明的化合物可用于治疗儿童人群。

[0725] 已经发现,一些 FGFR 抑制剂可以与其它抗癌剂联合使用。例如,将诱发凋亡的抑制剂与通过不同机制用于调节细胞生长的另一试剂结合可能有益,由此治疗癌症发展的两个典型特征。下面列出这样的组合的实例。

[0726] 本发明的化合物可用于治疗由增殖障碍造成的其它病症,如 II 型或非胰岛素依赖型糖尿病、自身免疫病、头部创伤、中风、癫痫、神经退行性疾病,如阿尔茨海默氏症、运动神经元病、进行性核上性麻痹、皮层基底节变性和皮克氏病,例如自身免疫病和神经退行性疾病。

[0727] 本发明的化合物可用于的病状和病症的一个亚组由炎性疾病、心血管疾病和伤口愈合构成。

[0728] FGFR 和 VEGFR 也已知在凋亡、血管生成、增殖、分化和转录中发挥作用,因此本发明的化合物也可用于治疗非癌症的下列疾病:慢性炎性疾病,例如系统性红斑狼疮、自身免疫介导的肾小球肾炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、炎性肠病、自身免疫性糖尿病、湿疹超敏反应、哮喘、COPD、鼻炎和上呼吸道疾病;心血管疾病,例如心脏肥厚、再狭窄、动脉粥样硬化;

神经退行性疾病,例如阿尔茨海默氏症、AIDS- 相关痴呆、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、色素性视网膜炎、脊髓性肌萎缩和小脑变性;肾小球肾炎;骨髓增生异常综合征、缺血性损伤相关的心肌梗死、中风和再灌注损伤、心律不齐、动脉粥样硬化、毒性诱发或酒精相关的肝病、血液病,例如慢性贫血和再生障碍性贫血;肌肉骨骼系统的退行性疾病,例如骨质疏松症和关节炎、阿司匹林敏感的鼻窦炎、囊性纤维化、多发性硬化、肾病和癌痛。

[0729] 此外,FGFR2 的突变与人骨骼发育中的几种严重异常相关,因此本发明的化合物可用于治疗人骨骼发育中的异常,包括颅缝的异常骨化(颅缝早闭)、Apert (AP) 综合征、Crouzon 综合征、Jackson-Weiss 综合征、Beare-Stevenson 皮肤旋纹综合征和斐弗综合征。

[0730] 具有 FGFR 如 FGFR2 或 FGFR3 抑制活性的本发明的化合物特别可用于治疗或预防骨骼疾病。特定的骨骼疾病是软骨发育不全或致死性侏儒症(也被称作致死性发育不全)。

[0731] 具有 FGFR 如 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 抑制活性的本发明的化合物特别可用于治疗或预防其中以进行性纤维化为症状的病状。本发明的化合物可用于治疗的纤维化病症包括表现出纤维组织的异常或过度沉积的疾病,例如在肝硬化、肾小球肾炎、肺纤维化、系统性纤维化、类风湿性关节炎以及伤口愈合的自然过程中。本发明的化合物特别也可用于治疗肺纤维化,特别是在特发性肺纤维化中。

[0732] FGFR 和 VEGFR 在肿瘤相关的脉管系统中的过表达和活化还表明本发明的化合物在预防和干扰肿瘤血管生成的引发中的作用。本发明的化合物特别可用于治疗癌症、转移、白血病如 CLL、眼病如年龄相关性黄斑变性,特别是湿性年龄相关性黄斑变性、缺血性增殖性视网膜病变如早产儿视网膜病变(ROP) 和糖尿病视网膜病、类风湿性关节炎和血管瘤。

[0733] 可以使用下列实施例中阐述的检测法测定本发明的化合物作为 FGFR1-4、VEGFR 和 / 或 PDGFR A/B 的抑制剂的活性并可以依据 IC_{50} 值规定给定化合物表现出的活性水平。本发明的优选化合物是具有小于 $1\ \mu\text{M}$,更优选小于 $0.1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值的化合物。

[0734] 本发明提供具有 FGFR 抑制或调节活性并可用于预防或治疗由 FGFR 激酶介导的病状或病症的化合物。

[0735] 在一个实施方案中,提供用于治疗、用作药物的如本文中规定的化合物。在另一个实施方案中,提供用于预防或治疗,特别是用于治疗由 FGFR 激酶介导的病状或病症的如本文中规定的化合物。

[0736] 因此,例如,本发明的化合物可用于缓解癌症或降低癌症的发病率。因此,在另一个实施方案中,提供用于预防或治疗,特别是治疗癌症的如本文中规定的化合物。在一个实施方案中,如本文中规定的化合物用于预防或治疗 FGFR 依赖性癌症。在一个实施方案中,如本文中规定的化合物用于预防或治疗由 FGFR 激酶介导的癌症。

[0737] 相应地,本发明尤其提供:

[0738] - 预防或治疗由 FGFR 激酶介导的病状或病症的方法,所述方法包括给予需要其的对象如本文中规定的式 (I) 的化合物。

[0739] - 预防或治疗本文所述的病状或病症的方法,所述方法包括给予需要其的对象如本文中规定的式 (I) 的化合物。

[0740] - 预防或治疗癌症的方法,所述方法包括给予需要其的对象如本文中规定的式 (I) 的化合物。

- [0741] - 缓解由 FGFR 激酶介导的病状或病症或降低其发病率的方法,所述方法包括给予需要其的对象如本文中规定的式 (I) 的化合物。
- [0742] - 抑制 FGFR 激酶的方法,所述方法包括使激酶与如本文中规定的抑制激酶的式 (I) 的化合物接触。
- [0743] - 通过使用如本文中规定的式 (I) 的化合物抑制 FGFR 激酶的活性来调节细胞过程(例如细胞分裂)的方法。
- [0744] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物,其通过抑制 FGFR 激酶的活性用作细胞过程(例如细胞分裂)的调节剂。
- [0745] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物,其用于癌症的预防或治疗,特别是癌症的治疗。
- [0746] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物,其用作 FGFR 的调节剂(例如抑制剂)。
- [0747] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备用于预防或治疗由 FGFR 激酶介导的病状或病症的药物的用途,所述化合物具有如本文中规定的式 (I)。
- [0748] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备用于预防或治疗如本文所述的病状或病症的药物的用途。
- [0749] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备癌症的预防或治疗,特别是治疗药剂的用途。
- [0750] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备用于调节(例如抑制)FGFR 活性的药物的用途。
- [0751] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备通过抑制 FGFR 激酶的活性来调节细胞过程(例如细胞分裂)的药物的用途。
- [0752] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备用于预防或治疗以 FGFR 激酶(例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 的上调为特征的疾病或病症的药物的用途。
- [0753] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备预防或治疗癌症的药物的用途,所述癌症是以 FGFR 激酶(例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 的上调为特征的癌症。
- [0754] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备用于预防或治疗患者的癌症的药物的用途,所述患者选自具有 FGFR3 激酶的遗传异常的亚种群。
- [0755] - 如本文中规定的式 (I) 的化合物用于制备用于预防或治疗患者的癌症的药物的用途,所述患者已被诊断为构成具有 FGFR3 激酶的遗传异常的亚种群的一部分。
- [0756] - 预防或治疗以 FGFR 激酶(例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 的上调为特征的疾病或病症的方法,所述方法包括给予如本文中规定的式 (I) 的化合物。
- [0757] - 缓解以 FGFR 激酶(例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 的上调为特征的疾病或病症或降低其发病率的方法,所述方法包括给予如本文中规定的式 (I) 的化合物。
- [0758] - 预防或治疗(或缓解或降低其发病率)患有或被怀疑患有癌症的患者的癌症的方法;所述方法包括(i) 对患者施以诊断试验以确定患者是否具有 FGFR3 基因的遗传异常;和(ii) 如果该患者确实具有所述变体,此后给予该患者如本文中规定的具有 FGFR3 激酶抑制活性的式 (I) 的化合物。
- [0759] - 预防或治疗(或缓解或降低其发病率)以 FGFR 激酶(例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 的上调为特征的病状或病症的方法;所述方法包括(i) 对患者施以诊断试

验以检测表征 FGFR 激酶(例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4)的上调的标记和 (ii) 如果该诊断试验表明 FGFR 激酶上调,此后给予该患者如本文中规定的具有 FGFR 激酶抑制活性的式 (I) 的化合物。

[0760] 在一个实施方案中,由 FGFR 激酶介导的疾病是肿瘤学相关疾病(例如癌症)。在一个实施方案中,由 FGFR 激酶介导的疾病是非肿瘤学相关疾病(例如不包括癌症的本文中公开的任何疾病)。在一个实施方案中,由 FGFR 激酶介导的疾病是本文中描述的病症。在一个实施方案中,由 FGFR 激酶介导的疾病是本文中描述的骨骼病症。人骨骼发育中的特定异常包括颅缝的异常骨化(颅缝早闭)、Apert (AP) 综合征、Crouzon 综合征、Jackson-Weiss 综合征、Beare-Stevenson 皮肤旋纹综合征、斐弗综合征、软骨发育不全和致死性侏儒症(也称作致死性发育不全)。

[0761] 突变激酶

[0762] 在用激酶抑制剂治疗的患者人群中会出现耐药激酶突变。这些部分发生在与治疗中所用的特定抑制剂结合或相互作用的蛋白质区域。这样的突变降低或提高该抑制剂结合并抑制所述激酶的能力。这会在与该抑制剂相互作用或对支持所述抑制剂与靶的结合重要的任何氨基酸残基处发生。结合到靶激酶上而不需要与突变氨基酸残基相互作用的抑制剂很可能不受该突变影响并仍为该酶的有效抑制剂。

[0763] 胃癌患者样本的研究表明在 FGFR2 中存在两种突变——在外显子 IIIa 中的 Ser167Pro 和在外显子 IIIc 中的剪接位点突变 940-2A-G。这些突变与造成颅骨过早愈合(craniosynotosis)综合征的生殖系激活突变相同并在 13% 的所研究的原发性胃癌组织中观察到。此外,在 5% 的受试患者样本中观察到 FGFR3 的激活突变,FGFRs 的过表达与这种患者组中的差预后相关联。

[0764] 此外,在 FGFR 中已经观察到染色体易位或点突变,其造成功能获得性的、过表达的或组成性激活的生物状态。

[0765] 本发明的化合物因此特别用于表达突变分子靶,如 FGFR 的癌症。可以使用本领域技术人员已知及如本文中描述的技术,如 RTPCR 和 FISH 进行具有这样的突变的肿瘤的诊断。

[0766] 已经表明,FGFR 的 ATP 结合位点处的保守苏氨酸残基的突变会造成抑制剂耐受性。氨基酸缬氨酸 561 在 FGFR1 中已突变成甲硫氨酸,这相当于在 Abl (T315) 和 EGFR (T766) 中发现的之前已报道的突变,其已表明造成对选择性抑制剂的耐受性。FGFR1 V561M 的检测数据表明,这种突变与野生型相比造成对酪氨酸激酶抑制剂的耐受性。

[0767] 诊断方法

[0768] 在给予式 (I) 的化合物之前,可以筛查患者以确定该患者患有或可能患上的疾病或病症是否是对用具有抗 FGFR 和 / 或 VEGFR 活性的化合物治疗敏感的疾病。

[0769] 例如,可以分析取自患者的生物样本以确定该患者患有或可能患上的病症或疾病(如癌症)是否是以造成 FGFR 和 / 或 VEGFR 的水平或活性的上调或造成通往正常 FGFR 和 / 或 VEGFR 活性的通路的敏化,或造成这些生长因子信号转导通路(如生长因子配体水平或生长因子配体活性)的上调或造成在 FGFR 和 / 或 VEGFR 活化下游的生化途径的上调的遗传异常或异常蛋白质表达为特征的疾病。

[0770] 造成 FGFR 和 / 或 VEGFR 信号的活化或敏化的这种异常的实例包括凋亡通路的

损失或抑制、受体或配体的上调、或受体或配体的突变型变体,例如 PTK 变体的存在。存在 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4 的突变体、或 FGFR1 的上调,特别是过表达,或 FGFR2 或 FGFR3 的功能获得性突变体的肿瘤可能对 FGFR 抑制剂特别敏感。

[0771] 例如,在许多病症中已经识别出造成 FGFR2 中的功能获得的点突变。特别地,在 10% 的子宫内膜肿瘤中已识别出 FGFR2 中的激活突变。

[0772] 此外,已经识别出 FGFR3 受体酪氨酸激酶的遗传畸变,如染色体易位或点突变(其造成异位表达或去调控的、组成性激活的 FGFR3 受体)并与多发性骨髓瘤、膀胱癌和宫颈癌的子集相关联。在伊马替尼治疗患者中已识别出 PDGF 受体的特定突变 T674I。此外,在 ~50% 的小叶乳腺癌 (CLC) 病例中证实 8p12-p11.2 的基因扩增,这表明与 FGFR1 的提高了的表达相关联。使用针对 FGFR1 的 siRNA 或该受体的小分子抑制剂的初步研究表明存在这种扩增的细胞系对这种信号转导通路的抑制特别敏感。

[0773] 或者,可以就 FGFR 或 VEGFR 的负调节剂或抑制剂的损失分析取自患者的生物样本。在本文中,术语“损失”包括删除编码该调节剂或抑制剂的基因、基因截短(例如通过突变)、基因转录产物的截短或转录产物的失活(例如通过点突变)或被另一基因产物隔离 (sequestration)。

[0774] 术语上调包括表达升高或过表达,包括基因扩增(即多基因拷贝)和由转录效应造成的提高的表达,和活动过度和活化,包括通过突变活化。因此,可以对患者施以诊断试验以检测表征 FGFR 和 / 或 VEGFR 的上调的标记。术语诊断包括筛查。作为标记,包括遗传标记,包括例如用于识别 FGFR 和 / 或 VEGFR 的突变的 DNA 组合物的测定。术语标记还包括表征 FGFR 和 / 或 VEGFR 的上调的标记,包括酶活性、酶水平、酶状态(例如是否磷酸化)和上述蛋白质的 mRNA 水平。

[0775] 通常在选自肿瘤活检样本、血样(分离和富集脱落的肿瘤细胞)、粪便活检、痰、染色体分析、胸膜液、腹膜液、口针 (buccal spears)、活检或尿的生物样品上进行诊断试验和筛查。

[0776] 蛋白质的突变和上调的识别和分析方法是本领域技术人员已知的。筛查方法可包括,但不限于,标准方法,如逆转录酶聚合酶链反应 (RT-PCR) 或原位杂交,如荧光原位杂交 (FISH)。

[0777] 带有 FGFR 和 / 或 VEGFR 中的突变的个体的识别意味着该患者特别适合用 FGFR 和 / 或 VEGFR 抑制剂治疗。优选在治疗前就 FGFR 和 / 或 VEGFR 变体的存在筛查肿瘤。筛查方法通常涉及直接测序、寡核苷酸微阵列分析或突变体特异性抗体。此外,可以使用本领域技术人员已知及如本文中描述的技术,如 RT-PCR 和 FISH 进行具有这样的突变的肿瘤的诊断。

[0778] 此外,可以通过例如使用 PCR 的肿瘤活检的直接测序和如上所述直接测序 PCR 产品的方法识别例如 FGFR 或 VEGFR2 的突变形式。技术人员会认识到,用于检测上述蛋白质的过表达、活化或突变的所有这样的公知技术都适用于本情况。

[0779] 在通过 RT-PCR 的筛查中,通过创建 mRNA 的 cDNA 拷贝、接着通过 PCR 扩增 cDNA 来评估肿瘤中的 mRNA 水平。PCR 扩增方法、引物的选择和扩增条件是本领域技术人员已知的。通过例如 Ausubel, F.M. 等人, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc. 或 Innis, M.A. 等人, eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego 中描述的标准

方法进行核酸操作和 PCR。在 Sambrook 等人, (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press 中也描述了涉及核酸技术的反应和操作。或者, 可以使用市售 RT-PCR 试剂盒(例如 Roche Molecular Biochemicals) 或如美国专利 4,666,828 ;4,683,202 ;4,801,531 ;5,192,659 ;5,272,057 ;5,882,864 和 6,218,529 中阐述并经此引用并入本文的方法。用于评估 mRNA 表达的原位杂交技术的实例是荧光原位杂交(FISH)(参见 Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649)。

[0780] 通常, 原位杂交包括下列主要步骤: (1) 固定待分析的组织; (2) 样品的预杂交处理以提高靶核酸的可达性和降低非特异性结合; (3) 核酸的混合物杂交到该生物结构或组织中的核酸上; (4) 杂交后洗涤以除去在杂交中没有结合的核酸片段, 和 (5) 检测杂交的核酸片段。这样的用途中所用的探针通常例如用放射性同位素或荧光报道基因标记。优选的探针足够长, 例如大约 50、100 或 200 个核苷酸至大约 1000 或更多的核苷酸, 以便能在严格条件下与靶核酸特异性杂交。在 Ausubel, F.M. 等人, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc 和 *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; 2004 年 3 月, 第 077-088 页; Series: *Methods in Molecular Medicine* 中描述了用于进行 FISH 的标准方法。

[0781] (DePrimo 等人 (2003), *BMC Cancer*, 3:3) 描述了基因表达谱分析法。简言之, 程序如下: 由总 RNA 合成双链 cDNA——使用 (dT) 24 低聚物引发第一链 cDNA 合成, 接着用无规六聚体底物合成第二链 cDNA。使用双链 cDNA 作为使用生物素化核糖核苷酸体外转录 cRNA 用的模板。cRNA 根据 Affymetrix (Santa Clara, CA, USA) 描述的程序化学碎裂, 然后在人类基因组阵列 (Human Genome Arrays) 上杂交整夜。

[0782] 或者, 可以通过肿瘤样品的免疫组织化学、用微滴定板的固相免疫试验、蛋白免疫印迹法、二维 SDS- 聚丙烯酰胺凝胶电泳、ELISA、流式细胞术和本领域中已知用于检测特异性蛋白的其它方法检测由 mRNAs 表达的蛋白质产物。检测方法包括使用位点特异性抗体。技术人员会认识到, 用于检测 FGFR 和 / 或 VEGFR 的上调或检测 FGFR 和 / 或 VEGFR 变体或突变体的所有这样的公知技术都适用于本情况。

[0783] 可以使用标准酶检测法, 例如本文中描述的那些检测法测定蛋白质, 如 FGFR 或 VEGFR 的异常水平。也可以在组织样品, 例如肿瘤组织中检测活化或过表达。用例如来自 Chemicon International 的检测法测定酪氨酸激酶活性, 从样品裂解液中免疫沉淀感兴趣的酪氨酸激酶并测定其活性。

[0784] 用于测定 FGFR 或 VEGFR (包括其同种型) 的过表达或活化的备选方法包括测定微血管密度。这可以例如使用 Orre 和 Rogers (*Int J Cancer* (1999), 84(2) 101-8) 描述的方法测定。检测法还包括使用标记物, 例如在 VEGFR 的情况下, 这些包括 CD31、CD34 和 CD105。

[0785] 因此, 所有这些技术也可用于识别特别适合用本发明的化合物治疗的肿瘤。

[0786] 本发明的化合物特别可用于治疗具有突变 FGFR 的患者。在 62% 的口腔鳞状细胞癌中观察到 FGFR3 中的 G697C 突变并造成激酶活性的组成性激活。在膀胱癌病例中也已识别出 FGFR3 的激活突变。这些突变为具有不同程度的流行性 (prevelence) 的 6 种类型:

R248C、S249C、G372C、S373C、Y375C、K652Q。此外，FGFR4 中的 Gly388Arg 多态性已被发现与前列腺癌、结肠癌、肺癌、肝癌（HCC）和乳腺癌的提高的发病率和侵袭性相关联。

[0787] 因此，在再一方面中，本发明包括本发明的化合物用于制备用于治疗或预防患者中的病状或病症的药物的用途，所述患者已被筛查和已被确定为患有或有可能患上对用具有抗 FGFR 活性的化合物治疗敏感的疾病或病症。

[0788] 患者所筛查的特定突变包括 FGFR3 中的 G697C、R248C、S249C、G372C、S373C、Y375C、K652Q 突变和 FGFR4 中的 Gly388Arg 多态性。

[0789] 另一方面，本发明包括用于预防或治疗选自具有 FGFR 基因变体（例如 FGFR3 中的 G697C 突变和 FGFR4 中的 Gly388Arg 多态性）的亚种群的患者的癌症的本发明的化合物。

[0790] 与循环生物标记（循环祖细胞（CPCs）、CECs、SDF1 和 FGF2）结合的血管正常化的 MRI 测定（例如使用 MRI 梯度回波、自旋回波和对比增强来测定血量、相对血管尺寸和血管渗透性）也可用于识别用本发明的化合物治疗的 VEGFR2- 耐受肿瘤。

[0791] 药物组合物和组合

[0792] 考虑到它们的有用药理性性质，本化合物可配制成为用于给药的各种药物剂型。

[0793] 在一个实施方案中，该药物组合物（例如制剂）包含至少一种本发明的活性化合物以及一种或多种可药用载体、助剂、赋形剂、稀释剂、填料、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂或本领域技术人员公知的其它材料和任选的其它治疗或预防剂。

[0794] 为了制备本发明的药物组合物，有效量的本发明的化合物作为活性成分与可药用载体密切混合，所述载体可根据给药所需的制剂的形式呈多种多样的形式。该药物组合物可以是适合口服、肠胃外、局部、鼻内、眼部、耳部、直肠、阴道内或经皮给药的任何形式。这些药物组合物合意地为优选适合口服、直肠、经皮给药或通过肠胃外注射给药的单一剂型。例如，在口服剂型的组合物的制备中，可以使用任何常见的药物介质，例如在口服液体剂型，如混悬液、糖浆、酏剂和溶液的情况下，使用水、二醇、油、醇等；或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下，使用固体载体，如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

[0795] 由于它们易给药，片剂和胶囊代表最有利的口服单位剂型，在这种情况下明显使用固体药物载体。对于肠胃外组合物，载体通常至少在很大程度上包含无菌水，尽管也可以包含例如助于溶解的其它成分。例如可以制备可注射溶液，其中载体包含盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射混悬液，在这种情况下可以使用适当的液体载体、悬浮剂等。在适合经皮给药的组合物中，该载体任选包含渗透增强剂和 / 或合适的润湿剂，任选与较小比例的任何性质的合适的添加剂结合，所述添加剂不会对皮肤造成显著的有害作用。所述添加剂可利于向皮肤给药和 / 或可有助于制备所需组合物。这些组合物可以以各种方式给药，例如作为透皮贴剂、作为滴剂（spot-on）、作为软膏。为了易于给药和剂量均匀性，以单位剂型配制上述药物组合物尤其有利。本文中的说明书和权利要求书中所用的单位剂型是指适合作为单一剂量的物理分立单位，各单位含有预定量的经计算以产生所需疗效的活性成分以及所需药物载体。这样的单位剂型的实例是片剂（包括刻痕片或包衣片）、胶囊、丸剂、粉包（powder packets）、圆片（wafer）、可注射溶液或混悬液、茶匙量（teaspoonfuls）、汤匙量（tablespoonfuls）等，和它们的隔离多剂型（segregated multiples）。

[0796] 为了易于给药和剂量均匀性，以单位剂型配制上述药物组合物尤其有利。本文中

的说明书和权利要求书中所用的单位剂型是指适合作为单一剂量的物理分立单位,各单位含有预定量的经计算以产生所需疗效的活性成分以及所需药物载体。这样的单位剂型的实例是片剂(包括刻痕片或包衣片)、胶囊、丸剂、粉包、圆片、可注射溶液或混悬液、茶匙量、汤匙量等,和它们的隔离多剂型(segregated multiples)。

[0797] 本发明的化合物以足以发挥其抗肿瘤活性的量给药。

[0798] 本领域技术人员容易由下列呈现的试验结果确定有效量。治疗有效量通常预期为 0.005 mg/kg 至 100 mg/kg 体重,特别是 0.005 mg/kg 至 10 mg/kg 体重。可以适当地在一天中以适当间隔期作为单、二、三、四或更多个分剂量给予所需剂量。所述分剂量可以配制成单位剂型,例如每单位剂型含有 0.5 至 500 毫克,特别是 1 毫克至 500 毫克,更特别 10 毫克至 500 毫克的活性成分。

[0799] 根据给药模式,该药物组合物优选包含 0.05 至 99 重量%,更优选 0.1 至 70 重量%,再更优选 0.1 至 50 重量%的本发明的化合物,和 1 至 99.95 重量%,更优选 30 至 99.9 重量%,再更优选 50 至 99.9 重量%的可药用载体,所有百分比基于该组合物的总重量。

[0800] 作为本发明的另一方面,考虑本发明的化合物与另一种抗癌剂的组合,尤其用作药物,更尤其用于治疗癌症或相关疾病。

[0801] 为了治疗上述病症,本发明的化合物可以有利地在癌症疗法中与一种或多种其它药剂,更特别与其它抗癌剂或辅助剂联合使用。抗癌剂或辅助剂(该疗法中的载剂(supporting agents))的实例包括但不限于:

[0802] - 铂配位化合物,例如任选与氨磷汀、卡铂或奥沙利铂结合的顺铂;

[0803] - 紫杉烷化合物,例如紫杉醇、紫杉醇蛋白质结合粒子(Abraxane™)或多西他赛;

[0804] - 拓扑异构酶 I 抑制剂,如喜树碱化合物,例如伊立替康、SN-38、拓扑替康、拓扑替康 hcl;

[0805] - 拓扑异构酶 II 抑制剂,如抗肿瘤的表鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物,例如依托泊苷、依托泊苷磷酸盐或替尼泊苷;

[0806] - 抗肿瘤的长春花生物碱,例如长春花碱、长春新碱或长春瑞滨;

[0807] - 抗肿瘤的核苷衍生物,例如 5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、吉西他滨、吉西他滨 hcl、卡培他滨、克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉滨;

[0808] - 烷基化剂,如氮芥或亚硝基脲,例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀、噻替派、马法兰(美法仑)、洛莫司汀、六甲蜜胺、白消安、达卡巴嗪、雌氮芥、任选与美司钠结合的异环磷酰胺、哌泊溴烷、甲基苄肼、链脲菌素、替莫唑胺(telozolomide)、尿嘧啶;

[0809] - 抗肿瘤的蒽环类衍生物,例如柔红霉素、任选与右丙亚胺结合的阿霉素、阿霉素脂质体(doxil)、伊达比星、米托蒽醌、表柔比星、表柔比星 hcl、戊柔比星;

[0810] - 靶向 IGF-1 受体的分子,例如足叶苦素(picropodophilin);

[0811] - 替曲卡星(tetracarcin)衍生物,例如替曲卡星 A(tetrocarcin A);

[0812] - 糖皮质激素(glucocorticoiden)例如强的松;

[0813] - 抗体,例如曲妥珠单抗(HER2 抗体)、利妥昔单抗(CD20 抗体)、吉妥珠单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、西妥昔单抗、帕妥珠单抗、贝伐单抗、阿仑单抗、依库珠单抗(eculizumab)、替伊莫单抗、nofetumomab、帕尼单抗、托西莫单抗、CNT0 328;

[0814] - 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂或雌激素合成的抑制剂,例如三

苯氧胺、氟维司群(fulvestrant)、托瑞米芬、屈洛昔芬、氟维司群(faslodex)、雷洛昔芬或来曲唑；

[0815] - 芳香酶抑制剂, 如依西美坦、阿那曲唑、来曲唑(letrozole)、睾内酯(testolactone)和伏氯唑(vorozole)；

[0816] - 分化剂, 如类维生素 A、维生素 D 或视黄酸和视黄酸代谢阻断剂(RAMBA), 例如异维甲酸(accutane)；

[0817] - DNA 甲基转移酶抑制剂, 例如氮胞苷或地西他滨；

[0818] - 抗叶酸剂, 例如培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)；

[0819] - 抗生素, 例如放线菌素 D(antinomycin D)、博来霉素、丝裂霉素 C、放线菌素、洋红霉素、道诺霉素、左旋咪唑、普卡霉素、光神霉素；

[0820] - 抗代谢物, 例如氯法拉滨、氨喋呤、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)或甲氨蝶呤、阿扎胞苷、阿糖胞苷(cytarabine)、氟尿苷、喷司他丁、硫鸟嘌呤；

[0821] - 凋亡诱发剂和抗血管生成剂, 如 Bcl-2 抑制剂, 例如 YC 137、BH 312、ABT 737、棉子酚、HA 14-1、TW 37 或癸酸；

[0822] - 微管蛋白结合剂, 例如 combrestatin、秋水仙碱或诺考达唑；

[0823] - 激酶抑制剂(例如 EGFR (上皮生长因子受体) 抑制剂、MTKI (多靶激酶抑制剂)、mTOR 抑制剂), 例如夫拉平度(flavoperidol)、伊马替尼甲磺酸盐、埃罗替尼、吉非替尼、达沙替尼、拉帕替尼、二甲苯磺酸拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、替西罗莫司；

[0824] - 法呢基转移酶抑制剂, 例如替吡法尼；

[0825] - 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂, 例如丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)、缩酚酸肽 (FR 901228)、NVP-LAQ824、R306465、JNJ-26481585、曲古抑菌素 A、伏立诺他；

[0826] - 泛素 - 蛋白酶体通路的抑制剂, 例如 PS-341、MLN. 41 或硼替佐米；

[0827] - 曲贝替定；

[0828] - 端粒酶抑制剂, 例如端粒抑素(telomestatin)；

[0829] - 基质金属蛋白酶抑制剂, 例如巴马司他、马马司他、普琳司他(prinostat)或美他司他(metastat)；

[0830] - 重组白介素, 例如阿地白介素、地尼白介素(denileukin diftitox)、干扰素 α 2a、干扰素 α 2b、聚乙二醇干扰素 α 2b

[0831] - MAPK 抑制剂

[0832] - 类维生素 A, 例如阿利维 A 酸、贝沙罗汀、维甲酸

[0833] - 三氧化二砷

[0834] - 天冬酰胺酶

[0835] - 类固醇, 例如丙酸屈他雄酮、醋酸甲地孕酮、诺龙(癸酸盐、苯丙酸盐)、地塞米松

[0836] - 促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂, 例如阿巴瑞克、醋酸戈舍瑞林、醋酸组氨瑞林、醋酸亮丙瑞林

[0837] - 沙利度胺、来那度胺

[0838] - 巯基嘌呤、米托坦、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、拉布立酶

[0839] - BH3 拟物, 例如 ABT-737

[0840] - MEK 抑制剂,例如 PD98059、AZD6244、CI-1040

[0841] - 集落刺激因子类似物,例如非格司亭、聚乙二醇非格司亭、沙格司亭;促红细胞生成素或其类似物(例如阿法达贝泊汀);白介素 11;奥普瑞白介素;唑来膦酸盐、唑来膦酸;芬太尼;二膦酸盐;帕利夫明(palifermin)

[0842] - 甾族细胞色素 P450 17 α -羟化酶-17, 20-裂解酶抑制剂(CYP17),例如阿比特龙、乙酸阿比特龙。

[0843] 本发明的化合物也具有在放疗和化疗中增敏肿瘤细胞的治疗用途。

[0844] 因此本发明的化合物可用作“放射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”或可以与另一“放射增敏剂”和/或“化疗增敏剂”联合给药。

[0845] 本文所用的术语“放射增敏剂”是指以治疗有效量给予动物以提高细胞对电离辐射的敏感性和/或促进可用电离辐射治疗的疾病的治疗的分子,优选低分子量分子。

[0846] 本文所用的术语“化疗增敏剂”是指以治疗有效量给予动物以提高细胞对化疗的敏感性和/或促进可用化疗治疗的疾病的治疗的分子,优选低分子量分子。

[0847] 在文献中已提出放射增敏剂的作用模式的几种机制,包括:乏氧细胞放射增敏剂(例如 2-硝基咪唑化合物和苯并三嗪二氧化物化合物)模拟氧或可在缺氧条件下表现得像生物还原剂;非乏氧细胞放射增敏剂(例如卤化嘧啶)可以是 DNA 碱基的类似物并优先并入癌细胞的 DNA 中并由此促进辐射诱发的 DNA 分子断裂和/或阻碍正常 DNA 修复机制;已假设了放射增敏剂在疾病治疗中的各种其它可能的作用机制。

[0848] 许多癌症治疗方案目前与 x-射线辐射结合使用放射增敏剂。x-射线激活的放射增敏剂的实例包括但不限于下列:甲硝唑、米索硝唑、去甲基米索硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、尼莫拉唑、丝裂霉素 C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、烟酰胺、5-溴脱氧尿苷(BUdR)、5-碘脱氧尿苷(IUdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FudR)、羟基脲、顺铂和它们的治疗有效类似物和衍生物。

[0849] 癌症的光动力疗法(PDT)使用可见光作为该增敏剂的辐射活化剂。光动力放射增敏剂的实例包括下列,但不限于:血卟啉衍生物、光卟啉、苯并卟啉衍生物、锡初卟啉、pheorbide-a、细菌叶绿素-a、萘酞菁、酞菁、酞菁锌和它们的治疗有效类似物和衍生物。

[0850] 放射增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种其它化合物联合给药,所述其它化合物包括但不限于:促进放射增敏剂并入靶细胞中的化合物;控制治疗剂、营养素和/或氧流向靶细胞的化合物;在有或没有额外辐射的情况下作用于肿瘤的化疗剂;或用于治疗癌症或其它疾病的其它治疗有效化合物。

[0851] 化疗增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种其它化合物联合给药,所述其它化合物包括但不限于:促进化疗增敏剂并入靶细胞中的化合物;控制治疗剂、营养素和/或氧流向靶细胞的化合物;作用于肿瘤的化疗剂或用于治疗癌症或其它疾病的其它治疗有效化合物。钙拮抗剂,例如维拉帕米被发现可以与抗肿瘤药联合用于在耐受公认化疗剂的肿瘤细胞中建立化疗敏感性和增强这些化合物在药物敏感的恶性肿瘤中的效力。

[0852] 考虑到它们的有用药理性质,根据本发明的组合的组分,即所述一种或多种其它药剂和本发明的化合物可以配制用于给药的各种药物形式。这些组分可以分别配制在独立的药物组合物中或含有所有组分的单一药物组合物中。

[0853] 本发明因此还涉及包含一种或多种其它药剂和本发明的化合物以及药物载体的

药物组合物。

[0854] 本发明还涉及根据本发明的组合在制备用于抑制肿瘤细胞生长的药物组合物中的用途。

[0855] 本发明还涉及含有本发明的化合物作为第一活性成分和一种或多种抗癌剂作为其它活性成分的产品,其作为在患有癌症的患者的治疗中同时、分开或相继使用的联合制品。

[0856] 所述一种或多种其它药剂和本发明的化合物可以同时(例如在单独的组合物或单一组合物中)或以任一次序相继给药。在后一情况下,这两种或更多种化合物以足以确保实现有利或协同效应的时长和量及方式给药。要认识到,优选的给药方法和次序和该组合的各组分的各自剂量和方案取决于给予的特定其它药剂和本发明的化合物、它们的给药途径、治疗的特定肿瘤和治疗的特定宿主。本领域技术人员可使用常规方法和根据本文中陈述的信息容易确定最佳给药方法和次序和剂量和方案。

[0857] 本领域技术人员可以确定在以组合给予时本发明的化合物与所述一种或多种其它抗癌剂的重量比。所述比率和确切剂量和给药频率如本领域技术人员公知的那样取决于所用的本发明的特定化合物和其它抗癌剂、治疗的特定病症、治疗的病症的严重性、特定患者的年龄、体重、性别、饮食、给药时间和一般身体状况、给药模式以及个体可能正使用的其它药物。此外,显而易见的是,可以根据治疗对象的反应和/或根据开出本发明的化合物的医师的评估降低或提高有效每日量。式(I)的本发明化合物与另一抗癌剂的特定重量比可以为1/10至10/1,更特别1/5至5/1,再更特别1/3至3/1。

[0858] 铂配位化合物有利地以每疗程1至500毫克/平方米(mg/m^2)体表面积,例如50至400 mg/m^2 的剂量给药,特别对顺铂而言为大约75 mg/m^2 剂量,对卡铂而言为大约300 mg/m^2 。

[0859] 紫杉烷化合物有利地以每疗程50至400毫克/平方米(mg/m^2)体表面积,例如75至250 mg/m^2 的剂量给药,特别对紫杉醇而言为大约175至250 mg/m^2 剂量,对多西他赛而言为大约75至150 mg/m^2 。

[0860] 喜树碱化合物有利地以每疗程0.1至400毫克/平方米(mg/m^2)体表面积,例如1至300 mg/m^2 的剂量给药,特别对伊立替康而言为大约100至350 mg/m^2 剂量,对拓扑替康而言为大约1至2 mg/m^2 。

[0861] 抗肿瘤的鬼臼毒素衍生物有利地以每疗程30至300毫克/平方米(mg/m^2)体表面积,例如50至250 mg/m^2 的剂量给药,特别对依托泊苷而言为大约35至100 mg/m^2 剂量,对替尼泊苷而言为大约50至250 mg/m^2 。

[0862] 抗肿瘤的长春花生物碱有利地以每疗程2至30毫克/平方米(mg/m^2)体表面积的剂量给药,特别对长春花碱而言为大约3至12 mg/m^2 剂量,对长春新碱而言为大约1至2 mg/m^2 剂量,对长春瑞滨而言为大约10至30 mg/m^2 剂量。

[0863] 抗肿瘤的核苷衍生物有利地以每疗程200至2500毫克/平方米(mg/m^2)体表面积,例如700至1500 mg/m^2 的剂量给药,特别对5-FU而言为200至500 mg/m^2 剂量,对吉西他滨而言为大约800至1200 mg/m^2 剂量,对卡培他滨而言为大约1000至2500 mg/m^2 。

[0864] 烷基化剂,如氮芥或亚硝基脲有利地以每疗程100至500毫克/平方米(mg/m^2)体表面积,例如120至200 mg/m^2 的剂量给药,特别对环磷酰胺而言为大约100至500 mg/m^2 。

剂量,对苯丁酸氮芥而言为大约 0.1 至 0.2 mg/kg 剂量,对卡莫司汀而言为大约 150 至 200 mg/m²剂量,对洛莫司汀而言为大约 100 至 150 mg/m²剂量。

[0865] 抗肿瘤的蒽环类衍生物有利地以每疗程 10 至 75 毫克/平方米 (mg/m²) 体表面积,例如 15 至 60 mg/m²的剂量给药,特别对阿霉素而言为大约 40 至 75 mg/m²剂量,对柔红霉素而言为大约 25 至 45mg/m²剂量,对伊达比星而言为大约 10 至 15 mg/m²剂量。

[0866] 抗雌激素药有利地根据特定药剂和治疗的病症以每日大约 1 至 100 毫克的剂量给药。三苯氧胺有利地以 5 至 50 mg,优选 10 至 20 mg 的剂量每天两次口服给药,该治疗持续足以实现和保持疗效的时间。托瑞米芬有利地以大约 60mg 的剂量每天一次口服给药,该治疗持续足以实现和保持疗效的时间。阿那曲唑有利地以大约 1mg 的剂量每天一次口服给药。屈洛昔芬有利地以大约 20-100mg 的剂量每天一次口服给药。雷洛昔芬有利地以大约 60mg 的剂量每天一次口服给药。依西美坦有利地以大约 25mg 的剂量每天一次口服给药。

[0867] 抗体有利地以大约 1 至 5 毫克/平方米 (mg/m²) 体表面积的剂量或如果不同,如本领域中已知的那样给药。曲妥珠单抗有利地以每疗程 1 至 5 毫克/平方米 (mg/m²) 体表面积,特别是 2 至 4mg/m²的剂量给药。

[0868] 这些剂量可以每疗程例如一次、两次或更多次给药,其可以例如每隔 7、14、21 或 28 天重复。

[0869] 式 (I) 的化合物、其可药用加成盐,特别是可药用的酸加成盐和立体异构形式可具有有价值的诊断性质,以致它们可用于检测或鉴定在标记化合物与其它分子、肽、蛋白质、酶或受体之间的复合物的形成。

[0870] 该检测或鉴定方法可以使用用标记试剂如放射性同位素、酶、荧光物质、发光物质等标记的化合物。放射性同位素的实例包括 ¹²⁵I、¹³¹I、³H 和 ¹⁴C。通常通过与适当的底物(其又催化可检出的反应)的结合使得酶可检测。其实例包括例如 β-半乳糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、碱性磷酸酶、过氧化物酶和苹果酸脱氢酶,优选辣根过氧化物酶。发光物质包括例如鲁米诺、鲁米诺衍生物、荧光素、水母发光蛋白和荧光素酶。

[0871] 生物样品可以是指体组织或体液。体液的实例是脑脊液、血液、血浆、血清、尿、痰、唾液等。

[0872] 一般合成路线

[0873] 下列实施例例证本发明,但仅是实例而无意以任何方式限制权利要求书的范围。

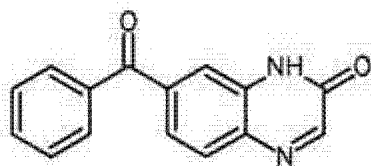
[0874] 实验部分

[0875] 在下文中,术语‘DCM’是指二氯甲烷,‘TEA’是指三乙胺,‘ACN’是指乙腈,‘EtOAc’是指乙酸乙酯,‘DMSO’是指二甲亚砜,‘Et₂O’是指二乙醚,‘EtOH’是指乙醇,‘THF’是指四氢呋喃,‘DMF’是指 *N,N*-二甲基甲酰胺,‘X-Phos’是指二环己基 [2',4',6'-三(1-甲基乙基)][1,1'-联苯]-2-基]-膦,‘POCl₃’是指三氯氧磷,‘Pd₂(dba)₃’是指三(二亚苄基)丙酮二钯(0),‘SFC’是指超临界流体色谱法。

[0876] A. 中间体的制备

[0877] 实施例 A1

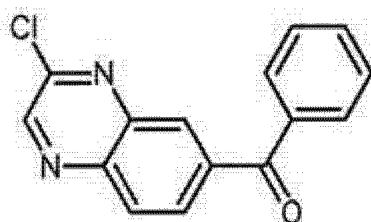
[0878] a) 中间体 1



的制备

[0879] 将 3,4-二氨基二苯甲酮(1.1 克 ;5.2 毫摩尔)和乙醛酸乙酯(在甲苯中的 50% 溶液)(0.77 毫升 ;3.9 毫摩尔)在乙醇(20 毫升)中的混合物回流整夜。滤出沉淀物。将滤液蒸发至干,溶解于乙酸乙酯中,用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),滤出并将溶剂蒸发至干。这种残留物(1.09 克)通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH , 15-40 μm , 300g), 流动相 (梯度从 0.1% NH_4OH , 98% DCM, 2% $i\text{PrOH}$ 至 0.1% NH_4OH , 96% DCM, 4% $i\text{PrOH}$)]. 收集产物馏分并蒸发溶剂,以产生 263 毫克中间体 1 (27%)。

[0880] b) 中间体 2

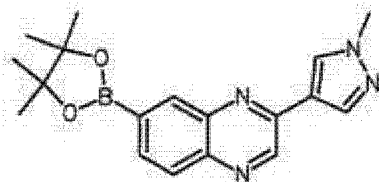


的制备

[0881] 中间体 1 (1.5 克 ;6 毫摩尔)在 POCl_3 (15 毫升)中在 80°C 下加热 45 分钟,然后冷却至室温并蒸发至干。将粗产物溶解于 CH_2Cl_2 中并缓慢加入水,然后用 3N NaOH 水溶液使该溶液呈碱性。将有机层干燥(MgSO_4),滤出并将溶剂蒸发至干,以产生 1.34 克中间体 2 (83%)。

[0882] 实施例 A2

[0883] 中间体 3



的制备

[0884] a) 将 7-溴-2(1H)-喹喔啉酮(47.2 克 ;210 毫摩尔)添加到三氯氧化磷(470 毫升)中。反应混合物在 100°C 下搅拌 2 小时,冷却至室温并蒸发至干。将粗产物溶解于 DCM 中并倒在冰、水和 K_2CO_3 粉末上。该混合物经硅藻土过滤。硅藻土用 DCM 洗涤两次。滗析有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发至干以提供 49 克(96%)7-溴-2-氯-喹喔啉(灰色固体)。MP= 146°C 。

[0885] 或者也使用下列步骤制备 7-溴-2-氯-喹喔啉:

[0886] 将亚硫酸二氯(407.5 毫升 ;5.59 摩尔)、然后 N,N-二甲基甲酰胺(34.6 毫升 ;0.45 摩尔)逐滴添加到 7-溴-2(1H)-喹喔啉酮(500 克 ;2.24 摩尔)在甲苯(7.61 升)中的混合物中。将反应混合物在 80°C 下搅拌 17 小时,然后冷却至 35°C 并小心地倒在水上。将该双相混合物搅拌 30 分钟,然后滗析。将有机层蒸发至干,残留物在甲基叔丁基醚中结晶,过滤,沉淀物用甲基-叔丁基醚洗涤并干燥产生 407 克(74.7%)7-溴-2-氯-喹喔啉。蒸发滤液并在甲基-叔丁基醚中重结晶以提供第二份 72 克(13.2%)7-溴-2-氯-喹喔啉。

[0887] b) 在 N_2 下,在乙二醇二甲基醚(200 毫升)中的 7-溴-2-氯-喹喔啉(20 克 ;82.1 毫摩尔)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(17.1 克 ;82.1 毫摩尔)、2M 碳酸钠水溶液(41.1 毫升 ;82.1 毫摩尔)通过鼓入氮气脱气 15 分钟。

加入四(三苯膦)钯(0) (0.95 克;0.82 毫摩尔)并在回流下加热 15 小时。将反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取。有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发至干以提供 29.9 克。粗制化合物通过在硅胶上的色谱法提纯(Irregular SiOH , 20–45 μm , 1000g MATREX;流动相 0.1% NH_4OH , 98% DCM, 2% CH_3OH)。收集纯馏分并浓缩至干以提供 19.5 克(82%)7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉。MP =172 $^{\circ}\text{C}$ 。

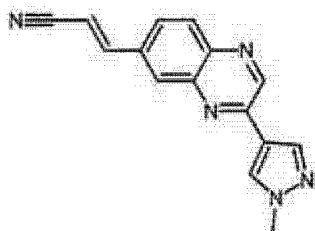
[0888] 或者也使用下列步骤制备 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉:

[0889] 将 7-溴-2-氯-喹啉(502 克;2.06 摩尔)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(450.42 克;2.16 摩尔)、三苯膦(10.82 克;0.041 摩尔)和乙酸钯(II)添加到碳酸钠(240.37 克;2.267 摩尔)、1,2-二甲氧基乙烷(5.48 升)和水(1.13 升)的混合物中。将反应混合物在回流下搅拌 20 小时,然后加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(42.9 克;0.206 摩尔)并将反应混合物回流直至完全转化(4 小时)。将反应混合物倒出在水中,在室温下搅拌 2 小时,过滤并用水洗涤沉淀物。沉淀物随后在甲醇中研制并过滤。沉淀物用甲醇洗涤并干燥产生 532.2 克(89%)7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(灰白色粉末)。

[0890] c) 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(2.5 克;8.0 毫摩尔)、联硼酸频那醇酯(2.4 克;9.6 毫摩尔)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) (291 毫克;0.4 毫摩尔)和碳酸钾(2.3 克;23.9 毫摩尔)在无水二氧杂环己烷(30 毫升)中在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 90 分钟。将该混合物倒入水中并加入 10% NH_4Cl 水溶液,然后加入乙酸乙酯。淬析有机层,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发。将粗产物溶解于戊烷中,过滤沉淀物,以产生 1.6 克(60%)中间体 3。(cas 号 1083325-88-5)。

[0891] 实施例 A3

[0892] 中间体 4



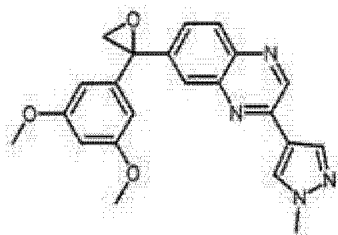
的制备

[0893] 该实验在相同量的 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(1 克,3.5 毫摩尔)下进行 9 次并收集所有粗制反应混合物以供提纯:

[0894] 在 ACN (3 毫升)中的 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(1 克;3.5 毫摩尔)、丙烯腈(0.69 毫升;10.4 毫摩尔)、乙酸钯(II) (47%Pd) (39 毫克;0.17 毫摩尔)、三邻甲苯膦(105 毫克;0.35 毫摩尔)和 TEA (1.4 毫升;10.4 毫摩尔)在回流下搅拌 48 小时。合并 9 次实验以供后处理。在冷却至室温后,反应混合物经 Celite® 垫过滤。Celite® 用 EtOAc 洗涤。蒸发滤液。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯[(Irregular SiOH , 15–40 μm , 300g),流动相 (99% DCM, 1% MeOH)]。收集纯馏分并蒸发溶剂,以产生 2.6 克(32%)中间体 4, m. p. = 179 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0895] 实施例 A4

[0896] 中间体 5

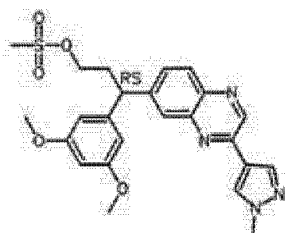


的制备

[0897] 在室温下将叔丁醇钾(1.2 克;10.4 毫摩尔)逐份添加到三甲基碘化亚砷(2.3 克;10.4 毫摩尔)在二甲氧基甲烷(80 毫升)中的溶液中。该混合物在室温下搅拌 1 小时并在 5℃下在 N_2 流下将该溶液逐滴添加到化合物 2 (2.6 克;6.9 毫摩尔)在 DMSO (30 毫升)中的溶液中。将反应混合物在 5℃下搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物倒出到冰水中并加入 EtOAc。分离有机层,用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发溶剂。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20–45 μ m, 450g),流动相 (梯度从 60% DCM, 40% EtOAc 至 30% DCM, 70% EtOAc)]。收集所需产物馏分并蒸发溶剂,以产生 700 毫克 (26%) 中间体 5。

[0898] 实施例 A5

[0899] 中间体 6

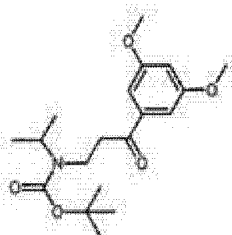


的制备

[0900] 在 5℃下在 N_2 下将甲磺酰氯(976 微升;12.6 毫摩尔)添加到化合物 22 (1.7 克;4.2 毫摩尔)和 TEA (2.34 毫升;16.8 毫摩尔)在 ACN (5 毫升)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水并用 DCM 萃取该混合物。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发至干,以产生 2 克 (98%) 中间体 6,其不经任何进一步提纯即用于下一步骤。

[0901] 实施例 A6

[0902] a) 中间体 7

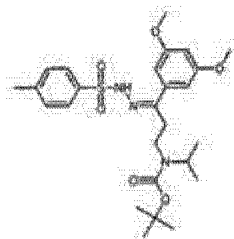


的制备

[0903] 异丙基胺的 HCl 盐的制备:在 0–5℃下将盐酸在 2-丙醇中的 5 至 6N 溶液(7.2 毫升;39.5 毫摩尔)小心添加到异丙基胺(2.7 毫升;31.7 毫摩尔)在 Et_2O (20 毫升)中的溶液中。将反应混合物搅拌 15 分钟,然后蒸发至干,以产生异丙基胺的 HCl 盐。在密封管中将 3,5-二甲氧基苯乙酮(5.7 克;31.7 毫摩尔)、异丙基胺的 HCl 盐和低聚甲醛(2.37 克;79 毫摩尔)在 EtOH (8.8 毫升)中在 140℃下搅拌 12 分钟。在冷却至室温后,在室温下将这种溶液添加到碳酸二叔丁酯(13.8 克;63.3 毫摩尔)和 TEA (13.2 毫升;95 毫摩尔)在 DCM (100 毫升)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。反应混合物用 HCl 1N、10% K_2CO_3 水溶液和水相继洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发。残留物(10.1 克)通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20–45 μ m, 450g),流动相 (80% 庚烷, 20% EtOAc)],

以产生 4.8 克 (43%) 中间体 7。

[0904] b) 中间体 8

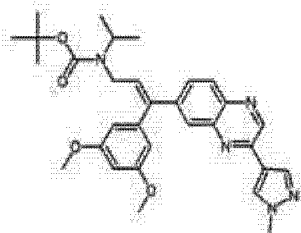


的制备

[0905] 将在 EtOH (30 毫升) 中的中间体 7 (4.2 克 ;12 毫摩尔) 和对甲苯磺酰肼 (2.34 克 ;12.6 毫摩尔) 在回流下搅拌 4 小时。蒸发溶剂并将残留物溶解于 Et₂O 中, 搅拌 15 分钟, 滤出沉淀物并干燥产生 2.6 克 (42%) 中间体 8。蒸发滤液, 残留物 (4.2 克) 通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20-45 μ m, 450g); 流动相 (70% 庚烷, 30% EtOAc)] 以提供另一批 1.6 克 (26%) 中间体 8。

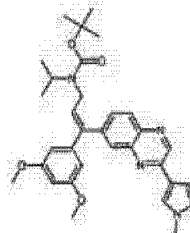
[0906] c) 中间体 9 和 10 的制备

[0907]



中间体 9 (Z)

和



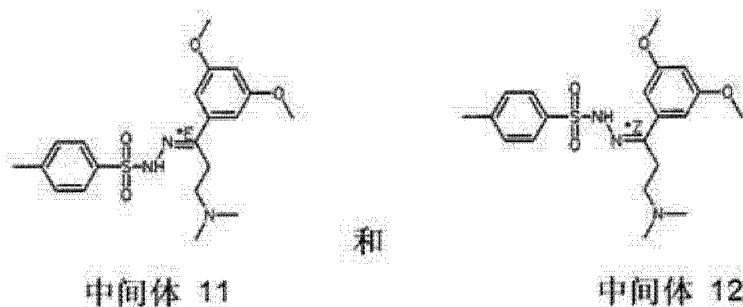
中间体 10 (E)

[0908] 在 N₂ 下将 2-二环己基膦基(phophino)-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯 (58.7 毫克 ;0.12 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (56 毫克 ;0.06 毫摩尔)、叔丁醇锂 (0.71 克 ;7.4 毫摩尔) 和中间体 8 (1.6 克, 3 毫摩尔) 在 1,4-二氧杂环己烷 (20 毫升) 中的悬浮液在室温下搅拌 1-2 分钟, 然后加入溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉 (0.89 克 ;3.1 毫摩尔)。将反应混合物在 110 $^{\circ}$ C 下搅拌 12 小时。将这一实验与 2 个相同实验 (由 556 毫克溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉和由 150 毫克溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹喔啉制备) 合并以供后处理。加入水和 EtOAc。淬析有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20-45 μ m, 450g), 流动相 (98% DCM, 2% MeOH)]。收集所需产物馏分并蒸发溶剂以提供 1.4 克 (不纯馏分) 中间体 9 和 10 的混合物和 638 毫克 (21%) 中间体 10。不纯馏分 (1.4 克) 通过手性 SFC 提纯 [(CHIRALPAK AD-H, 5 μ m, 250x20mm, 流动相 (75% CO₂, 25% EtOH)]。收集纯馏分并蒸发溶剂以提供 750 毫克 (25%) 中间体 9 和 70 毫克 (2.3%) 中间体 10。

[0909] 实施例 A7

[0910] 中间体 11 和 12 的制备

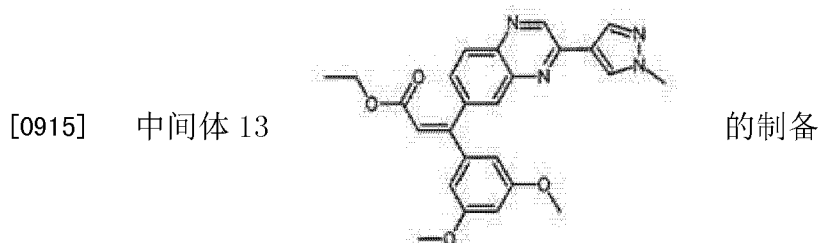
[0911]



[0912] 在室温下将 3-二甲基氨基苯丙酮盐酸盐(1.6 克 ;5.8 毫摩尔)添加到对甲苯磺酰肼(1.1 克 ;5.8 毫摩尔)在盐酸 5 至 6N 的 2-丙醇溶液(7.2 毫升)、Et₂O (4.2 毫升)和蒸馏水(2.6 毫升)中的溶液中。将反应混合物搅拌整夜。加入额外的对甲苯磺酰肼(1.1 克 ;5.8 毫摩尔)并将反应混合物搅拌 48 小时。该混合物用 NaOH 1N 碱化并用 DCM 萃取。滗析有机层,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 15-40 μ m, 300g),流动相 (梯度从 0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH 至 0.2% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH)]。收集所需馏分并蒸发溶剂,以产生 1.5 克 (64%) 中间体 11 和 340 毫克 (14.5%) 中间体 12。

[0913] * 是指相对立体化学。

[0914] 实施例 A8



[0916] 该实验在(3.1 克 ;13.1 毫摩尔) (2E)-3-(3,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯酸乙酯上进行两次 :

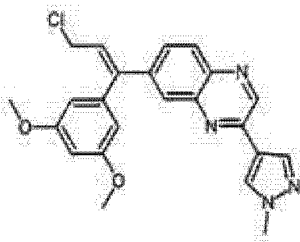
[0917] 将在 ACN (9 毫升) 中的 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(4.7 克 ;16.4 毫摩尔)、(2E)-3-(3,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯酸乙酯(3.1 克 ;13.1 毫摩尔)、乙酸钯(II) (47%Pd) (147 毫克 ;0.66 毫摩尔)、三邻甲苯膦(400 毫克 ;1.3 毫摩尔)和 TEA (5.5 毫升 ;39.4 毫摩尔)在回流下搅拌 36 小时。

[0918] 合并这 2 个实验以供后处理。

[0919] 在冷却至室温后,加入水。经 Celite® 垫过滤反应混合物。Celite® 用 DCM 洗涤。分离有机层,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 15-40 μ m, 400g),流动相 (70% EtOAc, 30% 庚烷)]。收集所需馏分并蒸发溶剂以提供 16.4 克混合物。这一馏分再通过硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20-45 μ m, 450g),流动相 (30% 庚烷, 70% EtOAc)],以产生 5 克 (43%) 中间体 13, m. p. = 139°C。

[0920] 实施例 A9

[0921] 中间体 14

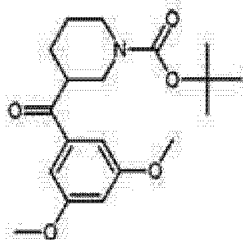


的制备

[0922] 在 5℃ 下在 N_2 流下将甲磺酰氯 (770 微升 ; 9.9 毫摩尔) 逐滴添加到化合物 11 (2 克 ; 5 毫摩尔)、TEA (1.7 毫升 ; 12.4 毫摩尔) 在 DCM (50 毫升) 中的溶液中。将反应混合物在 5℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。在 5℃ 下将 TEA (1.7 毫升 ; 12.4 毫摩尔) 和甲磺酰氯 (770 微升 ; 9.9 毫摩尔) 添加到该混合物中。该混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物倒出到冰水中并加入 CH_2Cl_2 。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发溶剂。残留物 (2.96 克) 通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular $SiOH$, 15–40 μm , 90g), 流动相 (梯度从 95/5 DCM/MeOH 至 90/10 DCM/MeOH)], 以产生 820 毫克中间体 14 (39%)。

[0923] 实施例 A10

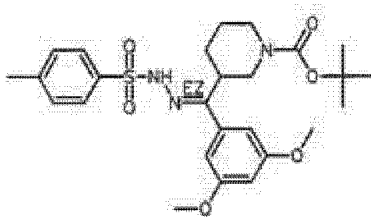
[0924] a) 中间体 15



的制备

[0925] 在 -78℃ 下在氮气下将己烷中的正丁基锂 1.6M (17 毫升 ; 27 毫摩尔) 逐滴添加到 1-溴-3,5-二甲氧基苯 (5.9 克 ; 27 毫摩尔) 在 THF (50 毫升) 中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后使其达到 0℃, 然后冷却至 -78℃。在 -78℃ 下将该溶液添加到 3-[(甲氧基甲基氨基)羰基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 (6.7 克 ; 24.6 毫摩尔) 在 Et_2O (35 毫升) 中的溶液中。使反应混合物达到室温并搅拌 4 小时。加入水并将反应混合物用 $EtOAc$ 萃取两次, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular $SiOH$, 20–45 μm , 450g MATREX), 流动相 (85% 庚烷, 15% $EtOAc$)] 以提供 330 毫克 (3.8%) 中间体 15。

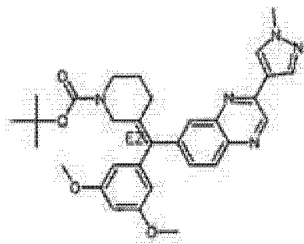
[0926] b) 中间体 16



的制备

[0927] 中间体 15 (0.62 克 ; 1.77 毫摩尔) 和对甲苯磺酰肼 (0.35 克 ; 1.86 毫摩尔) 在乙醇 (6 毫升) 中相继在回流下搅拌 4 小时, 在 60℃ 下搅拌 6 小时和在室温下搅拌整夜。蒸发溶剂, 以产生 900 毫克 (98%) 中间体 16。

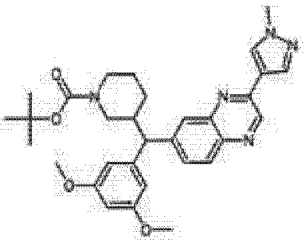
[0928] c) 中间体 17



的制备

[0929] 在 N_2 下, 将 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三-异丙基-1, 1'-联苯 (58.7 毫克 ; 0.12 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (56 毫克 ; 0.06 毫摩尔)、叔丁醇锂 (0.71 克 ; 7.4 毫摩尔) 和中间体 16 (1.6 克 ; 3.08 毫摩尔) 在 1, 4-二氧杂环己烷 (20 毫升) 中的悬浮液在室温下搅拌少于 2 分钟, 然后加入 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉 (0.89 克 ; 3.1 毫摩尔)。将反应混合物在 110°C 下搅拌 12 小时。加入水和 EtOAc。滗析有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20-45 μ m, 450g), 流动相 (0.1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH)] 以提供 395 毫克 (42%) 中间体 17。

[0930] d) 中间体 18



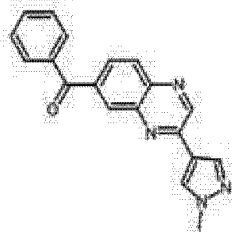
的制备

[0931] 中间体 17 (395 毫克 ; 0.73 毫摩尔) 在室温下在 MeOH (4 毫升) 中用 Pd (10% 在干燥碳上) (50 毫克) 作为催化剂在大气压下氢化 6 小时。在 Celite® 垫上滤出催化剂。Celite® 用 CH_2Cl_2 /MeOH 洗涤。蒸发滤液以提供 375 毫克 (95%) 中间体 18。

[0932] B. 化合物的制备

[0933] 实施例 B1

[0934] 化合物 1

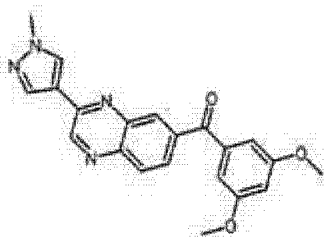


的制备

[0935] 中间体 2 (1.3 克 ; 4.8 毫摩尔)、1-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑 (1 克 ; 4.8 毫摩尔)、2M 碳酸钠水溶液 (2.4 毫升 ; 4.8 毫摩尔) 在乙二醇二甲基醚 (20 毫升) 中用 N_2 脱气 15 分钟。加入 $Pd(PPh_3)_4$ (0.55 克 ; 0.48 毫摩尔) 并将反应混合物回流整夜。将该混合物倒入 H_2O 和 EtOAc 中。将有机层用盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并将溶剂蒸发至干。残留物 (2.2 克) 通过手性 SFC 提纯 [(CHIRALPAK AD-H, 5 μ m, 250x20mm), 流动相 (40% CO_2 , 60% EtOH)], 产生 800 毫克化合物 1 (53%)。

[0936] 实施例 B2

[0937] 化合物 2



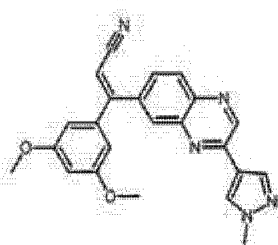
的制备

[0938] 在室温下在 N_2 下向中间体 3 (3 克 ;8.9 毫摩尔) 在 THF (100 毫升) 中的混合物中加入 3,5-二甲氧基苯甲酰氯 (3.6 克 ;18 毫摩尔)、2M 碳酸钠水溶液 (70 毫升 ;140 毫摩尔)、二氯双(三苯膦)钯 (II) (313 毫克 ;0.45 毫摩尔)。该混合物在 50°C 下搅拌 2 小时,经 Celite® 垫过滤,用 DCM 和水洗涤。滗析有机层并干燥 (MgSO_4),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 15–40 μm , 90g), 流动相 (0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH)], 以产生两个馏分 120 毫克和 60 毫克化合物 2。

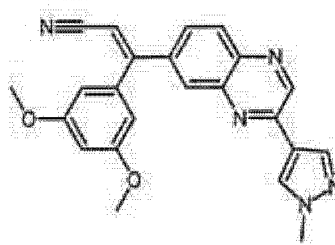
[0939] 实施例 B3

[0940] 化合物 3 和 4 的制备

[0941]



化合物 3



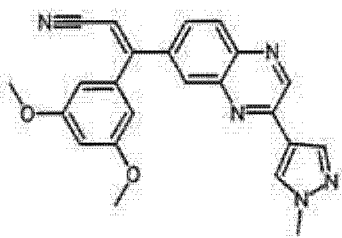
化合物 4

[0942] 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉 (1 克 ;3.45 毫摩尔)、3-(3,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯腈 (654 毫克 ;3.5 毫摩尔)、乙酸钯 (II) (47% Pd) (39 毫克 ;0.17 毫摩尔)、碳酸钾 (1.24 克 ;12.7 毫摩尔) 和四丁基溴化铵 (1.8 克 ;5.6 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15 毫升) 中的混合物在密封管中使用一个单模微波 (Biotage Initiator EXP 60) 以 0 至 400 W 的功率输出在 140°C 下加热 40 分钟。在冷却至室温后,加入水。该混合物经 Celite® 垫过滤。Celite® 用 EtOAc 洗涤。滗析有机层,用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 15–40 μm , 90g), 流动相 (梯度从 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH 至 0.1% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH)]。收集纯馏分并蒸发至干。残留物 (245 毫克) 通过反相色谱法提纯 [(X-Bridge-C18, 5 μm , 30*150mm), 流动相 (梯度从 60% NH_4HCO_3 (0.5% 溶液), 40% ACN 至 0% NH_4HCO_3 (0.5% 溶液), 100% ACN)], 以产生 20 毫克 (1.5%) 化合物 3 和 70 毫克残留物,其通过手性 SFC 提纯 [(CHIRALPAK AD-H, 5 μm , 250x20mm), 流动相 (0.3% 异丙基胺, 60% CO_2 , 20% EtOH, 20% iPrOH)], 以产生 33 毫克 (2.4%) 化合物 4。

[0943] 实施例 B4 (B3 的另一制备)

[0944] 化合物 4 的制备

[0945]



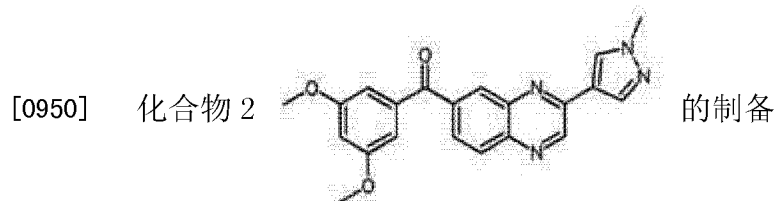
化合物 4

[0946] 该实验在相同规模的 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(1.88 克;6.5 毫摩尔)下进行 9 次:

[0947] 将 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(1.88 克;6.5 毫摩尔)、3-(3,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯腈(1 克;5.5 毫摩尔)、乙酸钯(II)(47% Pd)(73 毫克;0.33 毫摩尔)、TEA(2.7 毫升;19.5 毫摩尔)和三邻甲苯膦(0.2 克;0.65 毫摩尔)在乙腈(3.9 毫升)中的混合物在回流下搅拌整夜。在冷却至室温后,合并 9 次实验以供后处理。加入水和 DCM。分离有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发以提供 24.3 克粗产物。

[0948] 残留物通过硅胶上的色谱法提纯[(Irregular SiOH , 20-45 μm , 1000g),流动相(梯度从 20% 庚烷, 80% AcOEt 至 0% 庚烷, 100% AcOEt)],以提供 5 克(21%) 化合物 4。

[0949] 实施例 B5 (B2 的另一制备)

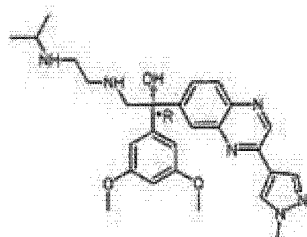


[0951] 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(8 克;28 毫摩尔)、3,5-二甲氧基苯硼酸(9.4 克;52 毫摩尔)、三环己基膦(145 毫克;0.52 毫摩尔)、乙酸钯(II)(47% Pd)(39 毫克;0.17 毫摩尔)、TEA(9.6 毫升;69 毫摩尔)在甲苯(50 毫升)中在 5 巴 CO (气体)下在 100°C 下 66 小时。将这一实验合并到在 2 克 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉上进行的相同实验中。该混合物用 DCM 和水稀释。将有机层干燥(MgSO_4),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯[(Irregular SiOH 20-45 μm 1000g),流动相(20% 庚烷, 80% EtOAc)],以产生 2.65 克(20%) 化合物 2, m. p. = 162°C 。

[0952] 实施例 B6

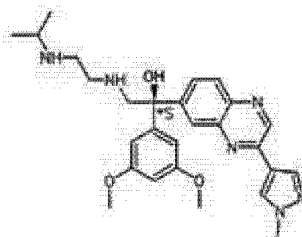
[0953] 化合物 5 和 6 的制备

[0954]



化合物 5

和



化合物 6

[0955] 将中间体 5(700 毫克;1.8 毫摩尔)和 N-异丙基乙二胺(98%)(4.55 毫升;36.毫摩尔)在乙醇(7 毫升)中的混合物在密封管中在回流下加热整夜。蒸发乙醇。残留物(1.5 克)首先通过硅胶上的色谱法提纯[(Irregular SiOH, 20-45 μ m, 450g),流动相(0.8% NH₄OH, 92% DCM, 8% MeOH)。收集预期化合物馏分并蒸发溶剂。残留物(467 毫克)通过非手性 SFC 提纯[(AMINO, 6 μ m, 150x21.2mm),流动相(0.3% 异丙基胺, 60% CO₂, 40% MeOH)]。收集预期化合物馏分并蒸发溶剂。残留物随后通过手性 SFC 提纯[(CHIRALPAK AD-H, 5 μ m, 250x20mm),流动相(0.3% 异丙基胺, 65% CO₂, 35% EtOH)]。合并 2 个预期化合物馏分并蒸发溶剂以提供 125 毫克的一种对映体(第一馏分)和 130 毫克的另一种对映体(第二馏分)。

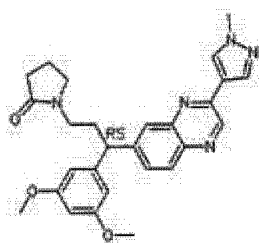
[0956] 第一馏分(125 毫克-14%) 在 MeOH 中转化成 HCl (5eq.) 盐。加入 Et₂O。滤出沉淀物并干燥产生 138 毫克棕色固体产物。这种产物用冰水和 NH₄OH 的混合物碱化。加入 DCM 并分离有机层,干燥(MgSO₄)并蒸发溶剂,以产生 94 毫克残留物。这种残留物通过在硅胶上的色谱法提纯[(Stability Silica, 5 μ m, 150x30.0mm),流动相(梯度从 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH 至 1.1% NH₄OH, 89% DCM, 11% MeOH)],以产生 57 毫克(6.5 %) 化合物 5。

[0957] 第二馏分(130 毫克-15%) 在 MeOH 中转化成 HCl (5eq.) 盐。加入 Et₂O。过滤沉淀物并干燥产生 92 毫克棕色固体。这种产物用冰水和 NH₄OH 的混合物碱化。加入 DCM 并分离有机层,干燥(MgSO₄) 并蒸发溶剂,以产生 94 毫克残留物。这种残留物通过在硅胶上的色谱法提纯[(Stability Silica, 5 μ m, 150x30.0mm),流动相(梯度从 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH 至 1.2% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH)],以产生 21 毫克(2.4 %) 化合物 6。

[0958] * 是指相对立体化学。

[0959] 实施例 B7

[0960] 化合物 7

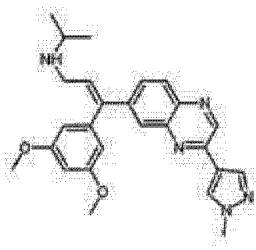


的制备

[0961] 在 5℃下在 N₂流下将氢化钠(60% 在油中)(60 毫克;1.5 毫摩尔)逐份添加到 2-吡咯烷酮(0.12 毫升;1.5 毫摩尔)在 N,N-二甲基甲酰胺(5 毫升)中的溶液中。将反应混合物在 5℃下搅拌 1 小时,然后在 5℃下逐滴加入中间体 6(0.5 毫摩尔;250 毫克)在无水的 DMF(3 毫升)中的溶液。将反应混合物在 5℃下搅拌 1 小时,然后在室温下整夜。将反应混合物倒出到冰水中并加入 EtOAc。分离有机层,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯[(Spherical SiOH, 10 μ m, 60g),流动相(0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH)] 以提供 63 毫克残留物。这种残留物通过非手性 SFC 提纯[(AMINO, 6 μ m, 150x21.2mm);流动相(0.3% 异丙基胺, 20% MeOH, 80% CO₂)].将残留物(43 毫克,8.7%)溶解在 MeOH 中并用 HCl/2-丙醇转化成盐酸盐。加入 Et₂O,然后将溶剂蒸发至干,以产生 32 毫克(6.2%) 化合物 7。

[0962] 实施例 B8

[0963] a) 化合物 8



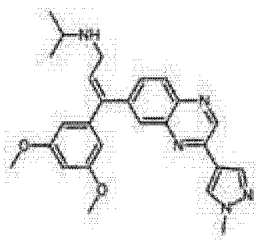
的制备

(Z)

[0964] 在室温下将 3M HCl (8 毫升) 添加到中间体 9 (0.75 克 ;1.38 毫摩尔) 在 MeOH (20 毫升) 中的溶液中。将反应混合物在 60°C 下加热 6 小时, 在冷却至室温后, 用 10% K_2CO_3 水溶液使粗制混合物呈碱性并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发。残留物 (0.58 克) 通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Spherical SiOH, 10 μ m, 60g), 流动相 (0.5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH)] 以提供 0.55 克残留物, 其从 ACN 中结晶以提供 373 毫克 (61%) 化合物 8。

[0965] m. p. = 164°C。

[0966] b) 化合物 9



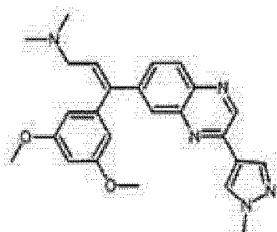
的制备

.HCl (E)

[0967] 在室温下将 3M HCl (8 毫升) 添加到中间体 10 (0.64 克 ;1.17 毫摩尔) 在 MeOH (20 毫升) 中的溶液中。将反应混合物在 60°C 下加热 6 小时。在冷却至室温后, 用 10% K_2CO_3 水溶液使粗制混合物呈碱性并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤并干燥。这种馏分 (0.45g) 通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Spherical SiOH, 10 μ m, 60g), 流动相 (0.5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH)] 以提供 240 毫克 (46%) 产物馏分。在 MeOH 中制备这种馏分的盐酸盐并从 MeOH/ Et_2O 中结晶, 以产生 193 毫克 (32%) 化合物 9。

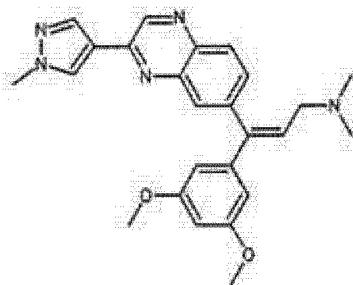
[0968] 实施例 B9

[0969] 化合物 10 (Z)



和

[0970] 化合物 34 (E)



的制备

[0971] 在密封管中, 在 N_2 下, 将 X-Phos (67 毫克 ;0.142 毫摩尔)、 $Pd_2(dba)_3$ (16.3 毫克 ;0.018 毫摩尔)、叔丁醇锂 (1 克 ;10.7 毫摩尔) 和中间体 12 (1.44 克 ;3.6 毫摩尔) 在 1,4-二氧杂环己烷 (28 毫升) 中的悬浮液在室温下搅拌少于 2 分钟。然后加入 7-溴-2-(1-甲

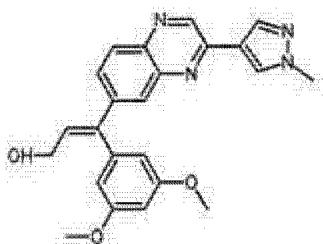
基-1H-吡唑-4-基)-喹啉(1克;3.6毫摩尔)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时。该混合物用水和EtOAc稀释。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯[(Irregular SiOH, 20-45μm, 450g),流动相(梯度从0.4% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH至0.7% NH₄OH, 94% DCM, 6% MeOH)]。产物馏分(0.75克)通过非手性SFC提纯[(AMINO, 6μm, 150x21.2mm),流动相(85% CO₂, 15% EtOH)]。收集所需馏分并蒸发溶剂以提供270毫克第一馏分和180毫克第二馏分。

[0972] 第一馏分(270毫克)从Et₂O和ACN中结晶以提供170毫克(11%)化合物10(Z)。m. p. 164℃。

[0973] 第二馏分(180毫克)从Et₂O和ACN中结晶以提供115毫克(7.5%)化合物34(E)。m. p. 177℃。

[0974] 实施例 B10

[0975] 化合物 11

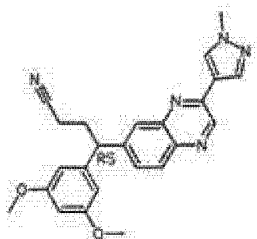


Z 异构体的制备

[0976] 在0℃下在N₂下将二异丁基氢化铝(在甲苯中的溶液20%)(6.75毫升;1毫摩尔)逐滴添加到中间体13(4克;9毫摩尔)在无水THF(48毫升)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在0℃下将二异丁基氢化铝(6.75毫升;8.1毫摩尔)逐滴添加到该混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在0℃下将二异丁基氢化铝(6.75毫升;8.1毫摩尔)逐滴添加到该混合物中。将反应混合物在室温下搅拌整夜。将该混合物冷却至-10℃并逐滴加入MeOH(20毫升)。然后逐滴加入10% NH₄Cl溶液(25毫升)。该混合物用EtOAc稀释。该混合物用EtOAc萃取。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。残留物(3.83克)通过在硅胶上的色谱法提纯[(Irregular SiOH, 20-45μm, 450g),流动相(0.1% NH₄OH, 97% DCM, 3% MeOH)],以产生2.1克化合物11(58%,黄色固体)。

[0977] 实施例 B11

[0978] 化合物 12

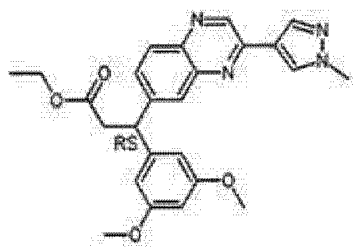


的制备

[0979] 在DMF(15毫升)中的氰化钾(2.7克;41.5毫摩尔)在室温下搅拌20分钟。将中间体6(2克;4.1毫摩尔)在DMF(10毫升)中的溶液添加到该悬浮液中。该混合物在室温下搅拌18小时。加入水并用EtOAc萃取反应混合物。有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯[(Irregular SiOH, 20-45μm, 450g),流动相(梯度从20%庚烷, 80% EtOAc至10%庚烷, 90% EtOAc)],以产生345毫克(20%)化合物12。

[0980] 实施例 B12

[0981] 化合物 13



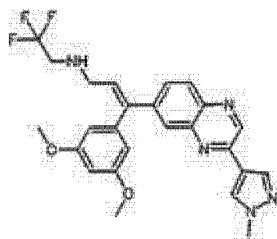
的制备

[0982] 在室温下将镁(3.1 克;129 毫摩尔)一次性添加到中间体 13 (5.2 克;11.7 毫摩尔)在 MeOH (180 毫升)和 THF (19 毫升)中的悬浮液中。将反应混合物搅拌 45 分钟。温度升至 35℃。将反应混合物冷却至 10℃并搅拌 1 小时。加入冰和 10% NH_4Cl 水溶液。反应混合物用 DCM 萃取,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。

[0983] 残留物(5.3 克)通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH , 15–40 μm , 90g), 流动相 (梯度从 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH 至 0.1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH)]。收集纯馏分并蒸发至干以提供 3.9 克 (74%) 化合物 13。

[0984] 实施例 B13

[0985] 化合物 14

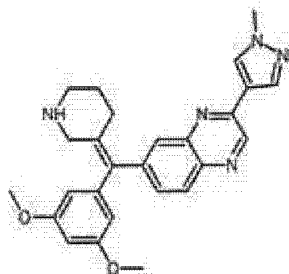


Z 异构体的制备

[0986] 将 2,2,2-三氟乙胺(0.76 毫升;9.5 毫摩尔)添加到中间体 14(200 毫克,0.475 毫摩尔)在 ACN (2 毫升)中的溶液中。该混合物在密封管中在 90℃下加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温并倒出到冰水和 EtOAc 中。用 EtOAc 萃取该混合物。将有机层干燥(MgSO_4),过滤并蒸发溶剂。残留物(325 毫克)通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Sunfire Silica, 5 μm , 150x30.0mm), 流动相 (梯度从 0% NH_4OH , 100% DCM, 0% MeOH 至 0.5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH)],以产生 145 毫克产物馏分 (63%),其用 ACN/ Et_2O 结晶。过滤沉淀物,用 Et_2O 洗涤并干燥产生 118 毫克化合物 14 (51%, 白色固体)。m. p. =145℃。

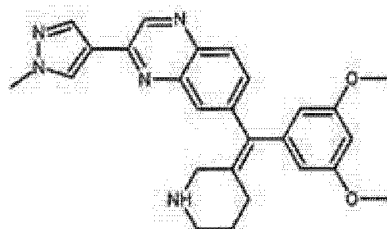
[0987] 实施例 B14

[0988] 化合物 15 (Z)



和

[0989] 化合物 41 (E)

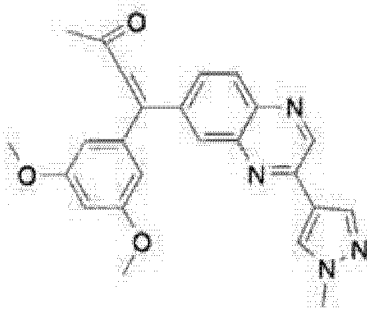


的制备

[0990] 在室温下将 3M HCl (5 毫升) 添加到中间体 18 (0.375 克; 0.69 毫摩尔) 在 MeOH (12 毫升) 中的溶液中。将反应混合物在 60℃ 下加热 6 小时。在冷却至室温后, 用 10% K₂CO₃ 水溶液使粗制混合物呈碱性并用 DCM 萃取两次。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残留物 (340 毫克) 通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Stability Silica, 5μm, 150x30.0mm), 流动相 (梯度从 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH 至 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH)] 以提供 46 毫克的一个馏分, 将其溶解于 DCM 中并蒸发产生 45 毫克 (15%, 异构体 Z, m. p. = 124℃ 胶状) 化合物 15, 和 77 毫克的第二馏分, 将其溶解于 DCM 中并蒸发产生 70 毫克 (23%, 异构体 E, m. p. = 130℃, 胶状) 化合物 41。

[0991] 实施例 B15

[0992] 化合物 27



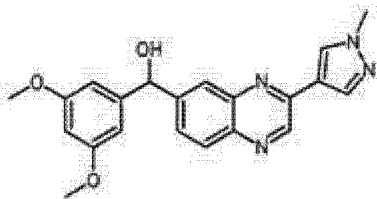
(E+Z 混合物) 的制备

[0993] 在 ACN (35 毫升) 中的 7-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-喹啉 (8.76 克; 30.3 毫摩尔)、(3E)-4-(3,5-二甲氧基苯基)-3-丁烯-2-酮 (5 克; 24.2 毫摩尔)、乙酸钯 (II) (47% Pd) (272 毫克; 1.2 毫摩尔)、三邻甲苯膦 (738 毫克; 2.4 毫摩尔) 和 TEA (10. 毫升; 72.7 毫摩尔) 在回流 (80℃) 下搅拌 48 小时。在冷却至室温后, 加入水。反应混合物经 Celite® 垫过滤。Celite® 用 DCM 洗涤。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残留物 (13.8 克) 通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20-45μm, 450g), 流动相 (0.1% NH₄OH, 98% DCM, 2% iPrOH)], 以产生 3.4 克残留物。这种残留物通过手性 SFC 提纯 [(CHIRALPAK IC, 5μm, 250x20mm), 流动相 (50% CO₂, 25% EtOH, 25% iPrOH)], 以产生 2.1 克化合物 27 (21%, 黄色油)。

[0994] C. 转化反应

[0995] 实施例 C1

[0996] 化合物 17

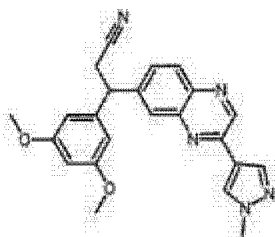


的制备

[0997] 在 5℃ 下将硼氢化钠 (414 毫克; 10.95 毫摩尔) 逐份添加到化合物 2 (2.05 克; 5.5 毫摩尔) 在 MeOH (15 毫升) 和 THF (5 毫升) 中的溶液中。使反应混合物在室温下搅拌 40 分钟。加入水。将反应混合物搅拌 10 分钟。滤出沉淀物以产生 1.74 克 (84%) 化合物 17。

[0998] 实施例 C2

[0999] 化合物 18

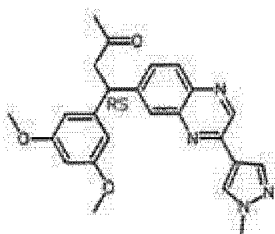


的制备

[1000] 将镁(1.7 克 ;71.3 毫摩尔)添加到化合物 B3 (2.7 克 ;6.8 毫摩尔)在 MeOH (70 毫升)和 THF (40 毫升)中的悬浮液中。将反应混合物搅拌 3.5 小时。温度升至 35℃。将反应混合物冷却至 10℃并搅拌 1 小时。加入冰和 10% NH_4Cl 水溶液。反应混合物用 DCM 萃取,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH , 15-40 μm , 300g),流动相 (0.1% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH)] 以提供 2.6 克产物馏分,其从 ACN 中结晶,过滤并干燥产生 1.51 克 (56%) 化合物 18, m. p. = 165℃。

[1001] 实施例 C2a

[1002] 化合物 16

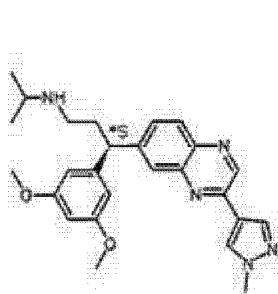


的制备

[1003] 在室温下将镁屑(1.36 克,55.7 毫摩尔)一次性添加到化合物 27 (2.1 克,5.1 毫摩尔)在 MeOH (80 毫升)中的溶液中。将反应混合物搅拌整夜。加入冰和 10% NH_4Cl 水溶液。反应混合物用 DCM 萃取,干燥(MgSO_4),过滤并部分蒸发溶剂。将空气鼓入该溶液。加入 Pd/C 10% (0.4g) 并鼓入空气 1 天。该混合物经 Celite® 垫过滤。Celite® 用 CH_2Cl_2 洗涤。蒸发滤液。残留物(2.07 克)通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH , 15-40 μm , 300g),流动相 (0.1% NH_4OH , 97.5% DCM, 2.5% MeOH)],以产生 1 克化合物 16 (47%,橙色固体, m. p. = 154℃)。

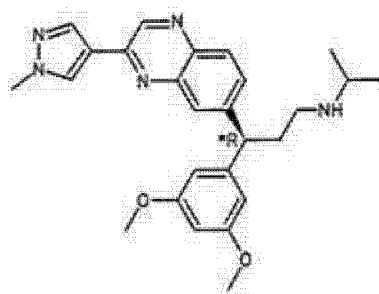
[1004] 实施例 C3

[1005]



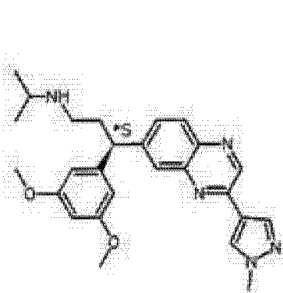
化合物 19

和

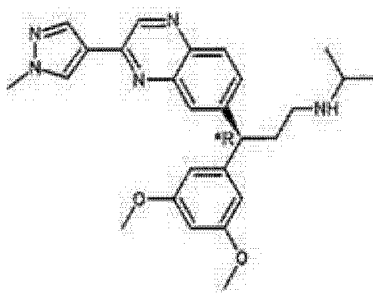


化合物 32 和

[1006]



· 草酸
化合物 19a



· 草酸
和 化合物 32a

的制备

[1007] 在 5℃ 下在 N_2 下将甲磺酰氯 (574 微升 ; 7.4 毫摩尔) 添加到化合物 22 (1 克 ; 2.5 毫摩尔) 和 TEA (1.4 毫升, 9.9 毫摩尔) 在 ACN (3 毫升) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入异丙基胺 (16.8 毫升)。该混合物在密封管中使用一个单模微波 (Biotage Initiator EXP 60) 以 0 至 400 W 的功率输出在 90℃ 下加热 60 分钟。蒸发反应混合物。将残留物溶解于 DCM 和水中。将有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiO_2 , 20–45 μm , 450g), 流动相 (0.5% NH_4OH , 92% DCM, 8% MeOH)]。收集馏分并蒸发产生 1.26 克残留物, 其通过手性 SFC 进一步提纯 [(CHIRALPAK AD-H, 5 μm , 250x20mm), 流动相 (0.3% 异丙基胺, 40% iPrOH, 60% CO_2)] 以提供 439 毫克的一种对映体 (化合物 19) 和 470 毫克的另一种对映体 (化合物 32)。

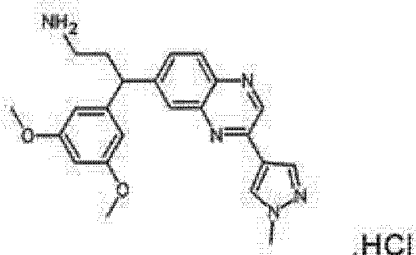
[1008] 第一馏分 (439 毫克) 在 MeOH 中转化成 HCl 盐。加入 Et_2O 。滤出沉淀物并干燥产生 410 毫克固体产物。由于一定的降解, 这种产物用冰水和 10% K_2CO_3 水溶液的混合物碱化。加入 DCM 并分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$) 并蒸发溶剂, 以产生 440 毫克残留物。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Sunfire Silica, 5 μm , 150x30.0mm), 流动相 (梯度从 0.2% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH 至 1.3% NH_4OH , 87% DCM, 13% MeOH)]。收集纯馏分并蒸发溶剂以提供 315 毫克化合物 19 (旋光度 = +20.7 (589 nm, $c=0.28$, DMF, 20 °C))。将这种化合物在 EtOH 中转化成其草酸盐。滤出沉淀物并干燥产生 255 毫克 (18%) 化合物 19a, m. p. = 162℃。

[1009] 第二馏分 (470 毫克) 在 MeOH 中转化成 HCl 盐。加入 Et_2O 。滤出沉淀物并干燥产生 400 毫克固体产物。由于一定的降解, 收集这种产物及其滤液并用冰水和 10% K_2CO_3 水溶液的混合物碱化。加入 DCM 并分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$) 并蒸发溶剂, 以产生 440 毫克残留物。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Sunfire Silica, 5 μm , 150x30.0mm), 流动相 (梯度从 0.2% NH_4OH , 98% DCM, 2% MeOH 至 1.3% NH_4OH , 87% DCM, 13% MeOH)]。收集纯馏分并蒸发溶剂以提供 276 毫克化合物 32 (旋光度 = -22.7 (589 nm, $c=0.26$, DMF, 20 °C))。其在 EtOH 中转化成其草酸盐。滤出沉淀物并干燥产生 217 毫克 (16%) 化合物 32a, m. p. = 172℃。

[1010] * 是指相对立体化学。

[1011] 实施例 C4

[1012] a) 化合物 20

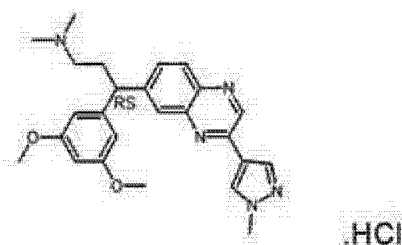


的制备

[1013] 在 (Parr®) 压力容器反应器 (2 巴) 中在室温下用雷尼镍 (1.13 克) 作为催化剂氢化化合物 18 (1.1 克 ;2.75 毫摩尔) 在氨 7N/MeOH (250 毫升) 和 THF (50 毫升) 中的溶液。将空气鼓入该混合物 4 小时。在 Celite® 垫上滤出该催化剂。蒸发滤液。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, (15-40 μ m, 90g), 流动相 (梯度从 100% DCM, 0% MeOH 至 85% DCM, 15% MeOH)]。收集纯馏分并蒸发至干。合并所需馏分 (790 毫克), 溶解在 MeOH 中并用 HCl/2- 丙醇转化成盐酸盐。该化合物从 MeOH 中结晶。将沉淀物搅拌 30 分钟, 滤出, 用 Et₂O 洗涤并干燥, 以产生 792 毫克 (61%) 化合物 20。

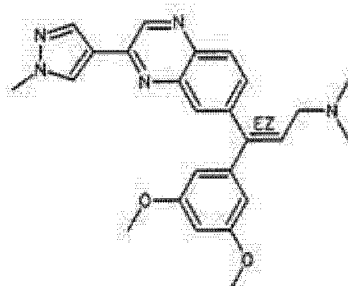
[1014] 实施例 C5

[1015] 化合物 21



的制备

[1016] 根据步骤 B13 制成的化合物 36 (

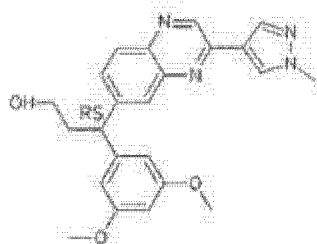


)(208 毫克, 0.484

毫摩尔) 在室温下在大气压下在 MeOH (4 毫升) 中用 Pd (10% 在干燥碳上) (50 毫克, 0.471 毫摩尔) 作为催化剂氢化。在 2 小时后, 在 Celite® 垫上滤出催化剂。Celite® 用 CH₂Cl₂/MeOH 洗涤。蒸发滤液。残留物 (180 毫克) 通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Sunfire Silica, 5 μ m, 150x30.0mm), 流动相 (梯度从 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH 至 1.2% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH)], 以产生 56 毫克产物馏分, 其在 MeOH 中转化成 HCl (5eq.) 盐。加入 Et₂O。过滤沉淀物并干燥产生 50 毫克化合物 21 (21%)。

[1017] 实施例 C6

[1018] a) 化合物 22



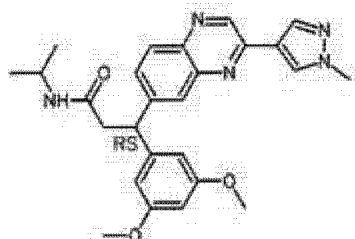
的制备

[1019] 在 0-5°C 下在氮气下将 LiAlH₄ (434 毫克 ;11.4 毫摩尔) 添加到化合物 13 (3.4

克 ;7.6 毫摩尔)在 THF (55 毫升)中的溶液中。反应混合物在 0-5℃ 下搅拌 1 小时。小心加入 EtOAc,接着加入水。该混合物经 Celite® 垫过滤。滗析有机层,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 15-40μm, 300g),流动相 (0.1% NH₄OH, 3% MeOH, 97% DCM)],以产生 1.79 克 (58%) 化合物 22。

[1020] 实施例 C7

[1021] a) 化合物 23



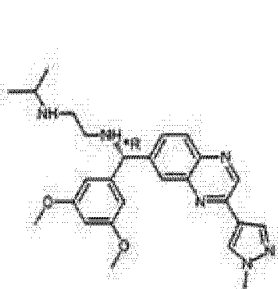
的制备

[1022] 化合物 13 (400 毫克 ;0.9 毫摩尔)和异丙基胺 (3.4 毫升 ;40.3 毫摩尔)在密封管中使用一个单模微波 (Biotage Initiator EXP 60) 以 0 至 400 W 的功率输出在 135℃ 下加热 5 小时 (12 巴)。该反应随后在油浴中在 135℃ 下搅拌 12 小时。在冷却至室温后,蒸发溶剂。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Sunfire Silica, 5μm, 150x30.0mm),流动相 (梯度从 0% NH₄OH, 100% DCM, 0% MeOH 至 0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH)]。所需产物馏分 (91 毫克,22%) 从 Et₂O 中结晶并过滤产生 52 毫克 (12%) 化合物 23。

[1023] m. p. = 186℃。

[1024] 实施例 C8

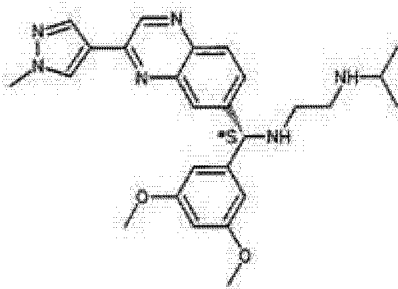
[1025]



化合物 24

.HCl

和



化合物 39

.HCl

的制备

[1026] 化合物 2 (814 毫克 ;2.17 毫摩尔)和 N- 异丙基乙二胺 (98%) (3.6 毫升 ;28.3 毫摩尔)在 140℃ 下搅拌 7 小时,然后在 60℃ 下搅拌整夜。在冷却至 5℃ 后,加入 MeOH (15 毫升),然后加入硼氢化钠 (329 毫克 ;8.7 毫摩尔)并将反应混合物在 5℃ 下搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌 4 小时。加入水,粗制混合物用 DCM 萃取两次。合并的有机层用水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Irregular SiOH, 20-45μm, 450g),流动相 (0.5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH)] 以提供 675 毫克产物馏分。产物馏分通过手性 SFC 提纯 [(CHIRALPAK AD-H, 5μm, 250x20mm),流动相 (0.3% 异丙基胺, 70% CO₂, 15% EtOH, 15% iPrOH)]。收集纯馏分并蒸发溶剂以提供 240 毫克的一种对映体 (第一馏分) 和 237 毫克的另一种对映体 (第二馏分)。

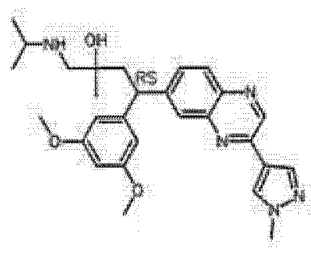
[1027] 第一馏分 (240 毫克)在 iPrOH (5-6N)/ACN 中用 HCl 转化成其 HCl 盐。蒸发溶剂并将残留物溶解于 Et₂O 中,过滤并干燥产生 267 毫克 (22%) 化合物 24。

[1028] 第二馏分 (237 毫克)在 iPrOH (5-6N)/ACN 中用 HCl 转化成其 HCl 盐。蒸发溶剂并将残留物溶解于 Et₂O 中,过滤并干燥产生 269 毫克 (22%) 化合物 39。

[1029] * 是指相对立体化学。

[1030] 实施例 C9

[1031] 化合物 25

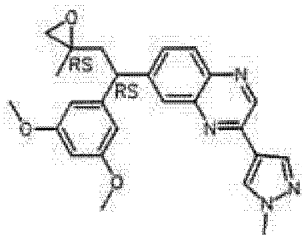


的制备

[1032] 化合物 26 (180 毫克 ;0.418 毫摩尔) (见实施例 C10) 和异丙基胺 (178 微升 ;2.1 毫摩尔) 在 DMF (3.5 毫升) 中的混合物在 100℃ 下加热 20 小时。将异丙基胺 (178 微升 ;2.1 毫摩尔) 添加到该混合物中。将反应混合物在 120℃ 下加热整夜。加入异丙基胺 (1 毫升 ;11.7 毫摩尔) 和乙醇 (1 毫升)。该混合物在回流下加热整夜, 然后冷却至室温。加入水并用 EtOAc 萃取该混合物。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。残留物通过在硅胶上的色谱法提纯 [(Sunfire Silica, 5μm, 150x30.0mm), 流动相 (梯度从 0.2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH 至 1.3% NH₄OH, 87% DCM, 13% MeOH)], 以在收集的馏分蒸发后产生 200 毫克黄色油, 其在 MeOH/ Et₂O 中转化成 HCl (5eq.) 盐。蒸发溶剂以提供 200 毫克 (87%) 化合物 25。

[1033] 实施例 C10

[1034] 化合物 26



的制备

[1035] 在室温下将叔丁醇钾 (182 毫克 ;1.6 毫摩尔) 逐份添加到三甲基碘化亚砷 (357 毫克 ;1.6 毫摩尔) 在二甲氧基甲烷 (15 毫升) 中的溶液中。该混合物在室温下搅拌 1 小时并在 5℃ 下在 N₂ 流下将该溶液逐滴添加到化合物 16 (450 毫克 ;1.08 毫摩尔) 在 DMSO (6 毫升) 中的溶液中。将反应混合物在 5℃ 下搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物倒出到冰水中并加入 EtOAc。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。残留物 (473 毫克) 通过非手性 SFC 提纯 [(CYANO, 6μm, 150x21.2mm), 流动相 (90% CO₂, 10% MeOH)], 以产生两个馏分 140 毫克 (28%) 和 180 毫克 (39%) 化合物 26。

[1036] 根据上述实施例之一的反应步骤酌情使用替代性原材料制备下列化合物。

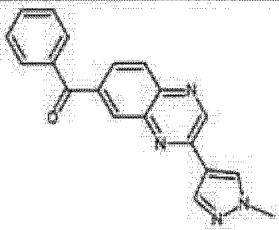
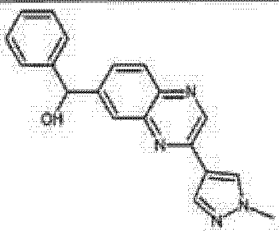
[1037] 在表 A1 中, =CoX 或 =BX 是指在转化 X 或方法 BX 中描述了这种化合物的制备。

[1038] 在表 A1 中, ~CoX 或 ~BX 是指根据转化 X 或方法 BX 制备这种化合物。

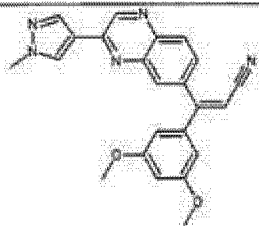
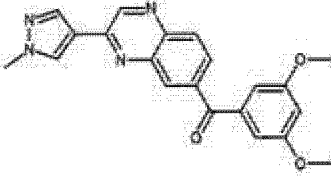
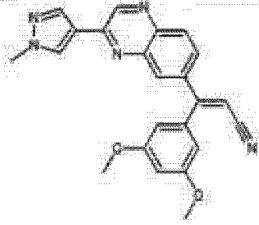
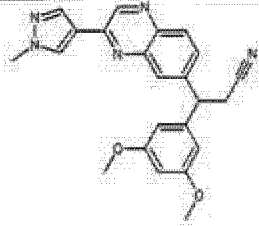
[1039] 在表 A1 中, * 是指相对立体化学。

[1040]

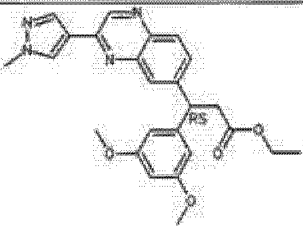
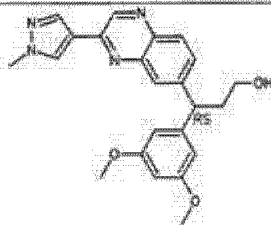
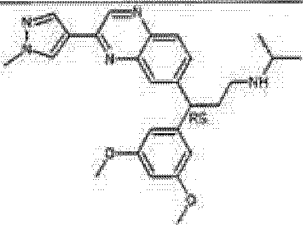
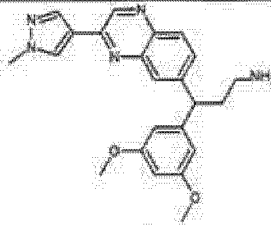
表A1

Co. No.		方法	熔点 (°C)	(Kofler (K) 或 DSC)	HPLC Rt (min)	MS M+ (H ⁺)	LC/G C/MS 方法
1		= B1 (B2)					
28		~ C1			2.96	317	方法 1

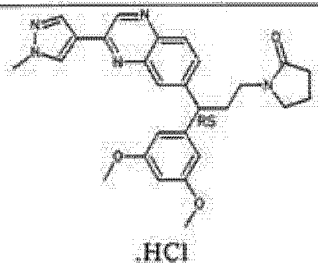
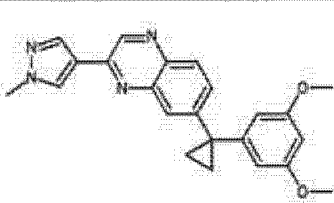
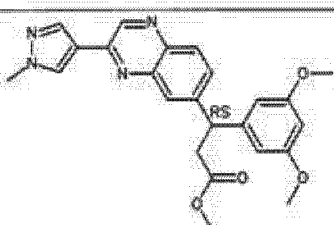
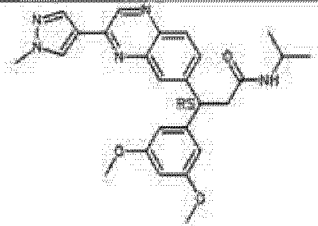
[1041]

3		= B3					
			223	DSC	3.93	398	方法 1
2		= B2 和 B5					
			162	K	3.55	375	方法 1
4		= B3 和 B4					
			204	DSC	3.63	398	方法 1
18		= C2					
			181	DSC	3.36	400	方法 1

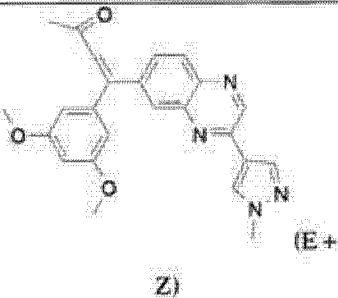
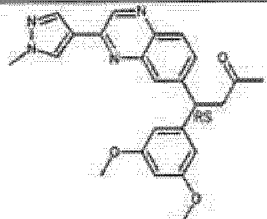
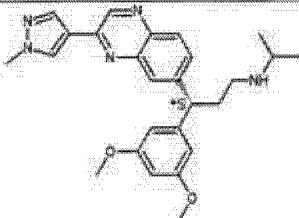
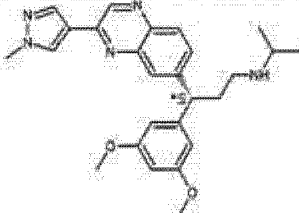
[1042]

13		= B12					
22		= C6					
			114	DSC	3.03	405	方法 1
29	 .HCl	~ C3					
			148	K	2.8	448	方法 1
20	 .HCl	= C4					
			211	K	2.58	404	方法 1

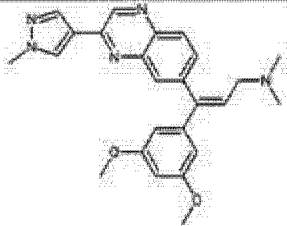
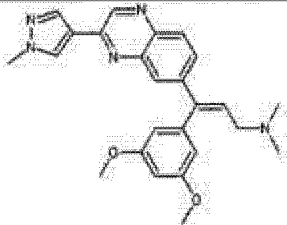
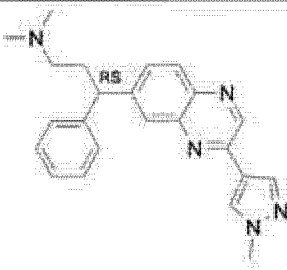
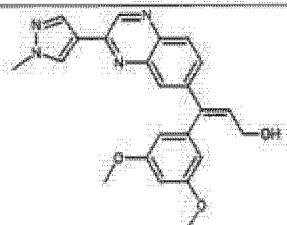
[1043]

7	 .HCl	= B7					3.16	472	方法 1		
30		~ B7							方法 1		
31		~ B12									
23		= C7					186	K	3.14	460	方法 1

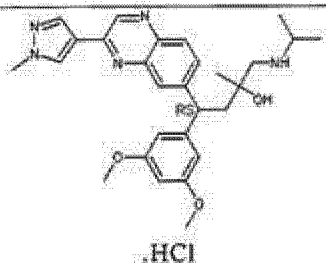
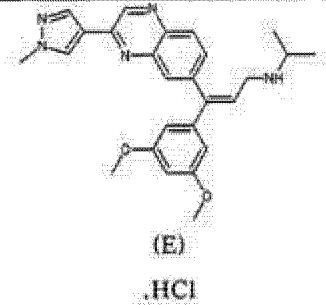
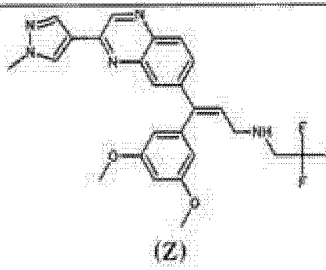
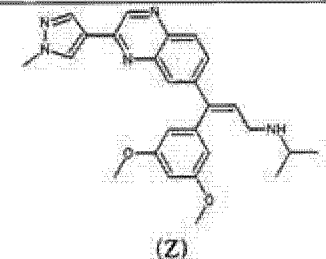
[1044]

27	 (E+) Z)	= B15					
16		= C2a					
19		= C3					
19a	 · 草酸	= C3	163	DSC	279	446	方法 1

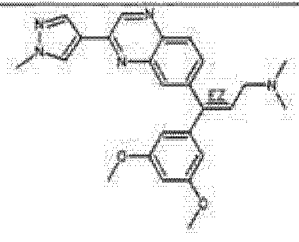
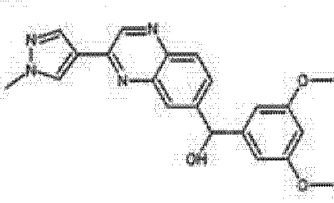
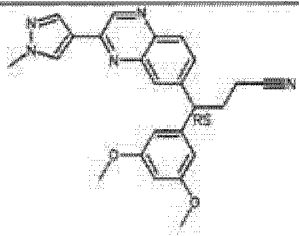
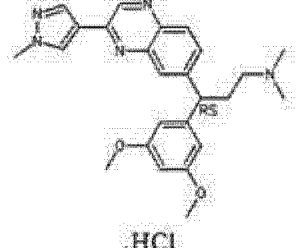
[1045]

34	 (E)	= B9						方法
			177	DSC	2.66	430	2	
10	 (Z)	= B9						方法
			164	DSC	2.89	430	2	
35		~ C5						方法
					2.58	372	2	
11	 (Z)	= B10						

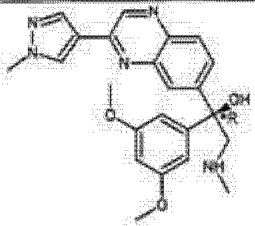
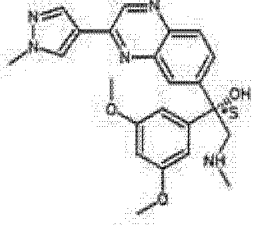
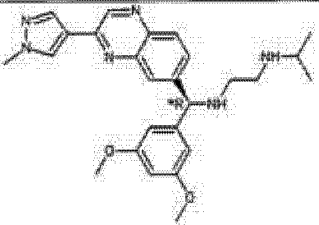
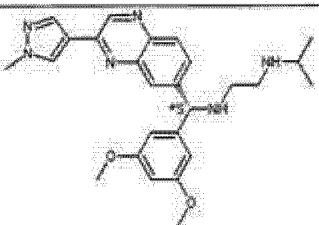
[1047]

25	 .HCl	= C9				2.66	490	方法 1
9	 (E) .HCl	= B8b				2.84	444	方法 1
14	 (Z)	= B13	144	DSC	3.8	385	方法 1	
8	 (Z)	= B8a				2.83	444	方法 1

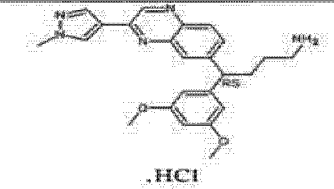
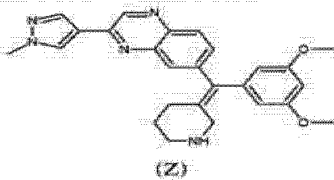
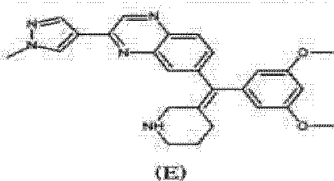
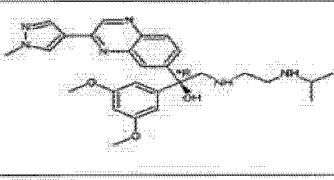
[1048]

36		= B13					
17		= C1					
12		= B11					
21	 .HCl	= C5				2.66	432 方法 1

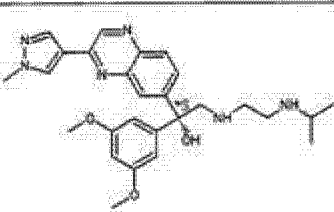
[1049]

37	 <chem>Cc1cc2nc3cc(ccc3n2c1-c1ccc(OC)cc1)C(O)CNC</chem> .HCl	~ B6					方法
			174	K	2.4	420	1
38	 <chem>Cc1cc2nc3cc(ccc3n2c1-c1ccc(OC)cc1)C(O)CNC</chem> .HCl	~ B6					方法
			169	K	2.4	420	1
24	 <chem>Cc1cc2nc3cc(ccc3n2c1-c1ccc(OC)cc1)C(O)CNC</chem> .HCl	= C8					方法
					2.66	461	1
39	 <chem>Cc1cc2nc3cc(ccc3n2c1-c1ccc(OC)cc1)C(O)CNC</chem> .HCl	= C8					方法
					2.67	461	1

[1050]

40		= C4						方法
			140	K	2.55	418	1	
15		= B14						方法
					2.64	442	1	
41		= B14						方法
					2.76	442	1	
5		= B6						方法
					2.59	491	1	

[1051]

6		= B6						方法
					2.59	491	1	

[1052] 分析部分

[1053] LC/GC/NMR

[1054] 一般程序 A

[1055] 使用包括二元泵及脱气器、自动进样器、二极管阵列检测器(DAD)和如下列各方法中规定的柱的 UPLC (超高效液相色谱法)Acquity (Waters) 系统进行 LC 测量,所述柱保持在 40℃ 的温度。使来自该柱的液流进入 MS 检测器。该 MS 检测器配有电喷雾电离源。毛细管针电压为 3 kV 且源温度在 Quattro(来自 Waters 的三重四极杆质谱仪)上保持在 130℃。使用氮气作为雾化气体。用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统进行数据采集。

[1056] 方法 1

[1057] 除一般程序 A 外: 在 Waters Acquity BEH (桥连乙基硅氧烷 / 二氧化硅杂化物) C18 柱(1.7 μm, 2.1 x 100 mm)上以 0.35 毫升 / 分钟的流速进行反相 UPLC。使用两个流

动相(流动相 A: 95 % 7 mM 乙酸铵 / 5 % 乙腈;流动相 B: 100 % 乙腈)运行从 90 % A 和 10 % B (保持 0.5 分钟)在 3.5 分钟内变至 8 % A 和 92 % B 的梯度,保持 2 分钟并在 0.5 分钟内恢复至初始条件,保持 1.5 分钟。使用 2 微升的注射体积。用于正和负电离模式的锥电压为 20 V。通过使用 0.1 秒的扫描间延迟在 0.2 秒内从 100 至 1000 扫描,采集质谱。

[1058] 一般程序 B

[1059] 使用包括四元泵及脱气器、自动进样器、二极管阵列检测器(DAD)和如下列各方法中规定的柱的 Alliance HT 2795 (Waters) 系统进行 HPLC 测量,所述柱保持在 30℃ 的温度。将来自该柱的液流分流到 MS 质谱仪中。该 MS 检测器配有电喷雾电离源。毛细管针电压为 3 kV 且源温度在 LCT (来自 Waters 的飞行时间 Zspray 质谱仪)上保持在 100℃。使用氮气作为雾化气体。用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统进行数据采集。

[1060] 方法 2

[1061] 除一般程序 B 外: 在 Supelco Ascentis Express C18 柱(2.7 μm , 3.0 x 50 mm)上以 0.7 毫升/分钟的流速进行反相 HPLC。使用两个流动相(流动相 A: 100 % 7 mM 乙酸铵;流动相 B: 100 % 乙腈)运行从 80 % A 和 20 % B (保持 0.5 分钟)在 2.5 分钟内变至 5 % A 和 95 % B 的梯度,保持 4.5 分钟并在 1.5 分钟内恢复至初始条件,保持 1 分钟。使用 5 微升的注射体积。用于正和负电离模式的锥电压为 20 V。通过使用 0.3 秒的扫描间延迟在 0.4 秒内从 100 至 1000 扫描,采集质谱。

[1062] NMR 数据

[1063] 使用 Bruker Avance 500 和 Bruker Avance DRX 400 能谱仪在环境温度下进行下列 NMR 实验,其使用内部氘锁并配有用于 500MHz 的反向三重共振(^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N TXI) 探针头和用于 400MHz 的反向双共振(^1H 、 ^{13}C 、SEI) 探针头。以百万分之份数(ppm)报道化学位移(δ)。

[1064]

化合物 19a

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.24 (s, 1H), 8.55 - 8.82 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.36 - 6.40 (m, 1H), 4.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.24 - 3.37 (m, 1H), 2.84 (br. s., 2H), 2.38 - 2.47 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6H)

[1065]

化合物 10

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.23 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.96 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)

[1066]

化合物14

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.23 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.17 - 3.32 (m, 4H), 2.65 - 2.75 (m, 1H)

[1067]

化合物8

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.22 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.56 (br. s, 1H), 6.46 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 1.76 (br. s, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

[1068]

化合物29

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.25 (s, 1H), 8.72 - 9.00 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.58 (br. s., 2H), 6.38 (br. s., 1H), 4.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.24 - 3.34 (m, 1H), 2.74 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.59 (m, 2H), 1.19 (d, J = 4.1 Hz, 6H)

[1069] 药理部分[1070] 生物检测 A[1071] FGFR1 (酶法测定)

[1072] 在 30 微升最终反应体积中,在化合物 (最终 1% DMSO) 存在下用 50 mM HEPES pH 7.5、6mM MnCl₂、1 mM DTT、0.1 mM Na₃VO₄、0.01% Triton-X-100、500 nM Btn-Flt3 和 5 μM ATP 培养 FGFR1 (h) (25 ng/ml)。在室温下培养 60 分钟后,用 2.27 nM EU-anti P-Tyr、7 mM EDTA、31.25 nM SA-XL-665 和 0.02% BSA 终止反应,其在室温下存在 60 分钟。此后测定时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 信号 (ex340 nm. Em 620 nm、em 655 nm),结果以 RFU (相对荧光单位) 表示。在这种测定中,测定不同化合物浓度 (范围 10 μM 至 0.1 nM) 的抑制作用并用于计算 IC₅₀ (M) 和 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 值。

[1073] FGFR2 (酶法测定)

[1074] 在 30 微升最终反应体积中,在化合物 (最终 1% DMSO) 存在下用 50 mM HEPES pH 7.5、6mM MnCl₂、1 mM DTT、0.1 mM Na₃VO₄、0.01% Triton-X-100、500 nM Btn-Flt3 和 0.4 μM ATP 培养 FGFR2 (h) (150 ng/ml)。在室温下培养 60 分钟后,用 2.27 nM EU-anti P-Tyr、7 mM EDTA、31.25 nM SA-XL-665 和 0.02% BSA 终止反应,其在室温下存在 60 分钟。此后测定时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 信号 (ex340 nm. Em 620 nm、em 655 nm),结果以 (相对荧光单位) 表示。在这种测定中,测定不同化合物浓度 (范围 10 μM 至 0.1 nM) 的抑制作用并用于计算 IC₅₀ (M) 和 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 值。

[1075] FGFR3 (酶法测定)

[1076] 在 30 微升最终反应体积中,在化合物 (最终 1% DMSO) 存在下用 50 mM HEPES pH 7.5、6mM MnCl₂、1 mM DTT、0.1 mM Na₃VO₄、0.01% Triton-X-100、500 nM Btn-Flt3 和 25 μM

ATP 培养 FGFR3 (h) (40 ng/ml)。在室温下培养 60 分钟后,用 2.27 nM EU-anti P-Tyr、7 mM EDTA、31.25 nM SA-XL-665 和 0.02% BSA 终止反应,其在室温下存在 60 分钟。此后测定时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)信号(ex340 nm. Em 620 nm、em 655 nm),结果以 RFU (相对荧光单位)表示。在这种测定中,测定不同化合物浓度(范围 10 μ M 至 0.1 nM)的抑制作用并用于计算 IC₅₀ (M) 和 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 值。

[1077] FGFR4 (酶法测定)

[1078] 在 30 微升最终反应体积中,在化合物 (最终 1% DMSO) 存在下用 50 mM HEPES pH 7.5、6mM MnCl₂、1 mM DTT、0.1 mM Na₃VO₄、0.01% Triton-X-100、500 nM Bln-Flt3 和 5 μ M ATP 培养 FGFR4 (h) (60 ng/ml)。在室温下培养 60 分钟后,用 2.27 nM EU-anti P-Tyr、7 mM EDTA、31.25 nM SA-XL-665 和 0.02% BSA 终止反应,其在室温下存在 60 分钟。此后测定时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)信号(ex340 nm. Em 620 nm、em 655 nm),结果以 RFU (相对荧光单位)表示。在这种测定中,测定不同化合物浓度(范围 10 μ M 至 0.1 nM)的抑制作用并用于计算 IC₅₀ (M) 和 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 值。

[1079] KDR (VEGFR2) (酶法测定)

[1080] 在 30 微升最终反应体积中,在化合物 (最终 1% DMSO) 存在下用 50 mM HEPES pH 7.5、6mM MnCl₂、1 mM DTT、0.1 mM Na₃VO₄、0.01% Triton-X-100、500 nM Bln-Flt3 和 3 μ M ATP 培养 KDR (h) (150 ng/ml)。在室温下培养 120 分钟后,用 2.27 nM EU-anti P-Tyr、7 mM EDTA、31.25 nM SA-XL-665 和 0.02% BSA 终止反应,其在室温下存在 60 分钟。此后测定时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)信号(ex340 nm. Em 620 nm、em 655 nm),结果以 RFU (相对荧光单位)表示。在这种测定中,测定不同化合物浓度(范围 10 μ M 至 0.1 nM)的抑制作用并用于计算 IC₅₀ (M) 和 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 值。

[1081] Ba/F3-FGFR1 (-IL3或 +IL3) (细胞增殖测定)

[1082] 在 384 孔板中,在添加含有 20000 细胞 / 孔的 Ba/F3-FGFR1- 转染细胞的 50 微升细胞培养基(无酚红 RPMI-1640、10 % FBS、2 mM L- 谷氨酰胺和 50 μ g/ml 庆大霉素)之前喷入 100 纳升的在 DMSO 中的化合物稀释液。将细胞溶解于在 37°C 和 5 % CO₂ 下的培养器中。在 24 小时后,将 10 微升 Alamar Blue 溶液(0.5 mM K₃Fe(CN)₆、0.5 mM K₄Fe(CN)₆、0.15 mM 刃天青和 100 mM 磷酸盐缓冲剂)添加到孔中,在 37°C 和 5% CO₂ 下培养 4 小时,接着在荧光板读取器中测定 RFU' s (相对荧光单位) (ex. 540 nm.、em. 590 nm.)。

[1083] 在这种测定中,测定不同化合物浓度(范围 10 μ M 至 0.1 nM)的抑制作用并用于计算 IC₅₀ (M) 和 pIC₅₀ (-logIC₅₀) 值。

[1084] 作为反向筛选(counterscreen),在 10 ng/ml 鼠 IL3 存在下进行相同实验。

[1085] Ba/F3-FGFR3 (- IL3或 + IL3) (细胞增殖测定)

[1086] 在 384 孔板中,在添加含有 20000 细胞 / 孔的 Ba/F3-FGFR3- 转染细胞的 50 微升细胞培养基(无酚红 RPMI-1640、10 % FBS、2 mM L- 谷氨酰胺和 50 μ g/ml 庆大霉素)之前喷入 100 纳升的在 DMSO 中的化合物稀释液。将细胞溶解于在 37°C 和 5 % CO₂ 下的培养器中。在 24 小时后,将 10 微升 Alamar Blue 溶液(0.5 mM K₃Fe(CN)₆、0.5 mM K₄Fe(CN)₆、0.15 mM 刃天青和 100 mM 磷酸盐缓冲剂)添加到孔中,在 37°C 和 5% CO₂ 下培养 4 小时,接着在荧光板读取器中测定 RFU' s (相对荧光单位) (ex. 540 nm.、em. 590 nm.)。

[1087] 在这种测定中,测定不同化合物浓度(范围 10 μ M 至 0.1 nM)的抑制作用并用于计

算 IC_{50} (M) 和 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) 值。

[1088] 作为反向筛选(counterscreen),在 10 ng/ml 鼠 IL3 存在下进行相同实验。

[1089] Ba/F3-KDR (- IL3或 + IL3) (细胞增殖测定)

[1090] 在 384 孔板中,在添加含有 20000 细胞 / 孔的 Ba/F3-KDR- 转染细胞的 50 微升细胞培养基(无酚红 RPMI-1640、10 % FBS、2 mM L- 谷氨酰胺和 50 μ g/ml 庆大霉素)之前喷入 100 纳升的在 DMSO 中的化合物稀释液。将细胞溶解于在 37°C 和 5 % CO_2 下的培养器中。在 24 小时后,将 10 微升 Alamar Blue 溶液(0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$ 、0.5 mM $K_4Fe(CN)_6$ 、0.15 mM 刃天青和 100 mM 磷酸盐缓冲剂)添加到孔中,在 37°C 和 5% CO_2 下培养 4 小时,接着在荧光板读取器中测定 RFU' s (相对荧光单位) (ex. 540 nm.、em. 590 nm.)。

[1091] 在这种测定中,测定不同化合物浓度(范围 10 μ M 至 0.1 nM)的抑制作用并用于计算 IC_{50} (M) 和 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) 值。

[1092] 作为反向筛选(counterscreen),在 10 ng/ml 鼠 IL3 存在下进行相同实验。

[1093] Ba/F3-Flt3 (- IL3或 + IL3) (细胞增殖测定)

[1094] 在 384 孔板中,在添加含有 20000 细胞 / 孔的 Ba/F3-Flt3- 转染细胞的 50 微升细胞培养基(无酚红 RPMI-1640、10 % FBS、2 mM L- 谷氨酰胺和 50 μ g/ml 庆大霉素)之前喷入 100 纳升的在 DMSO 中的化合物稀释液。将细胞溶解于在 37°C 和 5 % CO_2 下的培养器中。在 24 小时后,将 10 微升 Alamar Blue 溶液(0.5 mM $K_3Fe(CN)_6$ 、0.5 mM $K_4Fe(CN)_6$ 、0.15 mM 刃天青和 100 mM 磷酸盐缓冲剂)添加到孔中,在 37°C 和 5% CO_2 下培养 4 小时,接着在荧光板读取器中测定 RFU' s (相对荧光单位) (ex. 540 nm.、em. 590 nm.)。

[1095] 在这种测定中,测定不同化合物浓度(范围 10 μ M 至 0.1 nM)的抑制作用并用于计算 IC_{50} (M) 和 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) 值。

[1096] 作为反向筛选(counterscreen),在 10 ng/ml 鼠 IL3 存在下进行相同实验。

[1097] 在表 A2 中提供本发明的化合物在上述测定中的 pIC_{50} 数据。

[1098]

表A2

Co. No.	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	VEGFR2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (MIN IL3)	BAF3-FGFR1 (PLUS IL3)	BAF3-FGFR3 (MIN IL3)	BAF3-FGFR3 (PLUS IL3)	BAF3-KDR (MIN IL3)	BAF3-KDR (PLUS IL3)	BAF3-FLT3 (MIN IL3)	BAF3-FLT3 (PLUS IL3)
28	~5.82	5.58	5.43	5.07	5.8	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
3	5.64	5.29	5.66	<5	5.4	<5	<5	5.29	<5	<5	<5	<5	<5
2	6.93	6.68	7.18	~5	6.15	5.58	<5	5.17	<5	<5	<5	<5	<5
4	7.27	6.99	7.44	6.44	6.18	5.3	<5	5.76	<5	<5	<5	5.29	<5
18	7.14	6.84	7.36	6.74	<6	5.6	<5	5.48	<5	<5	<5	<5	<5
22	6.97	6.9	7.29	6.29	<6	5.66	<5	5.65	<5	<5	<5	<5	<5
29	7.64	7.59	7.45	6.56	<6	6.18	<5	6.44	<5	<5	<5	<5	<5
20	7.11	7.17	7.21	6.35	5.33	5.86	<5	6.04	<5	<5	<5	<5	<5
7	7.25	7.42	~7.9	6.8	6.46	5.52	<5	5.8	<5	5.13	<5	<5	<5
30	7.04	7.3	7.36	6.32	6.3	5.23	<5	5.63	<5	<5	<5	<5	<5
23	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
19a	8.12	7.75	7.67	6.84	<6	6.93	<5	6.67	<5	<5	<5	<5	<5
32a	6.18	6.07	~6.04	5.26	<5	5.14	<5	~5.03	<5	<5	<5	<5	<5

[1099]

33	6.65	6.42	6.86	~6	<6	5.11	<5	~5.11	<5	<5	<5	<5
34	6.88	6.77	6.97	<6	<6	5.08	<5	~5.13	<5	<5	<5	<5
10	7.77	7.8	8.04	6.97	<6	5.81	<5	6.27	<5	<5	<5	<5
35	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
25	6.1	~6	6.15	<6	6.25	<5	<5	5.13	<5	<5	<5	<5
9	7.22	7.06	6.91	5.83	5.35	6.51	<5	6.82	<5	<5	~5.05	<5
14	7.86	7.89	8.33	7.54	6.61	6.17	<5	6.39	<5	<5	<5	<5
8	8.11	7.97	8.06	6.9	6.41	6.49	<5	6.72	<5	5.18	5.09	~5.06
21	7.43	7.17	7.17	6.45	<6	5.95	<5	6.32	<5	<5	<5	<5
37	~6.05	6.23	6.27	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
38	6.11	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
24	6.74	6.49	6.59	<6	<6	5.16	<5	5.29	<5	<5	<5	<5
39	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
40	6.31	6.37	6.57	<6	<6	5	<5	5.27	<5	<5	<5	<5
5	6.22	~6.13	6.24	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
6	6.02	6.09	6.17	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

[1100] 生物检测 B

[1101] EGFR3、VEGFR2和 PDGFR 体外激酶抑制活性检测

[1102] 以 2x 最终浓度制备的酶(来自 Upstate)在适当的检测缓冲液中用受试化合物、

生物素化 Flt3 底物(生物素 -VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) 和 ATP 培养(表 1)。在板振荡仪上在室温下在 700 rpm 下使该反应进行 3 小时(FGFR3)、1 小时(VEGFR2, PDGFR- β), 此后用 35 mM EDTA, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) 或 55 mM EDTA, pH 8 (PDGFR- β) 终止。然后向各孔中加入 5x 检测混合物(用于 FGFR3, 50mM HEPES pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PY20) (PerkinElmer) 74 nM SA-XL665 (Cisbio); 用于 VEGFR2, 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PY20), 187.5 nM SA-XL665; 和用于 PDGFR- β , 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PT66) (PerkinElmer), 375 nM SA-XL665 (Cisbio)), 密封板并在板振荡仪上在室温下在 700 rpm 下培养 1 小时。然后在 Packard Fusion 板读取器或 BMG Pherastar 上都以 TRF 模式读板。

[1103] 表 1: 用于 FGFR3、VEGFR2 和 PDGFR- β 检测的最终检测条件

[1104]

酶	1 x 检测缓冲液	Flt3 底物浓度	ATP 浓度
FGFR3	A	0.125 μ M	8 μ M
VEGFR2	B	0.5 μ M	0.5 μ M
PDGFR- β	C	1 μ M	70 μ M

[1105] 激酶检测缓冲液是:

[1106] A: 50 mM HEPES pH 7.5, 6 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0.01 % TritonX-100

[1107] B: 50 mM HEPES pH 7.5, 6 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0.01 % TritonX-100, 0.1 mM 原钒酸钠

[1108] C: 20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM $MnCl_2$, 0.01% Triton X-100, 1 mM DTT, 0.1 mM 原钒酸钠。

[1109] 在表 A3 中提供本发明的化合物在上述检测中的 FGFR3 和 VEGFR2 数据。

[1110] Ba/F3-TEL-FGFR3 & Ba/F3 (WT) 细胞增殖检测

[1111] 将稳定转染的 Ba/F3-TEL-FGFR3 细胞以 5×10^3 细胞 / 孔(每孔 200 微升) 的密度接种到在含有 10% FBS 和 0.25 mg/ml G418 的 RPMI 培养基中的透明底黑色 96 孔组织培养板中。亲代野生型 Ba/F3 细胞(DSMZ no.: ACC 300)以 2.5×10^3 细胞 / 孔(每孔 200 微升) 的密度接种到在含有 10% FBS 和 2 ng/ml 小鼠 IL-3 (R&D Sysems) 的 RPMI 培养基中的透明底黑色 96 孔组织培养板中。板在培养器中放置整夜, 接着在第二天添加化合物。以 10 mM 开始在 DMSO 中进行化合物的稀释并稀释到孔中以在检测中提供 0.1% 的最终 DMSO 浓度。使化合物在细胞上停留 72 小时, 之后将板从培养器中取出并将 20 微升 Alamar Blue™ (Biosource) 添加到各孔中。将板在培养器中放置 4-6 小时, 之后在 Fusion 板读取器 (Packard) 上在 535 nm (激发) / 590 nm (发射) 下读板。如果抑制高, 可以测定 IC_{50} 。

[1112] 在表 A3 中提供本发明的化合物在上述检测中的数据。

[1113]

表A3

化合物 编号	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_ FGFR3	BAF3_WT
	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀
18		5.2		
22		5.4	6.85	
29	7.7	6.0	7.7	5.3
20		5.5		
30	7.7	6.55		