



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102803225 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 28

(21) 申请号 201080029384. X

(22) 申请日 2010. 04. 30

(30) 优先权数据

61/174, 293 2009. 04. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2010/050725 2010. 04. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02010/125402 EN 2010. 11. 04

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

申请人 阿斯泰克斯治疗有限公司

(72) 发明人 S·霍华德 P·N·莫滕松

S·D·西斯科克 A·J·A·伍尔福德

A·J·伍德黑德 G·切萨里

M·奥赖利 M·S·康格莱夫

C·达格斯汀 赵英伸 F·杨

C·H·T·陈 C·T·布雷恩

B·拉古 Y·王 S·金

J·格里亚尔德斯 M·J·卢兹奥

L·B·佩雷斯 Y·陆

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 233/22 (2006. 01)

C07D 235/12 (2006. 01)

C07D 401/06 (2006. 01)

C07D 401/10 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 409/10 (2006. 01)

C07D 409/14 (2006. 01)

C07D 413/14 (2006. 01)

C07D 417/10 (2006. 01)

A61K 31/4164 (2006. 01)

A61K 31/4178 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

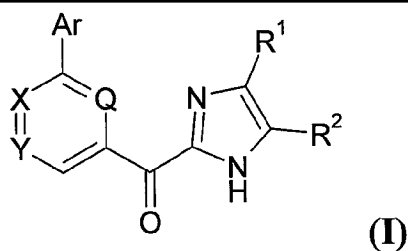
权利要求书 19 页 说明书 181 页

(54) 发明名称

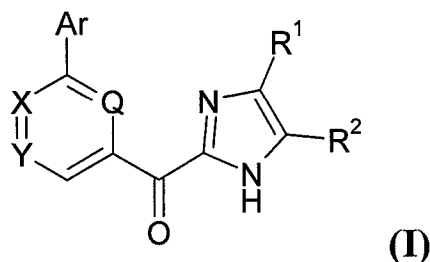
咪唑衍生物和它们作为细胞周期蛋白依赖性
激酶调节剂的应用

(57) 摘要

本发明提供了式 (I) 化合物及其盐、互变异构体、溶剂化物和 N-氧化物, 其中 Q 是 CH 或 N; X 是 N、N⁺-O⁻ 或 CR³; Y 是 N、N⁺-O⁻ 或 CR^{3a}; R¹ 和 R² 独立地选自氢和各种如在权利要求中所定义的取代基; 或者 R¹ 和 R² 与它们所连接的原子一起连接形成任选地被取代的碳环或杂环的芳族的或非芳族的 4 至 7 元环; R³ 选自氢和多种取代基; 且 R^{3a} 选自氢和各种如在权利要求中所定义的取代基。本发明还提供了包含式 (I) 化合物的药物组合物、制备所述化合物的方法和所述化合物的医药用途。式 (I) 化合物具有作为 CDK 激酶抑制剂的活性, 且可用于治疗尤其是增殖性疾病诸如癌症。



1. 式 (I) 化合物或其盐、互变异构体、溶剂化物或 N- 氧化物：



其中：

Q 是 CH 或 N；

X 是 N、N⁺-O⁻ 或 CR³；

Y 是 N、N⁺-O⁻ 或 CR^{3a}；

R¹ 和 R² 独立地选自氢；卤素；氰基；羟基；C₁₋₈ 烷基；C₁₋₈ 烷氧基；C₂₋₈ 链烯基；C₂₋₈ 炔基；C₃₋₈ 环烷基；C₂₋₈ 环烯基；芳基；杂环基；杂芳基；OR⁵；C(=O)R⁵；C(=O)OR⁵；OC(=O)R⁵；S(O)_nR⁵；NR⁷R⁸；N(R⁷)C(=O)R⁸；C(=O)NR⁷R⁸；SO₂NR⁹R¹⁰；其中 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 链烯基和 C₂₋₈ 炔基各自任选地被一个或多个 R¹¹ 取代基取代；且 C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代；

n 是 0、1 或 2；

m 是 0、1、2 或 3；

或者 R¹ 和 R² 与它们所连接的原子一起连接形成芳族的或非芳族的 4 至 7 元环，其中所述芳族或非芳族的环包含 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员，其中芳族或非芳族的环任选地被一个或多个 R¹³ 取代基取代；

R³ 选自氢；羟基；卤素；氰基；OR⁵；C(=O)R⁵；OC(=O)R⁵；C(=O)OR⁵；S(O)_nR⁵；NR⁷R⁸；N(R⁷)C(=O)R⁸；C(=O)NR⁷R⁸；SO₂NR⁹R¹⁰；C₁₋₆ 烷基；C₂₋₆ 链烯基；C₂₋₆ 炔基；C₃₋₆ 环烷基；5 或 6 元芳基；和 5 或 6 元杂芳基；

R^{3a} 选自氢；卤素；氰基；OR⁵；C(=O)R⁵；OC(=O)R⁵；C(=O)OR⁵；S(O)_nR⁵；NR⁷R⁸；N(R⁷)C(=O)R⁸；C(=O)NR⁷R⁸；SO₂NR⁹R¹⁰；C₁₋₆ 烷基；C₂₋₆ 链烯基；C₂₋₆ 炔基；C₃₋₆ 环烷基；5 或 6 元芳基；和 5 或 6 元杂芳基；

其中，在 R³ 和 R^{3a} 中，C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 链烯基和 C₂₋₆ 炔基各自任选地被一个或多个 R¹¹ 取代基取代；且 C₃₋₆ 环烷基、5- 或 6- 元芳基和 5- 或 6- 元杂芳基各自任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代；

R⁵ 选自 C₁₋₈ 烷基；C₃₋₈ 环烷基；芳基；杂芳基；和杂环基；

R⁷ 和 R⁸ 是相同的或不同的，且独立地选自氢；C₁₋₈ 烷基；C₃₋₈ 环烷基；芳基；杂芳基；和杂环基；或者 NR⁷R⁸ 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代；

R⁹ 和 R¹⁰ 是相同的或不同的，且独立地选自氢；C₁₋₈ 烷基；C₃₋₈ 环烷基；芳基；杂芳基；和杂环基；或者 NR⁹R¹⁰ 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代；

其中，在 R⁵、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 中，C₁₋₈ 烷基任选地被一个或多个 R¹¹ 取代基取代；且 C₃₋₈ 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代；

R^{11} 选自卤素 ; 氰基 ; $=O$; 羟基 ; C_{1-6} 烷基 ; C_{1-6} 烷氧基 ; C_{2-6} 链烯基 ; C_{2-6} 炔基 ; C_{3-6} 环烷基 ; C_{3-6} 环烯基 ; 芳基 ; 杂芳基 ; 杂环基 ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$, $-(CH_2)_m$ - 芳基 ; $-(CH_2)_m$ -O- 芳基 ; $-O-(CH_2)_m$ - 芳基 ; $-(CH_2)_m$ - 杂环基 ; $-O-(CH_2)_m$ - 杂环基 ; 和 $-(CH_2)_m$ -O- 杂环基 ;

R^{12} 选自卤素 ; 氰基 ; $=O$; 羟基 ; $-O-P(O)(OH)_2$; C_{1-6} 烷基 ; C_{1-6} 烷氧基 ; C_{2-6} 链烯基 ; C_{2-6} 炔基 ; C_{3-6} 环烷基 ; C_{3-6} 环烯基 ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ - 芳基 ; $-(CH_2)_m$ -O- 芳基 ; $-O-(CH_2)_m$ - 芳基 ; $-(CH_2)_m$ - 杂环基 ; $-O-(CH_2)_m$ - 杂环基 ; 和 $-(CH_2)_m$ -O- 杂环基 ;

其中,在 R^{11} 和 R^{12} 中, C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{14} 取代基取代 ; 且 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{15} 取代基取代 ;

R^{13} 选自卤素 ; 氰基 ; 羟基 ; $=O$; 氧化物 (当 R^{13} 连接于 N 或 S) ; 二氧化物 (当 R^{13} 连接于 S) ; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基 ; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 ; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 链烯基 ; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 炔基 ; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烷基 ; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烯基 ; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的芳基 ; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基 ; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基 ; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ - 芳基 ; $-(CH_2)_m$ -O- 芳基 ; $-O-(CH_2)_m$ - 芳基 ; $-(CH_2)_m$ - 杂环基 ; $-O-(CH_2)_m$ - 杂环基 ; 和 $-(CH_2)_m$ -O- 杂环基, 其中芳基或杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基所取代 ; 且

Ar 选自任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 6- 元芳基 ; 任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 5 或 6- 元杂芳基 ; 任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环芳基 ; 和任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环杂芳基 ;

R^{14} 选自羟基 ; 卤素 ; 氰基 ; C_{1-4} 烷基 ; C_{1-4} 烷氧基 ; C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基 ; 羟基- C_{2-4} 烷氧基 ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; 和 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{15} 选自羟基 ; 卤素 ; 氰基 ; C_{1-4} 烷基 ; C_{1-4} 烷氧基 ; C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基 ; 羟基- C_{2-4} 烷氧基 ; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; 和 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$;

R^{5a} 选自任选地被一个或多个选自氨基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基 ; 和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基 ;

R^{7a} 和 R^{8a} 是相同的或不同的, 且独立地选自氢 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷

氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基 ; 任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的 C_{3-8} 环烷基 ; 任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的芳基 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基 ; 和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基 ; 或者 $NR^{7a}R^{8a}$ 形成非芳族的 4 至 7 元环, 其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子, 且任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基和 C_{1-4} 烷基磺酰基的取代基所取代 ; 且

R^{9a} 和 R^{10a} 是相同的或不同的, 且独立地选自氢 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基 ; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基 ; 和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基。

2. 依据权利要求 1 的式 (I) 化合物或其盐、互变异构体、溶剂化物或 N-氧化物

其中 :

X 是 N 、 N^+-O^- 或 CR^3 ;

Y 是 N 、 N^+-O^- 或 CR^{3a} ;

R^1 和 R^2 独立地选自氢 ; 卤素 ; 氰基 ; 羟基 ; C_{1-8} 烷基 ; C_{1-8} 烷氧基 ; C_{2-8} 链烯基 ; C_{2-8} 炔基 ; C_{3-8} 环烷基 ; C_{2-8} 环烯基 ; 芳基 ; 杂环基 ; 杂芳基 ; OR^5 ; $C = OR^5$; $C = OOR^5$; $OC = OR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $NR^7C = OR^8$; $C = ONR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; 其中 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 链烯基和 C_{2-8} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代 ; 且 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代 ;

n 是 0、1 或 2 ;

m 是 0、1、2 或 3 ;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起连接形成芳族的或非芳族的 4 至 7 元环, 其中所述芳族或非芳族的环包含 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员, 其中芳族或非芳族的环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代 ;

R^3 选自氢 ; 卤素 ; 氰基 ; OR^5 ; $C = OR^5$; $OC = OR^5$; $C = OOR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $NR^7C = OR^8$; $C = ONR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; C_{1-6} 烷基 ; C_{2-6} 链烯基 ; C_{2-6} 炔基 ; C_{3-6} 环烷基 ; 5 或 6 元芳基 ; 和 5 或 6 元杂芳基 ;

R^{3a} 选自氢 ; 卤素 ; 氰基 ; OR^5 ; $C = OR^5$; $OC = OR^5$; $C = OOR^5$; $S(O)_nR^5$; NR^7R^8 ; $NR^7C = OR^8$; $C = ONR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; C_{1-6} 烷基 ; C_{2-6} 链烯基 ; C_{2-6} 炔基 ; C_{3-6} 环烷基 ; 5 或 6 元芳基 ; 和 5 或 6 元杂芳基 ;

其中, 在 R^3 和 R^{3a} 中, C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代 ; 且 C_{3-6} 环烷基、5- 或 6- 元芳基和 5- 或 6- 元杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代 ;

R^5 选自 C_{1-8} 烷基 ; C_{3-8} 环烷基 ; 芳基 ; 杂芳基 ; 和杂环基 ;

R^7 和 R^8 是相同的或不同的, 且独立地选自氢 ; C_{1-8} 烷基 ; C_{3-8} 环烷基 ; 芳基 ; 杂芳基 ; 和杂环基 ; 或者 NR^7R^8 形成非芳族的 4 至 7 元环, 其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子,

且任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代；

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的，且独立地选自氢； C_{1-8} 烷基； C_{3-8} 环烷基；芳基；杂芳基；和杂环基；或者 NR^9R^{10} 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代；

其中，在 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中， C_{1-8} 烷基任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代；且 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代；

R^{11} 选自卤素；氰基；=O；羟基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{3-6} 环烷基； C_{3-6} 环烯基；芳基；杂芳基；杂环基； $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-COOR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$ ； $-(CH_2)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ； $-(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m$ -O-芳基；-O- $(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m$ -杂环基；-O- $(CH_2)_m$ -杂环基；和 $-(CH_2)_m$ -O-杂环基；

R^{12} 选自卤素；氰基；=O；羟基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{3-6} 环烷基； C_{3-6} 环烯基； $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-COOR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ； $-(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m$ -O-芳基；-O- $(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m$ -杂环基；-O- $(CH_2)_m$ -杂环基；和 $-(CH_2)_m$ -O-杂环基；

其中，在 R^{11} 和 R^{12} 中， C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{14} 取代基取代；且 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{15} 取代基取代；

R^{13} 选自卤素；氰基；羟基；=O；氧化物（当 R^{13} 连接于 N 或 S 时）；二氧化物（当 R^{13} 连接于 S 时）；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 链烯基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 炔基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烷基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烯基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的芳基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基； $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-COOR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$ ； $-(CH_2)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ； $-(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m$ -O-芳基；-O- $(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m$ -杂环基；-O- $(CH_2)_m$ -杂环基；和 $-(CH_2)_m$ -O-杂环基，其中芳基或杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基所取代；且

Ar 选自任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 6-元芳基；任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 5 或 6-元杂芳基；任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环芳基；和任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环杂芳基；

R^{14} 选自羟基；卤素；氰基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基；羟基- C_{2-4} 烷氧基； $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-COOR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}$ ；和 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ；

R^{15} 选自羟基；卤素；氰基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基；羟基- C_{2-4} 烷氧基； $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-COOR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C=OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-NR^{7a}C=OR^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C=ONR^{7a}R^{8a}$ ；和 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ；

R^{5a} 选自任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8}

烷基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基；和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基；

R^{7a} 和 R^{8a} 是相同的或不同的，且独立地选自氢；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基；任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的 C_{3-8} 环烷基；任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的芳基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基；和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基；或者 $NR^{7a}R^{8a}$ 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基和 C_{1-4} 烷基磺酰基的取代基所取代；且

R^{9a} 和 R^{10a} 是相同的或不同的，且独立地选自氢；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基；和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基。

3. 依据权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 CH。
4. 依据权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 N。
5. 依据权利要求 1 至 4 中任意一项的化合物，其中 Y 是 CR^3 。
6. 依据权利要求 5 的化合物，其中 Y 是 CH。
7. 依据权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物，其中 X 是 N 或 C-CN。
8. 依据权利要求 7 的化合物，其中 X 是 N。
9. 依据权利要求 7 的化合物，其中 X 是 C-CN。

10. 依据前述权利要求中任意一项的化合物，其中 Ar 选自苯基；萘基；包含一个氮环成员并任选地包含另一个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的 5- 元杂芳基环；包含一个或两个氮环原子的 6- 元杂芳基环；包含 9 或 10 个环成员的二环杂芳基环，其中一个或两个环成员是选自 O、N 和 S 的杂原子；所述 Ar 基团各自任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

11. 依据权利要求 10 的化合物，其中 Ar 选自苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、嘧啶基、萘基、异喹啉基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、吡啶并吡唑基、喹啉基、吲哚基、氮杂吲哚基、异喹啉基和 2,3- 二氢苯并呋喃基，其各自任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

12. 依据权利要求 11 的化合物，其中 Ar 是任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代的异喹啉基环。

13. 依据权利要求 12 的化合物，其中异喹啉基环是 4- 异喹啉基环。

14. 依据权利要求 11 的化合物，其中 Ar 是任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代的吡唑基环。

15. 依据权利要求 11 的化合物，其中 Ar 是任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代的氮杂

吡啶基环。

16. 依据前述权利要求中任意一项的化合物,其中 Ar 是未被取代的或被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、氨基、单 - 或二 - C_{1-2} 烷基氨基、单 - 或二 - C_{1-2} 烷基氨基 - C_{1-2} 烷基的取代基所取代。

17. 依据权利要求 16 的化合物,其中是未被取代的。

18. 依据前述权利要求中任意一项的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起形成 4 至 7 元芳族或非芳族的环,所述环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

19. 依据权利要求 18 的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起形成 6- 元芳族环,所述环任选地包含一个或两个氮环成员,且任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

20. 依据权利要求 19 的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起形成苯环,所述苯环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

21. 依据权利要求 19 的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起形成吡啶环,所述吡啶环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

22. 依据权利要求 18 至 21 中任意一项的化合物,其中存在一个或两个取代基且所述取代基选自:

羟基;

氟;

氯;

氰基;

包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氧、氮和硫的杂原子环成员的 5-9 元单环的或二环的杂环基团,其中所述杂环基团任选地被 C_{1-6} 烷基、羟基、 $OP(=O)(OH)_2$ 、 $OC(O)R^{5a}$ 或 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代;

任选地被 C_{1-4} 烷基取代的 5 或 6 元杂芳基;

包含稠合于咪唑环的具有 0、1 或 2 个氮环成员的 6 元非芳族环的 9 元杂芳基;

$-O-(CH_2)_m-$ 杂环基,其中 m 是 0、1 或 2,且杂环基是包含一个氮杂原子环成员并任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的 4 至 7 元饱和的环,且其中所述饱和的环任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基所取代;

任选地被一个或多个选自羟基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的取代基所取代的 C_{1-6} 烷氧基;

任选地被一个或多个 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代基所取代的 C_{1-6} 烷基;

$(CH_2)_m-NR^7R^8$,其中 m 是 1、2 或 3,且 NR^7R^8 形成非芳族的 4 至 7 元环,该环任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子,且任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的 R^{12a} 取代基所取代;和

$-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$;

其中 m 是 0,且 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 如所定义。

23. 依据权利要求 18 至 21 中任意一项的化合物,其中存在一个或两个 R^{13} 取代基,且所述取代基选自:卤素;氰基;羟基;任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C=ONR^7R^8$;其中 NR^7R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 和 m 如权利要求 1 或权利要求 2 中所定义。

24. 依据权利要求 23 的化合物, 其中一个或两个 R^{13} 取代基选自:

羟基;

氟;

氯;

氰基;

包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氧、氮和硫的杂原子环成员的 5-7 元杂环基团, 其中所述杂环基团任选地被 C_{1-6} 烷基或 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代;

任选地被 C_{1-4} 烷基取代的 5 或 6 元杂芳基;

任选地被一个或多个选自羟基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的取代基所取代的 C_{1-6} 烷氧基;

任选地被一个或多个 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

$(CH_2)_m-NR^7R^8$, 其中 m 是 1、2 或 3, 且 NR^7R^8 形成非芳族的 4 至 7 元环, 该环任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子, 且任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的 R^{12a} 取代基取代; 和

$-(CH_2)_m-C=ONR^7R^8$;

其中 m 是 0, 且 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 如本文所定义。

25. 依据权利要求 24 的化合物, 其中一个或两个 R^{13a} 取代基选自:

羟基;

氟;

包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的 5-7 元非芳族杂环基团, 所述杂环基团任选地被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基和 $NR^{7b}R^{8b}$ 的取代基取代;

任选地被一个或两个独立选自羟基和 $NR^{7b}R^{8b}$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基;

任选地被 $NR^{7b}R^{8b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

包含氮环成员和多至两个另外的选自 N、S 和 O 的杂原子环成员的 5- 元杂芳基, 条件是所述两个另外的杂原子环成员中不超过一个可以是 O 或 S; 其中所述杂芳基任选地被 C_{1-4} 烷基取代; 和

$-C=ONR^{7b}R^{8b}$;

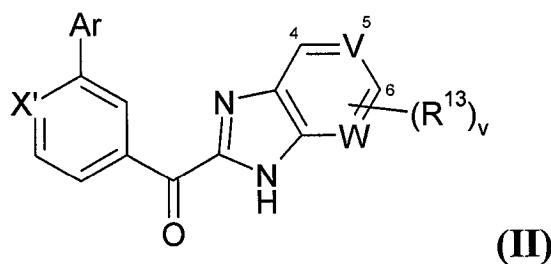
其中 R^{7b} 和 R^{8b} 各自选自氢和 C_{1-4} 烷基, 或者 $NR^{7b}R^{8b}$ 形成选自吡咯烷、哌啶、哌嗪、氮杂**草**、二氮杂**草**、吗啉和硫吗啉的饱和的杂环基团, 其中所述饱和的杂环基团任选地被 C_{1-4} 烷基、氨基、单 $-C_{1-4}$ 烷基或二 $-C_{1-4}$ 烷基取代。

26. 依据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中 R^{13} 选自任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的含氮杂芳基; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C=OR^5$, 其中 m 是 0; $-(CH_2)_m-C=ONR^7R^8$, 其中 m 是 0; $(CH_2)_m$ -杂环基、 $-O-(CH_2)_m$ -杂环基和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基, 其中所述杂环基是含氮杂环基团且可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代。

27. 依据前述权利要求中任意一项的化合物, 其中存在一个 R^{13} 取代基。

28. 依据权利要求 1 至 26 中任意一项的化合物, 其中存在两个 R^{13} 取代基。

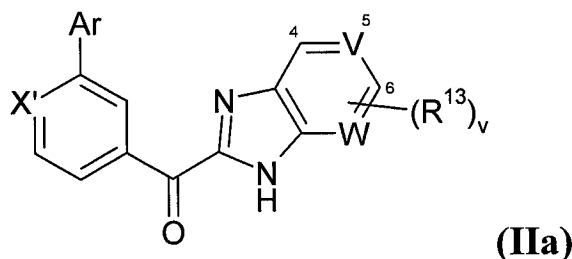
29. 依据权利要求 2 的化合物, 其具有式 (II) 的结构:



或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物；其中 X' 是 N 或 C-CN；V 和 W 选自 N、CH 和 C-R¹³；v 是 0、1 或 2；且 Ar 和 R¹³ 如前述权利要求中任意一项所定义。

30. 依据权利要求 29 的化合物，其中 V 是 C-R¹³ 且 W 是 CH 或 N。

31. 依据权利要求 29 或权利要求 30 的化合物，其具有式 (IIa) 的结构：



或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物；其中：

X' 是 N 或 C-CN；

V 和 W 选自 N、CH 和 C-R¹³；

v 是 0、1 或 2；

R¹³ 选自：卤素；氰基；羟基；=O；氧化物（当 R¹³ 连接于 N 或 S 时）；任选地被一个或多个 R^{11a} 取代基取代的 C₁₋₆ 烷基；任选地被一个或多个 R^{11a} 取代基取代的 C₁₋₆ 烷氧基；任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基；任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代的杂环基；(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}；-(CH₂)_m-C(=O)OR^{5b}；-(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}；-(CH₂)_m-杂环基；-O-(CH₂)_m-杂环基；和 -(CH₂)_m-O-杂环基，其中所述杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代；

Ar 如前述权利要求中任意一项所定义；

R^{11a} 选自卤素；氰基；=O；羟基；C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；杂环基；-(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}；-(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}；-(CH₂)_m-杂环基；-O-(CH₂)_m-杂环基；和 -(CH₂)_m-O-杂环基；

R^{12a} 选自羟基；OP(=O)(OH)₂、-(CH₂)_m-C(=O)OR^{5b}、C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基；-(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}；-(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}；-(CH₂)_m-杂环基；-O-(CH₂)_m-杂环基；和 -(CH₂)_m-O-杂环基；

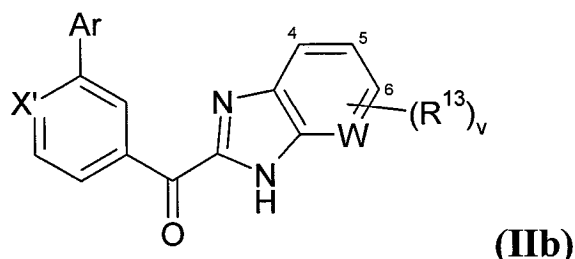
R^{5b} 是氢、C₁₋₄ 烷基或氨基 -C₁₋₄ 烷基；

R^{7b} 和 R^{8b} 是相同的或不同的，且独立地选自氢；任选地被一个或多个选自羟基和 C₁₋₄ 烷氧基和氰基的取代基取代的 C₁₋₈ 烷基；任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和氰基的取代基取代的 C₃₋₈ 环烷基；和任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和氰基的取代基取代的杂环基；或者 NR^{7b}R^{8b} 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 酰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基和 C₁₋₄ 烷基磺酰基的取代基所取代。

32. 依据权利要求 31 的化合物，其中 R¹³ 选自：卤素；氰基；羟基；=O；氧化物（当 R¹³

连接于 N 或 S 时) ; 任选地被一个或多个 R^{11a} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基 ; 任选地被一个或多个 R^{11a} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 ; 任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代的 C_{3-6} 环烷基 ; 任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代的杂环基 ; $(CH_2)_m-NR^{7b}R^{8b}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5b}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}$; $-(CH_2)_m$ -杂环基 ; $-O-(CH_2)_m$ -杂环基 ; 和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基, 其中所述杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代。

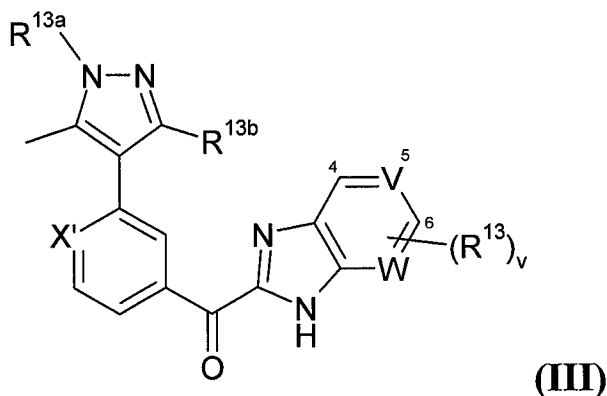
33. 依据权利要求 29 或权利要求 30 的化合物, 其具有式 (IIb) 的结构 :



或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物 ; 其中 X' 是 N 或 C-CN ; W 选自 N、CH 和 C- R^{13} ; v 是 0、1 或 2 ; 且 Ar 和 R^{13} 如前述权利要求中任意一项所定义。

34. 依据权利要求 29 至 33 中任意一项的化合物, 其中 Ar 基团选自未被取代的或被取代的异喹啉、吡唑和氮杂吡唑 (特别是 6-氮杂-吡唑-4 基) 基团。

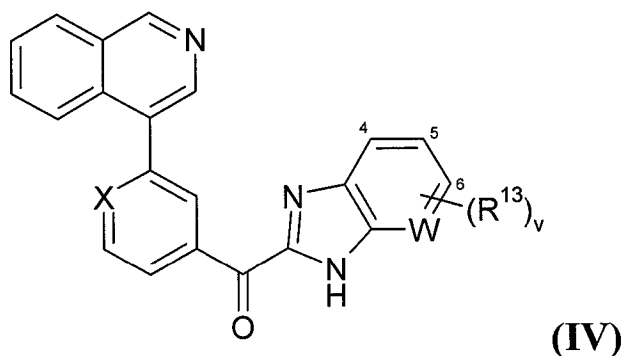
35. 依据权利要求 34 的化合物, 其具有式 (III) 的结构 :



或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物 ; X' 是 N 或 C-CN ; W 是 CH 或 N ; V 是 CH、N 或 C- R^{13} ; R^{13a} 和 R^{13b} 各自选自 R^{13} ; 且 v 和 R^{13} 如前述权利要求中任意一项所定义。

36. 依据权利要求 35 的化合物, 其中 R^{13a} 是氢或甲基且 R^{13b} 是甲基。

37. 依据权利要求 34 的化合物, 其具有式 (IV) 的结构 :



或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物 ; 其中 X' 、 W 、 R^{13} 和 v 如前述权利要求中任意一项所定义。

38. 依据前述权利要求中任意一项的化合物, 其中一个 R^{13} 取代基选自:

(a) $-O_m-(C_{1-4}-\text{亚烷基})_n-[So1]$, 其中 m 是 0 或 1, 且 n 是 0 或 1, 且亚烷基是直链的或支链的, 条件是当 m 和 n 都是 1 且 $So1$ 通过氮原子连接于 $C_{1-4}-\text{亚烷基}$ 时, 在 $C_{1-4}-\text{亚烷基}$ 中必须有至少两个碳原子在 0 和 $[So1]$ 之间的链上;

(b) $-(C=O)-[So1]$;

(c) $(SO_2)-[So1]$

(d) 单-或二羟基 $-C_{2-4}-\text{烷氧基}$, 条件是当存在两个羟基时, 它们不连接于同一个碳原子; 且

其中 $[So1]$ 选自:

(i) $NR^{18}R^{19}$, 其中 R^{18} 选自氢和 C_{1-3} 烷基, 其中 C_{1-3} 烷基任选地被羟基、氨基或单-或二-甲基氨基取代; 且 R^{19} 选自 R^{18} 和单环的和二环的饱和的杂环, 所述杂环包含 4 至 8 个环成员且包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、羟基、氨基、单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基; 和

(ii) 单环的和二环的饱和的杂环, 其包含 4 至 8 个环原子, 并包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中所述单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、羟基、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、氨基、氨基- C_{1-4} 烷酰基氧基、单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基。

39. 依据权利要求 38 的化合物, 其中 $[So1]$ 是

(i) $NR^{18}R^{19}$, 其中 R^{18} 选自氢和 C_{1-3} 烷基, 其中 C_{1-3} 烷基任选地被羟基、氨基或单-或二-甲基氨基取代; 且 R^{19} 选自 R^{18} 和单环的和二环的饱和的杂环, 所述杂环包含 4 至 8 个环成员并包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中所述单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、羟基、氨基、单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基; 且

(ii) 单环的和二环的饱和的杂环, 其包含 4 至 8 个环成员并包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中所述单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、羟基、氨基、单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和单- $C_{1-2}-\text{烷基氨基}$ 和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基。

40. 依据权利要求 1 的化合物, 其选自:

$[2-(2,6-\text{二氟}-\text{苯基})-\text{吡啶}-4-\text{基}]-[5-(1-\text{甲基}-1H-\text{吡唑}-4-\text{基})-1H-\text{咪唑}-2-\text{基}]-\text{甲酮}$;

[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

(6'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

1H-咪唑-2-基)-[3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基]-甲酮;

(1H-咪唑-2-基)-(2-苯基-吡啶-4-基)-甲酮;

(1H-咪唑-2-基)-[3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-甲酮;

(1H-咪唑-2-基)-(3-噻吩-3-基-苯基)-甲酮;

[2-(4-羟基甲基-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

(1H-咪唑-2-基)-[2-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

(3-氯-5-噻吩-3-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

(3'-氨基-联苯-3-基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

(3-氯-5-噻唑-4-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

(3,5-二-噻吩-3-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

(1H-咪唑-2-基)-[3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-噻吩-3-基-苯基]-甲酮;

[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(3,5-二甲基-异噻唑-4-基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-苯基-吡啶-4-基)-甲酮;

[2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(4-羟基甲基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[4-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

(6-氯-2'-甲氧基-联苯-3-基)-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-氧基-吡啶-4-基]-[5-(4-氧基-吗啉-4-基甲

基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

(4-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(甲酸盐);

[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(4-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮(盐酸盐);

(4-羟基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(甲磺酸盐);

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[4-(1-甲基氨基-乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(三氟乙酸盐);

(5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮(甲酸盐);

[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

(6-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;
2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸哌啶-4-基酰胺(甲酸盐);

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(甲酸盐);

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(甲酸盐);

5-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2'-甲氧基-联苯-2-甲腈(三氟乙酸盐);

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(盐酸盐);

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-(5-哌嗪-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

(5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮(盐酸盐);

(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮(盐酸盐);

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(5'-乙基氨基甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮(甲酸盐);

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲酮;

[5-(2,3-二羟基-丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺；

2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺；

4-(5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-羰基)-2-(5-乙基氨基甲基-吡啶-3-基)-苄腈；

[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；

[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲基-6'-哌嗪-1-基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(7-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮(甲磺酸盐)；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-喹啉-3-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-萘-1-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[2,4']联吡啶-4-基-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；

[2,3']联吡啶-4-基-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲

酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲氧基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(6'-氟-4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮；

2-{4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-吡啶-2-基}-N-甲基-苯磺酰胺；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-异丙基-噁啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-哌啶-1-基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮(三氟乙酸盐)；

[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-7-基)-吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(盐酸盐)；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮(甲酸盐)；

(5'-氨基-[2,3']联吡啶-4-基)-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(甲酸盐)；

[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基)-吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(三氟乙酸盐)；

[2-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-9H-嘌呤-8-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

(2-[1,4]-二氮杂环庚烷-1-基-9H-嘌呤-8-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苄腈；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-吡啶-3-基-苄腈；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈；

4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈；

4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-[1,6]萘啶-8-基-苄腈；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-[1,6]萘啶-8-基-苄腈；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮(盐酸盐)；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮(盐酸盐)；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,5-二甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基-吡啶-4-基)-甲酮；

(2-苯并咪唑-1-基-吡啶-4-基)-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；

[5-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮；

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮；

(5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苄腈；

2-异喹啉-4-基-4-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-苄腈；

[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；

[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮；

(5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

(5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；

[5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；

2-(3-甲基-异喹啉-4-基)-4-[5-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈；

5-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-甲氧基-联苯-2-甲酰胺；

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苄腈；

2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈；

(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(哌嗪-1-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-甲酮；

4-(5-[1,4']联哌啶-1'-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；

2-异喹啉-4-基-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈；

- 4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-羰基)-2-[1,6] 萘啶-8-基-苄腈；
- (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；
- [6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；
- 4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；
- 2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈；
- 2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-磺酸(2-氨基-乙基)-甲基-酰胺；
- 2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈；
- 6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氟-苯基]-甲酮；
- 4-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；
- (5-[1,4'] 联哌啶-1'-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮；
- 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯；
- (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；
- 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯；和
- 4-[2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯；
- 及其盐、溶剂化物、互变异构体和 N-氧化物。
41. 依据权利要求 1 的化合物,其选自：
- 4-[5-(吡咯烷-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈；
- 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺；
- 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-N,N-二甲基-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺；
- [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯基)-甲酮；
- [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4-羟基-3-异喹啉-4-基-苯基)-甲酮；
- 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(2-甲

基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)-苄腈;

4-[5-(4-羟基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸-1-{2-[4-氰基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苯甲酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-哌啶-4-基酯;

磷酸-单-(1-{2-[4-氰基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苯甲酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-哌啶-4-基)酯;

4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(吡咯烷-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

4-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基}-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.0]庚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(2,6-二氮杂-螺[3.3]庚-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(2,6-二氮杂-螺[3.3]庚-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(3,3-二甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(吡咯烷-3-基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;

4-[5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)-苄腈;和

4-[5-(6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)苄腈;

及其盐、溶剂化物、互变异构体和N-氧化物。

42. 用于药物中的依据权利要求1至41中任意一项的化合物,或其盐、溶剂化物、互变异构体或N-氧化物。

43. 药物组合物,包含依据权利要求1至41中任意一项的化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或N-氧化物和可药用载体。

44. 如权利要求1至41中任意一项所定义的化合物,其用于在哺乳动物中治疗包括异常细胞生长的或由异常细胞生长引起的疾病或病症。

45. 依据权利要求44的化合物,其中所述疾病或病症是癌症,例如膀胱癌、乳腺癌、结

肠癌（例如，结直肠癌例如结肠腺癌和结肠腺瘤）、肾癌、表皮癌、肝癌、肺癌例如腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌例如外分泌源性胰腺癌、胃癌、宫颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、鼻癌、头颈癌、前列腺癌、胃肠系统癌症例如胃肠道肿瘤、或皮肤癌例如鳞状细胞癌；淋巴系的造血细胞肿瘤，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、毛细胞淋巴瘤或伯基特氏淋巴瘤；髓系造血细胞肿瘤，例如急性和慢性髓性白血病、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；源于间充质的肿瘤，例如纤维肉瘤、尤因氏肉瘤或横纹肌肉瘤；中枢或周围神经系统肿瘤，例如星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤；黑素瘤；精原细胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；着色性干皮病；角化棘皮瘤；甲状腺滤泡癌或卡波西肉瘤。

46. 如权利要求 1 至 41 中任意一项所定义的化合物，其用于治疗选自以下的癌症：非小细胞肺癌、肉瘤、脂肉瘤、神经胶质瘤、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤。

47. 如权利要求 1 至 41 中任意一项所定义的化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗如权利要求 44 至 46 中任意一项所定义的癌症。

48. 在哺乳动物中治疗包括异常细胞生长的或由异常细胞生长引起的疾病或病症的方法，所述方法包括以有效抑制异常细胞生长的量向哺乳动物施用如权利要求 1 至 41 中任意一项所定义的化合物。

49. 依据权利要求 48 方法，其中所述疾病或病症如权利要求 44 至 46 中任意一项所定义。

咪唑衍生物和它们作为细胞周期蛋白依赖性激酶调节剂的应用

[0001] 相关申请

[0002] 本申请与 2009 年 4 月 30 日提交的美国临时专利申请 61/174, 293 的有关,其全部内容被引入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及抑制或调节细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 激酶的化合物,所述化合物在治疗或预防由所述激酶介导的疾病状态或病症中的应用,包含所述化合物的药物组合物、它们的制备方法和新的化学中间体。

[0004] 发明背景

[0005] 蛋白激酶构成了一个结构上相关的大的酶家族,其负责控制细胞内的多种信号转导过程 (Hardie, G. 和 Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA)。激酶可以根据其磷酸化的底物 (例如蛋白质 - 酪氨酸、蛋白质 - 丝氨酸 / 苏氨酸、脂类等) 而分成不同的家族。已经鉴定出通常对应于各个激酶家族的序列基元 (例如 Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 9 :576-596 (1995) ;Knighton 等人, Science, 253 :407-414 (1991) ;Hiles 等人, Cell, 70 :419-429 (1992) ;Kunz 等人, Cell, 73 :585-596 (1993) ;Garcia-Bustos 等人, EMBO J., 13 :2352-2361 (1994))。

[0006] 蛋白激酶可根据其调节机制来表征。这些机制包括例如自身磷酸化作用、通过其它激酶的转磷酸化作用、蛋白质 - 蛋白质相互作用、蛋白质 - 脂类相互作用和蛋白质 - 多核苷酸相互作用。单个的蛋白激酶可能通过多于一个的机制调节。

[0007] 激酶通过将磷酸基团添加至靶蛋白而调节多种不同的细胞过程,其包括但不限于增殖、分化、细胞凋亡、运动性、转录、翻译和其它的信号传导过程。这些磷酸化事件起着能够调节或调控靶蛋白生物功能的分子 ON/OFF 开关的作用。响应各种细胞外信号 (激素、神经递质、生长和分化因子等)、细胞周期事件、环境或营养应激等而发生靶蛋白磷酸化作用。该类刺激的实例包括环境和化学应激信号 (例如,渗透压休克、热休克、紫外线辐射、细菌内毒素和 H_2O_2)、细胞因子 (例如,白介素 -1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)) 和生长因子 (例如,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和成纤维细胞生长因子 (FGF))。细胞外刺激可影响一种或多种与细胞生长、迁移、分化、激素分泌、转录因子活化、肌肉收缩、葡萄糖代谢、蛋白合成控制和细胞周期调控有关的细胞应答。

[0008] 许多疾病都与上述蛋白激酶介导的事件所触发的细胞应答异常有关。这些疾病包括但不限于自身免疫性疾病、炎症性疾病、骨病、代谢性疾病、神经病学和神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应和哮喘、阿尔茨海默病和与激素有关的疾病。

[0009] 因此,人们在医药化学方面进行了大量努力来寻找可用作治疗剂的蛋白激酶抑制剂。

[0010] 细胞周期蛋白依赖性激酶

[0011] 哺乳动物细胞周期的开始、进行和结束受各种对细胞生长很关键的细胞周期蛋白

依赖性激酶 (CDK) 复合物调控。这些复合物至少包含催化 (CDK 本身) 和调控 (细胞周期蛋白) 亚基。对于细胞周期调控而言一些更重要的复合物包括细胞周期蛋白 A (CDK1- 也称为 *cdc2*, 和 CDK2)、细胞周期蛋白 B1-B3 (CDK1) 和细胞周期蛋白 D1-D3 (CDK2、CDK4、CDK5、CDK6)、细胞周期蛋白 E (CDK2)。这些复合物各自参与细胞周期的特定阶段。

[0012] 真核细胞分裂的过程可被广义地分成称为 G1、S、G2 和 M 的一系列连续的时相。已经证实,通过细胞周期不同时相的正确进程关键依赖于 CDK 和多组称为细胞周期蛋白的其相关蛋白伙伴的空间和时间上的调控。CDK 是同源丝氨酸-苏氨酸激酶蛋白质,其在序列依赖性背景的多种多肽的磷酸化作用中能够利用 ATP 作为底物。细胞周期蛋白是以包含大约 100 个氨基酸的同源区为特征的一族蛋白质,该同源区被称为“细胞周期蛋白盒”,其用于结合特异性 CDK 伙伴蛋白质和定义对其的选择性。

[0013] 各种 CDK 和细胞周期蛋白在整个细胞周期的表达水平、降解速率和活化水平的调节导致一系列 CDK/ 细胞周期蛋白复合物的循环形成,其中 CDK 具有酶活性。这些复合物的形成控制通过离散的细胞周期关卡,由此使细胞分裂的过程能够继续。未能满足给定细胞周期关卡的必要的生物化学标准,即未能形成所需的 CDK/ 细胞周期蛋白复合物,可导致细胞周期受阻和 / 或细胞凋亡。如癌症中所显示的异常的细胞增殖常可归因于正确的细胞周期控制的丧失。因此,抑制 CDK 酶活性提供了一种使异常分裂细胞的分裂受阻和 / 或被杀死的手段。CDK 多样性和 CDK 复合物以及它们在介导细胞周期中的决定性作用,提供了基于所确定的生物化学理论来选择的广谱的潜在治疗靶标。

[0014] 从细胞周期的 G1 期到 S 期的进程主要由 CDK2、CDK3、CDK4 和 CDK6 通过与 D 和 E 型细胞周期蛋白成员结合而调节。CDK4 和 6 的复合物中的 D 型细胞周期蛋白显示是从 G1 到 S 期转换的关键,其中 CDK2/ 细胞周期蛋白 E 复合物也起了关键的作用。随后通过 S 期和进入 G2 的进程被认为需要 CDK2/ 细胞周期蛋白 A 复合物。有丝分裂和触发它的 G2 到 M 期的转换,两者均受到 CDK1 (也被称为 *cdc2*) 及 A 和 B 型细胞周期蛋白复合物的调节。

[0015] 在 G1 期间,视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 和相关的口袋蛋白如 p130 是 CDK (2、4 和 6) / 细胞周期蛋白复合物的底物。部分地通过 Rb 和 p130 被 CDK (4/6) / 细胞周期蛋白 -D 与 CDK2/ 细胞周期蛋白 E 的复合物高度磷酸化并因而失活而促进通过 G1 的进程。Rb 和 p130 的高度磷酸化造成转录因子如 E2F 的释放,并因此导致通过 G1 和进入 S 期的进程所必需的基因如细胞周期蛋白 E 的基因的表达。细胞周期蛋白 E 的表达促进 CDK2/ 细胞周期蛋白 E 复合物的形成,其通过 Rb 的进一步磷酸化而放大或维持 E2F 水平。

[0016] CDK3 在细胞周期中的确切作用并不清楚。目前为止还没有相关细胞周期蛋白伙伴被鉴定,但是 CDK3 的显性失活形式使细胞在 G1 期延迟,因此提示 CDK3 具有调节 G1/S 转换的作用。

[0017] 细胞周期中 G1-S 期的进程需要与激活亚基 D- 型细胞周期蛋白、D1、D2 和 D3 复合的 CDK4 或高度同源的 CDK6 磷酸化视网膜母细胞瘤 (Rb) 蛋白。Rb 的高度磷酸化降低其抑制经由 E2F 家族的转录因子的基因转录的能力,并因此可以合成若干基因,其蛋白质产物为 DNA 复制所需。之后由 CDK2 酶复合体的磷酸化也需要在 CDK4 和 6 特异位点进行的 Rb 磷酸化。因此,对于 CDK4 或 CDK6 而言的催化活性控制 G1-S 转换的关键关卡,以及细胞分裂的定向 (commitment)。而且, D- 细胞周期蛋白还与 p21 和 p27 (CDK2 复合物的细胞抑制剂) 结合,以使这些蛋白质不与它们的靶结合,进一步激活 CDK2 的激酶活性。

[0018] 然而,并非所有 CDK 家族成员均仅参与细胞周期控制。虽然大多数 CDK 参与细胞周期的调节,但有证据表明某些 CDK 家族成员参与了其它生物化学过程。以 CDK5 为例,它是神经元正确发育所必需的,而且也参与了几种神经元蛋白质如 Tau、NUDE-1、突触蛋白 1、DARPP32 和 Munc18/Syntaxin1A 复合物的磷酸化作用。神经元 CDK5 通常通过与 p35/p39 蛋白质结合而活化。然而,CDK5 活性可通过结合 p25 即 p35 的截短形式而失调。p35 到 p25 的转化和随后 CDK5 活性的失调可由局部缺血、兴奋性中毒和 β -淀粉样肽诱发。因而,p25 已经牵涉到神经变性疾病如阿尔茨海默病的发病机制,因此作为针对这些疾病的治疗的靶点受到关注。

[0019] CDK7 是具有 cdc2CAK 活性并结合至细胞周期蛋白 H 的核蛋白。CDK7 已被鉴定为 TFIIF 转录复合物的成分,该复合物具有 RNA 聚合酶 II 的 C-末端结构域 (CTD) 活性。这与经由 Tat 介导的生物化学通路的 HIV-1 转录的调节有关。CDK8 结合细胞周期蛋白 C 并参与了 RNA 聚合酶 II 的 CTD 的磷酸化。类似地,CDK9/细胞周期蛋白 -T1 复合物 (P-TEFb 复合物) 参与了 RNA 聚合酶 II 的延伸控制。HIV-1 基因组通过病毒反式激活蛋白 Tat 经由其与细胞周期蛋白 T1 的相互作用的转录的活化也需要 PTEF-b。因此,CDK 7、8 和 9 涉及转录的调节,且因此 CDK7、CDK8、CDK9 和 P-TEFb 复合物是抗病毒治疗的潜在靶点。

[0020] 在分子水平上,CDK/细胞周期蛋白复合物的活性的介导需要一系列刺激性和抑制性磷酸化或去磷酸化事件。CDK 磷酸化作用由一组 CDK 活化激酶 (CAK) 和 / 或激酶如 weel、Myt1 和 Mik1 来完成。去磷酸化作用由磷酸酶如 cdc25 (a&c)、pp2a 或 KAP 来完成。

[0021] CDK/细胞周期蛋白复合物的活性可进一步由两族内源性细胞蛋白质性抑制剂调节:Kip/Cip 家族或 INK 家族。INK 蛋白特异性地结合 CDK4 和 CDK6。P16^{ink4} (也被称为 MTS1) 是潜在的肿瘤抑制基因,其在大量原发癌症中发生突变或缺失。Kip/Cip 家族包括蛋白质如 p21^{Cip1, Waf1}、p27^{Kip1} 和 p57^{kip2}。p21 被 p53 诱导且能够使 CDK2/细胞周期蛋白 (E/A) 复合物失活。在乳腺癌、结肠癌和前列腺癌中已经观察到非典型的低水平 p27 表达。相反,细胞周期蛋白 E 在实体瘤中的过表达已经显示与患者预后不良相关。细胞周期蛋白 D1 的过表达已经与食道癌、乳腺癌、鳞状细胞癌和非小细胞肺癌相关。

[0022] 上文已概述了 CDK 及其相关蛋白质在增殖细胞中协调和驱动细胞周期的关键性作用。还描述了一些 CDK 在其中起关键作用的生化通路。因此,对开发采用靶向 CDK 类或特定 CDK 的治疗方法治疗增殖疾病如癌症的单一疗法有潜在的高度需求。还可以考虑将 CDK 抑制剂用于治疗其它病症,如病毒感染、自身免疫疾病和神经变性疾病等。当与现存的或新的治疗剂组合治疗时,靶向 CDK 的治疗在前述疾病的治疗中也可提供临床益处。靶向 CDK 的抗癌治疗可能潜在地具有优于多种现有抗肿瘤剂的优点,因为它们不与 DNA 直接作用,因此应该降低继发肿瘤出现的危险。

[0023] 有证据表明 CDK4/细胞周期蛋白 D-INK4 蛋白质 -Rb 家族调节机构的特定组分发挥肿瘤抑制剂或原癌基因的作用,其突变发生的如此频繁 (> 90%) 表明扰乱“RB 通路”可能与癌细胞的形成有关。在许多肿瘤类型中发生 RB 损失和使 p16INK4a 功能失活的突变。经由突变、缺失或表观遗传沉默导致 RB 或 p16INK4a 失活的,或者导致在细胞周期蛋白 D1 或 CDK4 的过表达或者 CDK4 突变的互斥事件,提供了在肿瘤监测中运用该信号传导通路的遗传学证据。

[0024] 经历 INK4a 和 RB 功能损失、CDK4 突变和细胞周期蛋白 D1 或 CDK4 活化或过表达

的癌症包括视网膜母细胞瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肉瘤、神经胶质瘤、胰腺癌、头部癌症、颈部癌症和乳腺癌和套细胞淋巴瘤、特别是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、多形性成胶质细胞瘤、T 细胞急性淋巴细胞白血病和套细胞淋巴瘤。

[0025] 因此癌症的一个子集是视网膜母细胞瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肉瘤、神经胶质瘤、胰腺癌、头部癌症、颈部癌症和乳腺癌及套细胞淋巴瘤。

[0026] 癌症的另一个子集是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、多形性成胶质细胞瘤、T 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和套细胞淋巴瘤。

[0027] CDK4 激活能发生在有 ras 或 raf 突变或生长因子活化的肿瘤中。因此有 ras、raf 和 EGFR、IGFR、FGFR、cKit、PDGFR 激活的肿瘤也可以用 CDK4 抑制性化合物治疗。

[0028] 在若干肉瘤和白血病中已证实有 CDK4 或 CDK6 的扩增或易位 (Am JPathol. 2002 年 8 月 ;161(2) :405-411)。此外, CDK4 扩增和过表达牵涉于神经胶质瘤的发展, 在该情况中, 观测到了 p16INK4a 或 CDK4 互斥的突变。而且, 已报道家族性黑素瘤患者中有 CDK4 中的突变, 而且近来有报道有该点突变 (R24C) 的 CDK4 敲除小鼠对化学治疗后的黑素瘤发展高度易感。

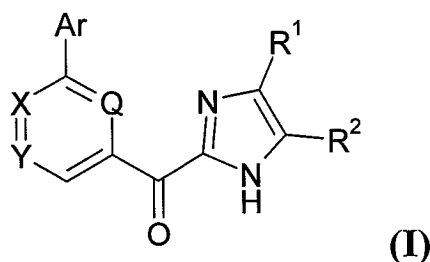
[0029] 发明概述

[0030] 本发明提供了具有细胞周期蛋白依赖性激酶抑制或调节活性的化合物, 其可用于预防或治疗由所述激酶介导的疾病状态或病症。

[0031] 因此, 例如, 本发明化合物可用于缓解或降低癌症的发病。

[0032] 第一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物:

[0033]



[0034] 或其盐、互变异构体、溶剂化物或 N- 氧化物;

[0035] 其中:

[0036] Q 是 CH 或 N;

[0037] X 是 N、N⁺-O⁻ 或 CR³;

[0038] Y 是 N、N⁺-O⁻ 或 CR^{3a};

[0039] R¹ 和 R² 独立地选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; C₁₋₈ 烷基; C₁₋₈ 烷氧基; C₂₋₈ 链烯基; C₂₋₈ 炔基; C₃₋₈ 环烷基; C₂₋₈ 环烯基; 芳基; 杂环基; 杂芳基; OR⁵; C(=O)OR⁵; OC(=O)R⁵; S(O)_nR⁵; NR⁷R⁸; N(R⁷)C(=O)R⁸; C(=O)NR⁷R⁸; SO₂NR⁹R¹⁰; 其中 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 链烯基和 C₂₋₈ 炔基各自任选地被一个或多个 R¹¹ 取代基取代; 且 C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代;

[0040] n 是 0、1 或 2;

[0041] m 是 0、1、2 或 3;

[0042] 或者 R¹ 和 R² 与它们所连接的原子一起连接形成芳族的或非芳族的 4 至 7 元环, 其中所述芳族或非芳族的环包含 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员, 其中芳族或非芳

族的环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代；

[0043] R^3 选自氢；羟基；卤素；氰基； OR^5 ； $C(=O)R^5$ ； $OC(=O)R^5$ ； $C(=O)OR^5$ ； $S(O)_nR^5$ ； NR^7R^8 ； $N(R^7)C(=O)R^8$ ； $C(=O)NR^7R^8$ ； $SO_2NR^9R^{10}$ ； C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{3-6} 环烷基；5 或 6 元芳基；和 5 或 6 元杂芳基；

[0044] R^{3a} 选自氢；卤素；氰基； OR^5 ； $C(=O)R^5$ ； $OC(=O)R^5$ ； $C(=O)OR^5$ ； $S(O)_nR^5$ ； NR^7R^8 ； $N(R^7)C(=O)R^8$ ； $C(=O)NR^7R^8$ ； $SO_2NR^9R^{10}$ ； C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{3-6} 环烷基；5 或 6 元芳基；和 5 或 6 元杂芳基；

[0045] 其中，在 R^3 和 R^{3a} 中， C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代；且 C_{3-6} 环烷基、5- 或 6- 元芳基和 5- 或 6- 元杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代；

[0046] R^5 选自 C_{1-8} 烷基； C_{3-8} 环烷基；芳基；杂芳基；和杂环基；

[0047] R^7 和 R^8 是相同的或不同的，且独立地选自氢； C_{1-8} 烷基； C_{3-8} 环烷基；芳基；杂芳基；和杂环基；或者 NR^7R^8 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代；

[0048] R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的，且独立地选自氢； C_{1-8} 烷基； C_{3-8} 环烷基；芳基；杂芳基；和杂环基；或者 NR^9R^{10} 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代；

[0049] 其中，在 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中， C_{1-8} 烷基任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代；且 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代；

[0050] R^{11} 选自卤素；氰基； $=O$ ；羟基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{3-6} 环烷基； C_{3-6} 环烯基；芳基；杂芳基；杂环基； $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$ ； $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ， $-(CH_2)_m-$ 芳基； $-(CH_2)_m-O-$ 芳基； $-O-(CH_2)_m-$ 芳基； $-(CH_2)_m-$ 杂环基； $-O-(CH_2)_m-$ 杂环基；和 $-(CH_2)_m-O-$ 杂环基；

[0051] R^{12} 选自卤素；氰基； $=O$ ；羟基； $-O-P(O)(OH)_2$ ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{3-6} 环烷基； C_{3-6} 环烯基； $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$ ； $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ； $-(CH_2)_m-$ 芳基； $-(CH_2)_m-O-$ 芳基； $-O-(CH_2)_m-$ 芳基； $-(CH_2)_m-$ 杂环基； $-O-(CH_2)_m-$ 杂环基；和 $-(CH_2)_m-O-$ 杂环基；

[0052] 其中，在 R^{11} 和 R^{12} 中， C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{14} 取代基取代；且 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{15} 取代基取代；

[0053] R^{13} 选自卤素；氰基；羟基； $=O$ ；氧化物（当 R^{13} 连接于 N 或 S 时）；二氧化物（当 R^{13} 连接于 S 时）；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 链烯基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 炔基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烷基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烯基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的芳基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基； $(CH_2)_m-NR^7R^8$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$ ； $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ ； $-(CH_2)_m-$

$_{\text{m}}-\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^5$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{芳基}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{O}-\text{芳基}$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{芳基}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{杂环基}$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{杂环基}$; 和 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{O}-\text{杂环基}$, 其中芳基或杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基所取代; 且

[0054] Ar 选自任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 6-元芳基; 任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 5 或 6-元杂芳基; 任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环芳基; 和任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环杂芳基;

[0055] R^{14} 选自羟基; 卤素; 氰基; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基; 羟基- C_{2-4} 烷氧基; $(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{N}(\text{R}^{7a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}=\text{ONR}^{7a}\text{R}^{8a}$; 和 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{10a}$;

[0056] R^{15} 选自羟基; 卤素; 氰基; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基; 羟基- C_{2-4} 烷氧基; $(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{5a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{N}(\text{R}^{7a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$; $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$; 和 $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}-\text{SO}_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{10a}$;

[0057] R^{5a} 选自任选地被一个或多个选自氨基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基; 和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基;

[0058] R^{7a} 和 R^{8a} 是相同的或不同的, 且独立地选自氢; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基; 任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的 C_{3-8} 环烷基; 任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的芳基; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基; 和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基; 或者 $\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ 形成非芳族的 4 至 7 元环, 其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子, 且任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基和 C_{1-4} 烷基磺酰基的取代基所取代; 且

[0059] R^{9a} 和 R^{10a} 是相同的或不同的, 且独立地选自氢; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基; 任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基; 和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基。

[0060] 在另一个方面, 本发明提供了如上文所定义的式 (I) 化合物或其盐、互变异构体、溶剂化物或 N-氧化物;

[0061] 其中:

[0062] X 是 N、 N^+-O^- 或 CR^3 ;

[0063] Y 是 N、 N^+-O^- 或 CR^{3a} ;

[0064] R^1 和 R^2 独立地选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; C_{1-8} 烷基; C_{1-8} 烷氧基; C_{2-8} 链烯基; C_{2-8}

炔基 ;C₃₋₈ 环烷基 ;C₂₋₈ 环烯基 ;芳基 ;杂环基 ;杂芳基 ;OR⁵ ;C = OR⁵ ;C(= O)OR⁵ ;OC = OR⁵ ;S(O)_nR⁵ ;NR⁷R⁸ ;N(R⁷)C(= O)R⁸ ;C(= O)NR⁷R⁸ ;SO₂NR⁹R¹⁰ ;其中 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₂₋₈ 链烯基和 C₂₋₈ 炔基各自任选地被一个或多个 R¹¹ 取代基取代 ;且 C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代 ;

[0065] n 是 0、1 或 2 ;

[0066] m 是 0、1、2 或 3 ;

[0067] 或者 R¹ 和 R² 与它们所连接的原子一起连接形成芳族的或非芳族的 4 至 7 元环,其中所述芳族或非芳族的环包含 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员,其中芳族或非芳族的环任选地被一个或多个 R¹³ 取代基所取代 ;

[0068] R³ 选自氢 ;卤素 ;氰基 ;OR⁵ ;C(= O)R⁵ ;OC(= O)R⁵ ;C(= O)OR⁵ ;S(O)_nR⁵ ;NR⁷R⁸ ;N(R⁷)C(= O)R⁸ ;C(= O)NR⁷R⁸ ;SO₂NR⁹R¹⁰ ;C₁₋₆ 烷基 ;C₂₋₆ 链烯基 ;C₂₋₆ 炔基 ;C₃₋₆ 环烷基 ;5 或 6 元芳基 ;和 5 或 6 元杂芳基 ;

[0069] R^{3a} 选自氢 ;卤素 ;氰基 ;OR⁵ ;C(= O)R⁵ ;OC(= O)R⁵ ;C(= O)OR⁵ ;S(O)_nR⁵ ;NR⁷R⁸ ;N(R⁷)C(= O)R⁸ ;C(= O)NR⁷R⁸ ;SO₂NR⁹R¹⁰ ;C₁₋₆ 烷基 ;C₂₋₆ 链烯基 ;C₂₋₆ 炔基 ;C₃₋₆ 环烷基 ;5 或 6 元芳基 ;和 5 或 6 元杂芳基 ;

[0070] 其中,在 R³ 和 R^{3a} 中,C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 链烯基和 C₂₋₆ 炔基各自任选地被一个或多个 R¹¹ 取代基取代 ;且 C₃₋₆ 环烷基、5- 或 6- 元芳基和 5- 或 6- 元杂芳基各自任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代 ;

[0071] R⁵ 选自 C₁₋₈ 烷基 ;C₃₋₈ 环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;和杂环基 ;

[0072] R⁷ 和 R⁸ 是相同的或不同的,且独立地选自氢 ;C₁₋₈ 烷基 ;C₃₋₈ 环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;和杂环基 ;或者 NR⁷R⁸ 形成非芳族的 4 至 7 元环,其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子,且任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代 ;

[0073] R⁹ 和 R¹⁰ 是相同的或不同的,且独立地选自氢 ;C₁₋₈ 烷基 ;C₃₋₈ 环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;和杂环基 ;或者 NR⁹R¹⁰ 形成非芳族的 4 至 7 元环,其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子,且任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代 ;

[0074] 其中,在 R⁵、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 中,C₁₋₈ 烷基任选地被一个或多个 R¹¹ 取代基取代 ;且 C₃₋₈ 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基各自任选地被一个或多个 R¹² 取代基取代 ;

[0075] R¹¹ 选自卤素 ;氰基 ;= O ;羟基 ;C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₆ 烷氧基 ;C₂₋₆ 链烯基 ;C₂₋₆ 炔基 ;C₃₋₆ 环烷基 ;C₃₋₆ 环烯基 ;芳基 ;杂芳基 ;杂环基 ;-(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a} ;-(CH₂)_m-C(= O)OR^{5a} ;-(CH₂)_m-OC(= O)R^{5a} ;-(CH₂)_m-C(= O)R^{5a} ;-(CH₂)_m-S(O)_nR⁵ ;-(CH₂)_m-N(R^{7a})C(= O)R^{8a} ;-(CH₂)_m-C(= O)NR^{7a}R^{8a} ;-(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a} ;-(CH₂)_m-芳基 ;-(CH₂)_m-O-芳基 ;O-(CH₂)_m-芳基 ;-(CH₂)_m-杂环基 ;O-(CH₂)_m-杂环基 ;和 -(CH₂)_m-O-杂环基 ;

[0076] R¹² 选自卤素 ;氰基 ;= O ;羟基 ;C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₆ 烷氧基 ;C₂₋₆ 链烯基 ;C₂₋₆ 炔基 ;C₃₋₆ 环烷基 ;C₃₋₆ 环烯基 ;-(CH₂)_m-NR^{7a}R^{8a} ;-(CH₂)_m-C(= O)OR^{5a} ;-(CH₂)_m-OC(= O)R^{5a} ;-(CH₂)_m-C(= O)R^{5a} ;-(CH₂)_m-S(O)_nR^{5a} ;-(CH₂)_m-N(R⁷)C(= O)R^{8a} ;-(CH₂)_m-C(= O)NR^{7a}R^{8a} ;-(CH₂)_m-SO₂NR^{9a}R^{10a} ;-(CH₂)_m-芳基 ;-(CH₂)_m-O-芳基 ;O-(CH₂)_m-芳基 ;-(CH₂)_m-杂环基 ;O-(CH₂)_m-杂环基 ;和 -(CH₂)_m-O-杂环基 ;

[0077] 其中,在 R¹¹ 和 R¹² 中,C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 链烯基和 C₂₋₆ 炔基各自任选地被一个或多个 R¹⁴ 取代基取代 ;且 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地

被一个或多个 R^{15} 取代基取代；

[0078] R^{13} 选自卤素；氰基；羟基； $=O$ ；氧化物（当 R^{13} 连接于 N 或 S 时）；二氧化物（当 R^{13} 连接于 S 时）；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 链烯基；任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 炔基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烷基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烯基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的芳基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基；任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基； $(CH_2)_m-NR^7R^8$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$ ； $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$ ； $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ ； $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$ ； $-(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m-O$ -芳基； $-O-(CH_2)_m$ -芳基； $-(CH_2)_m$ -杂环基； $-O-(CH_2)_m$ -杂环基；和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基，其中芳基或杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基所取代；且

[0079] Ar 选自任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 6-元芳基；任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 5 或 6-元杂芳基；任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环芳基；和任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环杂芳基；

[0080] R^{14} 选自羟基；卤素；氰基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基；羟基- C_{2-4} 烷氧基； $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$ ；和 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ；

[0081] R^{15} 选自羟基；卤素；氰基； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基；羟基- C_{2-4} 烷氧基； $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$ ； $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$ ； $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$ ；和 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ ；

[0082] R^{5a} 选自任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基；和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基；

[0083] R^{7a} 和 R^{8a} 是相同的或不同的，且独立地选自氢；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基；任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的 C_{3-8} 环烷基；任选地被一个或多个羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基所取代的芳基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基；和任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基；或者 $NR^{7a}R^{8a}$ 形成非芳族的 4 至 7 元环，其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基和 C_{1-4} 烷基磺酰基的取代基所取代；且

[0084] R^{9a} 和 R^{10a} 是相同的或不同的，且独立地选自氢；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基；任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的 C_{3-8} 环烷基；任选地被一个或多个选自羟基、

C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的芳基；任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂芳基；和任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素和氰基的取代基所取代的杂环基。

[0085] 本发明尤其还提供了：

[0086] ●如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例，其用于预防或治疗由细胞周期蛋白依赖性激酶（特别是 CDK-4 和 / 或 CDK-6）介导的疾病状态或病症。

[0087] ●用于预防或治疗由细胞周期蛋白依赖性激酶（特别是 CDK-4 和 / 或 CDK-6）介导的疾病状态或病症的方法，所述方法包括向有需要的个体施用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0088] ●用于缓解或降低由细胞周期蛋白依赖性激酶（特别是 CDK-4 和 / 或 CDK-6）介导的疾病状态或病症的发病的方法，所述方法包括向有需要的个体施用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0089] ●用于在哺乳动物中治疗包括异常细胞生长的或由异常细胞生长引起的疾病或病症的方法，所述方法包括以有效抑制异常细胞生长的量向哺乳动物施用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0090] ●用于在哺乳动物中缓解或降低包括异常细胞生长的或由异常细胞生长引起的疾病或病症发病的方法，所述方法包括以有效抑制异常细胞生长的量向哺乳动物施用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0091] ●用于在哺乳动物中治疗包括异常细胞生长的或由异常细胞生长引起的疾病或病症的方法，所述方法包括以有效抑制 CDK 激酶（诸如 CDK4 或 CDK6）的量向哺乳动物施用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0092] ●用于在哺乳动物中缓解或降低包括异常细胞生长的或由异常细胞生长引起的疾病或病症发病的方法，所述方法包括以有效抑制 CDK 激酶（诸如 CDK4 或 CDK6）的量向哺乳动物施用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0093] ●抑制细胞周期蛋白依赖性激酶（特别是 CDK-4 和 / 或 CDK-6）的方法，所述方法包括将所述激酶与抑制激酶的如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例接触。

[0094] ●通过使用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例抑制细胞周期蛋白依赖性激酶（特别是 CDK-4 和 / 或 CDK-6）的活性而调节细胞过程（例如细胞分裂）的方法。

[0095] ●用于预防或治疗如本文所述的疾病状态的如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0096] ●如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例在制备药物中的应用，其中所述药物用于本文所定义的一种或多种用途。

[0097] ●包含如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例和可药用载体的药物组合物。

[0098] ●适合口服施用的形式的包含如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例和可药用载体的药物组合物。

[0099] ●用于以水溶液形式施用的药物组合物，所述药物组合物包含如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例，所述式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例为在水中的

溶解度高于 25mg/ml、通常高于 50mg/ml、优选高于 100mg/ml 的盐的形式。

[0100] ●用于药物中的如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0101] ●用于诊断和治疗由细胞周期蛋白依赖性激酶介导的疾病状态或病症的方法,所述方法包括 (i) 筛选患者以确定该患者正在患有或可能患有的疾病或病症是否是对使用具有抗细胞周期蛋白依赖性激酶 (特别是 CDK-4 和 / 或 CDK-6) 活性的化合物的治疗敏感的疾病或病症 ;和 (ii) 在因此显示患者的疾病或病症是敏感的情况下,然后对患者施用如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0102] ●如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例在制备药物中的应用,所述药物用于在已经被筛选并且已经被确定患有下述疾病或病症或者存在罹患下述疾病或病症风险的患者中治疗或预防疾病状态或病症,所述疾病或病症对使用具有抗细胞周期蛋白依赖性激酶 (特别是 CDK-4 和 / 或 CDK-6) 活性的化合物的治疗敏感。

[0103] ●用于在哺乳动物中抑制肿瘤生长的如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0104] ●用于 (例如在哺乳动物中) 抑制肿瘤细胞的生长的如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0105] ●在哺乳动物 (例如人) 中抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括向哺乳动物 (例如人) 施用有效抑制肿瘤生长量的如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例。

[0106] ●抑制肿瘤细胞 (例如在哺乳动物中、诸如人中存在的肿瘤细胞) 生长的方法,所述方法包括将所述肿瘤细胞与有效抑制肿瘤生长量的如本文所定义的式 (I) 化合物或其任何的亚组或实例接触。

[0107] ●用于上文所述的及本文别处所述的任何应用和方法的如本文所定义的化合物。

[0108] 通用优选项和定义

[0109] 如同本申请的所有其他部分,在该部分中,除非上下文中另外指出,提及的式 (I) 化合物包括如本文所定义的式 (I) 的所有亚组,且术语“亚组”包括本文所定义的所有的优选项、实施方案、实例和具体化合物。

[0110] 此外,提及的式 (I) 化合物及其亚组的化合物包括其离子形式、盐、溶剂化物、异构体、互变异构体、N-氧化物、酯、前药、同位素和受保护形式,如下文所讨论 :- 优选地,其盐或互变异构体或异构体或 N-氧化物或溶剂化物 :- 且更优选地,其盐或互变异构体或 N-氧化物或溶剂化物。

[0111] 除非上下文另外指出 :以下通用优选项和定义应当适用于各个 Ar、R¹、R²、R³、R^{3a}、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁷、R⁸、R^{7a}、R^{8a}、R⁹、R¹⁰、R^{9a}、R^{10a}、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、X、Y、m 和 n 及它们的各个亚组、亚定义、实例和实施方案。

[0112] 除非上下文另外要求,任何提及本文的式 (I) 时还被认为提及了式 (I) 范围内的任何亚组化合物以及其任何优选项和实例。

[0113] 用于本文的术语“治疗”及其相关术语是指病症 (例如癌症) 的预防性治疗以及根治疗法或姑息治疗。因此,该术语包括个体或患者已经处于所述病症 (例如癌症) 的情况,以及所述病症 (例如癌症) 目前未被经历但预期会出现的情况。术语“治疗”及其相关术语还涵盖了所述病症被完全和部分减轻或防止。因此,例如就疼痛而言,本发明化合物可防止存在的病症恶化、帮助处理病症或减轻或甚至消除病症。当以预防性的目的使用时,所

述化合物可预防任何病症的产生或它们可以减轻病症可能发展的程度。

[0114] 如本文使用的用于激酶的活性的术语“调节”旨在定义蛋白激酶生物学活性水平的变化。因此,调节包括引起相关蛋白激酶活性增加或降低的生理学变化。在后者的情况下,可以将调节描述为“抑制”。调节可以直接或间接发生,可以由任何机理和在任何生理学水平上介导,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)上、在编码直接或间接作用于激酶活性水平的调控元件的基因的表达水平上。因此,调节可以包含激酶的提高的/或抑制的表达或者过-或低-表达,包括基因扩增(即多基因拷贝),和/或转录作用引起的增加或减少的表达,以及突变引起的蛋白激酶的高-(或低-)活性和(失活)活化(包括(失活)活化)。术语“调节的”和“被调节”应做相应解释。

[0115] 用于本文的如与例如本文所述的激酶结合使用(和用于例如各种生理学过程、疾病、状态、病症、治疗、处理或干预)的术语“介导”旨在起限制性作用,这样应用该术语的各种过程、疾病、状态、病症、处理和干预是激酶在其中发挥生物学作用的那些。在该术语用于疾病、状态或病症的情况下,激酶所发挥的生物学作用可以是直接或间接的,且对于疾病、状态或病症的症状表现(或其病因学或进展)而言可以是必要的和/或充分的。因此,激酶活性(且特别是异常水平的蛋白激酶活性,例如激酶过表达)无需必需是疾病、状态或病症的近因;而是认为所述激酶介导的疾病、状态或病症包括其中仅部分涉及所讨论激酶的具有多因素病因和复杂进展的那些疾病、状态或病症。在该术语用于治疗、预防或干预的情况下,所述激酶所发挥的作用可以是直接或间接的,且对于治疗、预防的进行或干预的结果而言可以是必要的和/或充分的。因此,如本文所述的由激酶介导的疾病状态或病症包括对任何特定癌症药物或治疗的耐受的产生。

[0116] 用于本文的术语“激酶的上调”定义包括激酶的提高表达或过表达,其包括基因扩增(即多基因复制)和转录作用导致的增加的表达;和激酶的过度活性和激活,其包括突变导致的激活和稳定。

[0117] 术语“过表达”意指与正常水平相比细胞中激酶的升高的水平。这可以由于基因扩增或包括该基因的通路的上调引起,或由于细胞中蛋白质的升高的水平(其由于蛋白质的稳定或蛋白质破坏速度的降低引起)引起。

[0118] 提及疾病状态或病症、诸如癌症的预防或治疗时的范围包括癌症的发病的缓解或降低。

[0119] 术语“干预”是本文用于限定在任何水平造成生理学改变的任何处理的专业术语。因此,干预可包括诱导或抑制任何生理学过程、事件、生物化学通路或细胞/生物化学事件。本发明的干预通常引起(或促成)疾病或病症的治疗法、治疗或预防。

[0120] 用于本文的应用于两个或多个化合物和/或活性剂(本文中还称为组分)的术语“组合产品”旨在定义其中的两个或多个化合物/活性剂联合使用的物质。在本文中术语“组合的”和“组合”应做相应解释。

[0121] 在组合产品中两个或多个化合物/活性剂的联合可以是物理性的或非物理性的。物理性联合的组合的化合物/活性剂包括:

[0122] ●包含混合(例如在同一单位剂量内)的所述两种或多种化合物/活性剂的组合物(例如单一制剂);

[0123] ●包含以下物质的组合物,该物质中的所述两种或多种化合物/活性剂被化学地

/ 物理化学地联接（例如通过交联、分子聚集或与共用载体部分结合）；

[0124] ●包含以下物质的组合物，该物质中的所述两种或多种化合物 / 活性剂被化学地 / 物理化学地共组装（例如，处于脂囊泡、颗粒（例如微粒或纳米粒）或乳滴上或其中）；

[0125] ●药盒、药物包装或患者包装（patient packs），其中共同包装或共同呈现所述两种或多种化合物 / 活性剂（例如作为一批单位剂量的一部分）；

[0126] 非物理性联合的组合物 / 活性剂包括：

[0127] ●物质（例如非单一制剂），其包含所述两种或多种化合物 / 活性剂中的至少一种以及用于临时联合该至少一种化合物以形成所述两种或多种化合物 / 活性剂的物理联合体的说明书；

[0128] ●物质（例如非单一制剂），其包含所述两种或多种化合物 / 活性剂中的至少一种以及用于所述两种或多种化合物 / 活性剂的联合疗法的说明书；

[0129] ●物质，其包含所述两种或多种化合物 / 活性剂中至少一种以及用于向己施用（或正施用）所述两种或多种化合物 / 活性剂中另外的化合物 / 活性剂的患者群施用的说明书；

[0130] ●包含所述两种或多种化合物 / 活性剂中至少一种的物质，所述化合物 / 活性剂以特别适合与所述两种或多种化合物 / 活性剂中另外的化合物 / 活性剂联合使用的量或形式存在。

[0131] 用于本文的术语“联合”可指作为同一个总体治疗方案的一部分施用的化合物 / 活性剂。这样，两种或多种化合物 / 活性剂各自的剂量可能不同：各自可在同一时间或不同时间施用。因此应理解可以按顺序（如之前或之后）或同时施用组合产品的化合物 / 活性剂，其采用同一药物制剂形式（即一起）或不同药物制剂形式（即分开）。在同一制剂同时施用是作为单一制剂，但在不同药物制剂同时施用为非单一制剂。根据给药途径的不同，联合疗法中两种或多种化合物 / 活性剂各自的剂量也可以不同。

[0132] 用于本文的术语“药盒”指一批一种或多种单位剂量的药物组合物以及定量工具（如测量装置）和 / 或递送工具（如吸入器或注射器），其任选全部装在共用的外包装内。在装有两种或多种化合物 / 活性剂的组合的药盒中，单种化合物 / 活性剂可为单一或非单一制剂。可将单位剂量装在泡罩包装内。药盒还可任选包含使用说明书。

[0133] 用于本文的术语“药物包装”指任选装在共用外包装内的一批一种或多种单位剂量的药物组合物。在装有两种或多种化合物 / 活性剂的组合的药物包装中，单种化合物 / 活性剂可为单一或非单一制剂。可将单位剂量装在泡罩包装内。药物包装还可任选包含使用说明书。

[0134] 用于本文的术语“患者包装”指给患者处方的包装，其包含整个疗程的药物组合物。患者包装通常包含一个或多个泡罩包装。与其中药剂师从大批量供应中分出患者的药物供应的传统处方相比，患者包具有优点，因为患者总能使用包含在患者包中的药品说明书，而在患者处方中通常没有该说明书。已显示加入包装说明书可改善患者对医嘱的依从性。

[0135] 除非上下文另外指出：以下通用优选项和定义应当用于本文所述基团。

[0136] 用于本文的术语“芳基”是指具有芳香性的碳环基团。“芳基”可以是单环的或多环的。优选的芳基是具有 6 至 12 个环原子、更通常 6 至 10 个环原子的单环和二环芳基。当

芳基基团是多环基团时,其一个或多个环可以是非芳族的,条件是至少一个环是芳族的。在此类多环系统中,所述基团可经其芳族环或经非芳族环连接。具体的芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。

[0137] 用于本文的术语“杂芳基”是指具有芳香性的杂环基团。“杂芳基”可以是单环的或多环的。优选的杂芳基是具有 5 至 12 个环原子、更通常 5 至 10 个环原子的单环和二环基团。当杂芳基基团是多环基团时,其一个或多个环可以是非芳族的,条件是至少一个环是芳族的。在此类多环系统中,所述基团可经其芳族环或经非芳族环连接。

[0138] 杂芳基的实例是包含 5 至 12 个环原子、且更通常 6 至 10 个环原子的单环和二环基团。杂芳基可以是例如 5 元或 6 元单环或者由稠合的 5 和 6 元环或两个稠合的 6 元环或例如两个稠合的 5 元环所形成的二环结构。各环可包含多至约 4 个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常杂芳环包含多至 4 个杂原子、更通常多至 3 个杂原子、更通常多至 2 个杂原子,例如一个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基环包含至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以如在咪唑或吡啶的情况中为碱性,或者如在吡咯或吡咯氮的情况中基本为非碱性。通常存在于杂芳基(包括环的任何氨基取代基)中的碱性氮原子数目少于 5。

[0139] 5 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、异噻唑、吡唑、三唑和四唑基团。

[0140] 6 元杂芳基的实例包括但不限于吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶和三嗪基团。二环杂芳基可以是例如选自以下的基团:

[0141] a) 与包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的苯环;

[0142] b) 与包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的吡啶环;

[0143] c) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的嘧啶环;

[0144] d) 与包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的吡咯环;

[0145] e) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的吡唑环;

[0146] f) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的吡嗪环;

[0147] g) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的咪唑环;

[0148] h) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的**噁唑**环;

[0149] i) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的**异噁唑**环;

[0150] i) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的噻唑环;

[0151] k) 与包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的异噻唑环;

[0152] l) 与包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的噻吩环;

[0153] m) 与包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的呋喃环;

[0154] n) 与包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的环己基环;和

[0155] o) 与包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环稠合的环戊基环。

[0156] 包含稠合于另一个 5 元环的 5 元环的二环杂芳基的具体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)。

[0157] 包含稠合于 5 元环的 6 元环的二环杂芳基的具体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**、**中氮茚**、**二氢吡啶**、**异二氢吡啶**、**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）。

[0158] 包含两个稠合的 6 元环的二环杂芳基的具体实例包括但不限于喹啉、异喹啉、苯并二氢吡喃、二氢苯并噻喃、色烯、异色烯、苯并二氢吡喃、异色满、苯并二噁烷、喹啉、苯并噁啉、苯并二噁啉、吡啶并吡啶、喹啉、喹啉、噌啉、2,3- 二氮杂萘、萘啶和蝶啶基团。

[0159] 杂芳基的一个亚组包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、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、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、三唑基、四唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二氢吡喃基、二氢苯并噻喃基、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、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、中氮茛基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、嘌呤基（例如，腺嘌呤、鸟嘌呤）、吡唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、色烯基、异色烯基、异色满基、苯并二噁烷基、喹啉基、苯并噁啉基、苯并二噁基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹啉基、噌啉基、2,3- 二氮杂萘基、萘啶基和蝶啶基。

[0160] 包含芳族环和非芳族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 (dihydrobenzthiene)、二氢苯并呋喃、2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁烯、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、二氢吲哚和茛满基团。

[0161] 包含一个芳族环和一个非芳族环的二环杂芳基的另外的实例是 5,6- 二氢 -8H- 咪唑并 [1,2-a] 吡嗪基环，例如 5,6- 二氢 -8H- 咪唑并 [1,2-a] 吡嗪 -7- 基环。

[0162] 术语“含氮杂芳基环”是指具有至少一个环氮原子的杂芳基。此外”各环可包含多至约 3 个其他的通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常所述杂芳基环可包含多至 3 个杂原子，例如 1、2 或 3 个，更通常包含多至 2 个氮原子，例如一个氮原子。杂芳基环中的氮原子可以如在咪唑或吡啶的情况中为碱性，或者如在吲哚或吡咯氮的情况中基本为非碱性。通常存在于杂芳基（包括环的任何氨基取代基）中的碱性氮原子数目少于 5。

[0163] 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、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、吲哚基、3H- 吲哚基、异吲哚基、中氮茛基、异二氢吲哚基、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、喹啉基、苯并噁啉基、苯并二噁基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹啉基、噌啉基、2,3- 二氮杂萘基、萘啶基和蝶啶基。

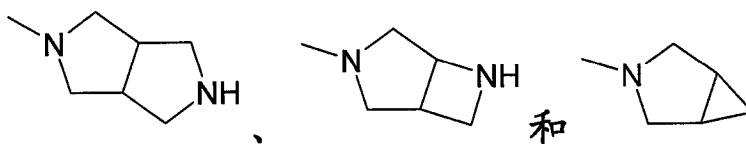
[0164] 包含芳族环和非芳族环的含氮多环杂芳基的实例包括四氢异喹啉基、四氢喹啉基和二氢吲哚基。

[0165] 用于本文的术语“杂环基”是指非芳族杂环。此类非芳族杂环可以具有 3 至 12 个环原子、通常具有 4 至 12 个环原子、且更通常具有 5 至 10 个环原子。所述杂环基可以是单环的或多环的，且优选地是单环或二环的。所述杂环基环通常具有 1 至 5 个通常选自氮、氧和硫的杂原子环成员（更通常 1、2、3 或 4 个杂原子环成员）。多环基团诸如二环基团可以是稠合环系统、桥环系统或螺环系统。用于本文的术语“稠合环系统”意指其中两个环共用两个原子的环系统，而术语“桥环系统”是指其中两个环共用多于两个原子的环系统，参见例如高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry), Jerry March, 第四版, Wiley

Interscience, 第 131-133 页, 1992。用于本文的术语“螺环系统”是指其中两个环共用一个原子的环系统。

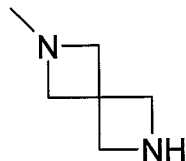
[0166] 稠合的杂环基环系统的实例包括诸如以下的结构：

[0167]



[0168] 螺杂环基环系统的实例包括诸如以下的结构：

[0169]



[0170] 术语“非芳族基团”包括没有芳香性的不饱和环系统、部分饱和的和完全饱和的碳环的和杂环的环系统。术语“不饱和的”和“部分饱和的”是指其中环结构包含共享超过一价的键的原子的环,即该环包含至少一个多重键,例如 $C=C$ 、 $C\equiv C$ 或 $N=C$ 键。术语“完全饱和的”和“饱和的”是指其中的环原子之间没有多重键的环。饱和的碳环基团包括如下文所定义的环境基。部分饱和的碳环基团包括如下文所定义的环境基,例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。饱和的杂环基团包括哌啶、吗啉、硫吗啉。部分饱和的杂环基团包括吡唑啉,例如 2-吡唑啉和 3-吡唑啉。

[0171] 杂环基团可以包含例如,环醚部分(例如,如在四氢呋喃和二噁烷中)、环硫醚部分(例如,如在四氢噻吩和二噻烷中)、环胺部分(例如,如在吡咯烷中)、环酰胺部分(例如,如在吡咯烷酮中)、环硫代酰胺、环硫代酯、环酯部分(例如,如在丁内酯中)、环砜(例如,如在环丁砜和环丁烯砜中)、环亚砜、环磺酰胺及其组合(例如,吗啉和硫吗啉及其 S-氧化物和 S, S-二氧化物)。杂环基团的另外的实例是包含环脲部分的那些(例如,如在咪唑烷-2-酮中)。

[0172] 单环非芳族杂环基团的实例包括 5-、6- 和 7- 元单环杂环基团。具体实例包括吗啉、哌啶(例如 1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和 4-哌啶基)、N-烷基哌啶、诸如 N-甲基哌啶、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、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、二噁烷、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-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪、N-烷基哌嗪、诸如 N-甲基哌嗪、硫吗啉及其 S-氧化物和 S, S-二氧化物(特别是硫吗啉)、氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0173] 用于本文的术语“饱和的杂环,,是指在相邻的环成员之间不含有多重键(例如双键)、且包含一个或多个杂原子环成员、而剩余的环成员是碳原子的环基团。除非另有说明,所述饱和的杂环包含一个或两个选自 O、N 和 S 及 N 和 S 的氧化形式的杂原子环成员。优选的饱和的杂环基团是具有 5 或 6 个环原子的那些。饱和的杂环基团的实例包括氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂茛、吗啉、硫吗啉、硫吗啉 S-氧化物和 S, S-二氧化物、哌嗪和 N-甲基哌嗪。具体的饱和的杂环基团是吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪和 N-甲基哌嗪。

[0174] 杂环基环的一个特定的亚类由饱和的基团组成,诸如氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫吗啉、硫吗啉 S, S- 二氧化物、哌嗪、N- 烷基哌嗪和 N- 烷基哌啶。

[0175] 术语“含氮杂环”是指必须包含至少一个环氮原子的杂环。杂环基团可以包含,例如环胺部分(例如如在吡咯烷中)、环酰胺(诸如吡咯烷酮、哌啶酮或己内酰胺)、环磺酰胺(诸如异噻唑烷 1,1- 二氧化物、[1,2] 噻唑烷 1,1- 二氧化物或 [1,2] 硫杂氮杂环庚烷 1,1- 二氧化物)及其组合。

[0176] 含氮杂环基团的具体实例包括氮丙啶、吗啉、硫吗啉、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,诸如 N- 甲基哌嗪。

[0177] 当杂芳基或杂环中存在硫时,在相邻原子和基团性质允许的情况下,硫可以以 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 形式存在。

[0178] 当杂芳基或杂环中存在氮时,在相邻原子和基团性质允许的情况下,氮可以以 N^+-O^- 形式存在。

[0179] 本文使用术语“环烷基”以其常规意义使用,是指经验式 C_nH_{2n-1} 的环烷基,其中 n 为整数。

[0180] 典型的实例为 3、4、5、6 和 7 元饱和的碳环。环烷基的具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0181] 环烷基另外的实例包括桥环系统诸如二环烷烃,尽管此类桥环系统通常较少优选。桥环系统的实例包括二环 [2.2.1] 庚烷,二环 [2.2.2] 辛烷和二环 [3.2.1] 辛烷。

[0182] 用于本文的术语“环烯基”以其常规意义使用,意指包含一个或多个碳-碳双键、且更优选一个碳-碳双键的环状烃基团。环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基。在环烯基的亚类中,环烯基具有 3 至 8 个碳原子,且具体实例是 C_{3-6} 环烯基。

[0183] 用于本文的前缀“ C_{x-y} ”(此处 x 和 y 为整数)是指给定基团中碳原子的数量。因此, C_{1-8} 烷基包含 1 至 8 个碳原子, C_{3-6} 环烷基包含 3 至 6 个碳原子, C_{1-4} 烷氧基包含 1 至 4 个碳原子,以此类推。

[0184] 用于本文的术语“烷基”以其常规意义使用,意指经验式 C_nH_{2n+1} 的基团,其中 n 是整数(例如 1 至 6)。术语“烷基”包括直链和支链烷基。在烷基的亚类中烷基具有 1 至 8 个碳原子,具体实例为 C_{1-6} 烷基,诸如 C_{1-4} 烷基(例如 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基或 C_{2-3} 烷基或 C_{2-4} 烷基)。烷基的具体实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基和正己基及其异构体。

[0185] 用于本文的术语“链烯基”以其常规意义使用,意指包含一个或多个碳-碳双键、且更优选一个碳-碳双键的无环烃基团。用于本文的术语“链烯基”包括直链和支链链烯基。在链烯基的亚类中,链烯基具有 2 至 8 个碳原子,具体实例是 C_{2-6} 链烯基、诸如 C_{2-4} 链烯基(例如 C_{2-3} 链烯基)。链烯基的具体实例包括但不限于乙烯基、1- 丙烯基、2- 丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、丁烯基、丁-1,4- 二烯基、戊烯基和己烯基。

[0186] 用于本文的术语“炔基”以其常规意义使用,意指包含碳-碳三键的烃基团。在炔基的亚类中,炔基具有 2 至 8 个碳原子,具体实例是 C_{2-6} 炔基、诸如 C_{2-4} 炔基。炔基的具体实

例包括但不限于乙炔基和 2- 丙炔基 (炔丙基)。优选的炔基是炔丙基。

[0187] 用于本文的术语“烷氧基”以其常规意义使用,意指经验式 $\text{OC}_n\text{H}_{2n+1}$ 的基团,其中 n 是整数 (例如 1 至 8 个碳原子,具体实例是 C_{1-6})。烷氧基的实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、1- 甲基丙氧基、2- 甲基丙氧基和叔丁氧基。

[0188] 用于本文的“氮杂”(例如如在“氮杂吡啶基”或“氮杂苯并咪唑基”中)是指其中的 1 个碳环成员被氮原子替代的基团 (例如吡啶或苯并咪唑基团)。

[0189] 除非上下文另有说明,术语“任选被取代的”是指特定的基团可以未被取代或被一个或多个指定的取代基所取代。所述特定的基团可以任选地被一个或多个 (例如 1、2 或 3 个) 取代基所取代。

[0190] X、Y、Ar、 R^1 至 R^5 和 R^7 至 R^{15} 、 m 和 n 的具体实施方案和优选项

[0191] Q

[0192] 在式 (I) 中, Q 可以是 CH 或 N。

[0193] 在一个通用实施方案中, Q 是 CH。

[0194] 在另一个通用实施方案中, Q 是 N。

[0195] X 和 Y

[0196] 在式 (I) 中, X 是 N 、 N^+-O^- 或 CR^3 且 Y 是 N 、 N^+-O^- 或 CR^{3a} 。

[0197] 在一个实施方案中, Y 是 N 或 CR^{3a} 。

[0198] 在一个实施方案中, Y 是 CR^{3a} 。

[0199] 在一个实施方案中, R^{3a} 选自氢 ; 卤素 (例如氯) 和包含 1 或 2 个选自 N 和 S 的杂原子、且任选地被 C_{1-6} 烷基所取代的 5- 元杂芳基环 (例如未被取代的噻吩或被 C_{1-8} 烷基 (例如 $-\text{CH}_3$) 取代的吡唑基)。

[0200] 在一个实施方案中, R^{3a} 选自氢 ; 和卤素 (例如氯)。

[0201] 在一个实施方案中, Y 是 CH。

[0202] 在一个实施方案中, X 是 CR^3 。

[0203] 在一个实施方案中, R^3 选自氢 ; 羟基 ; 卤素 (例如氟或氯) ; 氰基 ; OR^5 (例如 OMe) ; 和 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ (例如 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$)。

[0204] 在一个实施方案中, R^3 选自卤素 (例如氯或氟) ; 氰基 ; 和 OR^5 , 其中 R^5 是 C_{1-4} 烷基 (例如甲基)。

[0205] 在一个实施方案中, R^3 选自卤素 (例如氯或氟) 和氰基。

[0206] 在一个实施方案中, X 是 N 或 C-CN 。

[0207] 在一个实施方案中, X 是 C-CN 。

[0208] 在另一个实施方案中, X 是 N (即未被取代的氮)。

[0209] 在一个实施方案中, X 是 C-CN 且 Y 是 CH。

[0210] 在一个实施方案中, X 是 N 且 Y 是 CH。

[0211] Ar

[0212] 在式 (I) 中, Ar 选自任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 6- 元芳基 ; 任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的 5 或 6- 元杂芳基 ; 任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代的二环芳基 ; 和任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代的二环杂芳基。

[0213] 在一个实施方案中, Ar 是含氮杂芳基。在一个实施方案中, Ar 是含氮杂芳基, 其中

杂芳基环中的氮原子处于连接点的间位。在另一个实施方案中, Ar 是含氮杂芳基, 其中氮原子是未被取代的。

[0214] 在另一个实施方案中, Ar 选自苯基; 萘基; 包含一个氮环成员并任选地包含另一个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的 5- 元杂芳基环; 包含一个或两个氮环原子的 6- 元杂芳基环; 包含 9 或 10 个环成员的二环杂芳基环, 其中一个或两个环成员是选自 O、N 和 S 的杂原子; 所述 Ar 基团各自任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

[0215] 在一个实施方案中, Ar 选自苯基、吡啶基、噻吩、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、萘基、吲哚基、氮杂吲哚基、异喹啉基、喹啉基、吡啶并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、2,3- 二氢苯并呋喃基、二氢 - 苯并二噁烯、萘啶和二氢吡咯并吡唑基, 其任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

[0216] 在另一个实施方案中, Ar 选自苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、嘧啶基、萘基、异喹啉基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、吡啶并吡唑基、喹啉基、吡啶并吡啶基、吲哚基、氮杂吲哚基、异喹啉基和 2,3- 二氢苯并呋喃基, 其各自任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

[0217] 在一个实施方案中, Ar 是二环。在另一个实施方案中, Ar 是二环杂芳基环。在一个实施方案中, Ar 是 5,6 二环杂芳基环。在另一个实施方案中, Ar 是 6,6 二环杂芳基环。

[0218] 在一个实施方案中, Ar 是任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代的异喹啉基环 (例如 4- 异喹啉基环)。

[0219] 在一个实施方案中, Ar 是任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代的吡唑基环 (例如 3- 吡唑基环)。在一个实施方案中, Ar 是被两个或三个 R^{13} 取代基 (例如 C_{1-4} 烷基) 所取代的吡唑基环 (例如 3- 吡唑基环)。

[0220] 在一个实施方案中, Ar 是任选地被两个或三个甲基所取代的吡唑基环 (例如 3- 吡唑基环)。

[0221] 在一个实施方案中, Ar 是任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代的氮杂吲哚环 (例如 6- 氮杂 - 吲哚 -4- 基环)。

[0222] Ar 可以任选被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

[0223] 在一个实施方案中, Ar 是未被取代的或被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、氨基、单 - 或二 - C_{1-2} 烷基氨基、单 - 或二 - C_{1-2} 烷基氨基 - C_{1-2} 烷基的取代基所取代。

[0224] 在一个实施方案中, Ar 是未被取代的。

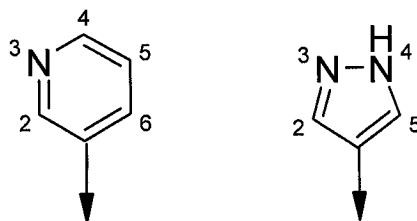
[0225] 在另一个实施方案中, Ar 被至少一个取代基所取代。

[0226] 在一个实施方案中, 当 Ar 是其中杂芳基环中的氮原子位于连接点的 β 位的含氮杂芳基时, Ar 被至少一个位于连接点 α' 位的取代基取代; 即在连接点的邻位且在环的 β 氮原子的对侧。

[0227] 在本申请中, 提及的基团 Ar 的 α 、 α' 和 β 位时是指取代基相对于基团 Ar 的连接点的位置。

[0228] 例如, 当 Ar 是如下所示的吡啶基时, 箭头指示基团 Ar 与包含 X-Y 基团的环的连接点。 α 位是与连接点相邻的 2 位。 β 位是 3 位。 β' 位是 5 位, α' 位是 6 位。

[0229]



[0230] 对于吡啶环而言, α 和 α' 位分别是 2 位和 5 位, β 位是 3 位。或者 α 和 α' 位分别可以是 5 位和 2 位, 此时 β 位是 4 位。

[0231] R^1 和 R^2

[0232] 在式 (I) 中, R^1 和 R^2 独立地选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-8} 烷基; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-8} 链烯基; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-8} 炔基; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-8} 环烷基; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的芳基; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基; 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基; OR^5 ; $C(=O)R^5$; $C(=O)OR^5$; $OC(=O)R^5$; $(SO)_nR^5$; NR^7R^8 ; $N(R)^7C(=O)R^8$; $C(=O)NR^7R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$;

[0233] n 是 0、1 或 2;

[0234] m 是 0、1、2 或 3;

[0235] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起连接形成芳族的或非芳族的 4 至 7 元环, 其包含 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 及 N 和 S 的氧化形式的杂原子环成员, 其中芳族或非芳族的环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基取代。

[0236] 在一个实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起形成 4 至 7 元芳族或非芳族的环, 所述环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

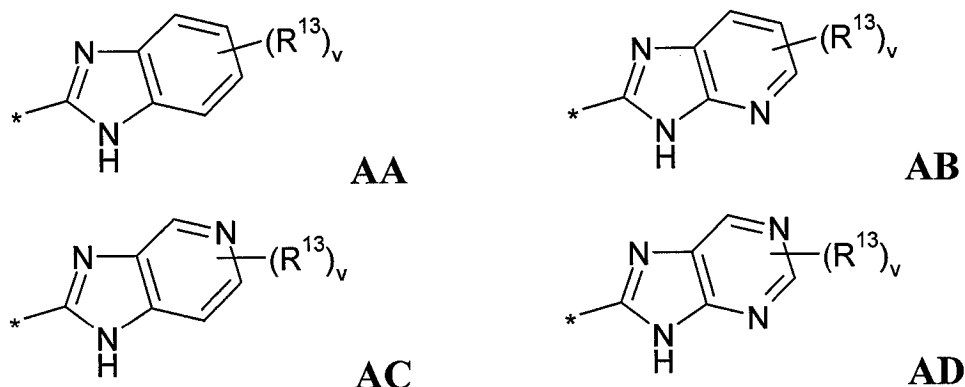
[0237] 例如, R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起可以形成 6-元芳族环, 所述环任选地包含一个或两个氮环成员, 且任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

[0238] 在一个实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起连接形成 6 元芳族环, 其中所述芳族环包含 0、1 或 2 个氮杂原子环成员 (例如连接以形成苯基、吡啶或嘧啶), 其中所述芳族环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

[0239] 在另一个实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起形成苯环, 所述苯环任选地被一个或多个 R^{13} 取代基所取代。

[0240] 在另一个实施方案中, 咪唑环和 R^1 和 R^2 一起形成选自以下 AA 基团、AB 基团、AC 基团和 AD 基团的基团。

[0241]



[0242] 在各种情况中 v 是 0、1 或 2。

[0243] 在一个特定的实施方案中,咪唑环和 R^1 和 R^2 一起形成 AA 基团。

[0244] 在另一个特定的实施方案中,咪唑环和 R^1 和 R^2 一起形成 AB 基团。

[0245] 在一个实施方案中, v 是 0。

[0246] 在另一个实施方案中, v 是 1。

[0247] 在另一个实施方案中, v 是 2。

[0248] 当 R^1 和 R^2 与它们所连接碳原子一起形成 4 至 7 元芳族或非芳族环时,通常存在一个或两个 R^{13} 取代基,且它们可以选自:卤素;氰基;羟基;=O;氧化物(当 R^{13} 连接于 N 或 S 时);二氧化物(当 R^{13} 连接于 S 时);任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 链烯基;任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{2-6} 炔基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的 C_{3-6} 环烯基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的芳基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^5$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$; $-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m-O$ -芳基; $-O-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m$ -杂环基; $-O-(CH_2)_m$ -杂环基;和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基,其中所述芳基或杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基所取代。

[0249] 在一个实施方案中, R^{13} 选自卤素;氰基;羟基;任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂芳基;任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C=ONR^7R^8$;其中 NR^7R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 和 m 如本文所定义。

[0250] 基团 R^{12} 选自卤素;氰基;=O;羟基; $-O-P(O)(OH)_2$; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{3-6} 环烷基; C_{3-6} 环烯基; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m-O$ -芳基; $-O-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m$ -杂环基; $-O-(CH_2)_m$ -杂环基;和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基;其中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{14} 取代基取代;且 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{15} 取代基取代;且 R^{5a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 m 如本文所定义。

[0251] 在一个实施方案中, R^{12} 选自卤素;氰基;=O;羟基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{3-6} 环烷基; C_{3-6} 环烯基; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-COOR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-NR^7C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m-O$ -芳基; $-O-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m$ -杂环基; $-O-(CH_2)_m$ -杂环基;和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基;其中的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地被一个或多个 R^{14} 取代基取代;且 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个 R^{15} 取代基取代。

[0252] 在一个实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起可形成被一个或两个选自以下的 R^{13} 取代基所取代的 4 至 7 元芳族或非芳族的环:

[0253] 羟基；

[0254] 氟；

[0255] 氯；

[0256] 氰基；

[0257] 包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氧、氮和硫的杂原子环成员的 5-9 元单环的或二环的杂环基团，其中所述杂环基团任选地被 C_{1-6} 烷基、羟基、 $OP(=O)(OH)_2$ 、 $OC(O)R^{5a}$ 或 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代；

[0258] 任选地被 C_{1-4} 烷基取代的 5 或 6 元杂芳基；

[0259] 包含稠合于咪唑环的具有 0、1 或 2 个氮环成员的 6 元非芳族环的 9 元杂芳基；

[0260] $-O-(CH_2)_m-$ 杂环基，其中 m 是 0、1 或 2，且杂环基是包含一个氮杂原子环成员并任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的 4 至 7 元饱和的环，且其中所述饱和的环任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基所取代；

[0261] 任选地被一个或多个选自羟基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的取代基所取代的 C_{1-6} 烷氧基；

[0262] 任选地被一个或多个 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代基所取代的 C_{1-6} 烷基；

[0263] $(CH_2)_m-NR^7R^8$ ，其中 m 是 1、2 或 3，且 NR^7R^8 形成非芳族的 4 至 7 元环，该环任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的 R^{12a} 取代基所取代；和

[0264] $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ ；

[0265] 其中 m 是 0，且 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 如本文所定义。

[0266] 在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起可形成被一个或两个选自以下的 R^{13} 取代基所取代的 4 至 7 元芳族或非芳族的环：

[0267] 羟基；

[0268] 氟；

[0269] 氯；

[0270] 氰基；

[0271] 包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氧、氮和硫的杂原子环成员的 5-7 元杂环基团，其中所述杂环基团任选地被 C_{1-6} 烷基或 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代；

[0272] 任选地被 C_{1-4} 烷基取代的 5 或 6 元杂芳基；

[0273] 任选地被一个或多个选自羟基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的取代基所取代的 C_{1-6} 烷氧基；

[0274] 任选地被一个或多个 $NR^{7a}R^{8a}$ 取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0275] $(CH_2)_m-NR^7R^8$ ，其中 m 是 1、2 或 3，且 NR^7R^8 形成非芳族的 4 至 7 元环，该环任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子，且任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和 $NR^{7a}R^{8a}$ 的 R^{12a} 取代基取代；和

[0276] $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ ；

[0277] 其中 m 是 0，且 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 如本文所定义。

[0278] 在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起可形成被一个或两个选自以下的 R^{13} 取代基所取代的 4 至 7 元芳族或非芳族的环：

[0279] 羟基；

[0280] 氟；

[0281] 包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的 5-7 元非芳族杂环基团,所述杂环基团任选地被一个或两个选自 C_{1-4} 烷基和 $NR^{7b}R^{8b}$ 的取代基取代;

[0282] 任选地被一个或两个独立选自羟基和 $NR^{7b}R^{8b}$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基;

[0283] 任选地被 $NR^{7b}R^{8b}$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0284] 包含氮环成员和多至两个另外的选自 N、S 和 O 的杂原子环成员的 5- 元杂芳基,条件是所述两个另外的杂原子环成员中不超过一个可以是 O 或 S;其中所述杂芳基任选地被 C_{1-4} 烷基取代;和

[0285] $-C(=O)NR^{7b}R^{8b}$;

[0286] 其中 R^{7b} 和 R^{8b} 各自选自氢和 C_{1-4} 烷基,或者 $NR^{7b}R^{8b}$ 形成选自吡咯烷、哌啶、哌嗪、氮杂茛、二氮杂茛、吗啉和硫吗啉的饱和的杂环基团,其中所述饱和的杂环基团任选地被 C_{1-4} 烷基、氨基、单- C_{1-4} 烷基或二- C_{1-4} 烷基取代。

[0287] 在一个实施方案中, R^{13} 选自任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的含氮杂芳基; $(CH_2)_m-NR^7R^8$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$, 其中 m 是 0; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$, 其中 m 是 0; $(CH_2)_m$ -杂环基, $-O-(CH_2)_m$ -杂环基和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基, 其中所述杂环基是含氮杂环基团且可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代。

[0288] 在另一个实施方案中, R^{13} 选自 $-(CH_2)_m$ -杂环基, 其中 m 是 0 或 1, 且所述杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代。在一个实施方案中, m 是 0, 且在另一个实施方案中 m 是 1。

[0289] 在另一个实施方案中, R^{13} 选自 $-(CH_2)_m$ -杂环基, 其中所述杂环基是含氮杂环基, 且所述杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代。在另一个实施方案中, R^{13} 选自 $-(CH_2)_m$ -杂环基, 其中所述杂环基是饱和的含氮杂环基, 且所述杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代。

[0290] 在一个实施方案中, R^{13} 选自 $-(CH_2)_m$ -杂环基, 其中所述杂环基是含氮杂环基, 且所述杂环基被一个或多个 R^{12} 取代基取代。在另一个实施方案中, R^{13} 选自 $-(CH_2)_m$ -杂环基, 其中所述杂环基是饱和的含氮杂环基, 且所述杂环基被一个或多个 R^{12} 取代基取代。在一个实施方案中, R^{12} 选自卤素; 氰基; $=O$; 羟基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{3-6} 环烷基; C_{3-6} 环烯基; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^7)C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m-O$ -芳基; $-O-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m$ -杂环基; $-O-(CH_2)_m$ -杂环基; 和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基。在另一个实施方案中, R^{12} 选自 C_{1-6} 烷基(例如甲基)和 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (例如 NMe_2)。

[0291] 在一个实施方案中, R^{13} 选自 $-O-(CH_2)_m$ -杂环基或 C_{1-6} 烷氧基, 其任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代。在一个实施方案中, R^{13} 选自任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-2} 烷氧基), 其中 R^{11} 选自卤素; 氰基; $=O$; 羟基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{3-6} 环烷基; C_{3-6} 环烯基; 芳基; 杂芳基; 杂环基; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-S(O)_nR^5$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$; $-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m-O$ -芳基; $-O-(CH_2)_m$ -芳基; $-(CH_2)_m$ -杂环基; $-O-(CH_2)_m$ -杂环基; 和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基。

[0292] 在一个实施方案中, R^{13} 选自任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_2 烷氧基, 其中 R^{11} 选自 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m$ -杂环基; $-O-(CH_2)_m$ -杂环基; 和 $-(CH_2)_m-O$ -杂环基。在一个实施方案中, R^{11} 是 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ 且在另一个实施方案中, m 是 0 且 R^{7a} 和 R^{8a} 是 C_{1-4} 烷基 (例如甲基)。

[0293] 在一个实施方案中, $R^{13}-(CH_2)_m-C(=O)R^5$, 其中 R^5 选自 C_{1-8} 烷基; C_{3-8} 环烷基; 芳基; 杂芳基; 和杂环基。在一个实施方案中, R^5 是杂环基, 且在另一个实施方案中, R^5 是含氮杂环基。

[0294] 在一个实施方案中, 存在一个或两个 R^{13} 取代基。在化合物的亚类中, 在一个实施方案中存在一个取代基 R^{13} 。在另一个实施方案中, 存在两个 R^{13} 取代基。当存在二个取代基时, 优选至少一个选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

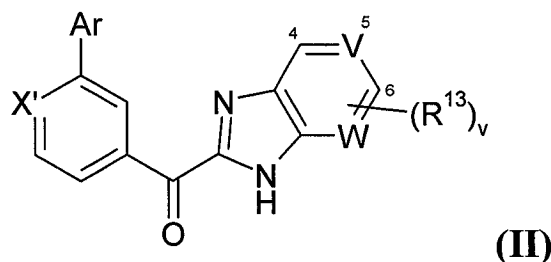
[0295] 在一个实施方案中, R^{14} 选自羟基; 卤素; 氰基; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{2-4} 烷氧基; 和羟基- C_{2-4} 烷氧基。

[0296] 在一个实施方案中, R^{15} 选自羟基; 卤素; 氰基; C_{1-4} 烷基; C_{1-2} 烷氧基; C_{1-2} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基; 羟基- C_{2-4} 烷氧基; $(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$; $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)R^{5a}$; $-(CH_2)_m-(SO)_nR^{5a}$; $-(CH_2)_m-N(R^{7a})C(=O)R^{8a}$; $-(CH_2)_m-C(=O)NR^{7a}R^{8a}$; 和 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{9a}R^{10a}$ 。

[0297] 化合物的优选的亚组

[0298] 式 (I) 中一个优选的化合物亚组可由式 (II) 表示:

[0299]



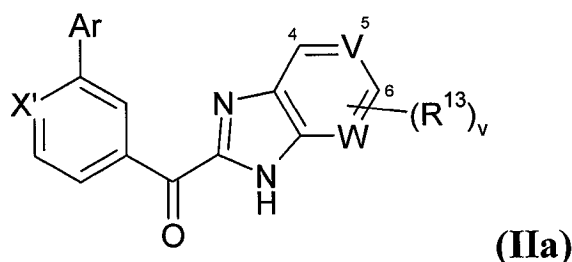
[0300] 或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物; 其中 X' 是 N 或 C-CN; V 和 W 选自 N、CH 和 C- R^{13} ; v 是 0、1 或 2; 且 Ar 和 R^{13} 如本文所定义。

[0301] 在一个实施方案中, V 是 C- R^{13} 且 W 是 CH 或 N。

[0302] 在一个实施方案中, X' 是 N。在一个实施方案中, X' 是 C-CN。

[0303] 在在式 (II) 中的一个实施方案中, 提供了式 (IIa) 化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物:

[0304]



[0305] 其中:

[0306] X' 是 N 或 C-CN;

[0307] V 和 W 选自 N、CH 和 C-R¹³;

[0308] v 是 0、1 或 2;

[0309] R¹³ 选自: 卤素; 氰基; 羟基; =O; 氧化物(当 R¹³ 连接于 N 或 S 时); 任选地被一个或多个 R^{11a} 取代基取代的 C₁₋₆ 烷基; 任选地被一个或多个 R^{11a} 取代基取代的 C₁₋₆ 烷氧基; 任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基; 任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代的杂环基; (CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)OR^{5b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-杂环基; -O-(CH₂)_m-杂环基; 和 -(CH₂)_m-O-杂环基, 其中所述杂环基可以任选地被一个或多个 R^{12a} 取代基取代;

[0310] Ar 如本文所定义;

[0311] R^{11a} 选自卤素; 氰基; =O; 羟基; C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧基; 杂环基; -(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-杂环基; -O-(CH₂)_m-杂环基; 和 -(CH₂)_m-O-杂环基;

[0312] R^{12a} 选自羟基; C₁₋₆ 烷基; C₁₋₆ 烷氧基; -(CH₂)_m-NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-C(=O)NR^{7b}R^{8b}; -(CH₂)_m-杂环基; -O-(CH₂)_m-杂环基; 和 -(CH₂)_m-O-杂环基;

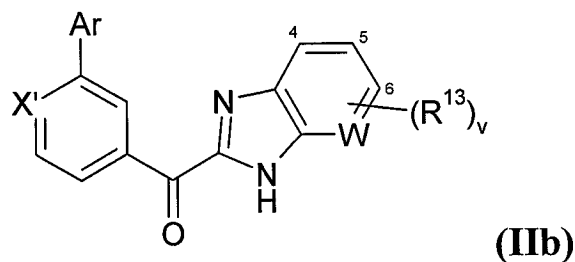
[0313] R^{5b} 是氢或 C₁₋₄ 烷基;

[0314] R^{7b} 和 R^{8b} 是相同的或不同的, 且独立地选自氢; 任选地被一个或多个选自羟基和 C₁₋₄ 烷氧基和氰基的取代基取代的 C₁₋₈ 烷基; 任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和氰基的取代基取代的 C₃₋₈ 环烷基; 和任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和氰基的取代基取代的杂环基; 或者 NR^{7b}R^{8b} 形成非芳族的 4 至 7 元环, 其任选地包含第二个选自 O、N 和 S 的杂原子, 且任选地被一个或多个选自羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 酰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基和 C₁₋₄ 烷基磺酰基的取代基所取代。

[0315] 在一个实施方案中, X' 是 N。在一个实施方案中, X' 是 C-CN。

[0316] 在式 (II) 中的另一个实施方案中, 提供了式 (IIb) 化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物:

[0317]



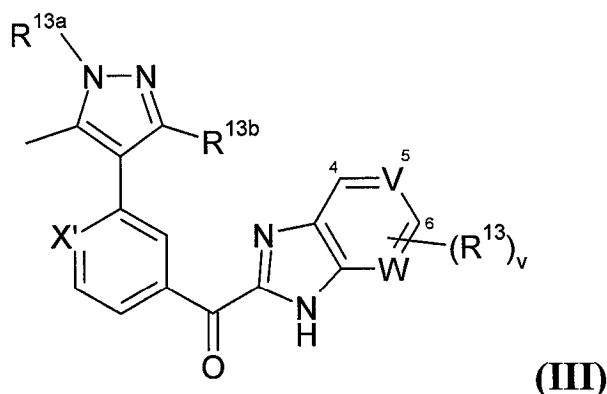
[0318] 其中 X' 是 N 或 C-CN; W 选自 N、CH 和 C-R¹³; v 是 0、1 或 2; 且 Ar 和 R¹³ 如本文所定义。

[0319] 在一个实施方案中, X' 是 N。在一个实施方案中, X' 是 C-CN。

[0320] 在式 (II)、(IIa) 和 (IIb) 中, Ar 基团可以例如选自未被取代的或被取代的(如本文所定义) 异喹啉、吡啶和氮杂吡啶(特别是 6-氮杂-吡啶-4 基) 基团。

[0321] 因此, 在式 (II) 中的另一个实施方案中, 提供了式 (III) 化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物:

[0322]



[0323] X' 是 N 或 C-CN; W 是 CH 或 N; V 是 CH、N 或 C- R^{13} ; R^{13a} 和 R^{13b} 各自选自 R^{13} ; 且 v 和 R^{13} 如本文所定义。

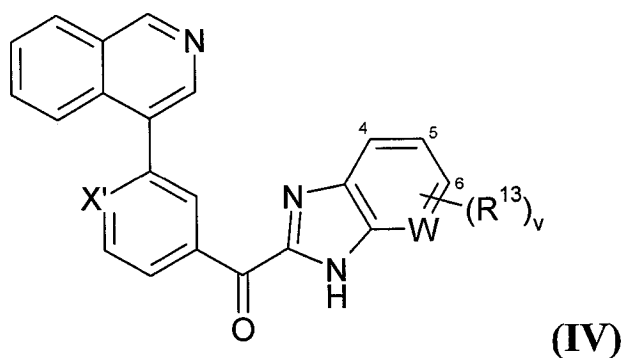
[0324] 在式 (III) 中的一个实施方案中, R^{13a} 选自氢和 C_{1-3} 烷基; 且 R^{13b} 选自氢和 C_{1-3} 烷基, 其中 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氟原子取代。

[0325] 在另一个实施方案中, R^{13a} 是氢或甲基 (更优选甲基) 且 R^{13b} 是甲基。

[0326] 在一个实施方案中, X' 是 N。在一个实施方案中, X' 是 C-CN。

[0327] 在式 (II) 中的另一个实施方案中, 提供了式 (IV) 化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物:

[0328]



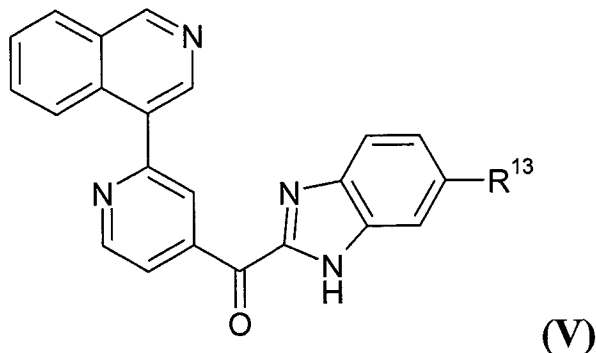
[0329] 其中 X' 、 W 、 R^{13} 和 v 如本文所定义。

[0330] 在一个实施方案中, X' 是 N。在一个实施方案中, X' 是 C-CN。

[0331] 在式 (II)、(IIa)、(IIb)、(III) 和 (IV) 中, 优选 R^{13} 取代基连接于苯并咪唑 (或氮杂-苯并咪唑或二氮杂-苯并咪唑) 环的 5- 或 6- 位。

[0332] 在式 (IV) 中, 化合物的一个特定亚组是式 (V) 化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物:

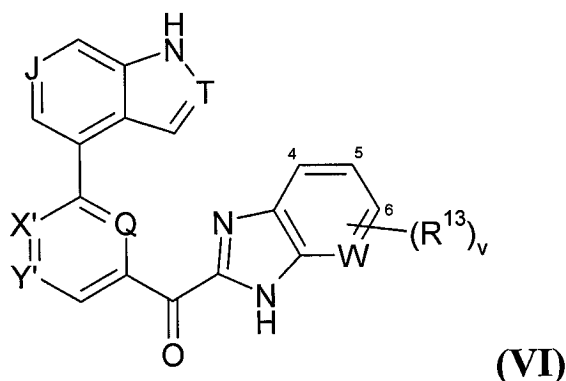
[0333]



[0334] 其中 R^{13} 如本文所定义。

[0335] 在式 (II) 中的另一个实施方案中, 提供了式 (VI) 化合物或其盐、溶剂化物、互变异构体或 N-氧化物:

[0336]



[0337] 其中 J 是 CH、 $C-R^{13}$ 或 N, T 是 CH 或 N, v 是 0、1 或 2, 且 R^{13} 如本文所定义。

[0338] 在式 (VI) 中的一个实施方案中, J 是 CH 或 N 且 T 是 CH。

[0339] 在式 (VI) 中的另一个实施方案中, J 是 N 且 T 是 CH。

[0340] 在式 (VI) 中的另一个实施方案中, J 是 CH 且 T 是 CH。

[0341] 在各个式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IV)、(V) 和 (VI) 中 (例如在各个式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IV) 和 (V) 中), R^{13} 取代基可以选自:

[0342] (a) $-O_m-(C_{1-4}-\text{亚烷基})_n-[So1]$, 其中 m 是 0 或 1, 且 n 是 0 或 1, 且亚烷基是直链的或支链的, 条件是当 m 和 n 都是 1 且 So1 通过氮原子连接于 C_{1-4} -亚烷基时, 在 C_{1-4} -亚烷基中必须有至少两个碳原子在 O 和 [So1] 之间的链上;

[0343] (b) $-(C=O)-[So1]$;

[0344] (c) $(SO_2)-[So1]$

[0345] (d) 单-或二羟基- C_{2-4} -烷氧基, 条件是当存在两个羟基时, 它们不连接于同一个碳原子; 且

[0346] 其中 [So1] 选自:

[0347] (i) $NR^{18}R^{19}$, 其中 R^{18} 选自氢和 C_{1-3} 烷基, 其中 C_{1-3} 烷基任选地被羟基、氨基或单-或二-甲基氨基取代; 且 R^{19} 选自 R^{18} 和单环的和二环的饱和的杂环, 所述杂环包含 4 至 8 个环成员且包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、羟基、氨基、单- C_{1-2} -烷基氨基和单- C_{1-2} -烷基氨基和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基; 和

[0348] (ii) 单环的和二环的饱和的杂环, 其包含 4 至 8 个环原子, 并包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中所述单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、羟基、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、氨基、氨基- C_{1-4} 烷酰基氧基、单- C_{1-2} -烷基氨基和单- C_{1-2} -烷基氨基和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基。

[0349] 在一个实施方案中, [So1] 选自:

[0350] (i) $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, 其中 R^{18} 选自氢和 C_{1-3} 烷基, 其中 C_{1-3} 烷基任选地被羟基、氨基或单-或二-甲基氨基取代; 且 R^{19} 选自 R^{18} 和单环的和二环的饱和的杂环, 所述杂环包含 4 至 8 个环成员并包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中所述单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、羟基、氨基、单- C_{1-2} -烷基氨基和单- C_{1-2} -烷基氨基和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基; 和

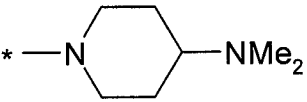
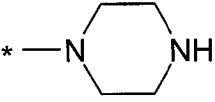
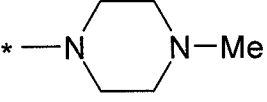
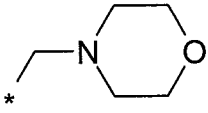
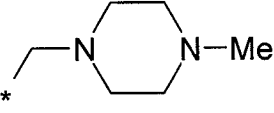
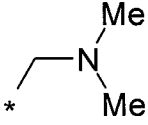
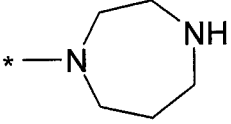
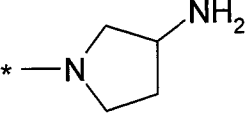
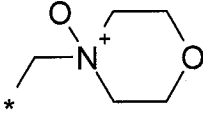
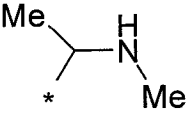
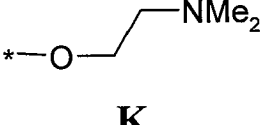
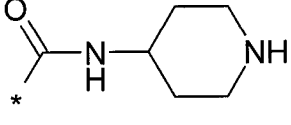
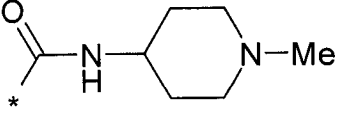
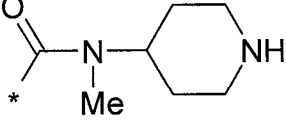
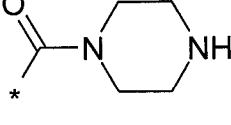
[0351] (ii) 单环的和二环的饱和的杂环, 其包含 4 至 8 个环成员并包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自 N 和 O 的杂原子环成员; 且其中所述单环的和二环的饱和的杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、羟基、氨基、单- C_{1-2} -烷基氨基和单- C_{1-2} -烷基氨基和任选被取代的 4 至 6 元饱和的杂环, 所述 4 至 6 元饱和的杂环包含一个氮环成员并任选地包含第二个选自氮和氧的环成员, 其中 4 至 6 元饱和的杂环的任选的取代基选自羟基和甲基。

[0352] 当只存在一个 R^{13} 取代基时, 其可以例如选自以上的 (a)、(b) 和 (c)。

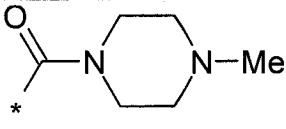
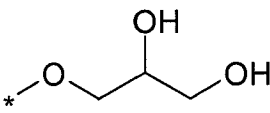
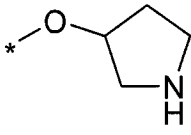
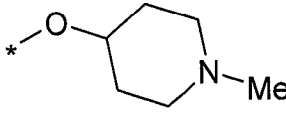
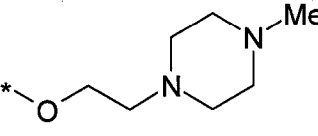
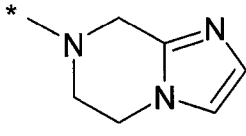
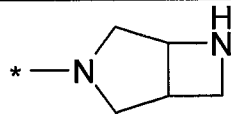
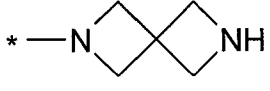
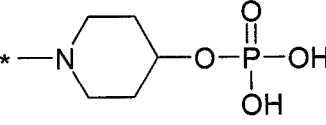
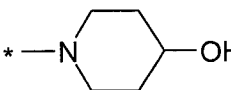
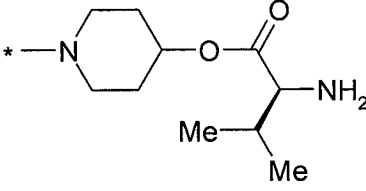
[0353] 当存在超过一个 (例如两个) R^{13} 取代基时, 一个可选自以上的 (a)、(b) 和 (c), 且其它的可选自例如羟基、甲基、甲氧基和氟。

[0354] 具体的 R^{13} 取代基包括下表中的 A 至 Z 基团。星号表示与苯并咪唑或氮杂-或二氮杂-苯并咪唑基团连接的连接点。

[0355]

 A	 B	 C
 D	 E	 F
 G	 H	 I
 J	 K	 L
 M	 N	 O

[0356]

 P	 Q	 R
 S	 T	 U
 V	 W	 X
 Y	 Z	

[0357] 在一个实施方案中, R^{13} 取代基的亚类由 A 至 Q 基团构成。

[0358] 一个优选地基团是 A 基团。

[0359] 在一个特定的实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物或其盐、互变异构体、溶剂化物或 N-氧化物; 其中:

[0360] Q 是 CH;

[0361] X 是 N、 N^+-O^- 或 CR^3 ;

[0362] Y 是 N 或 CR^{3a} ;

[0363] R^3 选自氢; 羟基; 卤素 (例如氟或氯); 氰基; OR^5 (例如 OMe); 和 $C(=O)NR^7R^8$ (例如 $C(=O)NH_2$ 或 $C(=O)N(Me)_2$);

[0364] R^{3a} 选自氢; 卤素 (例如氯) 和 5-元杂芳基环, 该环包含 1 或 2 个选自 N 和 S 的杂原子且任选地被 C_{1-6} 烷基取代 (例如未被取代的噻吩或被 C_{1-8} 烷基 (例如 $-CH_3$) 取代的吡唑基);

[0365] R^1 和 R^2 独立地选自氢; 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基 (例如杂环基诸如哌啶基, 其中所述杂环基 (例如哌啶基) 被 R^{15} 取代基诸如 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (例如其中 R^{7a} 和 R^{7b} 都是甲基) 所取代) 取代的 C_{1-8} 烷基 (例如甲基) 和任选地被一个或多个 R^{12} 取代基例如 C_{1-6} 烷基诸如甲基取代的杂芳基 (例如吡唑基);

[0366] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起连接形成 6 元芳族环, 其中所述芳族环包含 0、1 或 2 个氮杂原子环成员 (例如其中所述芳族环是苯、吡啶或嘧啶环), 其中所述芳族环任选地被一个或多个 (例如 1 或 2 个) R^{13} 取代基取代, 例如其中 R^{13} 选自:

[0367] - 卤素 (例如氟、氯) ;

[0368] - 羟基 ;

[0369] $-C_{1-6}$ 烷基 (例如甲基或乙基), 其任选地被一个或多个 R^{11} 取代基 (例如选自杂环基诸如 N- 甲基哌嗪基、吗啉基、N- 氧化物吗啉基 ; 和 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ 诸如 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 的 R^{11} 取代基) 取代 ;

[0370] $-C_{1-6}$ 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基或丙氧基), 其任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代, 例如选自羟基、 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ 、诸如 $N(Me)_2$ 的 R^{11} 取代基, (例如从而形成 OMe 、 $-OCH_2CH_2N(Me)_2$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$) ;

[0371] - 杂环基 (例如吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、二氮杂~~革~~基、氮杂二环己基、二氮杂螺庚基、二氮杂二环庚基), 其任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代, 例如其中 R^{12} 选自羟基 ; $=O$ 、 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、异丙基) ; $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ (例如 NH_2 、 $N(Me)_2$)、 $-(CH_2)_m-OC(=O)R^{5a}$ (例如 $-OC(=O)-CH(CH_2CH_3)NH_2$) ; $-(CH_2)_m-C(=O)OR^{5a}$ (例如 $-C(=O)O^tBu$) ; $-O-P(O)(OH)_2$ 和杂环基 (例如哌啶基) ;

[0372] $-(CH_2)_m-NR^7R^8$ (例如 $-NH-$ 吡咯烷基) ;

[0373] $-(CH_2)_m-C(=O)R^5$ (例如 $-C(=O)-$ 哌嗪基、 $-C(=O)-(N-$ 甲基 - 哌嗪基)) ;

[0374] $-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^8$ (例如 $-C(=O)NH-(N-$ 甲基 - 哌啶基)、 $-C(=O)NH-$ 哌啶基、 $-C(=O)NMe-$ 哌啶基 ;

[0375] $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$ (例如 $-SO_2N(CH_3)(CH_2CH_2NH_2)$ 、 $-SO_2-$ 哌嗪基) ; 和

[0376] $-O-(CH_2)_m-$ 杂环基 (例如 $O-$ 吡咯烷基、 $-O-(N-$ 甲基哌啶基) 和 $-O-CH_2CH_2-(N-$ 甲基哌嗪基))。

[0377] Ar 选自 :

[0378] $-6-$ 元芳基 (例如苯基), 其任选地被 1、2 或 3 个 R^{13} 取代基取代 ;

[0379] -5 或 $-6-$ 元杂芳基 (例如吡啶基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异~~噁~~唑基、噻啶基), 其任选地被 1、2 或 3 个 R^{13} 取代基取代 ;

[0380] - 二环芳基 (例如萘基), 其任选地被 1、2 或 3 个 R^{13} 取代基取代 ; 和

[0381] - 二环杂芳基 (例如吲哚基、氮杂吲哚基、异喹啉基、喹啉基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、2,3- 二氢苯并呋喃基、二氢 - 苯并二~~噁~~烯、萘啶、二氢吡咯并吡啶基), 其任选地被 1、2 或 3 个 R^{13} 取代基取代 ;

[0382] 例如其中 Ar 中的 R^{13} 取代基选自 :

[0383] - 卤素 (例如氟) ;

[0384] $-C_{1-6}$ 烷基 (例如甲基、异丙基), 其任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代 (例如选自羟基和 $-(CH_2)_m-NR^{7a}R^{8a}$ 的取代基 ; 例如从而形成 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 $CH_2NHCH_2CH_3$) ;

[0385] - 任选地被一个或多个 R^{11} 取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 (例如 OMe) ;

[0386] - 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的芳基 (例如未被取代的苯基) ;

[0387] - 任选地被一个或多个 R^{12} 取代基取代的杂环基 (例如哌嗪基、哌嗪基 - 叔丁氧羰基) ;

[0388] $-(CH_2)_m-NR^7R^8$ (例如 NH_2) ; 和

[0389] $-(CH_2)_m-SO_2NR^9R^{10}$ (例如 $-SO_2NHMe$) 。

[0390] 通常这样选择组成式 (I) 化合物的各种官能团和取代基, 以使式 (I) 化合物的分

子量不超过 1000。化合物的分子量更通常将小于 750,例如小于 700,或小于 650,或小于 600,或小于 550。更优选分子量小于 525,例如 500 或小于 500。

[0391] 本发明的具体化合物在下文实施例中阐述且包括:

[0392] [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基]-甲酮;

[0393] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[0394] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0395] (6'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0396] 1H-咪唑-2-基)-[3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基]-甲酮;

[0397] (1H-咪唑-2-基)-(2-苯基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0398] (1H-咪唑-2-基)-[3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-甲酮;

[0399] (1H-咪唑-2-基)-(3-噻吩-3-基-苯基)-甲酮;

[0400] [2-(4-羟基甲基-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[0401] (1H-咪唑-2-基)-[2-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0402] (3-氯-5-噻吩-3-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[0403] (3'-氨基-联苯-3-基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[0404] (3-氯-5-噻唑-4-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[0405] (3,5-二-噻吩-3-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[0406] (1H-咪唑-2-基)-[3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-噻吩-3-基-苯基]-甲酮;

[0407] [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[0408] [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0409] [2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0410] (5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-苯基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0411] [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0412] [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮;

[0413] [2-(4-羟基甲基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0414] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0415] [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0416] [2-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪

唑-2-基)-甲酮;

[0417] [4-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0418] (6-氯-2'-甲氧基-联苯-3-基)-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0419] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-氧基-吡啶-4-基]-[5-(4-氧基-吗啉-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[0420] (4-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(例如甲酸盐);

[0421] [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-[4-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮(例如盐酸盐);

[0422] (4-羟基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(例如甲磺酸盐);

[0423] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[4-(1-甲基氨基-乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(例如三氟乙酸盐);

[0424] (5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮(例如甲酸盐);

[0425] [5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0426] (6-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0427] 2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸哌啶-4-基酰胺(例如甲酸盐);

[0428] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(例如甲酸盐);

[0429] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(例如甲酸盐);

[0430] 5-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2'-甲氧基-联苯-2-甲腈(例如三氟乙酸盐);

[0431] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(例如盐酸盐);

[0432] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[0433] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-(5-哌嗪-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0434] [5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0435] (5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0436] (5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-[2,3']联吡

啶-4-基)-甲酮(例如盐酸盐);

[0437] (5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮(例如盐酸盐);

[0438] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(5'-乙基氨基甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮(例如甲酸盐);

[0439] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲酮;

[0440] [5-(2,3-二羟基-丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0441] 2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

[0442] 2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

[0443] 4-(5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-羰基)-2-(5-乙基氨基甲基-吡啶-3-基)-苄腈;

[0444] [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[0445] [5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0446] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0447] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲基-6'-哌嗪-1-基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮;

[0448] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(7-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0449] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0450] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮;

[0451] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0452] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0453] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮(例如甲磺酸盐);

[0454] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0455] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

- [0456] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-喹啉-3-基-吡啶-4-基)-甲酮；
- [0457] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-萘-1-基-吡啶-4-基)-甲酮；
- [0458] [2,4'-联吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；
- [0459] [2,3'-联吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；
- [0460] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲氧基-[2,3'-联吡啶-4-基])-甲酮；
- [0461] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(6'-氟-4'-甲基-[2,3'-联吡啶-4-基])-甲酮；
- [0462] 2-{4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-吡啶-2-基}-N-甲基-苯磺酰胺；
- [0463] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；
- [0464] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-异丙基-噻啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮；
- [0465] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,4-二甲基-噻啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮；
- [0466] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮；
- [0467] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮；
- [0468] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮；
- [0469] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-哌啶-1-基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮(三氟乙酸盐)；
- [0470] [2-(2,3-二氢-苯并呋喃-7-基)-吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(盐酸盐)；
- [0471] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮(甲酸盐)；
- [0472] (5'-氨基-[2,3'-联吡啶-4-基])- [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(甲酸盐)；
- [0473] [2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基)-吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮；
- [0474] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(例如三氟乙酸盐)；
- [0475] [2-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-9H-嘌呤-8-基]-(2-异喹啉-4-基-吡

啉-4-基)-甲酮;

[0476] (2-[1,4]-二氮杂环庚烷-1-基-9H-嘌呤-8-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啉-4-基)-甲酮;

[0477] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啉-4-基)-甲酮;

[0478] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啉-4-基]-甲酮;

[0479] 4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苄腈;

[0480] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0481] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-吡啶-3-基-苄腈;

[0482] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

[0483] 4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

[0484] 4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-[1,6]萘啶-8-基-苄腈;

[0485] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-[1,6]萘啶-8-基-苄腈;

[0486] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0487] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0488] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮(例如盐酸盐);

[0489] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮(例如盐酸盐);

[0490] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0491] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,5-二甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0492] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0493] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0494] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0495] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0496] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0497] (2-苯并咪唑-1-基-吡啶-4-基)-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[0498] [5-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮;

[0499] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0500] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0501] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0502] (5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0503] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮;

[0504] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苄腈;

[0505] 2-异喹啉-4-基-4-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-苄腈;

[0506] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0507] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈];

[0508] [2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮;

[0509] (5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶-2-基)-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0510] (5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶-2-基)-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0511] [5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0512] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0513] 2-(3-甲基-异喹啉-4-基)-4-[5-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈;

[0514] 5-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-甲氧基-联苯-2-甲酰胺;

[0515] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苄腈;

[0516] 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈;

[0517] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(哌嗪-1-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-甲酮;

[0518] 4-(5-[1,4']联哌啶-1'-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0519] 2-异喹啉-4-基-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈;

[0520] 4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-羰基)-2-[1,6]萘啶-8-基-苄腈;

[0521] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[0522] [6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮;

[0523] 4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0524] 2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈;

[0525] 2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-磺酸(2-氨基-乙基)-甲基-酰胺;

[0526] 2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈;

[0527] 6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氟-苯基]-甲酮;

[0528] 4-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0529] (5-[1,4']联哌啶-1'-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮;

[0530] 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯;

[0531] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮;

[0532] 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯;和

[0533] 4-[2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯;

[0534] 及其盐、溶剂化物、互变异构体和N-氧化物。

[0535] 本发明另一个组具体化合物包括:

[0536] 4-[5-(吡咯烷-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲

基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0537] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺;

[0538] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-N,N-二甲基-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺;

[0539] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯基)-甲酮;

[0540] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4-羟基-3-异喹啉-4-基-苯基)-甲酮;

[0541] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-苄腈;

[0542] 4-[5-(4-羟基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

[0543] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸-1-{2-[4-氰基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苯甲酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-哌啶-4-基酯;

[0544] 磷酸-单-(1-{2-[4-氰基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苯甲酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-哌啶-4-基)酯;

[0545] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

[0546] 4-[5-(吡咯烷-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

[0547] 4-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基}-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0548] 4-[5-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0549] 4-[5-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0550] 4-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.0]庚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0551] 4-[5-(2,6-二氮杂-螺[3.3]庚-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0552] 4-[5-(2,6-二氮杂-螺[3.3]庚-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈;

[0553] 4-[5-(3,3-二甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0554] 4-[5-(吡咯烷-3-基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0555] 4-[5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;和

[0556] 4-[5-(6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈;

[0557] 及其盐、溶剂化物、互变异构体和N-氧化物。

[0558] 本发明化合物的优势

[0559] 式(I)化合物具有多种优势。例如,式(I)化合物具有有益的ADMET和生理化学性质。

[0560] 盐、溶剂化物、互变异构体、异构体、N-氧化物、酯、前药和同位素

[0561] 提及的式(I)化合物及其亚组还包括例如如下文所讨论的其离子形式、盐、溶剂化物、异构体、互变异构体、N-氧化物、酯、前药、同位素和受保护形式;优选其盐或互变异构体或异构体或N-氧化物或溶剂化物;且更优选其盐或互变异构体或N-氧化物或溶剂化物。

[0562] 盐

[0563] 许多式(I)化合物可以以盐形式存在盐,例如酸加成盐,或在某些情况下以有机和无机碱的盐形式存在,如羧酸盐、磺酸盐和磷酸盐。所有这些盐都在本发明的范围内,且提及的式(I)化合物包括该化合物的盐形式。

[0564] 本发明的盐可以由包含碱性或酸性基团的母体化合物通过常规化学方法诸如药用盐:性质、选择和用途(Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use), P. Heinrich Stahl(编辑), Camille G. Wermuth(Editor), ISBN:3-90639-026-8, Hardcover, 第388页(2002年8月)中描述的方法合成。通常这些盐可以通过将游离酸或碱形式的这些化合物与适当的在水中或在有机溶剂中或在水和有机溶剂的混合液中的碱或酸进行反应而制备;通常,使用非水性介质诸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0565] 可与各种无机和有机的酸形成酸加成盐。酸加成盐的实例包括与选自以下的酸所形成的盐:乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、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、环己烷氨基磺酸、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、葡糖醛酸(例如D-葡糖醛酸)、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、羟乙磺酸、(+)-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-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、双羟萘酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、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、对甲苯磺酸、十一烯酸和戊酸,以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂。

[0566] 盐的一个特定组由与以下酸形成的盐构成: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、羟乙磺酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡糖醛酸和乳糖酸。

[0567] 盐的一个亚组由与以下酸形成的盐构成:盐酸、乙酸、甲磺酸、己二酸、L-天冬氨酸和DL-乳酸。

[0568] 盐的另一个特定组由以下组成:醋酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、DL-乳酸盐、己二酸盐、D-葡糖醛酸盐、D-葡糖酸盐和乙酸盐。

[0569] 如果化合物是阴离子,或者具有可能为阴离子的官能团(例如, $-COOH$ 可以是 $-COO^-$),则可与适合的阳离子形成盐。适合的无机阳离子实例包括但不限于碱金属离子诸如 Na^+ 和 K^+ ,碱土金属阳离子诸如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 和其他阳离子诸如 Al^{3+} 。适合的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即, NH_4^+)和被取代的铵离子(例如, NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些适合的被取代的铵离子的实例来自:乙胺、二乙胺、二环己基胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸,诸如赖氨酸和精氨酸。常用的季铵离子的实例是 $N(CH_3)_4^+$ 。

[0570] 当式(I)化合物包含胺官能团时,这些化合物例如可用技术人员熟知的方法通过与烷基化剂反应形成季铵盐。此类季铵化合物包括在式(I)范围内。

[0571] 本发明化合物可以以单-或二-盐存在,这取决于形成盐的酸的 pK_a 。

[0572] 本发明化合物的盐形式通常是可药用盐,可药用盐的实例在Berge等人,1977,“可药用盐(pharmaceutically Acceptable Salts),”J. Pharm. Sci., Vol. 66,第1-19页中有讨论。然而,也可将可非药用盐作为中间体的形式制备,然后将其转化为可药用盐。此类非-可药用盐形式可用于例如纯化或分离本发明化合物,它们也构成本发明的一部分。

[0573] 用于制备本文所述的式(I)化合物及其亚组和实例的液体(例如含水)组合物的优选的盐是在给定的液体载体(例如水)中的溶解度超过10mg/ml所述液体载体(例如水)的盐,更通常溶解度超过15mg/ml且优选超过20mg/ml。

[0574] 在本发明的一个实施方案中提供了包含含水溶液的药物组合物,所述含水溶液包含盐形式的、浓度超过10mg/ml、通常超过15mg/ml且优选超过20mg/ml的如本文所述的式(I)化合物及其亚组和实例。

[0575] N-氧化物

[0576] 包含胺官能团的式(I)化合物也可形成N-氧化物。本文提及的包含胺官能团的式(I)化合物还包括N-氧化物。

[0577] 当化合物包含几个氮官能团时,一个或超过一个的氮原子可被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是叔胺或含氮杂环氮原子的N-氧化物。

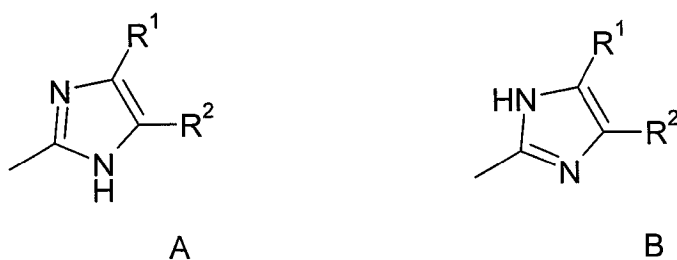
[0578] 可以用氧化剂诸如过氧化氢或过酸(如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物,参见例如高等有机化学(Advanced Organic Chemistry), Jerry March,第4版, Wiley Interscience,页。更特别是,通过L. W. Deady的方法制备N-氧化物(Syn. Comm. 1977, 7, 509-514),其中胺化合物与m-氯过氧苯甲酸(MCPBA)例如在惰性溶剂诸如二氯甲烷中反应。

[0579] 几何异构体和互变异构体

[0580] 式(I)化合物可以多种不同的几何异构体和互变异构体形式存在,并且提及的式(I)化合物包括所有此类形式。为避免混淆,当化合物可作为几种几何异构或互变异构形式中的一种存在且只具体描述或显示一种时,所有其它异构形式也都包括在式(I)内。

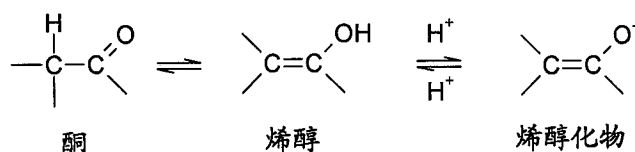
[0581] 例如,在式(I)化合物中,咪唑环可以以下文的两种互变异构形式A和B存在。为简单起见,虽然通式(I)给出了A形式,但该式用来包括这两种互变异构形式。

[0582]



[0583] 互变异构形式的其它的实例包括,例如,酮-、烯醇-和烯醇化物-形式,如下列互变异构对:酮/烯醇(下文显示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/异硝基。

[0584]



[0585] 旋光异构体

[0586] 当式(I)化合物包含一个或多个手性中心,且可存在两种或多种旋光异构体形式时,除非上下文另外要求,否则提及的式(I)化合物包括其所有旋光异构形式(例如对映体、差向异构体和非对映体),所述旋光异构形式为单一旋光异构体,或者两种或多种旋光异构体的混合物(如外消旋混合物)。

[0587] 旋光异构体可通过其旋光活性表征和鉴定(即作为+和-异构体,或者d和l异构体),或者用“R和S”命名法根据其绝对立体化学表征,所述命名法由Cahn, Ingold和Prelog开发,参见高等有机化学(Advanced Organic Chemistry), Jerry March, 第4版, John Wiley & Sons, 纽约, 1992, 第109-114页, 还参见Cahn, Ingold&Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415。

[0588] 可用多种方法包括手性色谱(在手性载体上色谱分离)分离旋光异构体,此类技术为本领域技术人员熟知。

[0589] 作为手性色谱的替代,旋光异构体可以通过与手性的酸诸如(+)-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的盐而分离,用选择结晶(preferential crystallisation)分离非对映异构体,然后将盐解离成游离碱的单一对映体。

[0590] 当式(I)化合物作为两种或多种旋光异构形式存在时,对映体对中的一种对映体优于另一种对映体,例如生物学活性方面的优势。因此,在某些情况下,可能只需要用对映体对中的一种或者多种非对映体中的一种作为治疗剂。因此,本发明提供包含具有一个或多个手性中心的式(I)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)化合物作为单一旋光异构体(例如对映体或非对映体)存在。在一个通用实施方案中,式(I)化合物总量的99%或更多(例如基本全部)可作为单一旋光异构体(例如对映体或非对映体)存在。

[0591] 同位素实施方案

[0592] 本发明包括所有可药用同位素标记的本发明化合物,即式(I)化合物,其中一个或多个原子被与自然中通常发现的原子具有相同原子序数但不同原子质量或质量数的原

子所替代。

[0593] 适于包含在本发明化合物中的同位素的实例包括氢的同位素, 诸如 ^2H 和 ^3H , 碳的同位素, 诸如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C , 氯的同位素, 诸如 ^{36}Cl , 氟的同位素, 诸如 ^{18}F , 碘的同位素, 诸如 ^{123}I 和 ^{125}I , 氮的同位素, 诸如 ^{13}N 和 ^{15}N , 氧的同位素, 诸如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O , 磷的同位素, 诸如 ^{32}P , 和硫的同位素, 诸如 ^{35}S 。

[0594] 某些同位素标记的式 (I) 化合物, 例如, 掺有放射性同位素的那些可用于药物和/或底物组织的分布研究。放射性同位素氚 (即 ^3H) 和碳-14 (即 ^{14}C) 由于其容易掺入和成熟的检测手段而尤其可用于该目的。

[0595] 用较重的同位素诸如氘 (即 ^2H) 替代可提供某些治疗优势, 其源于更好的代谢稳定性, 例如增加的体内半衰期或减少的所需剂量, 因此在一些情况下为优选。

[0596] 用正电子发射同位素诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 替代, 可以用在检测底物受体占用的正电子发射断层图 (PET) 研究中。

[0597] 同位素标记的式 (I) 化合物通常可以使用适合的同位素标记的试剂替代之前所使用的无标记的试剂, 通过本领域技术人员已知的常规技术制备或通过所附实施例和制备例中所述类似的那些方法制备。

[0598] 酯

[0599] 式 (I) 还包括酯, 诸如带有羧酸基团或羟基的式 (I) 化合物的羧酸酯和酰氧基酯。酯的实例是包含基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 的化合物, 其中 R 是酯取代基, 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。酯基团的具体实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ 。酰氧基 (反酯) 的实例由 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 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。酰氧基的具体实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (乙酰氧基)、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 。

[0600] 在本发明的一个实施方案中, 式 (I) 的范围包括带有羧酸基团或羟基的式 (I) 化合物的酯。在本发明另一个实施方案中, 式 (I) 的范围不包括带有羧酸基团或羟基的式 (I) 化合物的酯。

[0601] 溶剂化物

[0602] 式 (I) 还包括化合物的任何多晶型物和溶剂化物诸如水合物。

[0603] 本发明化合物可形成溶剂化物, 例如与水 (即, 水合物) 或普通的有机溶剂形成。用于本文的术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合。该物理结合涉及不同程度的离子和共价结合, 包括氢键合。在某些情况下, 溶剂化物能够分离, 例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。术语“溶剂化物”旨在包括溶液相和可分离的溶剂化物二者。适合的溶剂化物的非限制性实例包括本发明中的化合物与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等的组合。本发明化合物在溶解状态仍可发挥它们的生物学效应。

[0604] 溶剂化物为药物化学领域熟知。其对于制备物质 (例如关于其纯化) 的过程、所述物质的储存 (例如其稳定性) 和降低处理所述物质的难度而言很重要, 且其经常作为化学合成的分离或纯化阶段的一部分而形成。凭借标准的和长期使用技术, 本领域的技术人员可以确定在为制备给定化合物而使用的分离条件或纯化条件下形成的是水合物或是

其它的溶剂化物。此类技术的实例包括热重量分析 (TGA)、差示扫描量热法 (DSC)、X 射线晶体学 (例如单晶 X 射线晶体学或 X 射线粉末衍射) 和固态 NMR (SS-NMR, 也被称为魔角旋转 NMR 或 MAS-NMR)。此类技术与 NMR、IR、HPLC 和 MS 一样是化学工作者的标准分析工具的一部分。

[0605] 或者, 技术人员可以有意地使用包括特定溶剂化物所需量的溶剂的结晶条件而形成溶剂化物。据此上文所述的标准方法可以用于证实是否形成了溶剂化物。

[0606] 此外, 本发明化合物可具有一个或多个多晶型物或无定形晶形, 意在将它们包括在本发明的范围内。

[0607] 复合物

[0608] 式 (I) 在其范围内还包括化合物的复合物 (例如包合配合物或与化合物诸如环糊精的包合物或与金属的络合物)。包合配合物、包合物和金属络合物可以通过技术人员熟知的方法形成。

[0609] 前药

[0610] 式 (I) 还包括式 (I) 化合物的任何前药。“前药”意指例如在体内转化为具有生物学活性的式 (I) 化合物的任何化合物。

[0611] 例如, 一些前药为活性化合物的酯 (例如, 生理学可接受的易代谢的酯)。在代谢期间, 酯基团 ($-C(=O)OR$) 裂解产生活性药物。在适当时, 此类酯可通过例如母体化合物的任何羧酸基团 ($-C(=O)OH$) 的酯化反应形成, 在适宜的情况下, 对母体化合物中的任何其它活性基团事先进行保护, 如果需要, 之后再行去保护。

[0612] 此类易代谢酯的实例包括式 $-C(=O)OR$ 的那些, 其中 R 是:

[0613] C_{1-7} 烷基 (例如, $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、 $-iBu$ 、 $-tBu$);

[0614] C_{1-7} 氨基烷基 (例如, 氨基乙基; 2-(N, N-二乙基氨基) 乙基; 2-(4-吗啉代) 乙基); 和

[0615] 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-羰基氧基乙基; 1-(苯甲酰基氧基) 乙基; 异丙氧基-羰基氧基甲基; 1-异丙氧基-羰基氧基乙基; 环己基-羰基氧基甲基; 1-环己基-羰基氧基乙基; 环己基氧基-羰基氧基甲基; 1-环己基氧基-羰基氧基乙基; (4-四氢吡喃基氧基) 羰基氧基甲基; 1-(4-四氢吡喃基氧基) 羰基氧基乙基; (4-四氢吡喃基) 羰基氧基甲基; 和 1-(4-四氢吡喃基) 羰基氧基乙基)。

[0616] 此外, 一些前药被酶催化活化得到活性化合物或者经进一步的化学反应得到活性化合物的化合物 (例如, 如在抗原定向的酶前药治疗 (ADEPT), 基因定向的酶前药治疗 (GDEPT) 和配体定向的酶前药治疗 (LIDEPT) 等中)。例如, 前药可以是糖衍生物或其它的糖苷缀合物或可以是氨基酸酯衍生物。

[0617] 式 (I) 及其亚组还包括化合物的任何多晶型物、溶剂化物 (例如水合物) 和化合物的复合物 (例如包合配合物或与化合物诸如环糊精的包合物或与金属的络合物)。

[0618] 生物活性

[0619] 式 (I) 化合物及其亚组为细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂。例如, 本发明化合物是细胞周期蛋白依赖性激酶、特别是选自 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6 和 CDK9 的、且更特别是选自 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5 和 CDK9 的细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制

剂。

[0620] 优选的化合物是抑制 CDK4 和 / 或 CDK6 激酶的化合物。

[0621] 化合物的一个特定的组由作为选择性 CDK4 和 / 或 CDK6 的抑制剂、特别是与 CDK1 和 CDK2 激酶相比对这些激酶具有选择性的化合物组成。

[0622] 由于在调节或抑制 CDK 中的活性,所述化合物在调节细胞周期、细胞凋亡、转录、分化和 CNS 功能中起作用。因此,CDK 抑制剂可以用于治疗其中有增殖、细胞凋亡或分化紊乱的疾病诸如癌症。这些包括带有在 ras、Raf、生长因子受体中的突变或生长因子受体的过表达的肿瘤。另外,有 CDK 抑制物的高度甲基化启动子区的肿瘤以及细胞周期蛋白依赖性激酶的细胞周期蛋白伙伴过表达的肿瘤也可显示敏感性。具体地, RB+ve 肿瘤可对 CDK 抑制剂特别敏感。RB-ve 肿瘤也可对 CDK 抑制剂敏感。

[0623] 可被治疗(或抑制)的癌症实例包括但不限于:癌症,例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌(例如,结直肠癌例如结肠腺癌和结肠腺瘤)、肾癌、表皮癌、肝癌、肺癌例如腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌例如外分泌源性胰腺癌、胃癌、宫颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、鼻咽癌、头颈癌、前列腺癌、胃肠系统癌症例如胃肠道肿瘤、或皮肤癌例如鳞状细胞癌;淋巴系的造血细胞肿瘤,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、毛细胞淋巴瘤或伯基特氏淋巴瘤;髓系造血细胞肿瘤,例如急性和慢性髓性白血病、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;源于间充质的肿瘤,例如纤维肉瘤、尤因氏肉瘤或横纹肌肉瘤;中枢或周围神经系统肿瘤,例如星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤;黑素瘤;精原细胞瘤;畸胎瘤;骨肉瘤;着色性干皮病;角化棘皮瘤;甲状腺滤泡癌或卡波西肉瘤。

[0624] 可使用本发明化合物治疗的一个亚类的癌症包括肉瘤、白血病、神经胶质瘤、家族性黑素瘤和黑素瘤。因此,在本发明的用于治疗包括异常细胞生长的疾病或病症的药物组合物、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。

[0625] 另一个亚类的癌症包括人乳腺癌(例如原发性乳腺癌、淋巴结阴性乳腺癌、乳腺浸润性导管腺癌、非子宫内膜样(non-endometrioid)乳腺癌;和套细胞淋巴瘤。此外,其它的癌症是结肠直肠癌和子宫内膜癌。

[0626] 另一个亚类的癌症包括淋巴系的造血系统肿瘤,例如白血病、慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤和 B-细胞淋巴瘤(如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)。

[0627] 在该亚类中,一个特定的癌症是慢性淋巴细胞白血病。另一个特定的癌症是套细胞淋巴瘤。另一个特定的癌症是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

[0628] 另一个亚类的癌症包括乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、食道癌、鳞状细胞癌和非小细胞肺癌。

[0629] 所述癌症可以是对任何一种或多种选自 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5 和 CDK6 的细胞周期蛋白依赖性激酶、特别是一种或多种选自 CDK4 和 CDK6 的 CDK 激酶的抑制敏感的癌症。

[0630] 另一个亚类的癌症、即具有 CDK4 抑制活性的化合物可对其有特别的治疗益处的癌症,包括视网膜母细胞瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肉瘤、神经胶质瘤、胰腺癌、头部癌症、颈部癌症和乳腺癌和套细胞淋巴瘤。

[0631] 另一个亚类的具有 CDK4 抑制活性的化合物可对其有特别的治疗益处的癌症包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤、T 细胞急性淋巴细胞白血病和套细胞淋巴瘤。

[0632] 可以利用下文实施例中给出的细胞生长试验或标题为“诊断方法”的部分中给出的方法来确定一种特定的癌症是否是对细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制敏感的癌症。

[0633] 还已知 CDK 在细胞凋亡、增殖、分化和转录中发挥作用，因此 CDK 抑制剂还可用于治疗癌症以外的下列疾病：病毒感染，例如疱疹病毒、痘病毒、EB 病毒、辛德毕斯病毒、腺病毒、HIV、HPV、HCV 和 HCMV；HIV- 感染个体中 AIDS 产生的预防；慢性炎症性疾病，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、银屑病、炎症肠病、和自身免疫性糖尿病；心血管病例如心肌肥厚、再狭窄、动脉粥样硬化；神经变性疾病，例如阿尔茨海默病、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、脊髓性肌萎缩症和小脑变性；肾小球肾炎；骨髓增生异常综合征、与心肌梗死相关的缺血性损伤、中风和再灌注损伤、心律失常、动脉粥样硬化、毒素诱导或酒精相关的肝脏疾病、血液病，例如慢性贫血和再生障碍性贫血；肌肉骨骼系统的变性疾病，例如，骨质疏松和关节炎、阿司匹林敏感的鼻窦炎、囊性纤维化、多发性硬化症、肾病、眼科疾病包括年龄相关黄斑变性、葡萄膜炎和癌痛。

[0634] 因此，在本发明的用于治疗包括异常细胞生长的疾病或病症的药物组合物、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。

[0635] 另一个亚类的癌症包括人乳腺癌（例如原发性乳腺癌、淋巴结阴性乳腺癌、乳腺浸润性导管腺癌、非子宫内膜样（non-endometrioid）乳腺癌；和套细胞淋巴瘤。此外，其它的癌症是结肠直肠癌和子宫内膜癌。

[0636] 另一个亚类的癌症包括淋巴系的造血系统肿瘤，例如白血病、慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤和 B- 细胞淋巴瘤（如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）。

[0637] 一种特定的癌症是慢性淋巴细胞白血病。

[0638] 另一种特定的癌症是套细胞淋巴瘤。

[0639] 另一种特定的癌症是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

[0640] 另一个亚类的癌症包括多发性骨髓瘤。

[0641] 另一个亚类的癌症包括乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、食道癌、鳞状细胞癌和非小细胞肺癌。

[0642] 另一个亚类的癌症包括乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、肺癌和黑素瘤。

[0643] 另一个亚类的癌症、即具有 CDK4 抑制活性的化合物可对其有特别的治疗益处的癌症，包括视网膜母细胞瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肉瘤、神经胶质瘤、胰腺癌、头部癌症、颈部癌症和乳腺癌和套细胞淋巴瘤。

[0644] 另一个亚类的具有 CDK4 抑制活性的化合物可对其有特别的治疗益处的癌症包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤、T 细胞急性淋巴细胞白血病和套细胞淋巴瘤。

[0645] 可使用本发明化合物治疗的另一个亚类的癌症包括肉瘤、白血病、神经胶质瘤、家族性黑素瘤和黑素瘤。

[0646] 可使用本发明化合物治疗的另一个亚类的癌症包括：

[0647] 套细胞淋巴瘤（细胞周期蛋白 D1 易位）

- [0648] 鳞状上皮细胞食管癌（细胞周期蛋白 D1 扩增）
- [0649] 脂肪肉瘤（CDK4 扩增）
- [0650] 乳腺癌（细胞周期蛋白 D1 扩增）
- [0651] 黑素瘤（p16 失活，在 CDK4 中激活突变）
- [0652] 神经胶质瘤（CDK6 扩增，p16 失活）
- [0653] 间皮瘤（p16 失活）
- [0654] T- 细胞淋巴母细胞淋巴瘤 / 白血病（CDK6 扩增），和
- [0655] 多发性骨髓瘤（细胞周期蛋白 D 易位）。
- [0656] 可使用本发明化合物治疗的另一个亚类的癌症包括：
- [0657] 胰腺癌
- [0658] 前列腺癌
- [0659] NSCLC
- [0660] 横纹肌肉瘤
- [0661] 肉瘤诸如骨肉瘤
- [0662] 畸胎瘤
- [0663] 胃癌和
- [0664] 肾癌。
- [0665] 本发明化合物的另一个优选的用途包括治疗选自以下的癌症：胰腺癌、NSCLC、套细胞淋巴瘤、鳞状上皮细胞食管癌、脂肪肉瘤、乳腺癌和多发性骨髓瘤。
- [0666] 本发明化合物的另一个优选的用途包括治疗确定具有细胞周期蛋白 D（例如 D1）易位、细胞周期蛋白 D（例如 D1）扩增、CDK4 扩增、p16 失活或在 CDK4 中激活突变的癌症。
- [0667] 可用本发明的化合物治疗的一个亚类的非癌症状况包括：病毒感染、II 型或非胰岛素依赖型糖尿病、自身免疫性疾病、头部损伤、中风、癫痫、神经变性疾病如阿尔茨海默病、运动神经元疾病、进行性核上麻痹、皮质基底节变性和皮克氏病，例如自身免疫性疾病和神经变性疾病。
- [0668] 另一个亚类的可用本发明化合物的疾病状态和状况包括病毒感染、自身免疫性疾病和神经变性疾病。
- [0669] 患有神经纤维瘤病 1 型（NF1）的患者有发展为多发性神经纤维瘤（NFs）的倾向，并有从 NFs 转化为恶性周围神经鞘肿瘤（MPNST）的风险。在 NF1 患者 NFs 恶性转化期间出现 CDKN2A/p16 失活，并增加了 p16 免疫组织化学可为区分 NF 与 MPNST 提供辅助信息的可能性。
- [0670] 因此本发明化合物可用于治疗神经纤维瘤病 1 型（NF1）肿瘤。
- [0671] 细胞周期调控因子在前成脂肪细胞增殖和脂肪细胞分化中起关键作用。细胞周期蛋白依赖性激酶 4（CDK4）与 D- 型细胞周期蛋白介导细胞响应与外界刺激进入细胞周期。CDK4 在体重、脂肪生成和 β 细胞增殖中起作用。CDK4 裸鼠发展为 2 型糖尿病（T2D）。此外，CDK4 变体与肥胖相关的肿瘤 / 癌症有关。已发现 CDK4IVS4-nt40GG 基因型是 T2D- 相关的肥胖的风险变体，而且 AA 基因型与 T2D 中 BMI < 30 有关。因此，CDK4IVS4-nt40A 等位基因是保护性的，而 G 等位基因使 T2D 患者中有肥胖风险。
- [0672] 因此，本发明化合物可用于治疗人肥胖、T2D- 相关的肥胖和肥胖 - 相关的肿瘤 / 癌

症。

[0673] 可以用下文实施例中给出的试验来测定本发明化合物作为细胞周期蛋白依赖性激酶（例如 CDK4 或 CDK6）的抑制剂的活性，并且给定化合物所表现出的活性水平可以用 IC_{50} 值来定义。优选的本发明化合物为 IC_{50} 值小于 $1\ \mu\text{M}$ 的化合物，更优选为 IC_{50} 值小于 $0.1\ \mu\text{M}$ 微摩尔的化合物。

[0674] 本发明化合物的优势

[0675] 如本文所定义的式 (I) 化合物及其亚组相比与现有技术的化合物具有优势。具体而言，优选的本发明化合物与 CDK2 相比对 CDK4 或 CDK6 具有选择性。优选的化合物对 CDK4 选择性比 CDK2 强 10-30 倍。

[0676] 相当多的证据表明在不受控的细胞生长的疾病中存在 D- 细胞周期蛋白 -CDK4/6-INK4-Rb 通路的控制失调。尽管在一些人肿瘤中发生 Rb 损失，但大多数的癌症保留了野生型 Rb。包括细胞周期蛋白 D1 的过表达、CDK4 的突变、pRb 的突变或缺失或者 p16-INK4 的缺失在内的该通路上调与全部人肿瘤中超过 90% 的肿瘤有关。

[0677] 此外，CDK4/6 激酶上游激活事件例如 Ras 突变或 Raf 突变或过度活跃或过度表达的受体诸如乳腺癌中的 Her-2/Neu，也有可导致癌症细胞生长的作用。

[0678] 癌遗传学的分析已突显了导致失控的细胞增殖和肿瘤形成的 D- 细胞周期蛋白 -CDK4/6-INK4-Rb 通路中众多具体的失常之处。它们包括：p16 肿瘤抑制蛋白突变，例如在黑素瘤中；p16 肿瘤抑制蛋白缺失，例如在大量肺癌中；p16 甲基化，例如导致肺癌、ras 突变细胞系肺癌、胰腺癌和结直肠癌的 p16 肿瘤抑制蛋白的后天修饰；细胞周期蛋白 D 过度表达，例如乳腺癌、肺癌和多发性骨髓瘤。选择性 CDK4 抑制剂的优势是靶向这些由 D- 细胞周期蛋白 -CDK4/6-INK4-Rb 通路中的失常引起的特定的癌症。

[0679] 本发明化合物的其他的优势包括 P450 亲和性降低和毒性降低（特别是由于其对健康细胞的作用减少）。

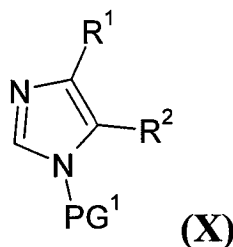
[0680] 制备式 (I) 化合物的方法

[0681] 式 (I) 化合物可通过本文所述的方法或类似的方法制备。

[0682] 在该节中，除非有相反说明，否则基团 Ar、X、Y、 R^1 和 R^2 如对式 (I) 及其亚组和实施方案所定义。

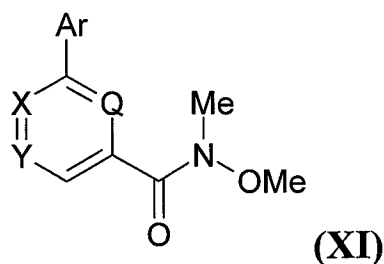
[0683] 在一个实施方案中，式 (I) 化合物可通过将其中 pG^1 是保护基团的式 (X) 化合物：

[0684]



[0685] 与烷基锂化合物诸如丁基锂反应，随后与式 (XI) 化合物反应而制备。

[0686]

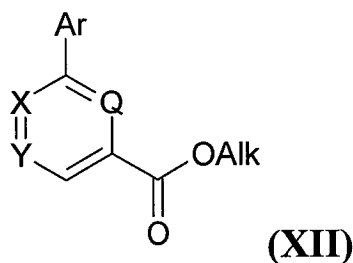


[0687] 式 (X) 化合物与烷基锂反应形成金属化的中间体 (未显示) 的反应, 通常可在极性非质子溶剂诸如四氢呋喃 (THF) 中、在低温度 (例如在 -78°C) 进行。随后式 (XI) 化合物的加入可在 -78°C 进行, 然后使该反应混合液温至室温。

[0688] 在该实施方案中, 保护基团 pG^1 可以是, 例如, 二烷基氨基甲基保护基团诸如二烷基氨基甲基。

[0689] 在另一个实施方案中, 式 (I) 化合物可通过将式 (X) 化合物与式 (XII) 化合物在二烷基氨基锂、诸如二异丙基氨基锂 (LDA) 的存在下反应而制备:

[0690]

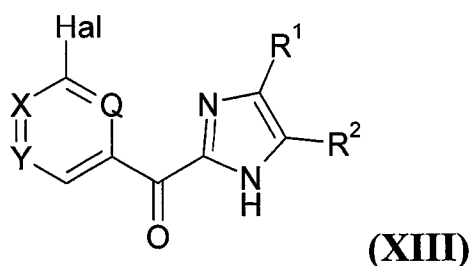


[0691] 其中 Alk 是甲基或乙基。该反应通常可在极性非质子溶剂诸如四氢呋喃 (THF) 中、在低温度 (例如在 -78°C) 进行。

[0692] 在该实施方案中, 保护基团 pG^1 可以是, 例如, 二烷基氨基甲基保护基团诸如二烷基氨基甲基、叔丁氧基羰基 (Boc)、 $\text{CH}(\text{OEt})_2$ 基团或三烷基硅烷基烷氧基甲基诸如三甲基硅烷基乙氧基甲基 (SEM)。

[0693] 在另一个实施方案中, 式 (I) 化合物可通过在钯催化剂和碱的存在下将式 (XIII) 化合物与芳基或杂芳基硼酸酯或硼酸在铃木反应条件下进行反应而制备,

[0694]



[0695] 其中 Hal 是氯、溴或碘。许多适合用于制备本发明化合物的芳基杂芳基或硼酸酯或硼酸可商购获得。当烃基硼酸酯不能商购获得时, 可通过本领域已知的方法例如在 N. Miyaura 和 A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457 中所述的方法制备。因此, 所述烃基硼酸酯可通过相应的溴-化合物与烷基锂诸如丁基锂反应, 然后与硼酸酯反应而制备。如需要, 可将得到的烃基硼酸酯衍生物水解以得到相应的烃基硼酸。

[0696] 式 (XIII) 化合物和芳基 / 杂芳基硼酸酯或芳基 / 杂芳基硼酸之间的反应可在碱

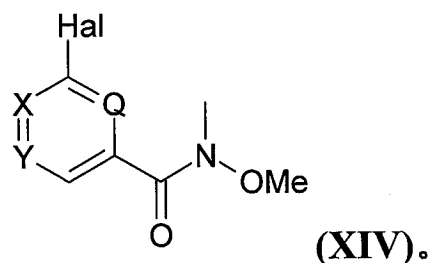
诸如磷酸钾和钯催化剂的存在下进行。钯催化剂的实例包括 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{P}(\text{叔丁基})_3)_2$ 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。

[0697] 该反应通常可在溶剂或溶剂的混合液中进行,例如极性和非极性溶剂的混合液诸如水、乙醇和甲苯的混合液。该反应可在升高的温度下进行,且可有效地在密封管中操作,例如在微波反应器中进行。

[0698] 作为使用芳基硼酸酯或芳基硼酸和铃木反应条件的替代,可将式 (XIII) 化合物与式 $\text{Ar-Sn}(\text{丁基})_3$ 的有机锡化合物在钯催化剂诸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的存在下、在极性非质子溶剂诸如二噁烷中进行反应。与铃木反应一样,与有机锡化合物的反应可在密封管中在升高的温度下进行,例如在微波反应器中进行。

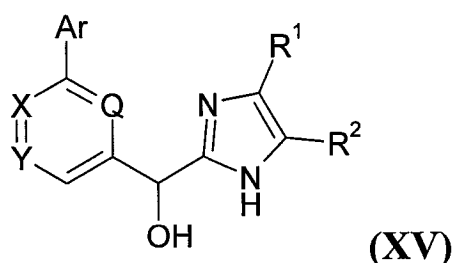
[0699] 在类似于上文为式 (X) 化合物与式 (XI) 化合物的反应所述的那些条件下可通过将上文所述的式 (X) 化合物金属化,随后与式 (XIV) 化合物反应而制备中间体式 (XIII) 化合物:

[0700]



[0701] 在另一个实施方案中,式 (I) 化合物可在溶剂诸如二氯甲烷中通过使用氧化剂诸如二氧化锰氧化式 (XV) 化合物或其受保护的衍生物而制备,

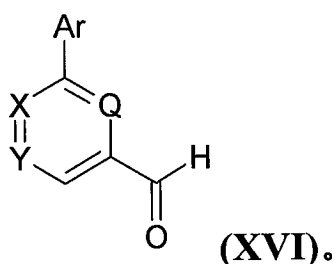
[0702]



[0703] 然后当需要时除去任何保护基团或基团。

[0704] 式 (XV) 化合物可使用有机金属试剂诸如烷基锂(例如丁基锂)通过金属化以上的式 (X) 化合物、随后将金属化的中间体(未显示)与式 (XVI) 化合物反应而制备:

[0705]



[0706] 该反应通常可在极性非质子溶剂诸如四氢呋喃(THF)中、在低温(例如在 -78°C)进行。

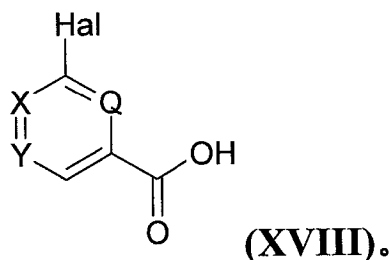
[0707] 在该实施方案中,保护基团 pG^1 有利地为 SEM 基团。

[0708] 式 (XVI) 化合物可例如使用二异丁基氢化铝 (DIBAL) 作为还原剂通过还原式 (XI) 化合物而制备。

[0709] 式 (XI) 化合物可在如上文所述的铃木反应条件下通过将式 (XIV) 化合物与芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯反应而制备。

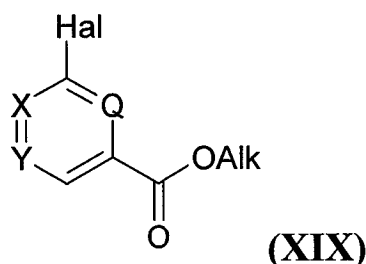
[0710] 式 (XIV) 化合物可通过将相应的式 (XVIII) 的羧酸与 N,O-二甲基羟胺在 2-氯-4,6-二甲氧基 [1,3,5] 三嗪或 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 和 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺 (EDC) 的组合和碱诸如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下进行反应而制备:

[0711]



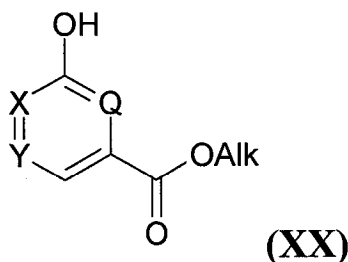
[0712] 以上的式 (XII) 化合物可通过将式 (XIX) 化合物与芳基或杂芳基硼酸或硼酸酯在如上文所述的铃木反应条件下反应而制备:

[0713]



[0714] 式 (XIX) 化合物可以通过卤化式 (XX) 化合物而制备:

[0715]



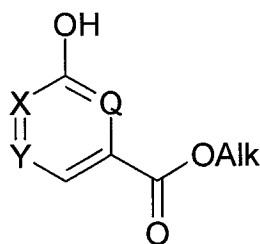
[0716] 例如,为制备其中 Hal 是氯的化合物,可将式 (XX) 化合物与氯化试剂诸如磷酰氯例如在二甲基甲酰胺中反应。

[0717] 或者,羟基-化合物 (XX) 向卤化的化合物 (XIX) 的转化可使用 W02005/058830 中描述的条件或与其类似的方法完成。

[0718] 式 (XX) 化合物可通过在 Yonezawa 等人, Heterocycles, (2004), 63(12), 2735-2746 中描述的方法或与其类似的方法制备。

[0719] 在其中 X 是 C-CN、Y 是 CH 且 Q 是 N 的式 (XIX) 化合物的作为备选的合成中,可以用过氧化氢处理式 (XXI) 化合物:

[0720]



[0721] 以形成吡啶 N-氧化物, 然后与氯化剂诸如磷酰氯在 W02009/151098 中描述的条件或与其类似的条件下反应。

[0722] 一旦形成, 可使用标准的官能团互换将许多式 (I) 化合物转化为其他的式 (I) 化合物。一种式 (I) 化合物与另一种式 (I) 化合物互换的实例可在以下实施例中找到。官能团互换的另外的实例和试剂和进行此类转化的条件可在例如, 高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry), Jerry March, 第四版, 119, Wiley Interscience, 纽约, Fiesers 用于有机合成的试剂 (Fiesers' Reagents for Organic Synthesis), 第 1-17 卷, John Wiley, Mary Fieser 编著 (ISBN:0-471-58283-2) 和有机合成 (Organic Syntheses), 第 1-8 卷, John Wiley, Jeremiah P. Freeman 编著 (ISBN:0-471-31192-8) 中找到。

[0723] 在许多上文所述的许多反应中, 可能需要保护一个或多个基团以防止在分子上不希望的位置发生反应。保护基团的实例和保护与脱保护官能团的方法可以在有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis) (T. Green 和 P. Wuts; 第 3 版; John Wiley and Sons, 1999) 中找到。可将羟基保护为例如, 醚 (-OR) 或酯 (-OC(=O)R), 例如, 成为: 叔丁基醚; 苄基、二苯甲基或三苯甲基醚; 三甲基硅烷基或叔丁基二甲基硅烷基醚; 或乙酰基酯 (-OC(=O)CH₃, -OAc)。可将醛基或酮基分别保护为例如, 醛 (R-CH(OR)₂) 或缩酮 (R₂C(OR)₂), 通过例如与伯醇反应, 其中的羰基 (>C=O) 被转化为二醚。通过在酸的存在下用大量过量的水水解, 可容易地将醛或酮基再生。可将胺保护为例如, 胺 (-NRCO-R) 或氨基甲酸酯形式 (-NRCO-OR), 例如成为: 甲酰胺 (-NHCO-CH₃)、苄氧基酰胺 (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz)、叔丁氧基酰胺 (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc)、2-联苯基-2-丙氧基酰胺 (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc)、9-苄基甲氧基酰胺 (-NH-Fmoc)、6-硝基苄基氧基酰胺 (-NH-Nvoc)、2-三甲基硅烷基乙氧基酰胺 (-NH-Teoc)、2,2,2-三氯乙氧基酰胺 (-NH-Troc)、烯丙氧基酰胺 (-NH-Alloc)、2-(苯磺酰基)乙氧基酰胺 (-NH-Psec)。胺类的其它的保护基团诸如环胺类和杂环的 N-H 基团, 包括甲苯磺酰基 (甲苯磺酰基) 和甲磺酰基 (甲磺酰基) 和苄基诸如对甲氧基苄基 (PMB)。可将羧酸基保护为酯, 例如成为: C₁₋₇ 烷基酯 (例如, 甲基酯、叔丁基酯); C₁₋₇ 卤代烷基酯 (例如 C₁₋₇ 三卤代烷基酯); 三 C₁₋₇ 烷基硅烷基 -C₁₋₇ 烷基酯; 或 C₅₋₂₀ 芳基 -C₁₋₇ 烷基酯 (例如, 苄基酯、硝基苄基酯); 或成为酰胺, 例如成为甲酰胺。可将硫羰保护为例如, 硫醚 (-SR), 例如成为: 苄基硫醚、乙酰氨基甲基硫醚 (-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

[0724] 纯化方法

[0725] 化合物可通过本领域技术人员熟知的许多方法进行分离和纯化, 这些方法的实例包括色谱技术例如柱色谱法 (例如快速色谱法) 和 HPLC。制备型 LC-MS 是一种用于纯化有机小分子例如本文所述化合物的标准且有效的方法。可以改变液相色谱 (LC) 和质谱 (MS) 的方法, 以使粗品更好地分离和提高 MS 对样品的检测。制备型梯度 LC 方法的优化包括改变柱子、挥发性洗脱剂和改性剂以及梯度。最优化制备型 LC-MS 的方法、然后将其用于纯

化化合物的方法在本领域中是公知的。这类方法描述于 Rosentreter U, Huber U. ;在制备型 LC/MS 中最佳的级分收集 (Optimal fraction collecting in preparative LC/MS) ;J Comb Chem. ;2004 ;6(2),159-64 和 Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C. ,为制备型纯化和分析型分析化合物库开发自定义高通量制备型液相色谱 / 质谱平台 (Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries) ;J Comb Chem. ;2003 ;5(3) ;322-9 中。

[0726] 一个经由制备型 LC-MS 来纯化化合物的这类系统描述于下列实验部分,但本领域技术人员可以理解,可以使用与所述的系统和方法不同的其它系统和方法。具体而言,可利用基于正相制备型 LC 的方法代替此处所述的反相方法。大部分制备型 LC-MS 系统利用反相 LC 和挥发性的酸性改性剂,因为该方法对于小分子的纯化非常有效且洗脱剂与阳离子电喷雾质谱分析法相容。也可采用其它色谱方案,例如上述分析方法中概述的正相 LC、交替缓冲流动相、碱性改性剂等来纯化这些化合物。

[0727] 药物制剂

[0728] 虽然活性化合物可以单独施用,但是优选其以药物组合物(例如制剂)的形式被给予,所述组合物包含至少一种本发明的活性化合物与一种或多种可药用的载体、辅剂、赋形剂、稀释剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂或本领域技术人员熟知的其它物质,并任选地包含其它治疗或预防性物质。

[0729] 因此,本发明还提供了如上所定义的药物组合物和制备药物组合物的方法,其包括将至少一种如上所定义的活性化合物与本文所述的一种或多种可药用的载体、赋形剂、缓冲剂、辅剂、稳定剂或其它物质相混合。

[0730] 本文所用的术语“可药用的”涉及在合理医学判断范围内适合用于与个体(例如人)的组织接触而不产生过度的毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症、具有合理的益处 / 风险比的化合物、物质、组合物和 / 或剂型。每种载体、赋形剂等还必须在与制剂中的其它成分相容的意义上是“可接受的”。

[0731] 含有式 (I) 化合物的药物组合物可根据已知技术配制,例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing 公司, Easton, PA, USA。

[0732] 因此,在另一方面,本发明提供了药物组合物形式的本文所定义的式 (I) 化合物和其亚组。

[0733] 药物组合物可以是任何适于口服、胃肠外、局部、鼻内、眼、耳和直肠、阴道内或透皮施用的形式。在组合物用于胃肠外施用的情况下,它们可被配制用于静脉内、肌内、腹膜内、皮下施用或通过注射、输注或其它递送手段直接递送至靶器官或组织。递送可通过快速浓注、短期输注或长期输注来实现,且可经由被动递送或通过利用合适的输注泵或注射器驱动器来实现。

[0734] 适合于胃肠外施用的药物制剂包括水性和非水性无菌注射液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、共溶剂、表面活性剂、有机溶剂混合物、环糊精络合剂、乳化剂(用于形成和稳定乳剂)、用于形成脂质体的脂质体成分、用于形成聚合凝胶的可凝胶化聚合物、冷冻干燥保护剂和尤其是用于稳定可溶形式的活性成分并使制剂与预期接受者的血液等张的物质组合。用于胃肠外施用的药物制剂也可采用水性和非水性无菌混悬液的形式,其可

包括助悬剂和增稠剂 (R. G. Strickly, Solubilizing excipient in oral and injectable formulations. Pharmaceutical Research, 21 卷 (2) 2004, 第 201-230 页)。

[0735] 脂质体是由外层的脂类双层膜和内层的水性核心组成的且具有 < 100 微米的总直径的封闭球形小泡。根据疏水性程度, 如果药物被封入或嵌入脂质体内, 适度疏水性的药物可被脂质体溶解。如果药物分子变成脂类双层膜的一部分, 疏水性药物也可被脂质体溶解, 且在此情况下, 疏水性药物被溶解在脂类双层的脂类部分中。

[0736] 制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿、小瓶和载药注射器中, 并且可以储存于冷冻干燥 (冻干) 条件下, 只需在使用前即刻加入无菌液体载体例如注射用水。

[0737] 药物制剂可通过冷冻干燥式 (I) 化合物及其亚组来制备。冷冻干燥指的是冷冻干燥组合物的操作方法。因此, 冻干和冷冻干燥在本文中用作同义词。

[0738] 临时配制型注射溶液和混悬液可从无菌的粉末、颗粒和片剂制备。

[0739] 用于胃肠外注射的本发明的药物组合物还可包括可药用的无菌水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液以及在使用前即刻重构为无菌注射液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或介质的实例包括水、乙醇、多元醇 (如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素和它们的适当混合物、植物油 (如橄榄油) 和注射用有机酯如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣物质如卵磷脂、在分散液的情况中通过维持所需的颗粒大小和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0740] 本发明的组合物也可含有辅剂如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。微生物作用的预防可通过包含各种抗细菌和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来保证。也可能需要包括调节张力的试剂如糖、氯化钠等。可注射的药物形式的延长吸收可通过包含延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0741] 在本发明的一个优选的实施方案中, 药物组合物是适于静脉内施用例如通过注射或输注静脉内施用的形式。对于静脉内施用, 可以将溶液以其本身的形式给药或者可以在施用前注入输注袋内 (含有可药用的赋形剂, 如 0.9% 盐水或 5% 葡萄糖)。

[0742] 在另一个优选的实施方案中, 药物组合物是适于皮下 (s. c.) 施用的形式。

[0743] 适合于口服施用的药物剂型包括片剂 (包衣或未包衣)、胶囊 (硬壳或软壳)、胶囊形片剂、丸剂、锭剂、糖浆剂、溶液剂、粉末剂、颗粒剂、酏剂和混悬剂、舌下片、糯米纸囊剂或贴剂诸如口腔贴剂。

[0744] 因此, 片剂组合物可含有单位剂量的活性化合物以及惰性稀释剂或载体如糖或糖醇, 例如乳糖、蔗糖、山梨醇或甘露醇; 和 / 或非糖衍生的稀释剂如碳酸钠、磷酸钙、碳酸钙或纤维素或其衍生物诸如微晶纤维素 (MCC)、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和淀粉如玉米淀粉。片剂也可含有这类标准成分如粘合剂和成粒剂如聚乙烯吡咯烷酮、崩解剂 (例如可膨胀的交联聚合物如交联羧甲基纤维素)、润滑剂 (例如硬脂酸盐)、防腐剂 (例如对羟基苯甲酸酯)、抗氧化剂 (例如 BHT)、缓冲剂 (例如磷酸盐或柠檬酸盐缓冲剂) 和泡腾剂如柠檬酸盐 / 碳酸氢盐混合物。这类赋形剂是已知的, 无需在此详细讨论。

[0745] 片剂可被设计为一接触胃液就释放药物 (即时释放片剂) 或以控制的方式 (控释片剂) 经过一段延长的时间释放药物, 或在胃肠道的特定区域释放。

[0746] 胶囊剂可以是各种硬明胶或软明胶形式且可含有固体、半固体或液体形式的活性

组分。明胶胶囊可由动物明胶或其合成的或植物衍生的等价物形成。

[0747] 固体剂型（例如片剂、胶囊剂等）可以被包衣或不包衣。包衣可以作为保护性薄膜（例如聚合物、蜡或漆膜）形式或作为控制药物释放的机制。包衣（例如 Eudragit™ 型聚合物）可被设计用于在胃肠道内的所需位置释放活性组分。因此，可对包衣进行选择以便在胃肠道内某 pH 条件下降解，从而选择性地胃中或在回肠、十二指肠或结肠中释放化合物。

[0748] 代替包衣或除了包衣之外，药物可存在于固体基质中，该固体基质包含控制释放的物质，例如适于在胃肠道中以控制的方式释放化合物的延迟释放的物质。或者药物可以存在于聚合物包衣中，例如聚甲基丙烯酸酯聚合物包衣，其适合在胃肠道内于不同的酸性或碱性条件下选择性地释放化合物。或者，基质材料或阻滞释放的包衣可以采用溶蚀性聚合物（例如马来酸酐聚合物）的形式，当剂型通过胃肠道时其基本上被连续被溶蚀。作为另一种替代选择，可以将活性化合物配制在渗透控制化合物释放的递送系统中。渗透释放和其它延迟释放或持续释放制剂可根据本领域技术人员公知的方法制备。

[0749] 药物组合物通常包含约 1% (w/w) 至约 95% (w/w) 的活性成分和 99% (w/w) 至 5% (w/w) 的可药用赋形剂或赋形剂的组合。优选地，组合物包含约 20% (w/w) 至约 90% (w/w) 的活性成分和 80% (w/w) 至 10% 的药用赋形剂或赋形剂的组合。本发明的药物组合物可以是例如单位剂量形式，诸如安瓿、小瓶、栓剂、糖锭剂、片剂或胶囊的形式。

[0750] 可药用赋形剂可以根据制剂所需的物理形式选择，且可以例如选自稀释剂（例如固体稀释剂诸如充填剂或填充剂；和液体稀释剂诸如溶剂和共溶剂）、崩解剂、缓冲剂、润滑剂、助流剂、控制释放物质（例如减慢释放或延缓释放的聚合物或蜡）、粘合剂、成粒剂、色素、增塑剂、抗氧化剂、防腐剂、矫味剂、味道掩蔽剂、张力调节物质和包衣材料。

[0751] 技术人员具有选择适合量的成分以用于制剂的专业知识。例如片剂和胶囊通常包含 0-20% 的崩解剂、0-5% 的润滑剂、0-5% 的助流剂和 / 或 0-99% (w/w) 的充填剂 / 或填充剂（取决于药物剂量）。它们还可包含 0-10% (w/w) 的聚合物粘合剂、0-5% (w/w) 的抗氧化剂、0-5% (w/w) 的色素。此外缓释片剂会包含 0-99% (w/w) 的聚合物（取决于剂量）。片剂的薄膜衣或胶囊通常包含 0-10% (w/w) 的聚合物、0-3% (w/w) 的色素和 / 或 0-2% (w/w) 的增塑剂。

[0752] 肠胃外制剂通常包含 0-20% (w/w) 的缓冲剂、0-50% (w/w) 的共溶剂，和 / 或 0-99% (w/w) 的注射用水 (WFI)（取决于剂量和是否冻干）。肌肉注射储库制剂还可包含 0-99% (w/w) 的油类。

[0753] 用于口服施用的药物组合物可通过将活性成分与固体载体混合而获得，如果需要将所得混合物制粒，并且如果需要或必需，在加入适当赋形剂后将混合物加工成片剂、糖锭剂芯或胶囊剂。也可能将其合并于允许活性成分以计量量扩散或释放的聚合物或蜡类基质中。

[0754] 也可将本发明的化合物配制成固体分散体。固体分散体是两种或两种以上固体的均匀的极细的分散相。固溶体（分子性分散系统）— 一种固体分散体类型 — 公知可用在制药技术中（参见 (Chiou 和 Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971))），并且可用于增加溶解速度和增加水溶性差的药物的生物利用度。

[0755] 本发明还提供了包含上述固溶体的固体剂型。固体剂型包括片剂、胶囊剂和咀嚼

片。已知的赋形剂可与固溶体混合以提供所需的剂型。例如,胶囊剂可含有与 (a) 崩解剂和润滑剂或 (b) 崩解剂、润滑剂和表面活性剂混合的固溶体。此外胶囊可以包含填充剂诸如乳糖或微晶纤维素。片剂可含有与至少一种崩解剂、润滑剂、表面活性剂、填充剂和助流剂混合的固溶体。咀嚼片可含有与填充剂、润滑剂和如果需要时的另外的甜味剂 (如人工甜味剂) 和合适的矫味剂混合的固溶体。

[0756] 固溶体还可通过将药物和适合的聚合物的溶液喷在惰性载体诸如糖珠 (‘cnon-pareils’) 的表面而形成。随后可以将这些珠填充至胶囊内或压制为片剂。

[0757] 药物制剂可以以“患者包装”的形式呈递给患者,其含有在单一包装 (通常为泡罩包装) 中的整个疗程。与其中药剂师从大批量供应中分出患者的药物供应的传统处方相比,患者包具有优点,因为患者总能使用包含在患者包中的药品说明书,而在患者处方中通常没有该说明书。已经证明药品说明书可改善患者对医师指示的依从性。

[0758] 用于局部使用和鼻内递送的组合物包括软膏剂、霜剂、喷雾剂、贴剂、凝胶剂、液体滴剂和植入剂 (insert) (例如眼内植入剂)。这类组合物可依照已知方法配制。

[0759] 用于直肠或阴道内施用的制剂的实例包括阴道栓和栓剂,其可以例如由含有活性化合物的成形的可塑性或蜡状物质形成。

[0760] 用于吸入施用的组合物可以采用可吸入粉末组合物或液体或粉末喷雾剂的形式,且可以使用粉末吸入装置或气雾剂给药装置以标准形式施用。这类装置是公知的。为了通过吸入施用,粉末制剂通常包含活性化合物以及惰性固体粉末状稀释剂如乳糖。

[0761] 式 (I) 化合物一般以单位剂型提供,这样以来,其通常含有足够的化合物以提供所需水平的生物学活性。例如,制剂可含有 1ng 到 2g 的活性成分,例如 1ng 到 2mg 的活性成分。在此范围内,化合物特定亚范围是 0.1mg 到 2g 的活性成分 (更通常是 10mg 到 1g,例如 50mg 到 500mg), 或 1 μ g 到 20mg (例如 1 μ g 到 10mg, 例如 0.1mg 到 2mg 的活性成分)。

[0762] 对于口服组合物,单位剂量形式可含有 1mg 到 2g、更通常 10mg 到 1g、例如 50mg 到 1g、例如 100mg 到 1g 的活性化合物。

[0763] 将活性化合物以足够达到所需治疗效果的量施用于需要其的患者 (例如人或动物患者)。

[0764] 治疗方法

[0765] 本文所定义的式 (I) 化合物和其亚组可用于预防或治疗由细胞周期蛋白依赖性激酶 (特别是 CDK4 和 / 或 CDK6) 介导的疾病状态或病症。这类疾病状态或病症的实例如上所述。

[0766] 通常对需要给药的患者给予该化合物,例如人或动物患者,优选人。

[0767] 通常以治疗或预防有效的且一般无毒的量施用化合物。然而,在某些情况 (例如在威胁生命的疾病的情况) 中,施用式 (I) 化合物的益处可能比任何毒性效应或副作用的缺点更重要,在该情况中,可以认为需要施用与一定程度的毒性有关的量的化合物。

[0768] 可长期施用化合物以维持有益的治疗效果或者可仅短期施用。或者可以以连续方式或以提供间断性剂量的方法 (例如脉冲方式) 施用化合物。

[0769] 式 (I) 化合物的通常的日剂量可以为每千克体重 100 皮克到 100 毫克,更通常是每千克体重 5 纳克到 25 毫克,更通常是每千克体重 10 纳克到 15 毫克 (例如 10 纳克到 10 毫克,更通常是每千克 1 微克到每千克 20 毫克,例如每千克 1 微克到 10 毫克),但是如需

要,也可以施用更高或更低的剂量。式(I)化合物可在每日基础或在重复基础上进行施用,例如每2或3或4或5或6或7或10或14或21或28天施用一次。

[0770] 本发明的化合物可在剂量范围内口服施用,例如以1-1500mg、2-800mg或5-500mg、例如2-200mg或10-1000mg的剂量口服施用,剂量的具体实例包括10、20、50和80mg。化合物可每天施用一次或一次以上。化合物可连续施用(即在治疗方案期间每天施用没有中断)。或者,化合物可间断施用(即在整个治疗方案期间,在给定的一段时间如一周中连续施用,然后中断一段时间如一周,然后再连续施用一段时间如一周等)。涉及间歇施用的治疗方案的实例包括其中循环性地施用一周,中断一周;或施用两周,中断一周;或施用三周,中断一周;或施用两周,中断两周;或施用四周,中断两周;或施用一周,中断三周,例如进行一个或多个该循环、例如2、3、4、5、6、7、8、9或10或更多个该循环的方案。

[0771] 在一个具体的给药计划表中,患者将被每天给予一小时式(I)化合物的输液,给药最多10天,特别是最多一周5天,且以所需时间间隔如两到四周、特别是每三周一次进行重复治疗。

[0772] 更具体地,患者可被每天给予一小时式(I)化合物的输液达5天,且每三周一次进行重复治疗。

[0773] 在另一个具体的给药计划表中,患者被给予30分钟到1小时的输液,然后给予可变时期例如1-5小时例如3小时的维持输注。

[0774] 在另一个具体的给药计划表中,患者被给予12小时到5天的连续输注,特别是24小时到72小时的连续输注。

[0775] 最后,所施用化合物的量和所用组合物的类型应当与疾病的性质或待治疗的生理情况相称,且应由医师来决定。

[0776] 还发现了细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂可以用于与其它的抗癌剂组合。本文所定义的化合物可作为单一治疗剂被施用,或者它们可与另外的其它用于治疗特定疾病状态例如肿瘤性疾病如上文所定义的癌症的化合物之一(或治疗法)一起以组合治疗方式施用。其它可与式(I)化合物一起(无论是同时还是以不同的时间间隔)施用的治疗剂或治疗的实例包括但不限于:

- [0777] ●拓扑异构酶 I 抑制剂
- [0778] ●抗代谢物
- [0779] ●微管蛋白靶向剂
- [0780] ●DNA 结合剂和拓扑异构酶 II 抑制剂
- [0781] ●烷化剂
- [0782] ●单克隆抗体
- [0783] ●抗激素剂
- [0784] ●信号转导抑制剂
- [0785] ●蛋白酶体抑制剂
- [0786] ●DNA 转甲基酶
- [0787] ●细胞因子和类视黄醇
- [0788] ●染色质靶向治疗
- [0789] ●放射疗法,和

[0790] ●其它治疗剂或预防剂;例如减少或减轻与化疗相关的一些副作用的活性剂。这类活性剂的具体实例包括止吐药和预防或减少化疗相关性中性粒细胞减少症的持续时间以及预防起因于红细胞或白细胞水平降低的并发症的活性剂,例如促红细胞生成素(EPO)、粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。还包括抑制骨吸收的活性剂,如双膦酸类活性剂,例如唑来膦酸、帕米膦酸和伊班膦酸,抑制炎症应答的活性剂(如地塞米松、泼尼松和泼尼松龙),以及用于减少肢端肥大症患者中生长激素和IGF-I的血液水平的活性剂,如脑激素生长抑素的人工合成形式,其包括醋酸奥曲肽,它是具有模拟天然激素生长抑素的药理学性质的长效辛肽。进一步包括诸如亚叶酸的活性剂,其用作减少叶酸水平的药物的解毒剂,或叶酸本身,以及诸如醋酸甲地孕酮的活性剂,其可用于治疗包括水肿和血栓栓塞发作(thromboembolic episodes)的副作用。

[0791] 本发明的组合产品中存在的各个化合物可以以各自不同的给药方案和通过不同的途径施用。

[0792] 在式(I)化合物与一、二、三、四或更多种(优选一或二种,更优选一种)其它治疗剂组合施用的情况下,化合物可同时或相继施用。当相继施用时,它们可以以相近的时间间隔(例如历经5-10分钟的时间)或以更长的时间间隔(例如间隔1、2、3、4或更多小时,或者如果需要间隔更长时间)施用,精确的剂量方案与治疗剂的性质相称。

[0793] 本发明的化合物也可与非化疗疗法如放射疗法、光动力疗法、基因疗法;手术和控制饮食一起施用。

[0794] 对于与另一种化疗剂的组合治疗,可将式(I)化合物和一、二、三、四或更多其它治疗剂例如一起配制成含有一、二、三、四或更多种治疗剂的剂型。在一个供选择的方案中,各治疗剂可被分开配制并且以药盒的形式一起提供,所述药盒任选地具有它们的使用说明书。

[0795] 在一个实施方案中,药物组合物包含式I化合物以及可药用载体并任选地包含另外的治疗剂。

[0796] 本领域技术人员通过他或她的普通常识可了解所用的给药方案和组合治疗。

[0797] 诊断方法

[0798] 在施用式(I)化合物之前,筛选患者以确定该患者正在患有或可能罹患的疾病状态或病症是否对采用抗细胞周期蛋白依赖性激酶活性的化合物所进行的治疗敏感。

[0799] 例如,可分析取自患者的生物样本以确定该患者正在患有或可能罹患的病症或疾病如癌症是否是以导致CDK活性过度活化或导致正常CDK活性通路增敏的基因异常或蛋白质表达异常为特征的疾病或病症。导致CDK4信号的活化或增敏的这类异常的实例包括细胞周期蛋白D的上调,或p16的缺失,或CDK4和6中出现激活突变。术语“上调”包括表达升高或过表达,包括基因扩增(即多个基因拷贝)和转录效应导致的表达增加以及高活性和活化(包括突变导致的活化)。

[0800] 因此,可对患者进行诊断测试以检测细胞周期蛋白D的上调、或p16的缺失、或CDK4和6中出现激活突变的特征性标记。术语“诊断”包括筛选。我们用“标记”一词包括基因标记,包括例如测定DNA组成以鉴定CDK4和6的突变。术语“标记”还包括体现细胞周期蛋白D上调特点的标记,包括酶活性、酶水平、酶状态(例如是否磷酸化)和前述蛋白质的mRNA水平。具有细胞周期蛋白D的上调或p16缺失的肿瘤可对CDK抑制剂特别敏感。

可在治疗之前优先对肿瘤针对细胞周期蛋白 D 的上调或者 p16 的缺失进行筛选。因此,可对患者进行诊断性测试以检测细胞周期蛋白 D 上调或 p16 缺失的特征性标记。

[0801] 诊断测试通常用选自肿瘤活检样品、血液样品(脱落的肿瘤细胞的分离和富集)、粪便活检、痰、染色体分析、胸膜液、腹膜液或尿的生物样本上进行。

[0802] 鉴定和分析蛋白质的突变和上调的方法是本领域技术人员公知的。筛选方法包括但不限于标准方法如逆转录酶多聚酶链式反应(RT-PCR)或原位杂交。

[0803] 在使用 RT-PCR 进行的筛选中,肿瘤中的 mRNA 水平是通过产生 mRNA 的 cDNA 拷贝继而用 PCR 扩增 cDNA 来评价的。PCR 扩增的方法、引物的选择和扩增条件是本领域技术人员已知的。核酸操作和 PCR 根据标准方法进行,如例如 Ausubel, F. M. 等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., 或 Innis, M. A. 等人, *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego 中所述。涉及核酸技术的反应和操作在 Sambrook 等人, 2001, 第 3 版, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press 中也有描述。或者,可使用 RT-PCR 的可商购获得的试剂盒(例如 Roche Molecular Biochemicals), 或美国专利 No. 4, 666, 828 ; 4, 683, 202 ; 4, 801, 531 ; 5, 192, 659 ; 5, 272, 057 ; 5, 882, 864 和 6, 218, 529 中所述的方法,将它们引入本文作为参考。

[0804] 评价 mRNA 表达的原位杂交技术的一个实例是荧光原位杂交(FISH)(参见 Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152 : 649)。

[0805] 通常,原位杂交包含下列主要步骤:(1) 固定待分析的组织;(2) 对样品进行预杂交处理以增加目标核酸的可接近性和减少非特异性结合;(3) 将核酸混合物与生物结构或组织中的核酸杂交;(4) 进行杂交后洗涤以除去杂交中未结合的核酸片段,和(5) 检测杂交的核酸片段。在这类应用中使用的探针通常是标记的,例如用放射性同位素或荧光指示剂进行标记。优选的探针应足够长,例如,约 50、100 或 200 个核苷酸到约 1000 或更多个核苷酸,以使得能在严格条件下与目标核酸进行特异性杂交。进行 FISH 的标准方法在 Ausubel, F. M. 等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc 和 荧光原位杂交:技术概述(Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview), John M. S. Bartlett, *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 第 2 版; ISBN: 1-59259-760-2; 2004 年 3 月, 第 077-088 页; 系列: 分子药物中的方法(Series: Methods in Molecular Medicine) 中有描述。

[0806] 或者,可通过肿瘤样品的免疫组织化学、使用微量滴定板的固相免疫分析、蛋白质印迹法、二维 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、ELISA、流式细胞术和本领域用于检测特异性蛋白质的已知方法分析由 mRNA 表达的蛋白质产物。检测方法包括使用位点特异性抗体。本领域技术人员应了解所有这类已知的用于检测细胞周期蛋白 D 的上调或 p16 的缺失或 CDC4 和 6 变体的技术均可适用于本情况。

[0807] 因此,所有这些技术也可用于鉴定特别适合用本发明的化合物治疗的肿瘤。

[0808] 可用本文概述的诊断测试选择患有套细胞淋巴瘤(MCL)的患者以用本发明的化合物进行治疗。MCL 是非霍奇金淋巴瘤的一种特殊的临床病理学实体,其特征是具有 CD5 和 CD20 共表达的小到中等大小的淋巴细胞增殖、侵袭性的和不可治愈的临床病程和频繁的 t(11;14)(q13;q32) 易位。在套细胞淋巴瘤(MCL)中发现的细胞周期蛋白 D1 mRNA 的过

表达是一种重要的诊断标记。Yatabe 等人 (Blood. 2000 年 4 月 1 日 ;95(7) :2253-61) 提议应包括细胞周期蛋白 D1- 阳性作为 MCL 的标准之一,并提议应以该新标准为基础探究这种不能治愈的疾病的创新疗法。Jones 等人 (J Mol Diagn. 2004 年 5 月 ;6(2) :84-9) 开发了一种用于细胞周期蛋白 D1 (CCND1) 表达的实时定量逆转录 PCR 分析以帮助诊断套细胞淋巴瘤 (MCL)。Howe 等人 (Clin Chem. 2004 年 1 月 ;50(1) :80-7) 使用实时定量 RT-PCR 评估细胞周期蛋白 D1mRNA 的表达并且发现标准化至 CD19mRNA 的细胞周期蛋白 D1mRNA 的定量 RT-PCR 可用于在血液、骨髓和组织中诊断 MCL。或者,可使用上文概述的诊断测试选择患有乳腺癌的患者以用 CDK 抑制剂进行治疗。肿瘤细胞通常过表达细胞周期蛋白 D 并且已显示细胞周期蛋白 D 在乳腺癌中过表达 (Harwell 等人, Cancer Res, 2000, 60, 481-489)。因此,特别是乳腺癌可以用本文所提供的 CDK 抑制剂进行治疗。

[0809] 另外,所述癌症可进行 INK4a 和 RB 功能缺失、和细胞周期蛋白 D1 或 CDK4 过度表达或 CDK4 突变的分析。RB 缺失和使 p16^{INK4a} 功能失活的突变或 p16^{INK4a} 的高度甲基化发生在许多肿瘤类型中。细胞周期蛋白 D1 在 40% 的头和颈癌中被扩增,在 50% 的乳腺癌和 90% 的套细胞淋巴瘤中被过度表达。p16 在 60% 的非小细胞肺癌中和 40% 的胰腺癌中被删除。CDK4 在 20% 的肉瘤和 10% 的神经胶质瘤中被扩增。通过突变、删除或表观遗传沉默导致 RB 或 p16^{INK4a} 失活或导致细胞周期蛋白 D1 或 CDK4 过度表达的事件可通过本文概述的技术得以识别。细胞周期蛋白 D 或 CDK4 上调、特别是过度表达或 INK4a 或 RB 功能缺失的肿瘤可对 CDK 抑制剂特别敏感。因此,所述患者可接受诊断测试以检测细胞周期蛋白 D 或 CDK4 的过度表达或 INK4a 或 RB 功能缺失的特征性标志。

[0810] 具有 INK4a 或 RB 功能缺失和细胞周期蛋白 D1 或 CDK4 过度表达的癌症,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤、T 细胞 ALL 和套细胞淋巴瘤。因此可使用上文概述的诊断测试选择患有小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤、T 细胞 ALL 或套细胞淋巴瘤的患者来用 CDK 抑制剂治疗,并可特别地用如本文所提供的 CDK 抑制剂治疗。

[0811] 患有由 D- 细胞周期蛋白 -CDK4/6-INK4-Rb 通路失常引起的具体癌症的患者可通过本文描述的技术识别,然后用所提供的 CDK4 抑制剂进行治疗。使肿瘤对 CDK4 信号激活或敏化的异常之处的实例包括,受体活化,例如乳腺癌中的 Her-2/Neu, ras 突变,例如在胰腺癌、结直肠癌或肺癌中, raf 突变,例如在黑素瘤中, p16 突变,例如在黑素瘤中, p16 删除,例如在肺癌中, p16 甲基化,例如在肺癌中,或细胞周期蛋白 D 过度表达,例如在乳腺癌中。因此,可使用本文所述的用以识别 D- 细胞周期蛋白 -CDK4/6-INK4-Rb 通路上调的诊断测试选择患者,例如通过细胞周期蛋白 D 的过度表达、CDK4 的突变、pRb 的突变或删除、p16-INK4 的删除、p16 的突变、删除或甲基化,或 CDK4/6 激酶上游激活事件例如 Ras 突变或 Raf 突变或过度活化或过度表达的受体例如 Her-2/Neu, 所选择的患者用本发明化合物进行治疗。

[0812] CDK4 激活还可以发生在有 ras 或 raf 突变或生长因子激活的肿瘤中。因此,在一个实施方案中,使用本文所述的用以识别肿瘤是否具有 (通过突变或过表达) 活化的 ras、raf、EGFR、IGFR、FGFR、cKit 和 / 或 PDGFR 的诊断测试选择患者,所选择的患者用本发明化合物进行治疗。

实施例

- [0813] 现在参照下列实施例中所述的具体实施方案非限制性地阐述本发明。
- [0814] 在实施例中,使用下列缩写。
- [0815] AcOH 乙酸
- [0816] BOC 叔丁氧基羰基
- [0817] CDI 1,1- 羰基二咪唑
- [0818] DMAW90 溶剂混合物 : DCM : MeOH、AcOH、H₂O (90 : 18 : 3 : 2)
- [0819] DMAW120 溶剂混合物 : DCM : MeOH、AcOH、H₂O (120 : 18 : 3 : 2)
- [0820] DMAW240 溶剂混合物 : DCM : MeOH、AcOH、H₂O (240 : 20 : 3 : 2)
- [0821] DCM 二氯甲烷
- [0822] DMF 二甲基甲酰胺
- [0823] DMSO 二甲亚砜
- [0824] EDC 1- 乙基 -3-(3' - 二甲氨基丙基) - 碳二亚胺
- [0825] Et₃N 三乙胺
- [0826] EtOAc 乙酸乙酯
- [0827] Et₂O 乙醚
- [0828] HOAt 1- 羟基氮杂苯并三唑
- [0829] HOBT 1- 羟基苯并三唑
- [0830] MeCN 乙腈
- [0831] MeOH 甲醇
- [0832] P. E. 石油醚
- [0833] SiO₂ 硅胶
- [0834] TBTU N, N, N', N' - 四甲基 -O-(苯并三唑 -1- 基) 脲四氟硼酸盐
- [0835] THF 四氢呋喃
- [0836] 以下实施例中所述的化合物是通过使用下述系统和操作条件的液相色谱和质谱表征的。当存在具有不同同位素的原子并且提到了单一质量时,对化合物所提到的质量为单同位素质量(也就是³⁵Cl ; ⁷⁹Br 等等)。使用多个系统(如下所述),且这些系统的配备和设置使得在非常相似的操作条件下运行。所用的操作条件描述于下。
- [0837] Agilent 1200SL-6140LC-MS 系统 -RAPID :
- [0838] HPLC 系统 :Agilent 1200SL 系列
- [0839] 质谱检测器 :Agilent 6140 单四级杆
- [0840] 第二检测器 :Agilent 1200MWD SL
- [0841] 低 pH 流动相
- [0842] 洗脱液 A :95 : 5H₂O : CH₃CN+0.1% 甲酸。
- [0843] 洗脱液 B :CH₃CN。
- [0844] 梯度 :5-95%洗脱液 B, 历经 1.1 分钟。
- [0845] 流速 :0.9mL/ 分钟。
- [0846] 柱 :Waters Acquity UPLC BEH C18 ;1.7 μ ;2.1x50mm。
- [0847] 柱温 :50℃。
- [0848] 高 pH 流动相

[0849] 洗脱液 A :95 : 510mM NH_4HCO_3 + NH_4OH : CH_3CN (pH = 9.2)。

[0850] 洗脱液 B : CH_3CN 。

[0851] 梯度 :5-95%洗脱液 B, 历经 1.1 分钟。

[0852] 流速 :0.9mL/ 分钟。

[0853] 柱 :Waters Acquity UPLC BEH C18 ;1.7 μ ;2.1x50mm。

[0854] 柱 T :50℃。

[0855] Agilent MS 运行条件 :

[0856] 毛细管电压 : 3000V, 正 ES (2700V, 负 ES)。

[0857] Fragmentor/Gain :190, 正 ES (160, 负 ES)。

[0858] Gain : 1

[0859] 干燥气流流速 : 12.0L/ 分钟

[0860] 气体温度 : 345℃

[0861] 雾化吸入器压力 : 60psig

[0862] 扫描范围 : 125-800amu

[0863] 离子化模式 : 电喷雾正 - 负切换。

[0864] 质量指示纯化的 LC-MS 系统

[0865] 制备型 LC-MS 是一种用于纯化有机小分子例如本文所述化合物的标准且有效的方法。可以改变液相色谱 (LC) 和质谱 (MS) 的方法, 以使粗品更好地分离和改善 MS 对样品的检测。制备型梯度 LC 方法的优化包括改变柱子、挥发性洗脱剂和改性剂以及梯度。优化制备型 LC-MS 方法的方法为本领域公知, 采用它来纯化化合物。这类方法描述于 Rosentreter U, Huber U. ;在制备型 LC/MS 中最佳的级分收集 (Optimal fraction collecting in preparative LC/MS) ;J Comb Chem. ;2004 ;6(2), 159-64 和 Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., 为制备型纯化和分析型分析化合物库开发自定义高通量制备型液相色谱 / 质谱平台 (Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries) ;J Comb Chem. ;2003 ;5(3) ;322-9 中。

[0866] 一个经由制备型 LC-MS 来纯化化合物的这类系统如下所述, 但本领域技术人员可以理解, 可以使用与替代所述的系统和方法的其它系统和方法。具体而言, 可利用基于正相制备型 LC 的方法代替此处所述的反相方法。大部分制备型 LC-MS 系统利用反相 LC 和挥发性的酸性改性剂, 因为该方法对于小分子的纯化非常有效且洗脱剂与阳离子电喷雾质谱分析法相容。也可采用其它色谱方案, 例如上述分析方法中概述的正相 LC、交替缓冲流动相、碱性改性剂等来纯化这些化合物。

[0867] 制备型 LC-MS 系统描述 :

[0868] Waters Fractionlynx 系统 :

[0869] 2767 双回路自动进样器 / 级分收集器

[0870] 2525 制备泵

[0871] 用于柱选择的 CFO (色谱柱流体组织器 (fluidic organiser))

[0872] RMA (Waters 试剂管理器), 作为补充泵 (make up pump)

- [0873] Waters ZQ 质谱仪
- [0874] Waters 2996 光敏二极管阵列检测器
- [0875] Waters ZQ 质谱仪
- [0876] 软件：
- [0877] Masslynx 4.1
- [0878] Waters MS 操作条件：
- [0879] 毛细管电压：3.5kV(在负 ES 时为 3.2kV)
- [0880] 锥电压：25V
- [0881] 来源温度：120℃
- [0882] 放大器：500V
- [0883] 扫描范围：125–800amu
- [0884] 离子化模式：正电喷雾或
- [0885] 负电喷雾
- [0886] 低 pH 色谱法：
- [0887] Phenomenex Synergy MAX-RP, 10 μ , 100x 21.2mm
- [0888] (或者使用 Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 5 μ , 100x21.2mm, 用于极性更强的化合物)
- [0889] 高 pH 色谱法：
- [0890] Waters XBridge C185 μ 100x 19mm
- [0891] (或者使用 Phenomenex Gemini, 5 μ , 100x 21.2mm)
- [0892] 洗脱液：
- [0893] 使用甲酸的低 pH 色谱法：
- [0894] 溶剂 A : H₂O+0.1% 甲酸, pH $\sim$ 2.3
- [0895] 溶剂 B : CH₃CN+0.1% 甲酸
- [0896] 使用三氟乙酸甲酸的低 pH 色谱法：
- [0897] 溶剂 A : H₂O+0.1% TFA, pH $\sim$ 1.5
- [0898] 溶剂 B : CH₃CN+0.1% TFA
- [0899] 高 pH 色谱法
- [0900] 溶剂 A : H₂O+10mM NH₄HCO₃+NH₄OH, pH = 9.2
- [0901] 溶剂 B : CH₃CN
- [0902] 补充溶剂：
- [0903] MeOH+0.2% 甲酸(用于两种色谱法类型)
- [0904] 方法：
- [0905] 根据分析结果, 选择最合适的制备型色谱法类型。通常的惯例是使用最适合于化合物结构的色谱法类型(低或高 pH)来进行分析型 LC-MS。一旦分析结果证实为良好的色谱法, 就选择一种相同类型的合适的制备方法。低和高 pH 色谱方法的通常运行条件为：
- [0906] 流速：24ml/分钟
- [0907] 梯度：通常, 所有梯度均具有使用 95% A+5% B 的最初 0.4 分钟的步骤。然后根据分析结果, 选择 3.6 分钟梯度以便获得良好的分离(例如用于早期保留化合物的从 5% 到

50% B ;用于中间保留化合物的从 35%到 80% B 等等)。

[0908] 洗涤 :在梯度结束时进行 1.2 分钟的洗涤步骤

[0909] 再平衡 :进行 2.1 分钟的再平衡步骤以准备用于下一次运行的系统

[0910] 补充流速 :1ml/ 分钟

[0911] 样品通常溶解在 100% MeOH 或 100% DMSO 中。

[0912] 通用方法

[0913] 通用方法 A(SEM 保护)

[0914] 在 N₂ 下向冷却至 °C 的在 THF(10 体积) 中的苯并咪唑或咪唑底物中分批加入 NaH(1.2mol 当量,60%在矿物油中的分散液)。30 分钟后加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(1.2mol 当量),并将该混合液在室温搅拌过夜。然后将该反应用 2M HCl 水溶液淬灭,然后用 EtOAc 和水进一步稀释。将产物用 EtOAc 萃取(x3)。

[0915] 或者,将该反应混合液用饱和的 NH₄Cl 水溶液淬灭,在真空下除去 THF,然后将产物在 CHCl₃ 中萃取(x3)。

[0916] 将合并的有机层用盐水洗涤,并干燥(MgSO₄)。将产物经 SiO₂ 色谱纯化或当适当时未经进一步纯化地直接使用。被取代的苯并咪唑和咪唑通常作为两个位置异构体的混合物而获得。

[0917] 通用方法 B(Boc 保护)

[0918] 向在 THF : H₂O(1 : 1) 中的胺或杂环原料中加入二碳酸二叔丁酯(1.5mol 当量),随后加入 1M NaOH 水溶液(3.0mol 当量)。将该反应物在室温搅拌 1 小时。然后将该反应混合液在真空下浓缩,然后用更多的水稀释。将产物用 EtOAc 萃取(x3)。将合并的有机层用盐水洗涤,并干燥(MgSO₄)。将产物过滤,并蒸发至干燥,得到产物。

[0919] 通用方法 C(Suzuki)

[0920] 在空气 中将芳基或杂芳基溴(1mol 当量)、芳基硼酸(或硼酸频哪醇酯)(1.5mol 当量)、Pd₂(dba)₃(0.02mol 当量)和 S-Phos(2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯)(0.08mol 当量)加入装备有搅拌棒的微波反应管中。将烧瓶抽真空和再充入氮气两次。通过注射器加入 1,4-二噁烷(20 体积)和 K₃PO₄ 水溶液(2M,2mol 当量)。将该管密封,并在 CEM Discovery 微波中在 120°C 加热 40 分钟。然后将该混合液用 H₂O/CHCl₃ 稀释,过滤,并将水层用 CHCl₃(或 CHCl₃/ⁱprOH,2 : 1) 萃取三次。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下浓缩。然后将残余物经制备型 LCMS 或 SiO₂ 色谱(用二氯甲烷/MeOH/NH₃ 系统洗脱,通常用二氯甲烷/2.0M 在 MeOH 中的 NH₃;97 : 3 至 95 : 5) 纯化。

[0921] 通用方法 D(SEM 脱保护)

[0922] 保持在 ~ 15°C 向 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基-保护的底物在 MeOH(30-40 体积) 中的搅拌的溶液中滴加浓 HCl 水溶液(2mL)。将该混合液在室温搅拌过夜,然后在真空下浓缩。将产物经研磨(Et₂O)、SiO₂ 色谱(用二氯甲烷/MeOH/NH₃ 系统洗脱)或制备型 LCMS 纯化。

[0923] 通用方法 E(SEM 脱保护)

[0924] 保持在 ~ 15°C 将 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基-保护的底物溶于 H₂O(3 体积) 和 HCl(4M 在 1,4-二噁烷中;30 体积) 中。将该混合液在室温搅拌 2-3 小时然后在真空下浓缩至干燥。将产物经研磨(Et₂O)、SiO₂ 色谱(用二氯甲烷/MeOH/NH₃ 系统洗脱)或制备

型 LCMS 纯化。

[0925] 通用方法 F (SEM 脱保护)

[0926] 如同通用方法 D, 不同之处在于将该反应混合液在 EtOAc 和水之间分配。将水层用饱和的 NaHCO_3 水溶液碱化, 然后用 CHCl_3 / $^i\text{PrOH}$ (70 : 30) 萃取。将有机溶液干燥 (Na_2SO_4), 然后在真空下蒸发。将产物经研磨 (Et_2O)、 SiO_2 色谱 (用二氯甲烷 / MeOH/NH_3 系统洗脱) 或制备型 LCMS 纯化。

[0927] 通用方法 G (Boc 脱保护)

[0928] 向 Boc-保护的底物中加入 HCl (4M 在 1,4-二噁烷中, 0.1M; 20 体积) 和水 (2 体积)。将该反应混合液在室温搅拌直至反应完成, 然后蒸发至干燥, 得到胺 (标题化合物), 为 HCl 盐。如需要则将产物进一步经研磨 (Et_2O)、 SiO_2 色谱 (用二氯甲烷 / MeOH/NH_3 系统洗脱) 或制备型 LCMS 纯化。

[0929] 通用方法 K (甲磺酸盐形成)

[0930] 将底物溶于 THF (20 体积) 中, 向其中加入甲磺酸 (1M 在 THF 中, 1mol 当量), 同时冷却至 0°C 。通过过滤收集得到的产物。当产物没有沉淀出来时, 将该混合液蒸发至干燥, 并用 Et_2O 洗涤产物。

[0931] 通用纯化方法

[0932] 将最终产物经 SiO_2 色谱或质谱指导的液相色谱 (LCMS) 纯化。 SiO_2 色谱通常用 1-10% MeOH / 二氯甲烷或 1-10% MeOH/EtOAc 作为流动相进行。对于保留时间短的最终产物, 使用 2M NH_3/MeOH 作为极性洗脱液。对于保留时间更长的化合物使用 EtOAc / 己烷作为流动相。在 LCMS 的情况下, 产物作为游离碱、甲酸盐或三氟乙酸盐分离, 这取决于所使用的流动相。最终化合物可以任选地被转化为游离碱或其他所需要的盐形式。

[0933] ^1H NMR

[0934] 由于存在两种旋转异构体, 最终化合物的 ^1H NMR 光谱是复杂的。在可能的时候, 分别引述来自各个旋转异构体的信号。然而通常来自不同旋转异构体的信号重叠, 因此被称为 ‘m’ (多重峰)。

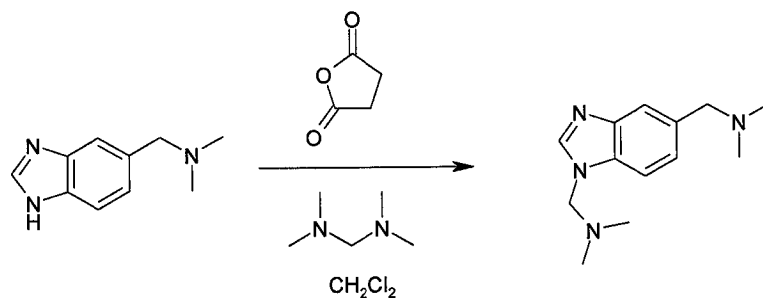
[0935] 中间体的制备

[0936] 实施例 1 至 47 描述合成中间体的制备。

[0937] 实施例 1

[0938] 1-(二甲基氨基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基甲基)-二甲基-胺

[0939]



[0940] 在室温将 (1H-苯并咪唑-5-基甲基)-二甲基-胺 (500mg, 2.89mmol)、四甲基二氨基甲烷 (324mg, 3.18mmol)、 K_2CO_3 (438mg, 3.18mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中搅拌。加入琥珀酰 (318mg, 3.18mmol), 并继续再搅拌 1 小时。然后将该混合液倾入 15ml 6N NaOH 水溶液

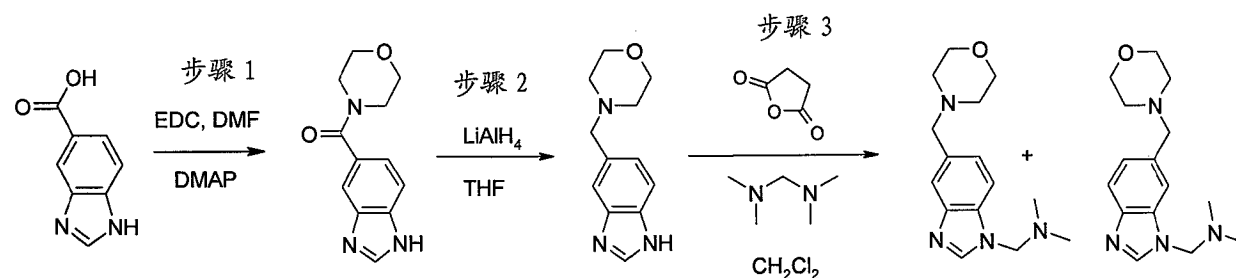
中,并将该溶液剧烈搅拌 10 分钟。

[0941] 将有机层分离,并用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并在真空下浓缩为油状物。将该油状物溶于甲苯中,并过滤。将滤液蒸发至干燥,得到产物,为无色油状物 (470mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 7.92 (1H, s), 7.74 (0.5H, d), 7.70 (0.5H, s), 7.48-7.44 (1H, m), 7.33 (0.5H, dd), 7.23 (0.5H, d), 4.85 (2H, s), 3.57 (2H, d), 2.36 (6H, s), 2.27 (6H, s)。

[0942] 实施例 2

[0943] 二甲基-(5-吗啉-4-基甲基-苯并咪唑-1-基甲基)-胺(为相应的位置异构体的混合物)

[0944]



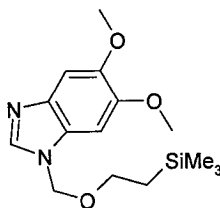
[0945] 步骤 1: 在室温向 1H-苯并咪唑-5-甲酸 (10g, 61.7mmol)、吗啉 (7.55mL, 86.3mmol)、乙基二异丙基胺 (16.1mL, 92.5mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (380mg, 3.08mmol) 在 DMF (60mL) 中的搅拌的溶液中一次加入 EDCI (12.4g, 64.8mmol)。将该混合液在室温搅拌 3 天,然后在真空下浓缩。将产物通过从乙腈 (70mL) 中重结晶而纯化,得到 (1H-苯并咪唑-5-基)-吗啉-4-基-甲酮 (8.7g)。

[0946] 步骤 2: 在 0℃ 向 (1H-苯并咪唑-5-基)-吗啉-4-基-甲酮 (1g, 4.32mmol) 在 THF (60mL) 中的搅拌的溶液中滴加 LiAlH_4 (2M 在 THF 中; 4.32mL, 8.65mmol)。将该混合液在 0℃ 搅拌 2 小时,然后温至室温达 2 小时。将该混合液再次冷却至 0℃,然后通过加入 H_2O (0.328mL) 将其淬灭,随后加入 15% NaOH 水溶液 (0.328mL),最后加入 H_2O (3x 0.328mL)。将该混合液搅拌 1 小时,并将其放置过夜。将该混合液用 THF 稀释,过滤,在真空下浓缩,并经 SiO_2 色谱纯化,得到 5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑 (838mg)。通过重复实施例 1 所述的方法进行步骤 3,然后得到标题化合物,为两种位置异构体的混合物。

[0947] 实施例 3

[0948] 5,6-二甲氧基-1-丙氧基甲基-1H-苯并咪唑

[0949]



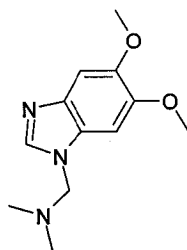
[0950] 通过重复通用方法 A 中所述方法制备了标题化合物 (SEM 保护)。

[0951] MS (ESI) m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0952] 实施例 4

[0953] (5,6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基甲基)-二甲基-胺

[0954]



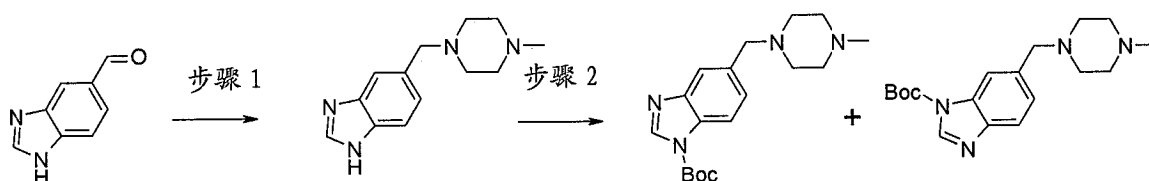
[0955] 通过重复实施例 1 所述的方法制备了标题化合物

[0956] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 7.81 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.07–6.92 (1H, m), 4.79 (2H, s), 3.96 (6H, s), 2.36 (6H, s)。

[0957] 实施例 5

[0958] 5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯并咪唑-1-甲酸叔丁基酯 (为与 6-位置异构体的混合物)

[0959]



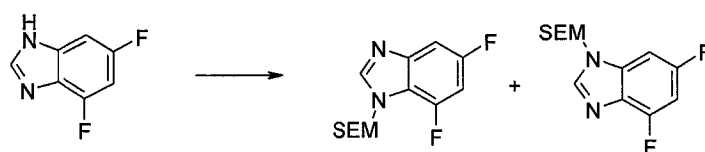
[0960] 步骤 1: 将在 DMF:AcOH (10 : 1, 10mL) 中的 1H-苯并咪唑-5-甲醛 (0.50g, 3.4mmol)、1-甲基哌嗪 (0.42mL, 3.8mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.16mg, 3.8mmol) 在室温搅拌过夜。将该混合液在真空下浓缩, 然后用水和 THF (~1 : 1) 稀释。

[0961] 使用该溶液依据在通用方法 B (BOC 保护) 中所述的方法进行步骤 2。获得了标题化合物, 为两个位置异构体的混合物。MS (ESI) m/z 331 ($M+H$)⁺。

[0962] 实施例 6

[0963] 5,7-二氟-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (为相应的位置异构体的混合物)

[0964]

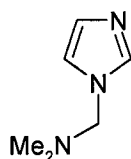


[0965] 根据通用方法 A (SEM 保护) 制备了化合物。

[0966] 实施例 7

[0967] 咪唑-1-基甲基-二甲基-胺

[0968]



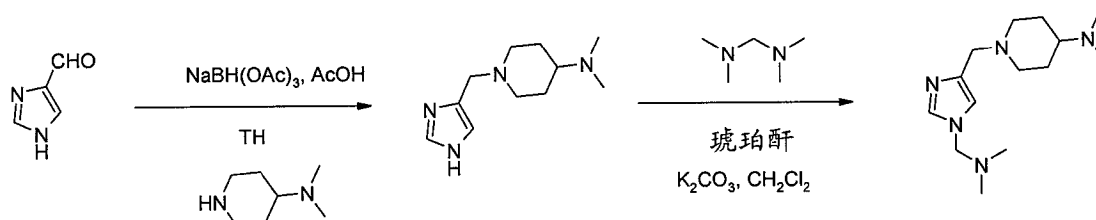
[0969] 在室温将咪唑 (5g, 73.5mmol) 和二甲胺盐酸盐 (6g, 73.5mmol) 在水 (12.5mL) 中搅拌。通过加入浓 HCl 水溶液将该溶液逐步酸化至 pH 5。加入甲醛的溶液 (37% 在水中; 6.05mL, 80.8mmol), 并将该混合液放置 16 小时。然后将其用过量的 20% KOH 溶液 (~40mL)

碱化, 并加入 K_2CO_3 ($\sim 6g$) 以盐析出有机物。将该混合液用 $CHCl_3$ 萃取 ($3 \times 40mL$), 并经无水 K_2CO_3 干燥。将该溶液过滤, 并在真空下除去溶剂。并将粗品 ($\sim 12g$) 减压蒸馏 (沸点 = $63^\circ C$, 在 0.1 毫巴下), 得到咪唑-1-基甲基-二甲基-胺, 为无色油状物 ($6.1g, 66\%$)。 1H NMR ($400MHz, CDCl_3$): $7.51 (1H, s), 7.02 (2H, bs), 4.67 (2H, s), 2.29 (6H, s)$ 。

[0970] 实施例 8

[0971] [1-(1-二甲基氨基甲基-1H-咪唑-4-基甲基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺

[0972]



[0973] 将醛 ($0.5g, 1$ 当量)、胺 (1.2 当量)、 $AcOH$ (1.2 当量) 在 THF ($10mL/mmole$) 中搅拌 2 小时。加入 $NaBH(OAc)_3$ (4 当量), 并继续搅拌 72 小时。通过加入过量的 $AcOH/MeOH$ 将该反应淬灭, 并再搅拌 2 小时。将混合液在真空下浓缩, 并通过 SCX 柱, 用 $0.4M$ $NH_3/MeOH$ 洗脱, 得到产物。将粗制产物溶于 $AcOEt$ 中, 过滤, 并将滤液蒸发, 得到产物, 为无色液体 ($0.99g$)。

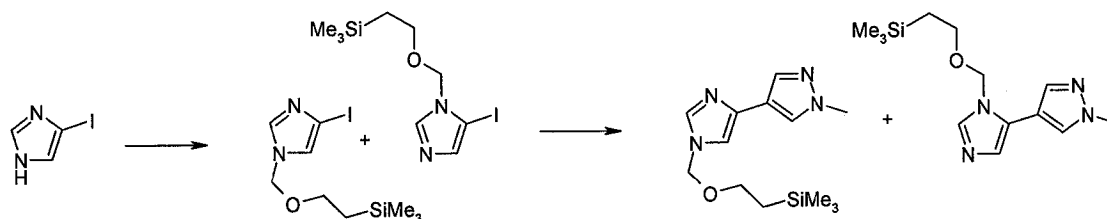
[0974] 将其未经进一步纯化地直接用于下一个步骤。

[0975] 重复实施例 1 的所述的方法, 得到标题化合物。

[0976] 实施例 9

[0977] 1-甲基-4-[1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-1H-吡唑 (为与 5-位置异构体的混合物)

[0978]



[0979] 根据通用方法 A (SEM 保护), 使用 4-碘-1H-咪唑 ($500mg, 2.58mmol$) 制备 4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑产物 ($462mg$ 和 $305mg$) (为与 5-位置异构体的混合物)。

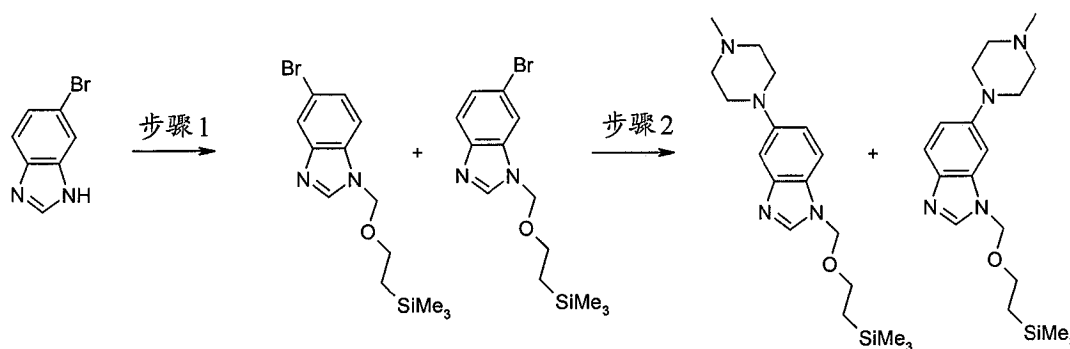
[0980] 将在三个单独的管中, 将 4-碘-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑 ($100mg, 0.308mmol$)、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基-1H-吡唑 ($97mg, 0.463mmol$) $Pd_2(dba)_3$ ($3.0mg, 0.003mmol$)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 ($5.0mg, 0.012mmol$) 在 $2M$ K_3PO_4 水溶液 ($2mol$ 当量; $0.30mL$) 和 1,4-二噁烷 ($0.6mL$) 中的混合液用氮气脱气。将各管在微波反应器中在 $80^\circ C$ 加热 1 小时。将合并的反应混合液用 H_2O 和 $CHCl_3$ 稀释, 过滤, 并在 $CHCl_3$ 中萃取 ($\times 3$)。将合并的有机物干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并在真空下浓缩。将产物经 SiO_2 色谱纯化, 得到标题化合物 (为与 5-位置异构体的混合物) ($88mg$)。

[0981] 实施例 10

[0982] 6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (为

与 5- 位置异构体的混合物)

[0983]



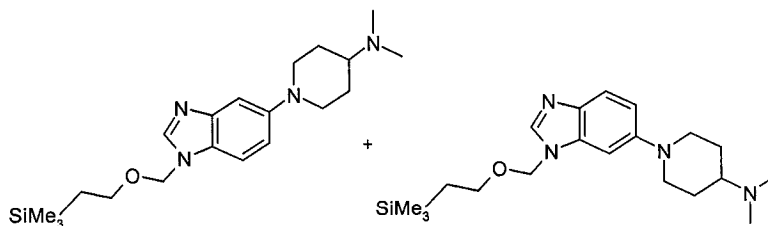
[0984] 步骤 1: 根据通用方法 A (SEM 保护), 使用 6- 溴 -1H- 苯并咪唑 (3.00g, 15.2mmol) 得到 6- 溴 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基) -1H- 苯并咪唑 (为与 5- 位置异构体的混合物) (4.47g)。

[0985] 步骤 2. (Buchwald 偶联): 在微波反应瓶中将 6- 溴 -1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基) -1H- 苯并咪唑 (500mg, 1.53mmol)、1- 甲基 - 哌嗪 (0.203mL, 1.83mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3(0)$ (14mg, 0.015mmol)、2- 二环己基膦基 -2', 4', 6' - 三异丙基联苯 (36mg, 0.076mmol) 和 NaOtBu (206mg, 2.14mmol) 在 2- 甲基 - 丙 -2- 醇 (1.5mL) 中的混合液用氮气脱气。将该反应物在微波反应器中在 100°C 加热 1 小时。将该混合液用 H_2O 稀释, 通过加入 2M HCl 水溶液酸化, 与 EtOAc 搅拌, 然后过滤。然后将 EtOAc 层用 H_2O 萃取 (x3)。将合并的含水组分用饱和的 NaHCO_3 溶液中和, 然后用 $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ (2 : 1) 萃取 (x3)。将合并的有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 并在真空下浓缩。将产物经 SiO_2 色谱纯化, 得到标题化合物 (387mg)。

[0986] 实施例 11

[0987] 二甲基 - {1-[3-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基) -3H- 苯并咪唑 -5- 基] - 哌啶 -4- 基} - 胺 (为与 6- 位置异构体的混合物)

[0988]

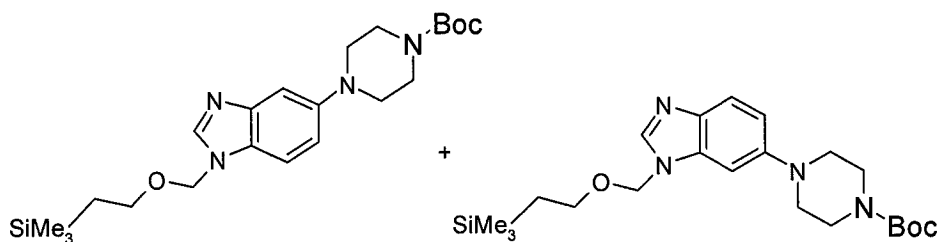


[0989] 根据实施例 10 所述的方法制备了标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7.91 (0.5H, s), 7.85 (0.5H, s), 7.68 (0.5H, d), 7.42 (0.5H, d), 7.34 (0.5H, d), 7.11-6.99 (1.5H, m), 5.52-5.46 (2H, m), 3.74 (2H, t), 3.57-3.45 (2H, m), 2.87-2.70 (2H, m), 2.70-2.53 (1H, m), 2.49 (6H, s), 2.17-2.06 (2H, m), 1.90-1.74 (2H, m), 0.97-0.84 (2H, m), -0.04 (9H, s)。

[0990] 实施例 12

[0991] 4-[1-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基) -1H- 苯并咪唑 -5- 基] - 哌嗪 -1- 甲酸叔丁基酯 (为与 6- 位置异构体的混合物)

[0992]

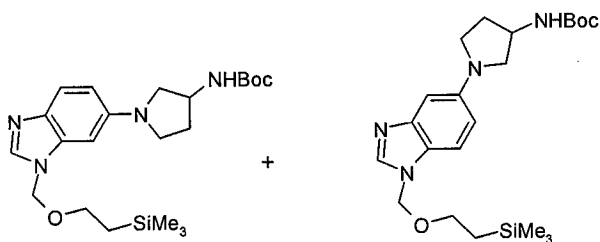


[0993] 根据在实施例 10 中描述的方法获得了标题化合物。MS (ESI) m/z 433.2 (M+H)⁺

[0994] 实施例 13

[0995] {1-[1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (为与 6-位置异构体的混合物)。

[0996]

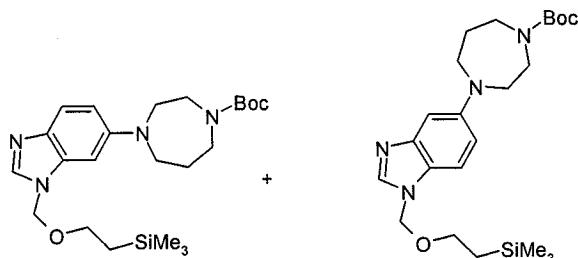


[0997] 根据在实施例 10 中描述的方法获得了标题化合物。MS (ESI) m/z 433.2 (M+H)⁺

[0998] 实施例 14

[0999] 4-[1-(2-硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯 (为与 6-位置异构体的混合物)

[1000]

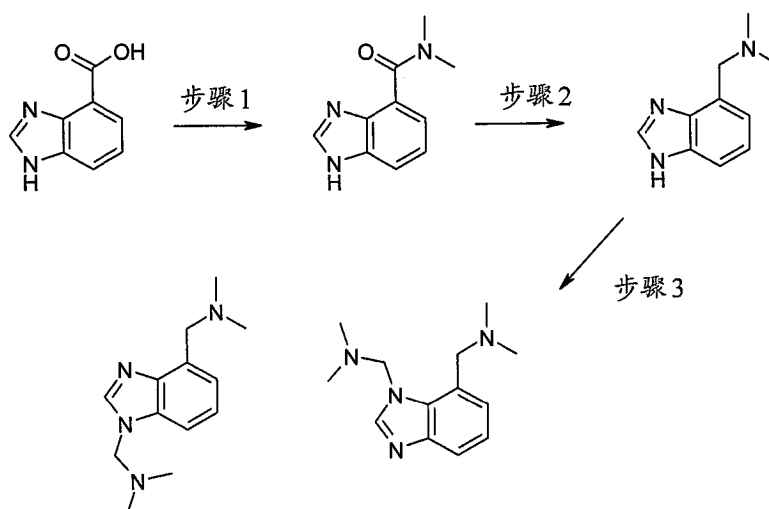


[1001] 根据在实施例 10 中描述的方法获得了标题化合物。MS (ESI) m/z 447.2 (M+H)⁺

[1002] 实施例 15

[1003] (1-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-4-基甲基)-二甲基-胺 (为与 7-位置异构体的混合物)

[1004]



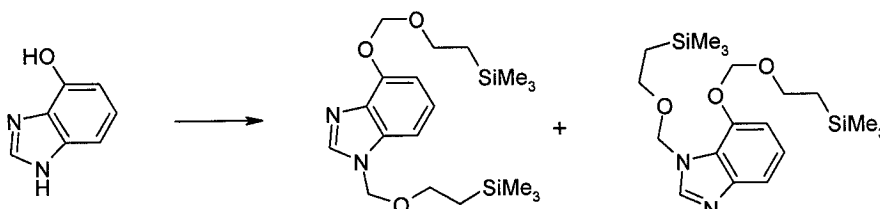
[1005] 步骤 1: 向 1H- 苯并咪唑 -4- 甲酸盐 (1g, 5.04mmol)、二甲胺 (2M 在 THF 中; 3.78mL, 7.55mmol) 和乙基二异丙基胺 (3.51mL, 20.1mmol) 在 DMF (5.0mL) 中的搅拌的溶液在室温一次性加入 O- 苯并三唑 -N, N, N', N' - 四甲基 - 脲 - 六氟 - 磷酸盐 (1.95g, 5.14mmol)。将该混合液在室温搅拌过夜然后在真空下浓缩。将产物经 SiO₂ 色谱纯化, 随后用 Et₂O 研磨, 得到 1H- 苯并咪唑 -4- 甲酸二甲基酰胺 (730mg)。

[1006] 步骤 2 和 3: 通过重复实施例 2、步骤 2 所述的方法制备了标题化合物。

[1007] 实施例 16

[1008] 4-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (为与 7- 位置异构体的混合物)

[1009]



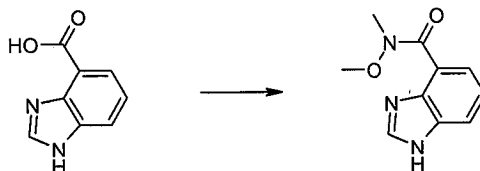
[1010] 历经 15 分钟在室温向 1H- 苯并咪唑 -4- 醇 (440mg, 3.28mmol) 在 THF (13mL) 中的搅拌的混悬液中分 3 次加入 NaH (60% 在矿物油中的分散液; 276mg, 6.89mmol)。将该混合液在室温搅拌 1.5 小时, 随后将其加热至 65°C 达 30 分钟。除去 THF, 并用 DMF (10mL) 代替, 并将该混合液温至 65°C 达 30 分钟。将该混合液冷却至 10°C, 滴加 2-(三甲基硅烷基) 乙氧基甲基氯 (1.19mL, 6.72mmol), 并将该混合液在室温搅拌过夜。加入 H₂O 和 Et₂O, 将该混合液过滤, 并分离各相。将水相在 Et₂O 中萃取 (x3), 干燥 (MgSO₄), 并在真空下浓缩。将产物经 SiO₂ 色谱纯化, 随后用 Et₂O 研磨, 得到标题化合物 (177mg)。

[1011] 实施例 17

[1012] 甲基 -{1-[1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑 -4- 基] - 乙基} - 氨基甲酸叔丁基酯和甲基 -{1-[3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-苯并咪唑 -4- 基] - 乙基} - 氨基甲酸叔丁基酯。

[1013] 步骤 1

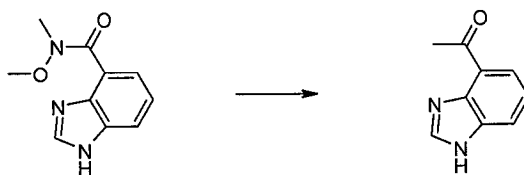
[1014]



[1015] 在室温向 1H- 苯并咪唑-4- 甲酸盐酸盐 (2.0g, 10.1mmol)、N, O- 二甲基羟胺盐酸盐 (1.47g, 15.1mmol) 和乙基二异丙基胺 (7.02mL, 40.3mmol) 在 DMF (10mL) 中的搅拌的溶液中一次加入 O- 苯并三唑-N,N,N',N'- 四甲基- 脲鎓- 六氟- 磷酸盐 (3.90g, 10.3mmol)。将该混合液在室温搅拌过夜, 然后在真空下浓缩。经 SiO₂ 色谱纯化, 随后用 EtOAc 研磨, 得到 1H- 苯并咪唑-4- 甲酸甲氧基- 甲基- 酰胺 (945mg)。

[1016] 步骤 2

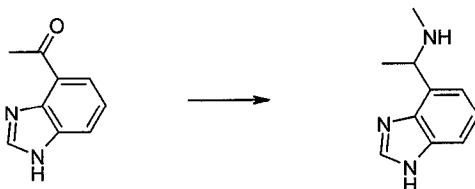
[1017]



[1018] 在 -78℃ 向 1H- 苯并咪唑-4- 甲酸甲氧基- 甲基- 酰胺 (742mg, 3.62mmol) 在 THF (36mL) 中的搅拌的溶液中滴加 MeLi (1.6M; 2.49mL, 3.98mmol)。将该混合液在 -78℃ 搅拌 2 小时, 随后滴加另外的 1.0mol 当量的 MeLi (2.3mL)。将该混合液在 -78℃ 再搅拌 2 小时, 随后加入饱和的 NH₄Cl 水溶液, 并将该混合液温至室温。加入足够的水以溶解所有的固体, 并将各相分离。将水相在 CHCl₃ 中萃取 (x3), 干燥, 并在真空下浓缩, 得到白色固体。用 EtOAc (5mL) 研磨, 随后通过过滤收集, 并用 4 : 1Et₂O/EtOAc (5mL) 洗涤, 得到 1-(1H- 苯并咪唑-4- 基)- 乙酮 (487mg)。

[1019] 步骤 3

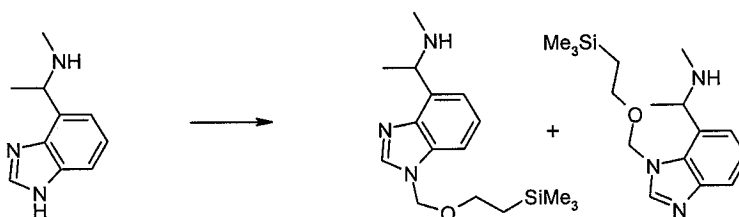
[1020]



[1021] 将 1-(1H- 苯并咪唑-4- 基)- 乙酮 (72mg, 0.449mmol)、甲胺 (2M 在 THF 中; 2.25mL, 4.50mmol) 和在 1,4- 二噁烷中的 HCl (4M; 0.337mL, 1.35mmol) 在 MeOH (2.7mL) 中的溶液在室温搅拌 3 天, 随后将其冷却至 0℃, 并一次加入 NaBH₄ (20mg, 0.539mmol)。将该混合液在室温搅拌过夜, 随后将其用 MeOH 稀释, 搅拌 1 小时, 并在真空下浓缩。将残余物经 SiO₂ 色谱纯化, 得到 [1-(1H- 苯并咪唑-4- 基)- 乙基]- 甲基- 胺 (46mg)。

[1022] 步骤 4

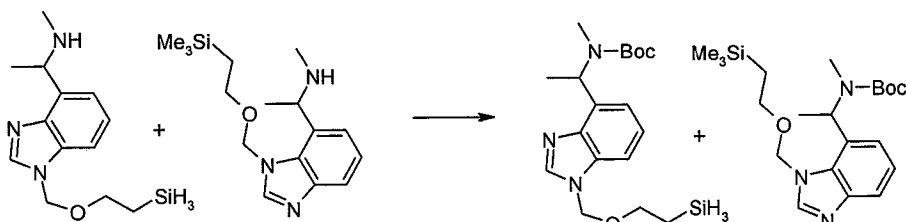
[1023]



[1024] 根据通用方法 A (SEM 保护), 使用 [1-(1H- 苯并咪唑 -4- 基) - 乙基] - 甲基 - 胺 (167mg, 1.25mmol), 得到 SEM- 保护的产物 (222mg) (为两个位置异构体的混合物)。

[1025] 步骤 5

[1026]

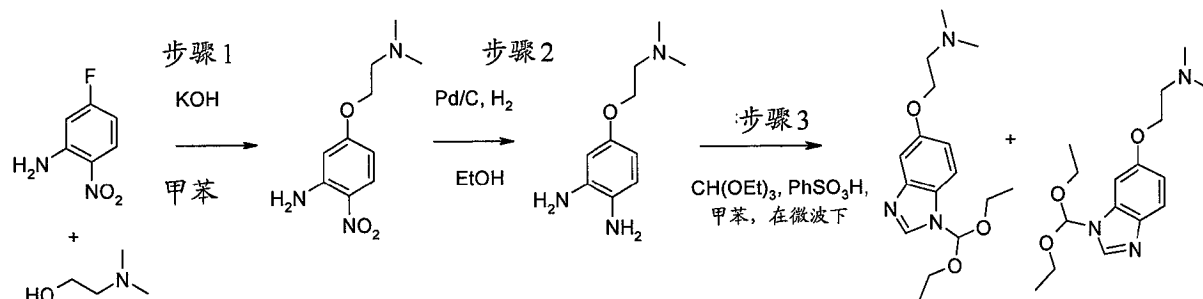


[1027] 根据通用方法 B (BOC 保护), 获得了标题化合物 (220mg, 0.727mmol)。

[1028] 实施例 18

[1029] [2-(1- 二乙氧基甲基 -1H- 苯并咪唑 -5- 基氧基) - 乙基] - 二甲基 - 胺 (为与 6- 位置异构体的混合物)

[1030]



[1031] 步骤 1: 将 3- 氟 -6- 硝基苯胺 (0.7g, 4.48mmol) 和 N, N- 二甲基乙醇胺 (1.34mL, 13.45mmol) 溶于甲苯 (5mL) 中。将该溶液在 0℃ 冷却, 并向搅拌的混合液中加入充分粉碎的 KOH (1.258g, 22.4mmol)。将该反应混合液在室温搅拌 16 小时, 用 H₂O (30mL) 稀释, 然后用 CHCl₃ 萃取 (3x 25mL)。将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并将溶剂在真空下除去。经 SiO₂ 色谱纯化 (0% 至 10% 2.0M 在 MeOH/ 二氯甲烷中的 NH₃), 得到 5-(2- 二甲基氨基 - 乙氧基) -2- 硝基 - 苯胺, 为深色油状物 (0.665g, 90%)。MS (ESI) m/z 226.0 (M+H)⁺

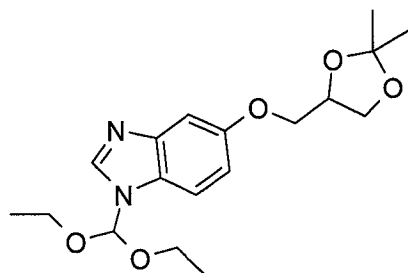
[1032] 步骤 2: 将 5-(2- 二甲基氨基 - 乙氧基) -2- 硝基 - 苯胺 (0.85g, 3.77mmol) 溶于 EtOH 中, 并在一个大气压的 H₂ 下振荡 6 小时。将催化剂通过过滤除去。在真空下蒸发, 得到 4-(2- 二甲基氨基 - 乙氧基) - 苯 -1,2- 二胺, 为暗黄色油状物 (0.665g, 90%)。MS (ESI) m/z 196.0 (M+H)⁺

[1033] 步骤 3: 由 4-(2- 二甲基氨基 - 乙氧基) - 苯 -1,2- 二胺 (0.36g, 1.84mmol) 起始, 根据实施例 102 (方法 1) 步骤 3 所述的方法获得了标题化合物, 为两个位置异构体的混合物。不同之处在于将该反应物在微波炉中在 120℃ 加热 30 分钟以完成反应。然后将溶剂在真空下完全除去, 并将产物未经进一步纯化地直接使用。MS (ESI) m/z 206.0 (M-CH(OEt)₂)⁺。

[1034] 实施例 19

[1035] 1- 二乙氧基甲基 -5-(2,2- 二甲基 -[1,3] 二氧戊环 -4- 基甲氧基) -1H- 苯并咪唑

[1036]

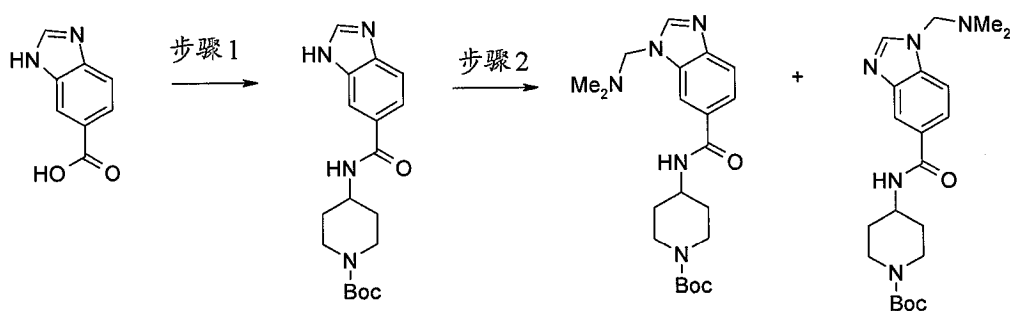


[1037] 通过重复实施例 18 所述的方法制备了化合物。MS (ESI) m/z 249.0 ($M-CH(OEt)_2$)⁺。

[1038] 实施例 20

[1039] 4-[(3H-苯并咪唑-5-羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (为与 6-位置异构体的混合物)

[1040]



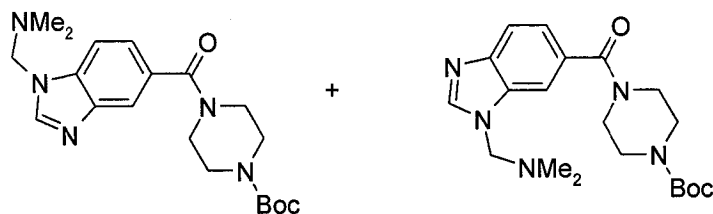
[1041] 步骤 1 (酰胺偶联): 将在二氯甲烷 (11mL) 中的 5-苯并咪唑甲酸 (0.50g, 3.1mmol)、EDC·HCl (0.72g, 3.7mmol) 和 HOBt (0.58mg, 3.7mmol) 在室温搅拌 10 分钟。加入 4-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (0.70g, 3.4mmol) 和 DIPEA (0.59mL, 3.4mmol), 并将该混合液搅拌 3 小时。然后将该混合液在 EtOAc 和饱和的 Na_2CO_3 水溶液之间分配。将各层分离, 并将水层用 EtOAc 萃取 (x3)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 并干燥 ($MgSO_4$)。将溶剂在真空下蒸发, 得到 3H-苯并咪唑-5-甲酸 (1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺。

[1042] 步骤 2: 然后通过重复实施例 1 所述的方法获得了标题化合物。

[1043] MS (ESI) m/z 343 ($M-H$)⁺

[1044] 实施例 21. 4-(3-二甲基氨基甲基-3H-苯并咪唑-5-羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (为与 6-位置异构体的混合物)

[1045]

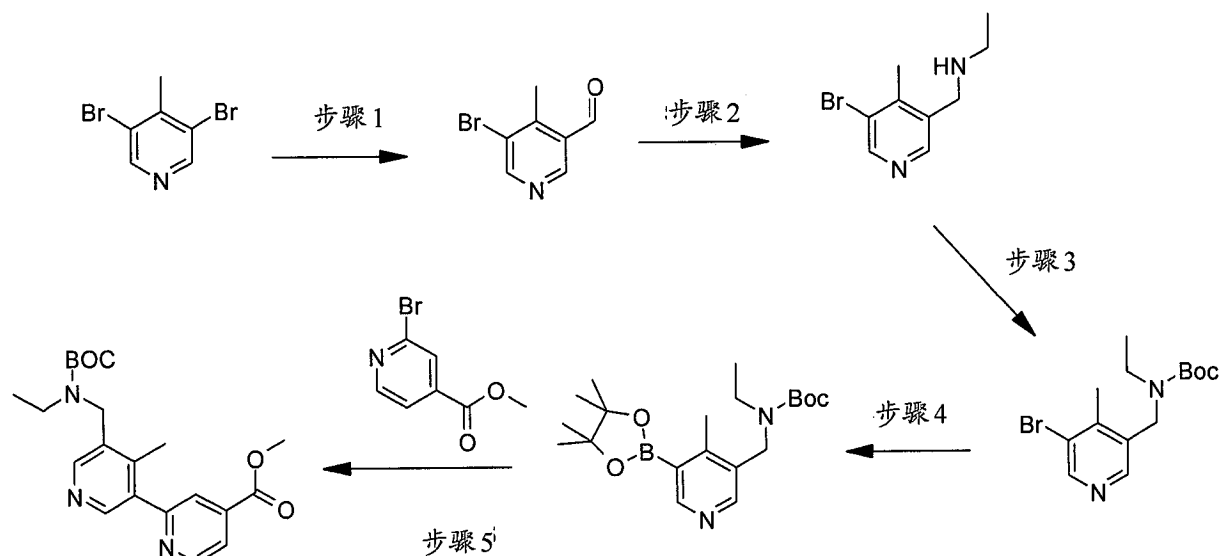


[1046] 通过重复实施例 20 所述的方法制备了化合物。

[1047] 实施例 22

[1048] 5'-[(叔丁氧基羰基-乙基-氨基)-甲基]-4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-甲酸甲酯

[1049]



[1050] 步骤 1: 将在 THF (300mL) 中的 2,6-二溴甲苯 (9.8g, 39mmol) 在 N_2 下搅拌, 然后冷却至 -100°C (酮 / 液 N_2)。然后滴加 $n\text{-BuLi}$ (16.4mL, 41mmol, 2.5M 在己烷中), 搅拌 5 分钟后加入 DMF (4.5mL, 58.6mmol)。将该反应混合液再搅拌 20 分钟, 然后在 -78°C 搅拌 1 小时。将该反应用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并使其温至室温。将该反应混合液用水稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 水溶液将 pH 调节至 pH 7-8。将该混合液在真空下蒸发以除去 THF, 然后将产物用 Et_2O (x3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并干燥 (MgSO_4)。将产物过滤, 并在真空下蒸发, 得到 5-溴-4-甲基-吡啶-3-甲醛, 为无色固体, 将其未经进一步纯化地使用。

[1051] 步骤 2. 在室温历经约 30 分钟向在干燥 MeOH (150mL) 中的 5-溴-4-甲基-吡啶-3-甲醛 (6.7g, 16.9mmol) 中加入乙胺 (51mL, 101mmol; 2M 在 MeOH 中的溶液)。将该混合液再搅拌 30 分钟以形成亚胺。

[1052] 在室温向 NaCNBH_3 (0.80g, 18.5mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中加入无水 ZnCl_2 (1.2g, 9.1mmol), 并将该混合液搅拌 20 分钟。然后将得到的 $\text{NaCNBH}_3/\text{ZnCl}_2$ 溶液滴加至预先形成的亚胺溶液中。然后用 HCl (4M 在 1,4-二噁烷中) 将合并的混合液酸化至 pH 4, 并在室温搅拌过夜。将该反应混合液蒸发至干燥, 并在水和 EtOAc 之间分配。用 NaHCO_3 (饱和水溶液) 将水层调节至 pH $\sim$ 9, 然后用 EtOAc 萃取 (x3)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后蒸发至干燥。经 SiO_2 色谱纯化, 得到 (5-溴-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-乙基-胺。

[1053] 步骤 3: 根据通用方法 B 制备了化合物 (Boc 保护)。

[1054] 步骤 4: 在 N_2 下向 (5-溴-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-乙基-氨基甲酸叔丁基酯 (8.0g, 19mmol) 中加入联硼酸频哪醇酯 (7.4g, 29mmol)、KOAc (5.7g, 58mmol) 和无水 DMSO (30mL)。将该混合液脱气, 然后加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯 (II) (0.71g, 0.97mmol)。将该反应混合液加热至 100°C 直至反应完成。通过加入水并用乙醚萃取 (x5) 对该反应进行后处理。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后蒸发至干燥。经 SiO_2 色谱纯化, 得到乙基-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯 (3.3g)。

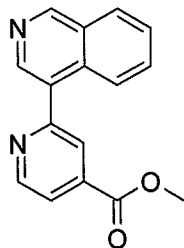
[1055] 步骤 5: 将乙基-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯 (1.5g, 5.1mmol) 和 2-溴-异烟酸甲

酯 (1.3g, 6.1mmol) 混悬于 1,4-二噁烷 (25mL) 中。向该混合液中加入 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (0.90g, 4.52mmol, 1 M 在水中)。将该反应物用 N_2 脱气, 并加入 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (72 mg, 0.1 mmol)。将该反应混合液加热至 60°C 达 3 小时。然后将该混合液用水稀释, 并中和至 pH7。将该混合液在真空下浓缩以除去有机溶剂, 然后在水和 EtOAc 之间分配。将水层用 EtOAc 萃取 (x3)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 然后蒸发至干燥。经 SiO_2 色谱纯化, 得到标题化合物 (1.36g)。m/z 386 (M+H)⁺

[1056] 实施例 23

[1057] 2-异喹啉-4-基-异烟酸甲酯

[1058]

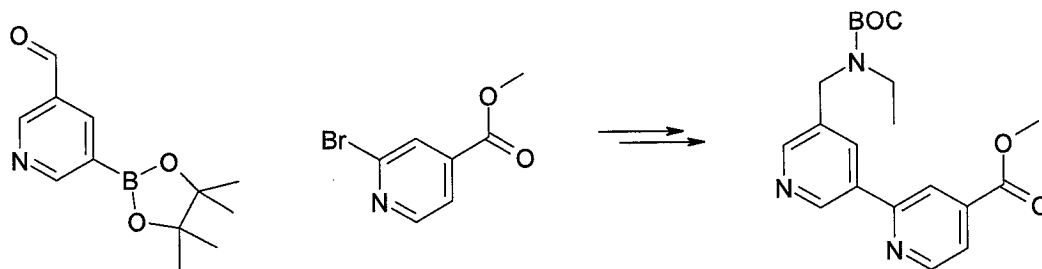


[1059] 将 2-溴烟酸甲酯 (30g, 111mmol)、异喹啉-4-硼酸 (20g, 92.6mmol)、1,4-二噁烷 (770mL) 和 3M K_3PO_4 水溶液 (35mL, 105mmol) 一起搅拌。将反应容器抽真空并用氮气冲刷几次以除去氧。加入 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.62g, 1.85mmol), 并将容器和搅拌混合液在 70°C 加热过夜。然后将该混合液冷却, 在真空下浓缩至初始体积的 50%, 并过滤。将滤液在真空下浓缩, 并得到的残余物在叔丁基甲基醚 (220mL) 中搅拌。然后将该混合液过滤以除去固体。将滤液在冰浴中冷却, 并搅拌 1 小时, 之后产物沉淀, 为白色固体。将产物收集, 并干燥, 得到异喹啉-4-基-异烟酸甲酯 (4.97g, 16%) (由两批合并) [M+H]⁺: 264.7。

[1060] 实施例 24

[1061] 5'-[(叔丁氧基羰基-乙基-氨基)-甲基]-[2,3']联吡啶-4-甲酸甲酯

[1062]



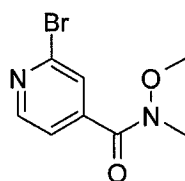
[1063] 通过重复实施例 23 所述的方法, 使用 2-溴烟酸甲酯和 5-甲酰基吡啶-3-硼酸频哪醇酯得到 5'-甲酰基-[2,3']联吡啶-4-甲酸甲酯。

[1064] 然后通过重复实施例 22 步骤 2 所述的方法 (还原性胺化)、随后通过通用方法 B (BOC 保护) 获得了标题化合物。MS (ESI) m/z 372 (M+H)⁺

[1065] 实施例 25 (方法 1)

[1066] 2-溴-N-甲氧基-N-甲基-异烟酰胺

[1067]



[1068] 将 2-溴-异烟酸 (0.5g, 2.47mmol) 溶于干燥的 THF (10mL) 中。加入 2-氯-4,6-二甲氧基 [1,3,5] 三嗪 (0.77g, 4.4mmol) 和二异丙基乙胺 (0.96g, 0.74mmol), 并将该溶液搅拌 1 小时, 之后加入 N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (0.241g, 2.47mmol)。将该混合液在室温再搅拌 16 小时, 然后用水 (15mL) 稀释。然后将该含水混合液用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。将合并的有机物用饱和的 Na_2CO_3 水溶液、1N HCl 水溶液、然后盐水连续洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 然后蒸发至干燥。经 SiO_2 色谱纯化 (用 EtOAc/己烷; 2 : 1 洗脱), 得到产物, 然后将其混悬于 Et_2O 中。通过过滤除去不能溶解的物质, 并将滤液在真空下蒸发, 得到 2-溴-N-甲氧基-N-甲基-异烟酰胺 (0.342g, 56%)。MS (ESI) m/z 244.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1069] 实施例 25 (方法 2)

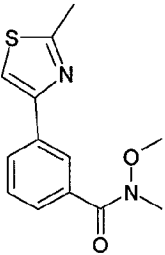
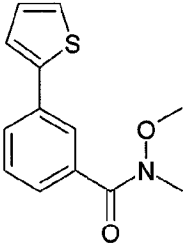
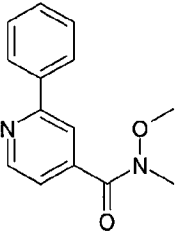
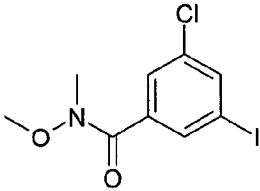
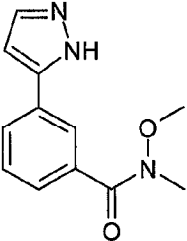
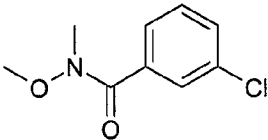
[1070] 在 0 °C 向在 DMF (150mL) 中的 2-溴异烟酸 (25.2g, 124mmol)、HOBt (20.2g, 149mmol) 和 O, N-二甲基-羟胺盐酸盐 (14.6g, 149mmol) 中加入二异丙基乙胺 (26.0mL, 149mmol)。然后加入 EDC (28.6g, 149mmol), 并将该混合液在室温搅拌 1 小时。然后将该混合液倾入冰冷的水 (500mL) 中, 并将得到的溶液用 EtOAc 萃取 (3x150mL)。将合并的有机组分用水 (2x200mL)、0.5M HCl (200mL)、饱和的 NaHCO_3 溶液、盐水 (200mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4)。将溶剂在真空下蒸发, 得到 2-溴-N-甲氧基-N-甲基-异烟酰胺 (23g, 75%)

[1071] 通过重复实施例 25、方法 1 的所述方法制备了以下 6 个化合物

[1072]

实 施 例	结 构	MS(ESI) <i>m/z</i>	实 施 例	结 构	MS(ESI) <i>m/z</i>
-------------	--------	-----------------------	-------------	--------	-----------------------

[1073]

26		263.1 [M+H] ⁺	29		248.0 [M+H] ⁺
27		243.1 [M+H] ⁺	30		325.9 [M+H] ⁺
28		232.1 [M+H] ⁺	31		200.0 [M+H] ⁺

[1074] 实施例 26 :N- 甲氧基 -N- 甲基 -3-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 苯甲酰胺

[1075] 实施例 27 :N- 甲氧基 -N- 甲基 -2- 苯基 - 异烟酰胺

[1076] 实施例 28 :N- 甲氧基 -N- 甲基 -3-(2H- 吡唑 -3- 基)- 苯甲酰胺

[1077] 实施例 29 :实施例 N- 甲氧基 -N- 甲基 -3- 噻吩 -2- 基 - 苯甲酰胺

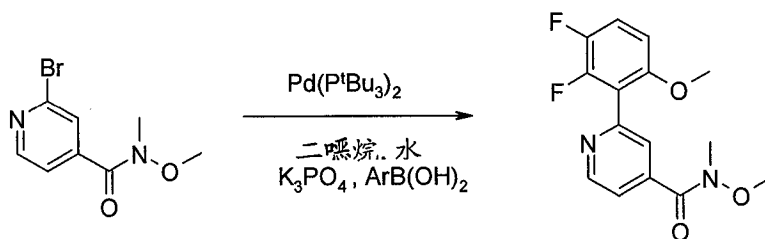
[1078] 实施例 30 :3- 氯 -5- 碘 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 苯甲酰胺

[1079] 实施例 31 :3- 氯 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 苯甲酰胺

[1080] 实施例 32

[1081] 2-(2,3- 二氟 -6- 甲氧基 - 苯基)-N- 甲氧基 -N- 甲基 - 异烟酰胺

[1082]

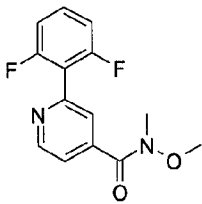
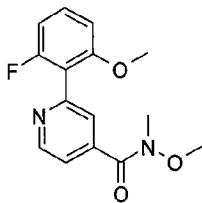
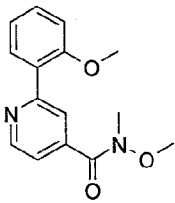
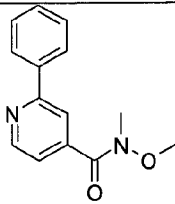
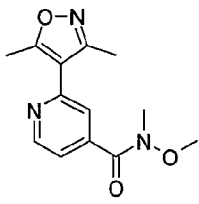


[1083] 将含有在 1,4- 二噁烷 (40mL) 中的 2- 溴 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 异烟酰胺 (实施例 25, 使用方法 2) (3.0g, 12.2mmol)、2,3- 二氟 -6- 甲氧基苯基硼酸 (4.6g, 24.4mmol) 和 2M K₃PO₄ 水溶液 (15mL, 30.6mmol) 的烧瓶先后抽真空并用氮气冲刷。然后加入 Pd(P^tBu₃)₂ (268mg, 0.48mmol), 并将该混合液在 90℃ 加热 2 小时。将该混合液冷却, 在真空下浓缩, 然后在 EtOAc 和饱和的 NaHCO₃ 水溶液溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并在真空下浓缩。经 SiO₂ 色谱纯化 (用 30-100% EtOAc/ 己烷洗脱), 得到标题化

合物 (0.856g, 23%)。MS (ESI) m/z 309 (M+H)⁺

[1084] 通过重复实施例 32 所述的方法制备了以下的化合物。当适合时标出了关于方法的备注。

[1085]

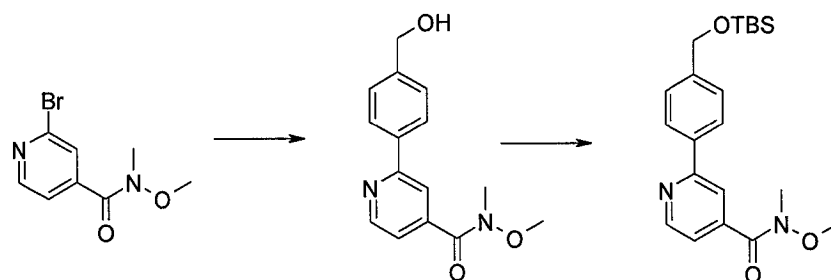
实 施 例	结 构		备 注
33		2-(2,6-二氟-苯基)-N-甲氧基 -N-甲基-异烟酰胺	
34		2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-N-甲 氧基-N-甲基-异烟酰胺	
35		N-甲氧基-2-(2-甲氧基-苯 基)-N-甲基-异烟酰胺	使用 Pd ₂ (dba) ₃ 代替 Pd(P ^t Bu ₃) ₂ 例如 35
36		N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-异烟 酰胺	
37		2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-N- 甲氧基-N-甲基-异烟酰胺	使用 Pd ₂ (dba) ₃ 代替 Pd(P ^t Bu ₃) ₂ 例如 37

[1086]

[1087] 实施例 38

[1088] N- 甲氧基 -N- 甲基 -2-(4- 三丁基硅烷基氧基甲基 - 苯基) - 异烟酰胺

[1089]



[1090] 步骤 1

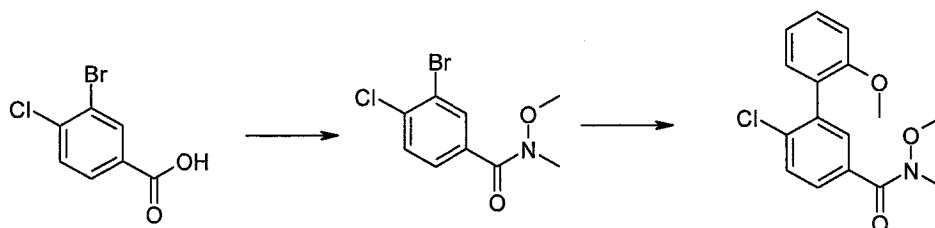
[1091] 根据实施例 32 步骤 1 中描述的方法, 由 2- 溴 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 异烟酰胺和 4- 羟基甲基苯基硼酸起始 [但使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 代替 $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$], 得到 2-(4- 羟基甲基 - 苯基) -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 异烟酰胺。

[1092] 向 2-(4- 羟基甲基 - 苯基) -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 异烟酰胺 (206mg, 0.76mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中的溶液中加入咪唑 (57mg, 0.83mmol) 和 TBSCl (126mg, 0.83mmol)。搅拌 5 小时后, 将该混合液在二氯甲烷和水之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4), 蒸发, 并将残余物经 SiO_2 色谱纯化 (用 30-60% EtOAc/ 己烷洗脱), 得到标题化合物 (264mg)。

[1093] 实施例 39

[1094] 6- 氯 -2' - 甲氧基 - 联苯 -3- 甲酸甲氧基 - 甲基 - 酰胺

[1095]



[1096] 步骤 1

[1097] 根据实施例 17 步骤 1 所述的方法, 使用 3- 溴 -4- 氯 - 苯甲酸 (5.0g, 21.2mmol), 得到 3- 溴 -4- 氯 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 苯甲酰胺 (5.86g)。

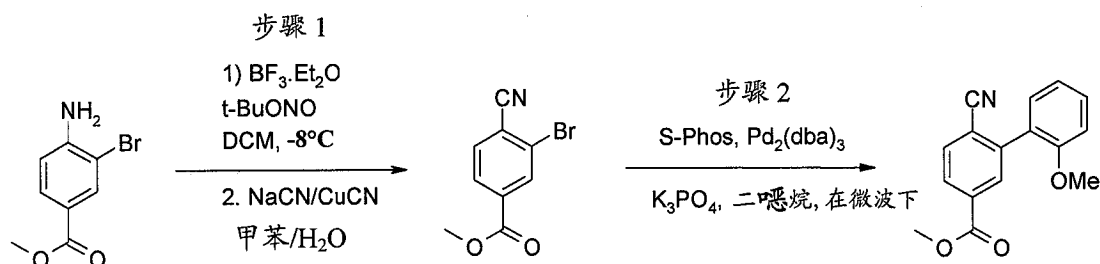
[1098] 步骤 2

[1099] 通过重复实施例 38 所述的方法但使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 代替 $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ 和 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 代替 $2\text{MK}_3\text{PO}_4$ 制备了标题化合物。

[1100] 实施例 40

[1101] 6- 氰基 -2' - 甲氧基 - 联苯 -3- 甲酸甲酯

[1102]



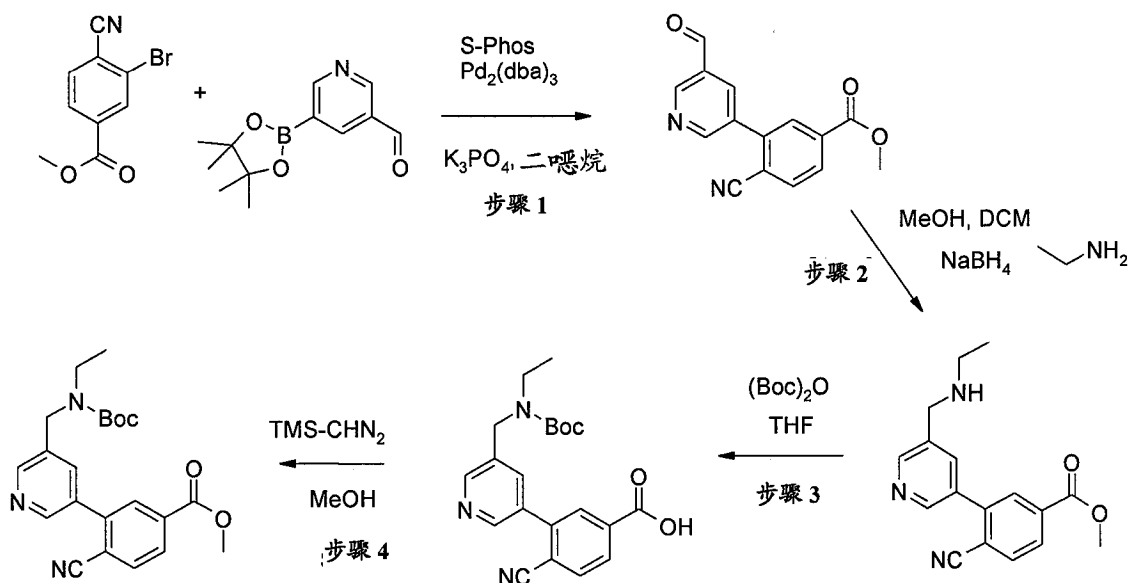
[1103] 步骤1:将4-氨基-3-溴苯甲酸甲酯(0.5g, 2.17mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5mL)中,并将该溶液冷却至-10℃。向该混合液中滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的溶液(0.41mL, 3.26mmol)、随后滴加亚硝酸叔丁基酯(0.32mL, 2.72mmol)。使该非常浓的溶液达到室温,然后用己烷(10mL)稀释。通过过滤收集得到的固体,并用己烷再次洗涤。在5℃将其快速转移至包含NaCN(0.32g, 6.52mmol)和CuCN(0.233g, 2.61mmol)在 H_2O /甲苯(2:1;3mL)中的溶液的烧瓶中,并在该温度搅拌30分钟。然后是混合液达到室温,最后将其在60℃再加热25分钟。然后将该溶液冷却至室温,然后在水(15mL)和EtOAc(15mL)之间分配。将有机相用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并将溶剂在真空下除去。从己烷/EtOAc中重结晶,得到3-溴-4-氰基-苯甲酸甲酯,为灰色固体(0.213g, 41%)。 ^1H NMR(400MHz, d_6 -丙酮):8.35(1H, d), 8.17(1H, dd), 8.05(1H, d), 3.97(3H, s)。

[1104] 步骤2:根据通用方法C中描述的方法(Suzuki),使用3-溴-4-氰基-苯甲酸甲酯(0.205g, 0.85mmol)和2-甲氧基苯基硼酸(0.156g, 1.02mmol),随后进行 SiO_2 色谱(己烷/EtOAc = 6:1),得到标题化合物(0.170g, 62%)。MS(ESI) m/z 268.0(M+H) $^+$

[1105] 实施例 41

[1106] 3-{5-[(叔丁氧基羰基-乙基-氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-4-氰基-苯甲酸甲酯

[1107]



[1108] 步骤1:根据通用方法C的通用操作(Suzuki),使用3-溴-4-氰基-苯甲酸甲酯(0.5g, 2.08mmol)和5-甲酰基吡啶-3-频哪醇硼烷(0.583g, 2.5mmol),得到4-氰基-3-(5-甲酰基-吡啶-3-基)-苯甲酸甲酯(0.455g, 80%)。MS(ESI) m/z 267.0(M+H) $^+$ 。

[1109] 步骤2:将4-氰基-3-(5-甲酰基-吡啶-3-基)-苯甲酸甲酯(0.445g, 1.67mmol)混悬于MeOH/二氯甲烷(1:1;8mL)中,并加入乙胺(2M在MeOH中;1.25mL, 2.51mmol)的溶液。将该混合液在室温搅拌16小时。然后将该混合液冷却至0℃,并历经10分钟分批加入 NaBH_4 (76mg, 2.01mmol)。历经2小时使该混合液温至室温后,将该反应用1mL水淬灭。将该溶液在真空下浓缩至初始体积的1/3,然后将其在 H_2O 和EtOAc之间分配。将水相用EtOAc萃取(x2),并将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,得到4-氰基-3-(5-乙基氨基甲基-吡啶-3-基)-苯甲酸甲酯,为黄色油状物(0.353g, 72%)。

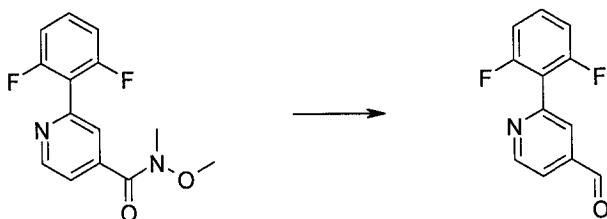
MS(ESI) m/z 296.0 (M+H)⁺。

[1110] 步骤 3 和 4: 根据通用方法 B(BOC 保护), 使用 4-氰基-3-(5-乙基氨基甲基-吡啶-3-基)-苯甲酸甲酯 (0.334g, 1.13mmol), 以定量的收率得到 3-{5-[(叔丁氧基羰基-乙基-氨基)-甲基]-吡啶-3-基}-4-氰基-苯甲酸。与在 MeOH 中的 TMS-重氮甲烷, 得到标题化合物 (97mg, 30%)。MS(ESI) m/z 396.0 (M+H)⁺。

[1111] 实施例 42

[1112] 2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-甲醛

[1113]



[1114] 在 -78℃ 向 (2-(2,6-二氟-苯基)-N-甲氧基-N-甲基-异烟酰胺 (实施例 33) (268mg, 0.963mmol) 在甲苯 (1.2mL) 中的搅拌的溶液中滴加 DIBAL (1M 在甲苯中; 1.01mL, 1.01mmol)。将该混合液在 -78℃ 搅拌 2 小时, 然后温至 0℃, 并将该反应通过加入 1M HCl 水溶液淬灭。使用饱和的 NaHCO₃ 水溶液溶液将该混合液中和, 然后在 CHCl₃ 中萃取 (x3)。将合并的有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 并在真空下浓缩。将产物经 SiO₂ 色谱纯化, 得到标题化合物 (127mg)。

[1115] 实施例 43

[1116] 2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-甲醛

[1117]

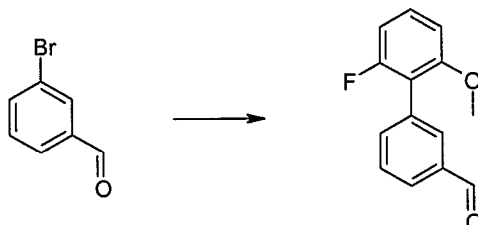


[1118] 通过重复实施例 42 所述的方法制备了化合物。

[1119] 实施例 44

[1120] 6'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-甲醛。

[1121]



[1122] 通过重复实施例 32 所述的方法制备了化合物。

[1123] 实施例 45-47

[1124] 由 4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯和适合的杂芳基溴起始, 根据通用方法 C(Suzuki) 制备了实施例 45-47。

[1125]

实施例	45	46	47
结构			
名称	4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酸甲酯	4-氰基-3-(3,5-二甲 基-1H-吡唑-4-基)- 苯甲酸甲酯	4-氰基-3-吡啶-3-基- 苯甲酸甲酯

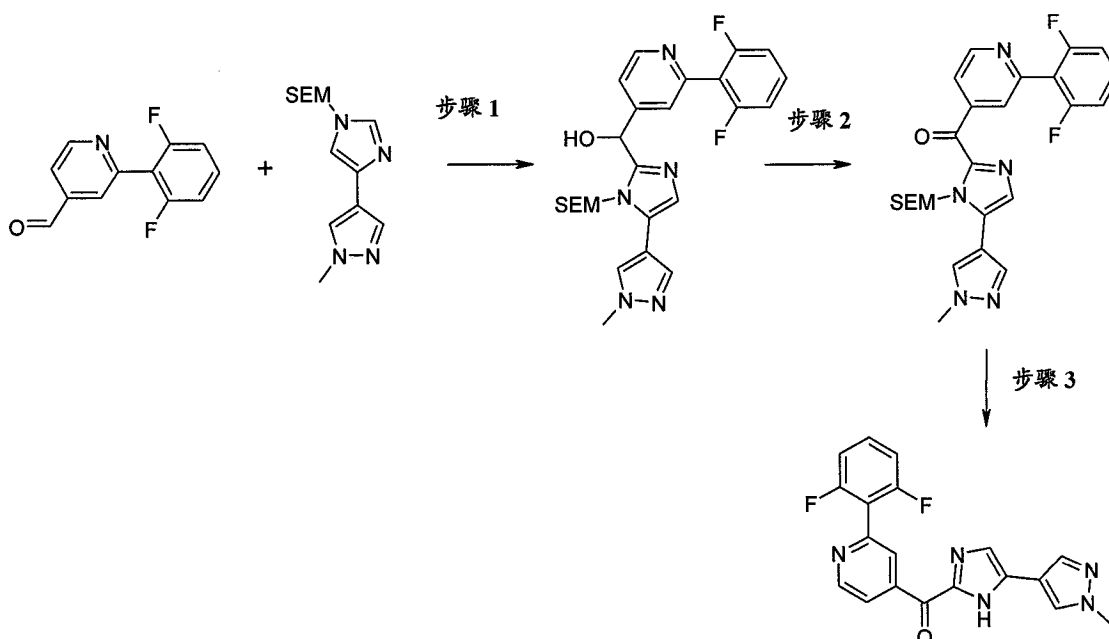
[1126] 实施例 48 至 51

[1127] 实施例 48 至 51 描述了式 (I) 化合物的制备。

[1128] 实施例 48

[1129] [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基]-甲酮

[1130]



[1131] 步骤 1: 在 -78°C 向实施例 9 (84mg, 0.302mmol; 为两个位置异构体的混合物) 在 THF (2mL) 中的搅拌的溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M 在己烷中; 0.262mL, 0.654mmol)。将该混合液在 -78°C 搅拌 1 小时, 随后加入 2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-甲醛 (实施例 42) (70mg, 2.52mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液, 并将该反应混合液温至室温过夜。将该反应用水淬灭, 并将该混合液用 CHCl_3 萃取 (x3)。将合并的有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 并在真空下浓缩。经 SiO_2 色谱纯化, 得到 [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇 (78mg, 为与 4-位置异构体的混合物)。

[1132] 步骤 2: 在室温向 [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇 (78mg, 0.157mmol, 为两个位置异构体的混合物) 在二氯甲烷 (3mL) 中的搅拌的溶液中加入二氧化锰 (273mg, 3.14mmol)。将该混合液在室温搅拌过夜, 随后将其过滤, 并在真空下浓缩。经 SiO_2 色谱纯化, 得到 [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-甲酮 (75mg, 为两个位置异构体的混合物)。

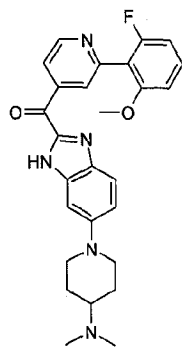
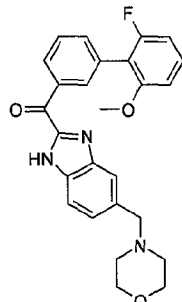
[1133] 步骤 3: 根据通用方法 D (SEM 脱保护) 制备了标题化合物

[1134] 根据实施例 48 所述的方法制备了以下的化合物。当适合时标出了关于方法和纯化的备注。

[1135]

实施例	结构	备注	NMR	MS (ESI)
48		如上文所述	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): CDCl_3 : 9.02 (1H, d), 8.70-8.39 (2H, m), 7.88-7.69 (2H, m), 7.47-7.37 (2H, m), 7.12-7.02 (2H, m), 3.99 (3H, s).	366 [M+H] ⁺
49		由实施例 43 和实施例 10 起始。 步骤 2: 经制备型 LCMS 纯化。 步骤 3: 用 Et_2O /己烷研磨产物。	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.09-8.97 (1.0H, m), 8.55-8.43 (2.0H, m), 7.88-7.78 (0.8H, m), 7.56-7.47 (0.2H, m), 7.45-7.33 (1.3H, m), 7.26-7.21 (0.2H, m), 7.13 (0.8H, dd), 6.94 (0.7H, d), 6.91-6.81 (2.1H, m), 3.85-3.79 (3.0H, m), 3.50-3.37 (4.0H, m), 3.01-2.49 (7.0H, m). 旋转异构体的混合物。	446 [M+H] ⁺

[1136]

实施例	结构	备注	NMR	MS (ESI)
50		由实施例 43 和实施例 11 起始。 步骤 2: 无纯化 步骤 3: 经制备型 LCMS 纯化最终产物。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.07-8.97 (1.0H, m), 8.55-8.42 (2.0H, m), 7.85-7.76 (0.8H, m), 7.50 (0.2H, d), 7.44-7.34 (1.3H, m), 7.27-7.17 (0.2H, m), 7.14 (0.7H, dd), 6.92 (0.7H, d), 6.90-6.78 (2.1H, m), 3.88 (1.7H, d), 3.82 (3.0H, s), 3.78 (0.3H, d), 2.94-2.47 (9.0H, m), 2.24-2.09 (2.0H, m), 1.94-1.74 (2.0H, m)。旋转异构体的混合物。	474 [M+H] ⁺
51		由实施例 44 和实施例 2 起始。 最终产物经 SiO ₂ 色谱纯化。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.81 (1H, dq), 8.69 (1H, dd), 7.97-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 7.62-7.30 (3H, m), 6.90-6.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.81-3.52 (6H, m), 2.76-2.30 (4H, m)。	446 [M+H] ⁺

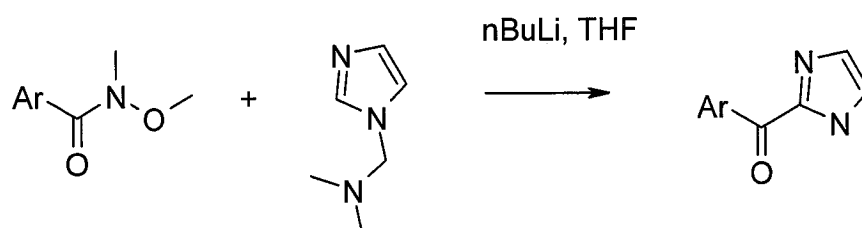
[1137] 实施例 49:[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮

[1138] 实施例 50:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1139] 实施例 51:(6'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮

[1140] 通用方法 H(nBuLi 金属化)

[1141]



[1142] 在 -78°C 向咪唑-1-基甲基-二甲基-胺 (1mol 当量) 在 THF (20 体积) 中的搅拌的溶液中加入 n-BuLi (1mol 当量; 2.5M 在己烷中的溶液)。在 -78°C 1 小时后, 滴加适当的 N-甲氧基-N-甲基-酰胺 (1.05mol 当量) 在 THF (10 体积) 中的溶液, 并将该混合液温至室温。再经过 3 小时后, 将该反应物进行后处理。

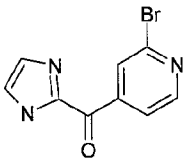
[1143] 加入 2M HCl 水溶液 (20 体积), 并继续再搅拌 2 小时。将有机溶剂在真空下除去。将该溶液用饱和的 NaHCO_3 水溶液中和, 用水稀释, 然后用 CHCl_3 萃取 (x3)。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂。经 SiO_2 色谱纯化 (二氯甲烷/EtOAc; 4 : 1), 得到产物。

[1144] 实施例 52 至 58

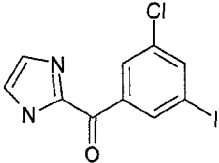
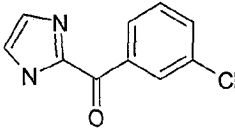
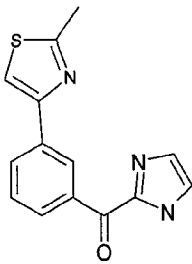
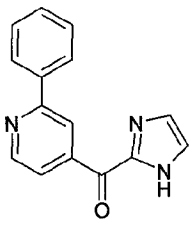
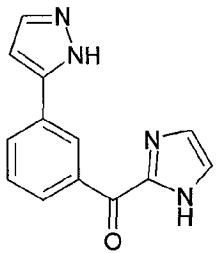
[1145] 根据通用方法 H 描述的方法制备以下化合物 (nBuLi 金属化 A)。当适合时标出了关于方法和纯化的备注。

[1146] 以下表中的实施例 52 至 54 描述了合成中间体的制备。实施例 55 至 58 描述了式 (I) 化合物的制备。

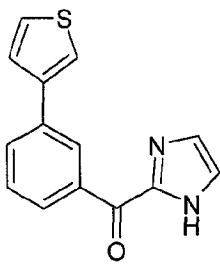
[1147]

实施例	结构	备注	$^1\text{H NMR}$	LC/MS
52		由实施例 7 (0.158 g, 1.27 mmol) 和实施例 25 (从方法 1) (0.326 g, 1.33 mmol) 起始。得到产物 0.143 g, 45%)		252.0 [M+H] ⁺

[1148]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	LC/MS
53		由实施例 7 和实施例 30 起始		332.8 [M+H] ⁺
54		由实施例 7 和实施例 31 起始		206.9 [M+H] ⁺
55		由实施例 7 和实施例 26 起始	1H- NMR (400 MHz, d ₆ -丙酮): 12.78-12.11 (1H, bs), 9.16 (1H, t), 8.76-8.67 (1H, m), 8.31-8.22 (1H, m), 7.89-7.80 (1H, m), 7.62 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.36 (1H, s), 2.78 (3H, s).	270.0 [M+H] ⁺
56		由实施例 7 和实施例 27 起始。 通过在真空下浓缩产物从后处理的混合液中沉淀产物。 收集产物并用 Et ₂ O 研磨	1H NMR (400 MHz, d ₆ -丙酮): 13.01-12.05 (1H, m), 8.98 (1H, s), 8.92 (1H, d), 8.34 (1H, dd), 8.26-8.16 (2H, m), 7.63 (1H, bs), 7.59-7.53 (2H, m), 7.53-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, bs)。	250.1 [M+H] ⁺
57		由实施例 7 和实施例 28 起始。 通过用 Et ₂ O 研磨纯化产物	1H NMR (400 MHz, d ₆ -丙酮): 12.50-12.33 (1H, m), 9.08 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.65-7.51 (2H, m), 7.36 (1H, s), 6.80 (1H, d)。	239.0 [M+H] ⁺

[1149]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	LC/MS
58		由实施例 7 和实施例 29 起始。	¹H NMR (400 MHz, d6-丙酮): 12.52-12.30 (1H, m), 8.99 (1H, t), 8.65-8.56 (1H, m), 8.05-7.96 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.68-7.56 (3H, m), 7.45 (2H, s).	255.0 [M+H]⁺

[1150] 实施例 52 : (2- 溴 - 吡啶 -4- 基) - (1H- 咪唑 -2- 基) - 甲酮

[1151] 实施例 53 : (3- 氯 -5- 碘 - 苯基) - (1H- 咪唑 -2- 基) - 甲酮

[1152] 实施例 54 : (3- 氯 - 苯基) - (1H- 咪唑 -2- 基) - 甲酮

[1153] 实施例 55 : (1H- 咪唑 -2- 基) - [3-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基) - 苯基] - 甲酮

[1154] 实施例 56 : (1H- 咪唑 -2- 基) - (2- 苯基 - 吡啶 -4- 基) - 甲酮

[1155] 实施例 57 : (1H- 咪唑 -2- 基) - [3-(2H- 吡唑 -3- 基) - 苯基] - 甲酮

[1156] 实施例 58 : (1H- 咪唑 -2- 基) - (3- 噻吩 -3- 基 - 苯基) - 甲酮

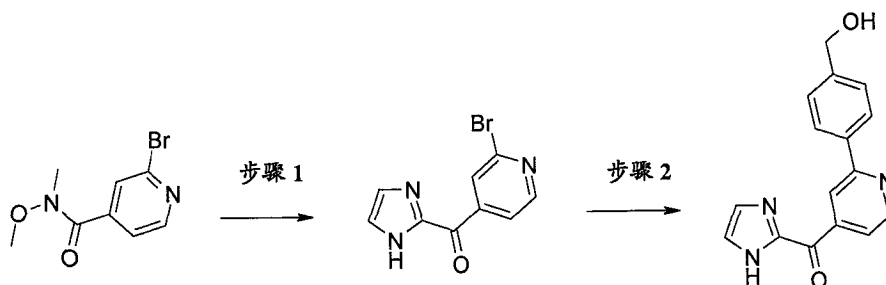
[1157] 实施例 59 至 101

[1158] 以下的实施例 59 至 101 描述了式 (I) 化合物的制备。

[1159] 实施例 59

[1160] [2-(4- 羟基甲基 - 苯基) - 吡啶 -4- 基] - (1H- 咪唑 -2- 基) - 甲酮。

[1161]



[1162] 步骤 1 : 根据通用方法 H (n-BuLi 金属化), 使用 2- 溴 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 异烟酰胺 (实施例 25, 方法 1) (0.326g, 1.33mmol) 以制备 (2- 溴 - 吡啶 -4- 基) - (1H- 咪唑 -2- 基) - 甲酮 (0.143g, 45%)。

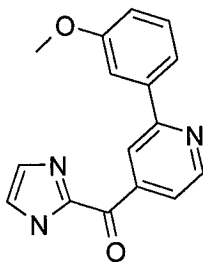
[1163] 步骤 2 : 将 2- 溴 - 吡啶 -4- 基) - (1H- 咪唑 -2- 基) - 甲酮 (60mg, 0.24mmol) 和 4- 甲醇 - 苯基硼酸 (47mg, 0.31mmol) 加入微波管中, 并溶于 EtOH/ 甲苯 (1 : 1; 0.9mL) 的混合液中。将 K₂CO₃ (197mg, 1.43mmol) 在 MeOH/H₂O (1 : 1, 1mL) 中的溶液加入该管中, 随后加入 Pd(P(^tBu)₃)₂ (2.4mg, 0.0046mmol)。将该管密封, 用氮气冲洗, 并将该混合液在微波反应器中在 85℃ 加热 2 小时。将该溶液用 EtOAc (10mL) 稀释, 并过滤。将 EtOAc 溶液用水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 最后干燥 (Na₂SO₄)。将该溶液过滤, 并在真空下除去溶剂。将粗制物质经 SiO₂ 色谱纯化 (EtOAc/ 己烷; 2 : 1 至 3 : 1), 然后用 Et₂O 研磨 3 次, 得到标题化合物, 为白色固体 (4mg, 6%)。MS (ESI) m/z 279.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD) :

8.84(1H, d), 8.67(1H, s), 8.16-8.01(3H, m), 7.54(2H, d), 7.45(2H, s), 4.71(2H, s)。

[1164] 实施例 60

[1165] (1H-咪唑-2-基)-[2-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1166]

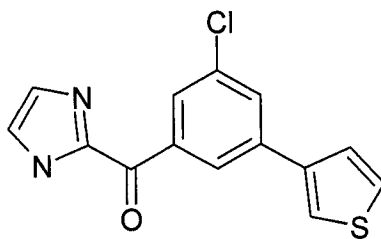


[1167] 通过重复实施例 59 所述的方法制备了化合物。MS(ESI)m/z 280.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.97(1H, d), 8.87(1H, s), 8.42(1H, d), 7.75(1H, s), 7.68(1H, d), 7.46(1H, d), 7.44-7.36(2H, m), 7.05(1H, dd), 3.94(3H, s)。

[1168] 实施例 61

[1169] (3-氯-5-噻吩-3-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮。

[1170]

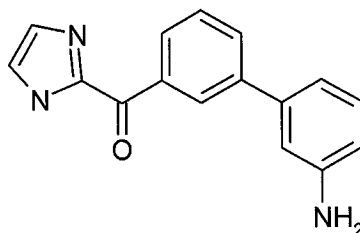


[1171] 由实施例 53 起始,通过重复实施例 59 步骤 2 所述的方法,最后用 MeOH 研磨制备了标题化合物。MS(ESI)m/z 288.9(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.61(1H, s), 8.63(1H, s), 8.48(1H, s), 8.11(2H, s), 7.72(1H, dd), 7.69-7.63(1H, m), 7.59(1H, s), 7.36(1H, s)。

[1172] 实施例 62

[1173] (3'-氨基-联苯-3-基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮。

[1174]

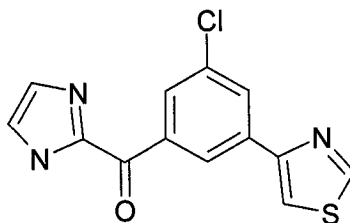


[1175] 由实施例 54 起始,通过重复通用方法 C 所述的方法(Suzuki)制备了标题化合物,不同之处在使用 Pd(OAc)₂ 代替 Pd₂(dba)₃ 和使用 K₂CO₃ 代替 K₃PO₄。在后处理期间使用 EtOAc 代替 CHCl₃。MS(ESI)m/z 264.0(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, d6-丙酮): 12.40(1H, bs), 8.90(1H, t), 8.68-8.59(1H, m), 7.92-7.84(1H, m), 7.61(1H, t), 7.52(1H, s), 7.36(1H, s), 7.20(1H, t), 7.05(1H, t), 6.96(1H, d), 6.73(1H, dd), 4.78(2H, s)。

[1176] 实施例 63

[1177] (3-氯-5-噻唑-4-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮

[1178]



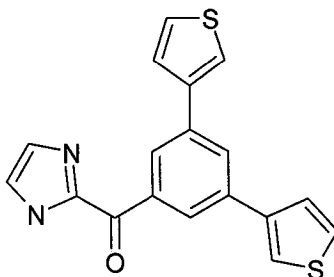
[1179] 将实施例 53 (50mg, 0.15mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液在微波反应管中搅拌。向该搅拌的混合液中加入 4-三丁基锡烷基-噻唑 (62mg, 0.165mmol), 随后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mg, 8.6 μmol)。将该管密封, 并将该反应混合液在 120°C 加热 30 分钟。然后将该混合液用 EtOAc (20mL) 稀释, 并用盐水洗涤。然后将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并溶剂蒸发。

[1180] 将粗品在二氯甲烷中研磨, 并将收集的沉淀进一步经 SiO_2 色谱 (己烷 /EtOAc; 9 : 1 至 2 : 1) 纯化, 得到标题化合物, 为米黄色固体 (10mg, 23 %)。MS (ESI) m/z 289.9 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 13.62 (1H, s), 9.28 (1H, d), 8.97 (1H, t), 8.58 (1H, t), 8.46 (1H, d), 8.34 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.39 (1H, s)。

[1181] 实施例 64

[1182] (3,5-二-噻吩-3-基-苯基)-(1H-咪唑-2-基)-甲酮。

[1183]

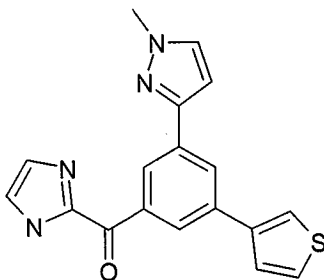


[1184] 由实施例 61 起始, 通过重复实施例 62 所述的方法制备了标题化合物。将产物经制备型 LCMS 纯化。MS (ESI) m/z 337.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, d_6 -丙酮): 12.70-12.20 (1H, m), 8.91 (2H, d), 8.33 (1H, t), 7.97 (2H, dd), 7.71 (2H, dd), 7.66 (2H, dd), 7.55 (1H, s), 7.40 (1H, s)。

[1185] 实施例 65

[1186] (1H-咪唑-2-基)-[3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-噻吩-3-基-苯基]-甲酮。

[1187]

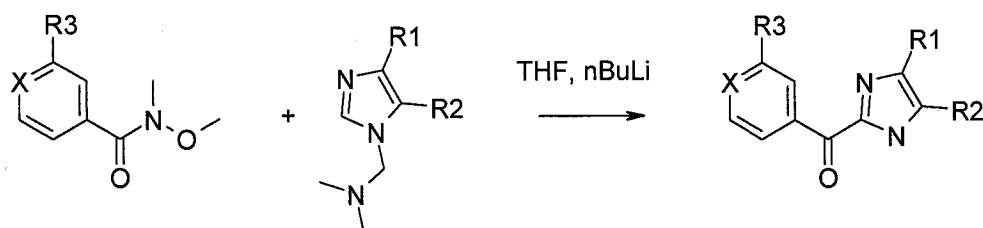


[1188] 由实施例 61 起始, 通过重复实施例 59 所述的方法制备了标题化合物。MS (ESI) m/z 335.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, d_6 -丙酮): 12.79-12.16 (1H, m), 8.92 (1H, t), 8.81 (1H,

t), 8.13 (1H, t), 7.99 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.69–7.60 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.43–7.33 (1H, s), 6.53 (1H, d), 4.02 (3H, s)。

[1189] 通用方法 I (nBuLi 金属化)

[1190]



[1191] 在 -78°C 向二甲基氨基甲基保护的杂环 (1mol 当量) 在 THF (20 体积) 中的搅拌的溶液中加入 n-BuLi (1mol 当量; 2.5M 在己烷中的溶液)。在 -78°C 1 小时后, 滴加适合的 N-甲氧基-N-甲基-酰胺 (1.05mol 当量) 在 THF (10 体积) 中的溶液, 然后使该混合液温至室温。再经过 3 小时后, 该反应完成。

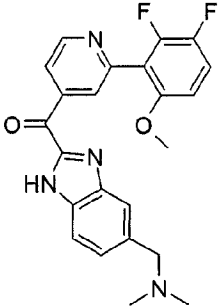
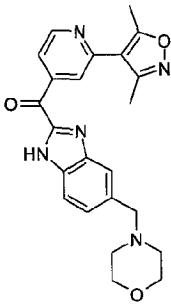
[1192] 加入 2M HCl 水溶液 (20 体积), 并继续再搅拌 2 小时。然后将该混合液在 CHCl_3 和水之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4), 在真空下浓缩, 并经 SiO_2 色谱用 0–10% MeOH/ 二氯甲烷洗脱纯化产物。因为化合物保留时间较短, 流动相包含 0–1% 浓氨水。

[1193] 依据为通用方法 I (nBuLi 金属化) 所述的方法制备以下的类似物。当适合时标出了关于方法和纯化的备注。

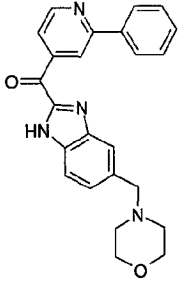
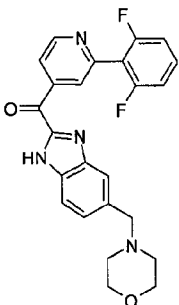
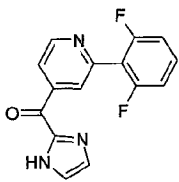
[1194]

实施例	结构	备注	$^1\text{H NMR}$	MS(ESI) m/z
66		由实施例 7 和实施例 32 起始	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 10.66 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.55–8.41 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.21 (1H, q), 6.76–6.68 (1H, m), 3.79 (3H, s)	316.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

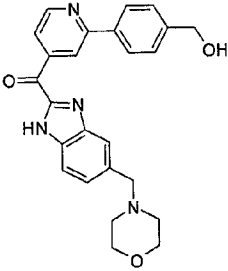
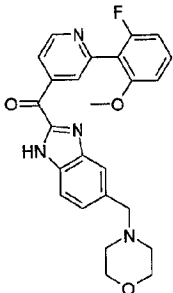
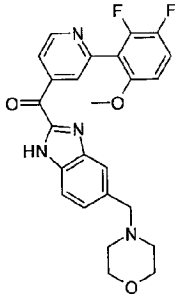
[1195]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
67		由实施例 1 和实施例 32 起始	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.60 (1H, br), 9.04 (1H, d), 8.60-8.50 (2H, m), 7.95-7.83 (1H, m), 7.58-7.48 (1.4H, m), 7.39 (0.6H, d), 7.21 (1H, q), 6.78-6.68 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.61 (2H, s), 2.31 (6H, s).	423 [M+H] ⁺
68		由实施例 37 和实施例 2 起始。 经制备型 LCMS 纯化。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.93 (0.9H, d), 8.64 (0.1H, d), 8.61 (0.8H, s), 8.57 (0.1H, s), 8.20 (0.9H, dd), 7.82 (0.2H, s), 7.80-7.69 (1.6H, m), 7.67 (0.2H, dd), 7.58-7.43 (1.2H, m), 7.26 (0.1H, d), 3.76-3.61 (6.0H, m), 2.68 (2.6H, s), 2.58-2.43 (7H, m), 2.36 (0.4H, s)。旋转异构体的混合物。	418 [M+H] ⁺

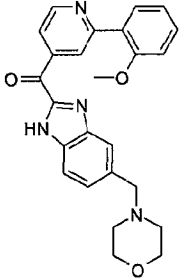
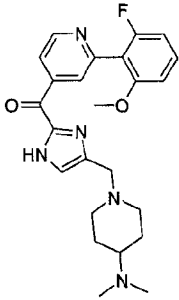
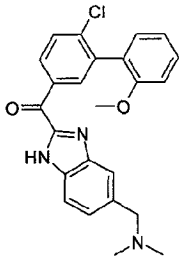
[1196]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
69		由实施例 36 和实施例 2 起始。 经制备型 LCMS 纯化。	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.90 (0.9H, d), 8.78 (0.9H, s), 8.63-8.55 (0.1H, m), 8.26 (0.9H, dd), 8.22 (0.1H, s), 8.10 (1.7H, d), 7.96 (0.3H, d), 7.82-7.68 (1.7H, m), 7.65 (0.2H, dd), 7.61-7.42 (4.1H, m), 7.26 (0.1H, d), 3.76-3.61 (6.0H, m), 2.60-2.42 (4.0H, m)。旋转异构体的混合物	399 [M+H] ⁺
70		由实施例 33 和实施例 2 起始。 经制备型 LCMS 纯化	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.06 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.60-8.54 (1H, m), 7.93 (1H, d), 7.71-7.36 (3H, m), 7.12-7.04 (2H, m), 3.89-3.60 (6H, m), 2.87-2.22 (4H, m)。	435 [M+H] ⁺
71		由实施例 33 和实施例 7 起始	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.91 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.63-7.31 (3H, m), 7.22-7.12 (2H, m)。	286 [M+H] ⁺

[1197]

实施例	结构	备注	^1H NMR	MS(ESI) m/z
72		由实施例 38 和实施例 2 起始。 经制备型 LCMS 纯化	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.89 (0.8H, d), 8.78 (0.8H, s), 8.62-8.55 (0.1H, m), 8.25 (0.8H, dd), 8.22 (0.1H, s), 8.09 (1.7H, d), 7.95 (0.3H, d), 7.85-7.66 (1.7H, m), 7.64 (0.2H, dd), 7.59-7.41 (3.1H, m), 7.26 (0.1H, d), 4.72 (1.7H, s), 4.69 (0.3H, s), 3.78-3.60 (6.0H, m), 2.59-2.43 (4H, m)。旋转异构体的混合物。	429 [M+H] ⁺
73		由实施例 34 和实施例 2 起始。	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.03 (1H, d), 8.58-8.46 (2H, m), 7.93 (1H, d), 7.75-7.32 (3H, m), 6.92-6.80 (2H, m), 3.99-3.56 (9H, m), 2.99-2.22 (4H, m)。	447 [M+H] ⁺
74		由实施例 32 和实施例 2 起始。 经制备型 LCMS 纯化。	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.04 (1H, d), 8.60-8.49 (2H, m), 8.01-7.89 (1H, m), 7.78-7.38 (2H, m), 7.22 (1H, q), 6.74 (1H, dt), 4.00-3.56 (9H, m), 3.04-2.21 (4H, m)。	465 [M+H] ⁺

[1198]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
75		由实施例 35 和实施例 2 起始。 经制备型 LCMS 纯化。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.02-8.93 (2H, m), 8.38 (1H, ddd), 7.96-7.85 (2H, m), 7.68-7.38 (3H, m), 7.14 (1H, t), 7.07 (1H, d), 3.95 (3H, s), 3.88-3.57 (6H, m), 2.72-2.36 (4H, m).	429 [M+H] ⁺
76		由实施例 34 和实施例 8 起始。 经制备型 LCMS 纯化。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.96 (1H, d), 8.50-8.35 (2H, m), 7.36 (1H, q), 7.21 (1H, s), 6.89-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.69-3.56 (2H, m), 3.15-2.87 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.28-2.07 (3H, m), 1.91-1.79 (2H, m), 1.68-1.51 (2H, m).	438 [M+H] ⁺
77		由实施例 39 和实施例 1 起始。 经制备型 LCMS 纯化。	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.75 (1H, d), 8.57 (2H, d), 7.91 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.52-7.39 (2H, m), 7.34-7.24 (1H, m), 7.14-6.99 (2H, m), 4.90 (1H, s), 4.08 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.62 (6H, s).	420 [M+H] ⁺

[1199] 实施例 66 : [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮。

[1200] 实施例 67 : [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1201] 实施例 68 : [2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1202] 实施例 69 : (5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-苯基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1203] 实施例 70 : [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1204] 实施例 71 : [2-(2,6-二氟-苯基)-吡啶-4-基]-(1H-咪唑-2-基)-甲酮

[1205] 实施例 72 : [2-(4-羟基甲基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1206] 实施例 73 : [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1207] 实施例 74 : [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1208] 实施例 75 : [2-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

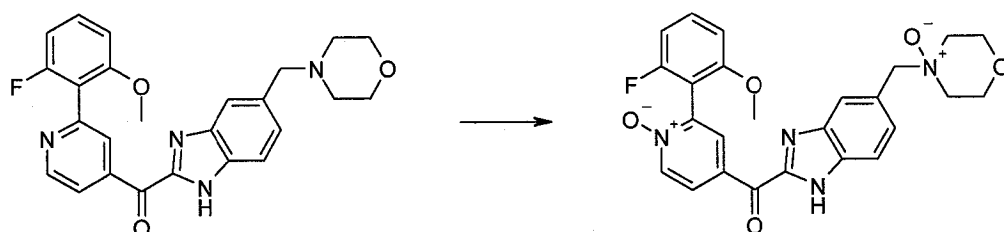
[1209] 实施例 76 : [4-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1210] 实施例 77 : (6-氯-2'-甲氧基-联苯-3-基)-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1211] 实施例 78

[1212] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-氧基-吡啶-4-基]-[5-(4-氧基-吗啉-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮。

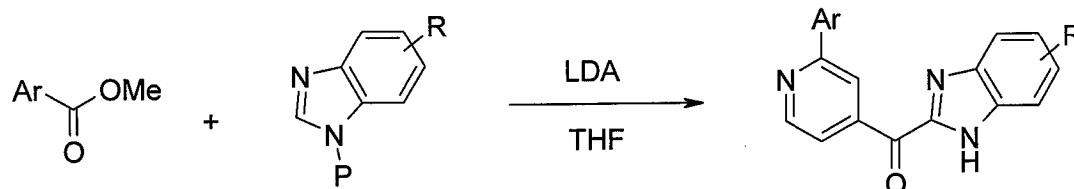
[1213]



[1214] 在 0℃向 [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-(5-吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮 (实施例 73) (110mg, 0.246mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的搅拌的溶液中分批加入间氯过氧苯甲酸 (75%; 125mg, 0.524mmol)。将该混合液温至室温, 并搅拌过夜, 随后在 0℃加入另外的间氯过氧苯甲酸 (0.5mol 当量), 并将该混合液在室温搅拌 6 小时。将该混合液通过加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液溶液中和, 并在 CHCl₃ 中萃取 (x3)。将合并的有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 并在真空下浓缩。将产物经制备型 LCMS 纯化, 得到标题化合物 (48mg)。MS (ESI) m/z 479 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.69 (1H, dd), 8.67-8.61 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.10-7.50 (4H, m), 7.06 (1H, d), 6.99 (1H, t), 4.75 (2H, s), 4.03 (2H, 宽 t), 3.84-3.72 (5H, m), 3.64-3.52 (3H, m), 3.06 (2H, 宽 d)。

[1215] 通用方法 J (LDA 金属化)

[1216]



P = CH₂NMe₂, SEM, CH(OEt)₂ 或 Boc

[1217] 在 -78℃ 向苯并咪唑 (1mol 当量) 和甲酯 (1mol 当量) 在 THF (30 体积) 中的搅拌的溶液中滴加 LDA (2M 在 THF 中的溶液, 1 至 2mol 当量)。将该混合液在 -78℃ 搅拌 1-2 小时, 然后使用下文所述的后处理方法 A、B、C 或 D 淬灭。

[1218] 后处理方法 A: 在 -78℃ 向该反应混合液中加入 2M HCl 水溶液。将该混合液温至室温, 并搅拌 1 小时。将 THF 在真空下蒸发, 并将剩余的水溶液用 Et₂O 洗涤。将水层通过加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液中和, 然后用 CHCl₃ 萃取 (x3)。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤, 并在真空下浓缩。然后经制备型 LCMS 纯化, 得到产物。

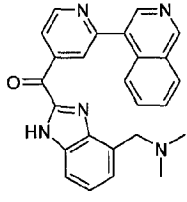
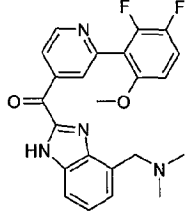
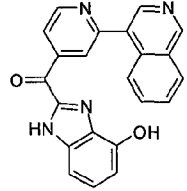
[1219] 后处理方法 B: 在 -78℃ 向该反应混合液中加入饱和的 NH₄Cl 水溶液。然后将该混合液温至室温。然后将该混合液用 2M HCl 水溶液 (20 体积) 稀释, 并使其在室温搅拌过夜。将 pH 调节至 pH 7-8, 并将产物用 CHCl₃:iPrOH (3 : 1 ; x3) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 并干燥 (MgSO₄)。将该溶液过滤, 并在真空下除去溶剂。经 SiO₂ 色谱 (流动相: EtOAc/2.0M 在 MeOH 中的 NH₃, 95 : 5 至 90 : 10, 或二氯甲烷 /2.0M 在 MeOH 中的 NH₃, 95 : 2 至 90 : 5) 或制备型 LCMS, 纯化得到产物。

[1220] 后处理方法 C: 在 -78℃ 向该反应混合液中加入饱和的 NH₄Cl 水溶液。然后将该混合液温至室温。将产物用 EtOAc 萃取 (x3)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 并干燥 (MgSO₄)。将产物过滤, 并在真空下蒸发至干燥。经 SiO₂ 色谱 (流动相: EtOAc/2.0M 在 MeOH 中的 NH₃, 95 : 5 至 90 : 10, 或二氯甲烷 /2.0M 在 MeOH 中的 NH₃, 95 : 2 至 90 : 5) 或制备型 LCMS 纯化, 得到产物。

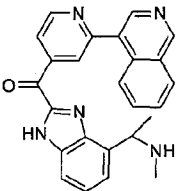
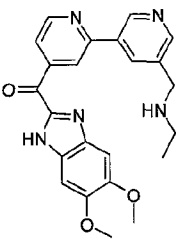
[1221] 后处理方法 D: 在 -78℃ 向该反应混合液中加入水和 EtOAc。将 EtOAc 层浓缩, 并经 SiO₂ 色谱或制备型 LCMS 纯化。

[1222] 依据通用方法 J (LDA 金属化) 和后处理方法 A 制备了以下的化合物。当适合时标出了关于合成方法、最终产物的脱保护和纯化的备注。

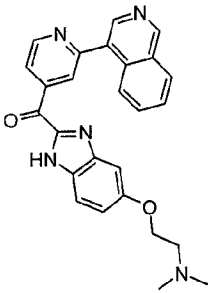
[1223]

实施例	结构	备注	$^1\text{H NMR}$	MS(ESI) m/z
79-A		由实施例 23 和实施例 15 起始。 纯化：制备型 LCMS，获得的产物为甲酸盐。	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.47 (1H, d), 9.12 (1H, dd), 8.95-8.72 (2H, m), 8.41-8.32 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.18 (1H, 宽 s), 7.90 (1H, ddd), 7.80 (1H, ddd), 7.64 (1H, s), 7.44-7.29 (2H, m), 3.87 (2H, s), 2.20 (6H, s).	408 [M+H] $^+$
79-B		由实施例 32 和实施例 15 起始。纯化：将粗制物质在 MeOH / 1M HCl 中加热，冷却并通过过滤收集，得到 HCl 盐。	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.99 (1H, d), 8.64-8.27 (2H, m), 7.89-7.25 (4H, m), 7.03 (1H, ddd), 3.85 (2H, 宽 s), 3.78 (3H, s), 2.20 (6H, s).	423 [M+H] $^+$
80		由实施例 23 和实施例 16 起始。 SEM 脱保护：通用方法 D。 纯化：制备型 LCMS。 通用方法 K，得到甲磺酸盐。	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.73 (0.6H, s), 9.61 (0.4H, s), 9.14 (0.6H, d), 8.93 (0.4H, d), 8.88 (0.6H, s), 8.74-8.69 (1.0H, m), 8.52-8.45 (1.8H, m), 8.39 (0.4H, d), 8.28 (0.4H, d), 8.15-8.03 (1.0H, m), 7.95 (1.0H, dd), 7.87 (0.4H, dd), 7.80 (0.4H, d), 7.30 (0.4H, dd), 7.22 (0.6H, dd), 7.14 (0.4H, d), 7.08 (0.6H, d), 6.86 (0.4H, d), 6.70 (0.6H, d), 3.40 (1.0H, s), 2.32 (4.0H, s)。旋转异构体的混合物。	367 [M+H] $^+$

[1224]

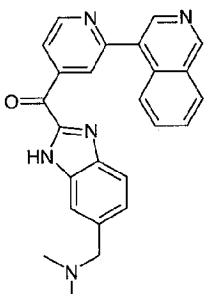
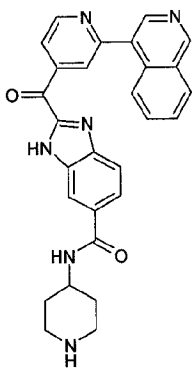
实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
81		由实施例 23 和实施例 17 起始。 脱保护：通用方法 D。 纯化：制备型 LCMS，得到的产物为三氟乙酸盐。	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): 9.68 (0.9H, s), 9.65 (0.1H, s), 9.02 (0.9H, d), 8.79 (0.1H, d), 8.66 (0.9H, s), 8.58 (0.1H, s), 8.54-8.40 (2.8H, m), 8.40-8.28 (0.1H, m), 8.24 (0.9H, d), 8.15 (0.9H, dd), 8.09-7.99 (1.2H, m), 7.77 (0.9H, d), 7.65 (0.1H, d), 7.54 (1.0H, dd), 7.47 (0.9H, d), 7.42 (0.1H, dd), 7.37 (0.1H, d), 4.92 (1.0H, q), 2.53 (2.6H, s), 2.51 (0.4H, s), 1.75 (2.6H, d), 1.68 (0.4H, d)。旋转异构体的混合物。	408 [M+H] ⁺
82		由实施例 3 和实施例 24 起始。 脱保护：通用方法 D。 纯化：制备型 LCMS，得到的产物为甲酸盐。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.21 (1H, d), 8.99 (1H, dd), 8.80 (1H, dd), 8.66 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.33 (1H, dd), 8.25 (2H, s), 7.20 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.86 (6H, s), 2.67 (2H, q), 1.10 (3H, t)	418 [M+H] ⁺

[1225]

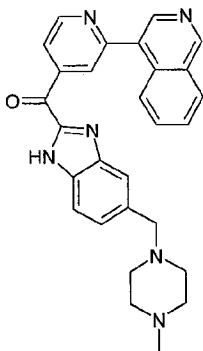
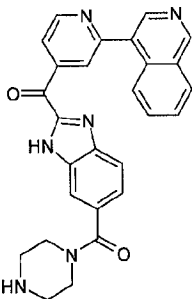
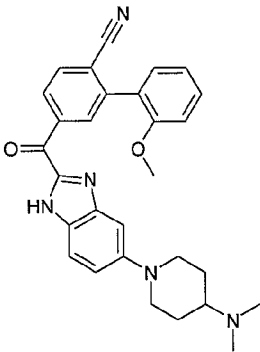
实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
83		由实施例 18 和实施例 23 起始。 随后进行色谱纯化，用 Et ₂ O/EtOAc 研磨，得到产物。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.38 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.70 (2H, s), 8.41 (1H, d), 8.26 (2H, d), 7.89 (1H, t), 7.85-7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.10 (1H, d), 4.21 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.41 (6H, s)。	438.2 [M+H] ⁺

[1226] 依据通用方法 J(LDA 金属化) 和后处理方法 B 制备了以下的化合物。当适合时标出了关于合成方法、最终产物的脱保护和纯化的备注。

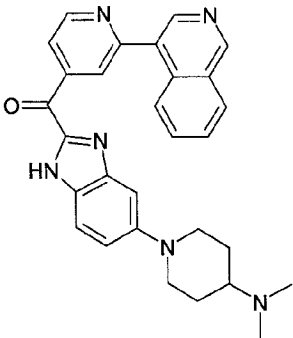
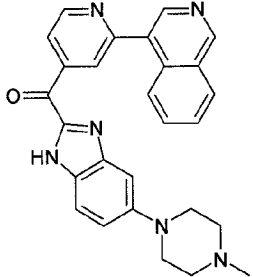
[1227]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
84		由实施例 23 和实施例 1 起始。 纯化：通过用 Et ₂ O 研磨。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.89 (1H, 宽 s), 9.47 (1H, s), 9.13 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.75-8.76 (1H, m), 8.41-8.33 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.03-7.35 (5H, m), 4.18 (2H, 宽 s), 3.30 (6H, s)。	408 [M+H] ⁺
85		由实施例 23 和实施例 20 起始。 纯化：制备型 LCMS，得到的产物为甲酸盐	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 9.42-8.43 (4H, m), 8.37 (3H, s), 8.32-7.70 (7H, m), 4.28-4.12 (1H, m), 3.57-3.44 (2H, m), 3.23-3.13 (2H, m), 2.36-2.14 (2H, m), 2.00-1.78 (2H, m)。	477 [M+H] ⁺

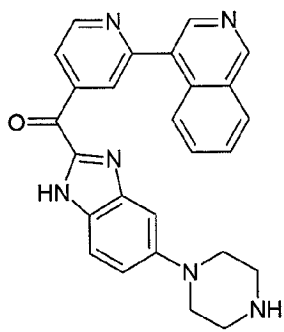
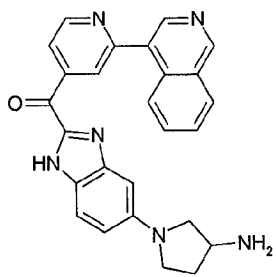
[1228]

实施例	结构	备注	^1H NMR	MS(ESI) m/z
86		由实施例 23 和实施例 5 起始。 脱保护：通用方法 G。 纯化：制备型 LCMS，得到的产物为甲酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 9.40-9.33 (1H, m), 9.06 (1H, d), 8.75-8.96 (1.5H, s), 8.47 (1H, s), 8.42 (0.5H, d), 8.29-7.24 (7H, m), 3.79, 3.77 (2H, 2 x s), 3.01 (4H, 宽 s), 2.86-2.60 (7H, m)。	463 [M+H] ⁺
87		由实施例 23 和实施例 21 起始。 脱保护：通用方法 G。 纯化：制备型 LCMS，得到的产物为甲酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.47 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.42-8.33 (2H, m), 8.29 (1H, d), 7.90 (1H, t), 7.86-7.72 (3H, m), 7.40 (1H, d), 3.47 (4H, s), 2.71 (4H, s)。	463 [M+H] ⁺
88		由实施例 11 和实施例 40 起始。 用 NaHCO_3 (饱和水溶液) 代替 NH_4Cl 将该反应淬灭。 脱保护：通用方法 D。 纯化：制备型 LCMS，得到的产物为三氟乙酸盐。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.50 (1H, s), 8.62 (1H, dd), 8.52 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.57-7.48 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 7.29-7.17 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.00 (1H, s), 3.90 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.38-3.29 (1H, m), 2.86-2.72 (8H, m), 2.10 (2H, d), 1.81-1.68 (2H, m)。	480.2 [M+H] ⁺

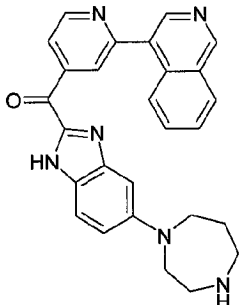
[1229]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
89		由实施例 11 和实施例 23 起始。 用 NaHCO₃ (饱和水溶液) 代替 NH₄Cl 将该反应淬灭。 脱保护：通用方法 D，得到的产物为 HCl 盐	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.80-10.44 (1H, m), 9.39 (1H, s), 9.10 (1H, d), 8.83 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.11 (1H, d), 7.84-7.75 (2H, m), 7.70 (1H, t), 7.50 (0.2H, d), 7.38 (0.2H, s), 7.16 (0.8H, dd), 6.92 (0.8H, s), 3.86 (1.7H, d), 3.76 (0.3H, d), 2.94-2.78 (2H, m), 2.51-2.36 (7H, m), 2.04 (2H, d), 1.80-1.69 (2H, m).	477.2 [M+H] ⁺
90		由实施例 10 和实施例 23 起始。 用 NaHCO₃ (饱和水溶液) 代替 NH₄Cl 将该反应淬灭。 脱保护：通用方法 D。 纯化：通过用 Et₂O 研磨。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.38 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.69 (2H, d), 8.39 (1H, d), 8.26 (2H, d), 7.94-7.85 (1H, m), 7.85-7.75 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.07 (1H, s), 3.35 (4H, s), 2.68 (4H, s), 2.43-2.37 (3H, m).	579.2 [M+H] ⁺

[1230]

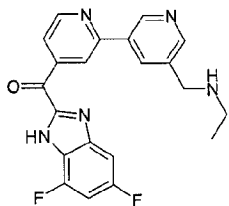
实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
91		由实施例 12 和实施例 23 起始。 用 NaHCO₃ (饱和水溶液) 代替 NH₄Cl 将该反应淬灭。 脱保护：通用方法 D。	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 9.37 (1H, s), 9.02 (1H, d), 8.68 (2H, d), 8.38 (1H, d), 8.25 (2H, d), 7.88 (1H, t), 7.79 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.07 (1H, s), 3.23 (4H, d), 3.03 (4H, s).	435.0 [M+H] ⁺
92		由实施例 13 和实施例 23 起始，但用 NaHCO₃ (饱和水溶液) 代替 NH₄Cl 淬灭该反应。 脱保护：通用方法 F。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.45 (1H, s), 9.07 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.39-8.24 (3H, m), 7.94-7.84 (1H, m), 7.79 (1H, t), 7.65 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.41 (1H, s), 3.66-3.54 (1H, m), 3.53-3.39 (3H, m), 2.98 (1H, dd), 2.17-2.05 (1H, m), 1.75 (1H, dd).	435.0 [M+H] ⁺

[1231]

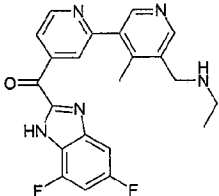
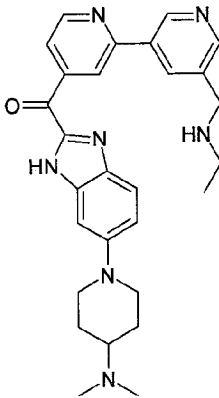
实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
93		由实施例 23 和实施例 14 起始。 用 NaHCO₃ (饱和水溶液) 代替 NH₄Cl 将该反应淬灭。 脱保护: 通用方法 F	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.46 (1H, s), 9.07 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.34 (2H, d), 8.28 (1H, d), 7.89 (1H, t), 7.80 (1H, t), 7.64 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.60 (1H, s), 3.62 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.90 (2H, s), 2.65 (2H, s), 1.82 (2H, s).	449.0 [M+H] ⁺

[1232] 依据通用方法 J (LDA 金属化) 和后处理 C 制备了以下的化合物。当适合时标出了关于合成方法、最终产物的脱保护和纯化的备注。

[1233]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
94		由实施例 6 和实施例 24 起始。 脱保护: 通用方法 D。 分离产物, 为 HCl 盐。	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 9.66-9.62 (0.5H, m), 9.55-9.48 (0.5H, m), 9.34-9.23 (1H, m), 9.09 (0.5H, d), 9.07-8.95 (1.5H, m), 8.89-8.85 (0.5H, d), 8.61-8.53 (1H, m), 8.09-7.83 (0.5H, m), 7.43-7.13 (1.5H, m), 7.08 (0.5H, dt), 4.57, 4.53 (2H, 2 x s), 3.31-3.23 (2H, m), 1.43 (3H, t)。旋转异构体的混合物。	394 [M+H] ⁺

[1234]

实施例	结构	备注	¹ H NMR	MS(ESI) <i>m/z</i>
95		由实施例 6 和实施例 22 起始。 脱保护: 通用方法 D。 分离产物, 为 HCl 盐。	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 9.17-8.84 (2.5H, m), 8.77 (0.4H, s), 8.55-8.52 (0.4H, m), 8.19-8.12 (0.4H, m), 8.04-8.01 (0.4H, m), 7.70-7.25 (2.5H, m), 7.06 (0.4H, dt), 4.68, 4.60, 4.54 (2H, 3 x s), 3.40-3.43 (2H, m), 2.82, 2.78, 2.68 (3H, 3 x s), 1.49-1.44 (3H, m)。旋转异构体的混合物。	408 [M+H] ⁺
96		由实施例 11 和实施例 24 起始。 脱保护: 通用方法 D。 纯化: 制备型 LCMS, 得到的产物为甲酸盐	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 9.37 (0.8H, d), 8.99 (0.8H, d), 8.85 (0.8, s), 8.81-8.76 (0.8, m), 8.76-8.70 (0.8, m), 8.48 (2.4, 宽 s), 8.34 (0.8H, d), 7.71 (0.8H, 宽 d), 7.27 (0.8, 宽 d), 4.37 (2H, s), 3.97 (2H, 宽 d), 3.18 (2H, q), 2.96-2.83 (8H, m), 2.22 (2H, 宽 d), 1.97-1.85 (2H, m), 1.38 (3H, t)。	484 [M+H] ⁺

[1235] 实施例 79-A : (4- 二甲基氨基甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基) - (2- 异喹啉 -4- 基 - 吡啶 -4- 基) - 甲酮 (甲酸盐)。

[1236] 实施例 79-B : [2- (2, 3- 二氟 -6- 甲氧基 - 苯基) - 吡啶 -4- 基] - (4- 二甲基氨基甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基) - 甲酮 (盐酸盐)。

[1237] 实施例 80 : (4- 羟基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基) - (2- 异喹啉 -4- 基 - 吡啶 -4- 基) - 甲酮 (甲磺酸盐)。

[1238] 实施例 81 : (2- 异喹啉 -4- 基 - 吡啶 -4- 基) - [4- (1- 甲基氨基 - 乙基) -1H- 苯并咪唑 -2- 基] - 甲酮 (三氟乙酸盐)。

[1239] 实施例 82 : (5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-[2,3'] 联吡啶-4-基)-甲酮(甲酸盐)。

[1240] 实施例 83 : [5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1241] 实施例 84 : (6-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1242] 实施例 85 : 2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸哌啶-4-基酰胺(甲酸盐)。

[1243] 实施例 86 : (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(甲酸盐)。

[1244] 实施例 87 : (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(甲酸盐)。

[1245] 实施例 88 : 5-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2'-甲氧基-联苯-2-甲腈(三氟乙酸盐)。

[1246] 实施例 89 : [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(盐酸盐)。

[1247] 实施例 90 : (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮。

[1248] 实施例 91 : (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-(5-哌嗪-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮。

[1249] 实施例 92 : [5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1250] 实施例 93 : (5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1251] 实施例 94 : (5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-[2,3'] 联吡啶-4-基)-甲酮(盐酸盐)。

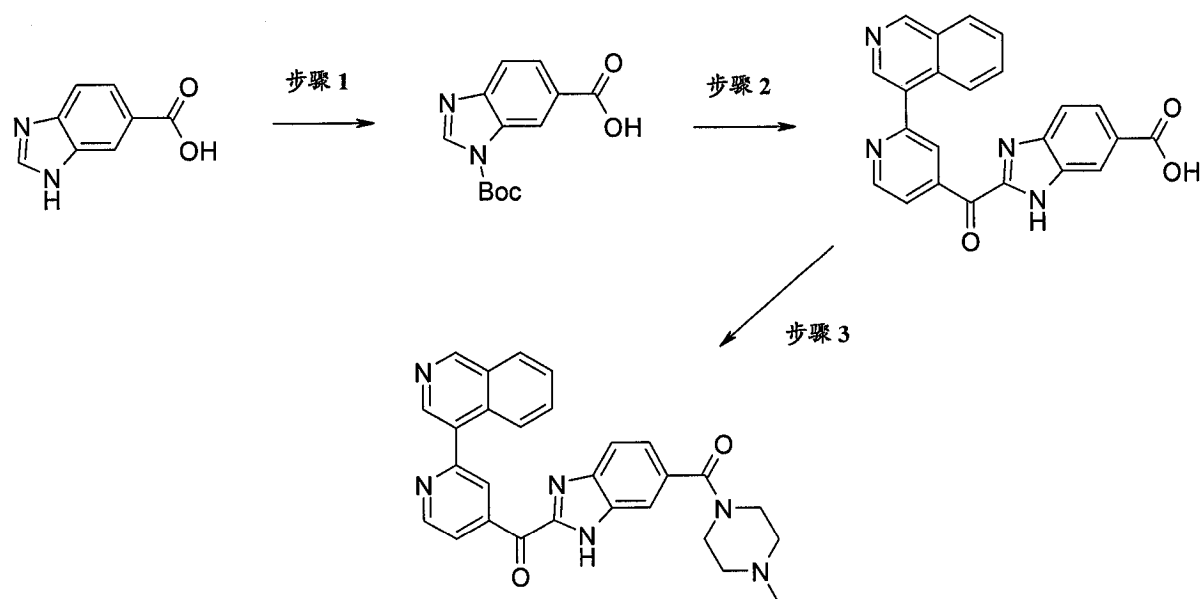
[1252] 实施例 95 : (5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-(5'-乙基氨基甲基-4'-甲基-[2,3'] 联吡啶-4-基)-甲酮(盐酸盐)。

[1253] 实施例 96 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(5'-乙基氨基甲基-[2,3'] 联吡啶-4-基)-甲酮(甲酸盐)。

[1254] 实施例 97

[1255] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基] 甲酮

[1256]



[1257] 根据通用方法 B(BOC 保护) 进行步骤 1。

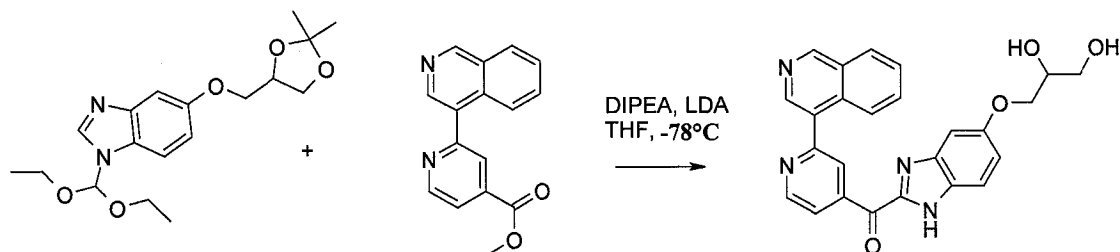
[1258] 根据通用方法 J(LDA 金属化) 和后处理 C 进行步骤 2。

[1259] 步骤 3: 最后与 N-甲基哌嗪 EDC 偶联, 根据实施例 20 所述的方法, 得到标题化合物。MS(ESI) m/z 477 (M+H)⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.84(1H, 宽 s), 9.47(1H, s), 9.13(1H, d), 8.76(1H, s), 8.68(1H, s), 8.39(1H, d), 8.35(1H, d), 8.29(1H, d), 7.99-7.67(4H, m), 7.42(1H, 宽 s), 3.53(4H, 宽 s), 2.33(4H, 宽 s), 2.21(3H, s)。

[1260] 实施例 98

[1261] [5-(2,3-二羟基-丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1262]



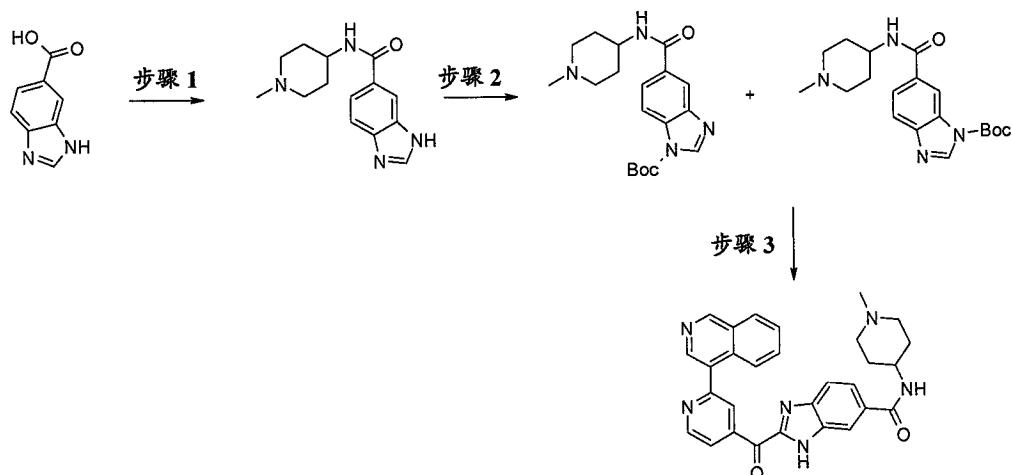
[1263] 依据通用方法 J(LDA 金属化) 进行实施例 19(0.55g, 1.57mmol) 和实施例 23(0.562g, 2.13mmol) 的反应。将该混合液用冷水淬灭, 然后用二氯甲烷萃取。将二氯甲烷部分用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并蒸发至干燥。将产物溶于 1,4-二噁烷/H₂O/MeOH(1:1:1; 6mL) 中, 然后加入 HCl(4M 在 1,4-二噁烷中; 6mL)。在室温搅拌 2 小时后, 将该混合液蒸发至干燥。经 SiO₂ 色谱纯化(二氯甲烷/2M 在 MeOH 中的 NH₃; 5% 至 12%), 得到粗制产物。将其溶于 CHCl₃ 中, 并用水洗涤。然后蒸发 CHCl₃ 层, 得到标题化合物。MS(ESI) m/z 441.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(400MHz, Me-d₃-OD): 9.38(1H, s), 9.05(1H, d), 8.70(2H, d), 8.41(1H, d), 8.26(2H, d), 7.95-7.86(1H, m), 7.86-7.78(1H, m), 7.70(1H, d), 7.18(1H, s), 7.11(1H, d), 4.21-4.12(1H, m), 4.12-4.01(2H, m), 3.78-3.68(2H, m)。

[1264] 实施例 99

[1265] 2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(1-甲基-哌

啉-4-基)-酰胺(甲酸盐)

[1266]



[1267] 根据实施例 20 描述的方法进行步骤 1。

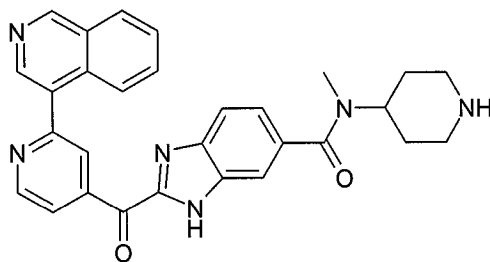
[1268] 步骤 2: 依据通用方法 B(BOC 保护) 进行 Boc 保护。

[1269] 步骤 3. 根据通用方法 J(LDA 金属化) 和后处理 C, 然后经制备型 LCMS 纯化, 得到产物, 将其用 EtOAc 研磨, 得到标题化合物, 为甲酸盐。MS(ESI) m/z 491(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.47(1H, s), 9.12(1H, d), 8.79-8.72(2H, m), 8.49-8.20(4H, m), 8.16(1H, s), 7.98-7.73(4H, m), 3.91-3.68(1H, m), 2.93-2.75(2H, m), 2.23(3H, s), 2.10-2.02(2H, m), 1.84-1.76(2H, m), 1.68-1.58(2H, m)。

[1270] 实施例 100

[1271] 2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺

[1272]

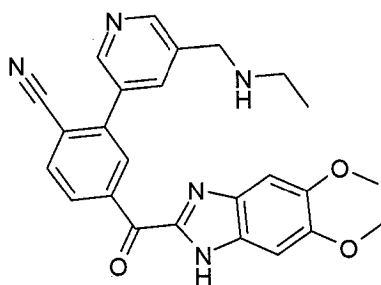


[1273] 由 4-甲基氨基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯起始, 通过重复实施例 99 所述的方法制备了标题化合物。将产物经制备型 LCMS 纯化。MS(ESI) m/z 491(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.50-9.36(1H, m), 9.17-9.05(1H, m), 8.91-8.58(2H, m), 8.45-8.06(3H, m), 7.96-7.24(5H, m), 3.38-3.25(3H, s), 3.07-2.75(5H, m), 1.78-1.46(4H, m)。

[1274] 实施例 101

[1275] 4-(5,6-二甲氧基-1H-苯并咪唑-2-羰基)-2-(5-乙基氨基甲基-吡啶-3-基)-苯腈(甲磺酸盐)。

[1276]

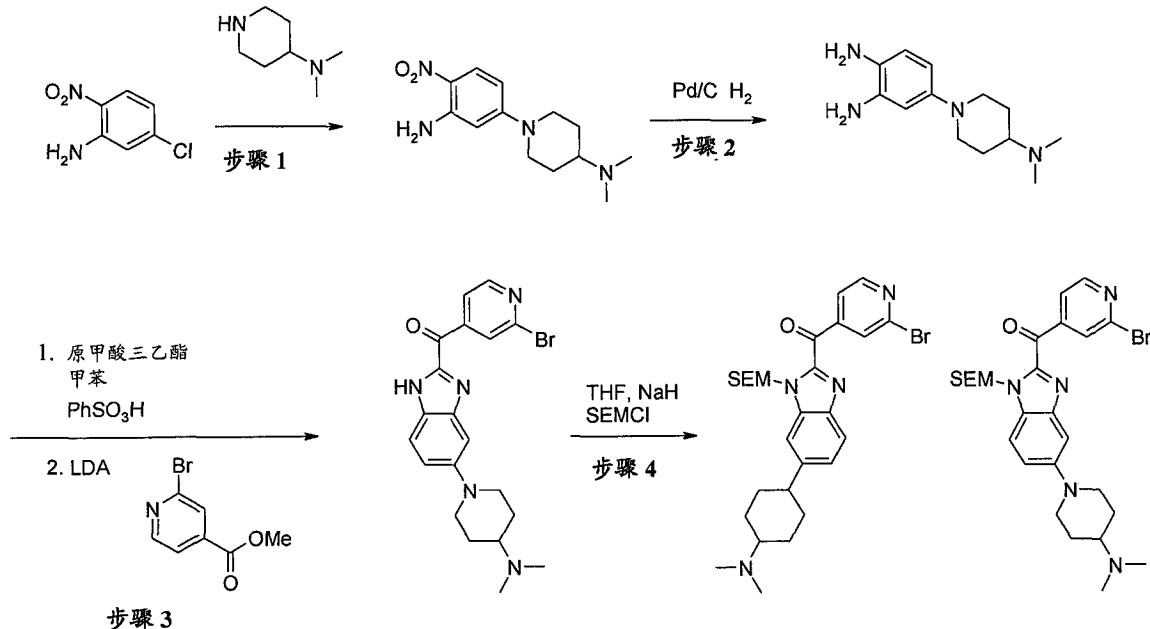


[1277] 实施例 4 和实施例 41 被用作原料。通过重复通用方法 J (LDA 金属化) 所述的方法但使用备选的后处理方法制备化合物。加入 4M 在 1,4-二噁烷 (6mL) 中的 HCl 以在室温淬灭反应, 并继续搅拌 4 小时。将有机溶剂在真空下蒸发, 将并剩余的水溶液用饱和的 NaHCO_3 水溶液中和。将其用乙醚 (10mL) 洗涤一次, 并用 $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH} = 70 : 30$ (3x 10mL) 萃取。将 CHCl_3 有机相干燥 (Na_2SO_4), 并蒸发至干燥。用 MeOH 研磨, 得到标题化合物, 为游离碱。将其混悬于二氯甲烷 (4mL) 中, 将在 THF 中的甲磺酸 (0.15M) 加入该混悬液中。1 小时后将溶剂在真空下除去, 得到标题化合物, 为甲磺酸盐 (37mg, 31%)。MS (ESI) m/z 442.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400MHz, $\text{Me}-d_3\text{-OD}$) : 9.01 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.70 (1H, s), 8.65 (1H, dd), 8.32 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.20 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.00–3.93 (7H, m), 3.24 (2H, q), 2.71 (3H, s), 1.40 (3H, t)。

[1278] 实施例 102 (方法 1) (合成的中间体)

[1279] (2-溴-吡啶-4-基)-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮 (为与 6-位置异构体的混合物)。

[1280]



[1281] 步骤 1: 向在 DMF (56mL) 中的 5-氯-2-硝基苯胺 (16.9mmol) 中加入 4-(二甲基氨基)哌啶 (18.5mmol) 和 K_2CO_3 (18.5mmol)。将该反应物在 140℃ 搅拌过夜, 之后再加入 9.2mmol 胺。在 140℃ 继续再搅拌 5 小时。将该混合液冷却, 然后通过过滤收集沉淀。将沉淀用 EtOAc 洗涤, 然后将合并的滤液蒸发至干燥。将残余物混悬于水中, 并将得到的沉淀通过过滤收集。将产物洗涤用水, 然后干燥, 得到 [1-(3-氨基-4-硝基-苯基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺, 为棕色 / 橙色固体 (3.9g)。

[1282] 步骤 2: 向 [1-(3-氨基-4-硝基-苯基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺 (3.8g, 14.4mmol) 中加入在 EtOH(205mL) 中的 Pd/C(300mg)。将烧瓶在 H₂ 气氛下振荡 6 小时。将催化剂通过过滤除去, 并将滤液蒸发至干燥, 得到 4-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-苯-1,2-二胺, 将其直接用于下一个步骤。

[1283] 步骤 3: 在 N₂ 下将 4-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-苯-1,2-二胺 (3.5g, 14.9mmol)、原甲酸三乙酯 (10.0mL, 59.7mmol)、苯磺酸 (83mg, 0.52mmol) 在甲苯 (30mL) 中的混合液在回流下加热过夜。然后将加入的约一半体积的甲苯蒸馏掉。在加入相同量的无水甲苯。再次将这个量的溶剂蒸馏掉。将该混合液冷却至室温。

[1284] 然后在 N₂ 下向该混合液中加入 DIPEA (3.1mL, 1.2mmol)、THF (~20mL) 和 2-溴-异烟酸甲酯 (4.2mmol, 19.4mmol)。将该反应混合液冷却至 -78℃, 并缓慢加入 LDA (9.7mL, 19.4mmol)。将该混合液在 -78℃ 再搅拌 2 小时, 并在该温度用水淬灭。将该反应混合液温至室温。将该反应混合液在真空下浓缩。然后将该含水混合液用 HCl 水溶液 (2M; 约 1/3 体积) 酸化, 放置 1 小时, 然后用饱和的 NaHCO₃ 水溶液碱化。将产物用 EtOAc 萃取 (x4)。将合并的有机层用盐水洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。将产物过滤, 并在真空下蒸发至干燥。将残余物与 Et₂O 搅拌, 并通过过滤收集得到的沉淀, 并用 Et₂O 洗涤。将产物干燥在真空下, 得到产物 (6g)。

[1285] 步骤 4: 将 (2-溴-吡啶-4-基)-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮 (11.9g, 27.8mmol) 溶于 200mL 干燥的 THF 中。将该溶液在 0℃ 冷却, 并分批加入 NaH 60% 分散液 (1.34g, 33.3mmol)。将该混合液在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (5.56g, 33.3mmol)。将该混合液在室温加温, 并搅拌过夜。小心地加入 2M HCl 水溶液 (300mL), 然后将该含水混合液用 EtOAc (3x 100mL) 洗涤。然后将水相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液中和, 然后用 CHCl₃/i-PrOH (3 : 1; 3x 250mL) 萃取。将合并的 CHCl₃/i-PrOH 组分干燥 (Na₂SO₄), 然后蒸发至干燥。经 SiO₂ 色谱纯化 (二氯甲烷/2.0M 在 MeOH 中的 NH₃; 98 : 2 至 90 : 10), 得到标题化合物, 为暗红色油状物 (11.2g, 收率 72%; 为两个位置异构体的混合物)。MS (ESI) m/z 558, 560.2 (M+H)⁺。

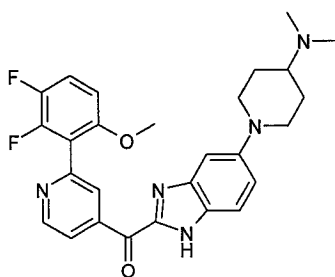
[1286] 实施例 103 至 124

[1287] 实施例 103 至 124 描述了式 (I) 化合物的制备。

[1288] 实施例 103

[1289] [2-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮

[1290]



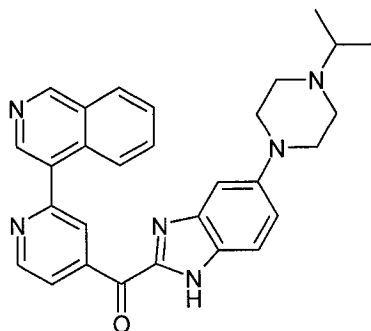
[1291] 使用实施例 102、方法 1 (0.9g, 1.61mmol) 作为原料。根据实施例 32 中描述的方法、随后通过通用方法 F (SEM 脱保护) 制备了标题化合物 (0.24g, 24%)。MS (ESI) m/

z 492.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.02 (1H, d), 8.57–8.52 (1H, m), 8.50 (1H, d), 7.80 (0.8H, d), 7.52–7.46 (0.2H, m), 7.39 (0.2H, s), 7.21 (1H, q), 7.16 (0.8H, dd), 6.91 (1H, d), 6.77–6.70 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.80 (3H, s), 2.93–2.76 (2H, m), 2.43 (7H, d), 2.05 (2H, d), 1.83–1.73 (2H, m)。

[1292] 实施例 104

[1293] [5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1294]



[1295] 将实施例 91 (83mg, 0.19mmol) 加入螺旋盖小瓶中, 并溶于 1,2-二氯乙烷 / MeOH (1 : 1; 2mL) 中。将丙酮 (40 μl, 0.54mmol) 和冰醋酸 (20 μl, 0.38mmol) 加入小瓶中, 随后加入 NaBH(OAc)₃ (61mg, 0.29mmol)。将该反应混合液在 37℃ 加热 4 小时, 然后用 1M NaOH 水溶液 (4mL) 淬灭。将该混合液用水稀释, 然后用 CHCl₃/ⁱPrOH (3 : 1; 3x 5mL) 萃取。将合并的有机组分干燥 (Na₂SO₄), 然后蒸发至干燥。经 SiO₂ 色谱纯化 (二氯甲烷 / 2.0M 在 MeOH 中的 NH₃; 2% 至 8%), 得到标题化合物, 为红色固体 (18mg, 20%)。MS (ESI) m/z 477.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 9.38 (1H, s), 9.04 (1H, d), 8.69 (2H, d), 8.43–8.35 (1H, m), 8.26 (2H, d), 7.94–7.85 (1H, m), 7.85–7.75 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.07 (1H, s), 3.31–3.28 (4H, m), 2.84–2.75 (5H, m), 1.16 (6H, d)。

[1296] 通用方法 L (Suzuki)

[1297] 将杂芳基溴 (1mol 当量)、芳基或杂芳基硼酸 (或硼酸频哪醇酯) (2.0mol 当量)、Pd(PPh₃)₄ (0.1mol 当量) 和固体 K₃PO₄ (3mol 当量) 加入装备有搅拌棒的微波反应管中。然后加入 DME : 甲苯 : MeOH (4 : 4 : 1, 制备为 0.1M 溶液) 的混合溶剂。将微波反应管密封, 并脱气。将其在微波反应器中在 100℃ 或更高温度下加热超过 10 分钟, 根据底物而不同。然后将该混合液用 H₂O/CHCl₃ 稀释, 过滤, 并将水层用 CHCl₃ (或 CHCl₃/ⁱPrOH, 2 : 1) 萃取三次。将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下浓缩。然后将残余物经 SiO₂ 色谱纯化 (用 EtOAc/庚烷系统洗脱)。

[1298] 通用方法 M (Suzuki)

[1299] 将芳基或杂芳基溴 (1mol 当量)、芳基或杂芳基硼酸 (或硼酸频哪醇酯) (2.0mol 当量) 和 Pd(PPh₃)₄ (0.1mol 当量) 加入装备有搅拌棒的微波反应管中。加入 DME : 甲苯 : EtOH = 4 : 4 : 1 (以得到 0.1M 溶液) 的混合溶剂和 K₃PO₄ 水溶液 (2M, 4mol 当量)。将微波反应管密封, 并脱气。将其在微波反应器中在 120℃ 或更高的温度下加热至少 40 分钟, 这取决于所使用的底物。然后将该混合液用 H₂O/CHCl₃ 稀释, 过滤, 并将水层用 CHCl₃ (或 CHCl₃/ⁱPrOH, 2 : 1) 萃取三次。将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下浓缩。然后将残

余物经制备型 HPLC 或 SiO_2 色谱 (用二氯甲烷 /MeOH/ NH_3 系统洗脱) 纯化, 得到产物。

[1300] 通用方法 N(BOC 脱保护)

[1301] 向 BOC-保护的底物中加入 TFA:二氯甲烷 (1 : 1, 0.1M)。将该反应混合液在室温搅拌 1 小时直至反应完成, 然后蒸发至干燥, 得到粗制的胺。经制备型 HPLC 纯化, 然后得到产物。在某些情况下该方法还用于 SEM 脱保护。

[1302] 实施例 105-A

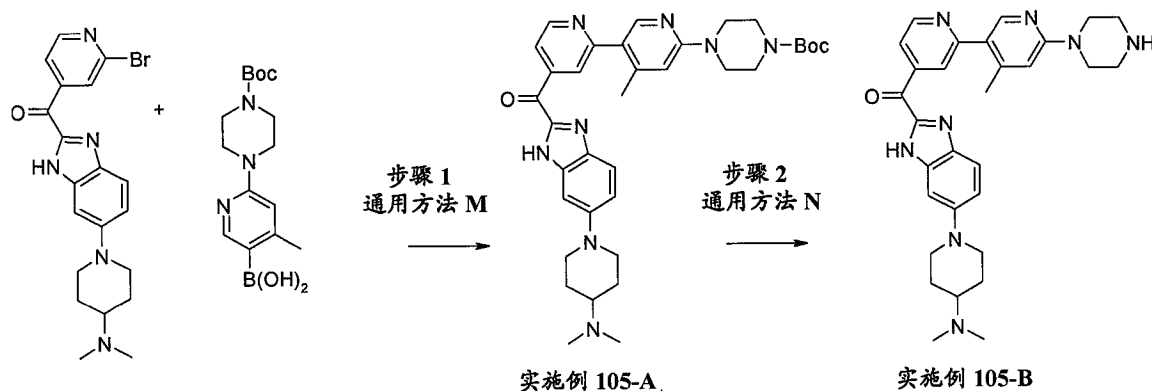
[1303] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基)-甲酮; 与 4-(4-甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1304] 和

[1305] 实施例 105-B

[1306] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲基-6'-哌嗪-1-基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮

[1307]



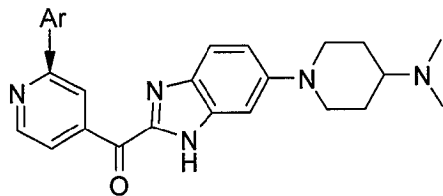
为相应的 5-取代的苯并咪唑位置异构体的混合物

[1308] 将来自实施例 102 的产物 (方法 1, 步骤 3) (0.23mmol) 用作原料。依据通用方法 M(Suzuki) 进行步骤 1, 得到实施例 105-A 的产物。根据通用方法 N(BOC 脱保护) 进行步骤 2, 得到实施例 105-B 的产物 (61mg, 50%)。MS(ESI) m/z 525.3107 ($M+H$)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 8.90 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.78 (1H, s), 3.80-3.74 (2H, m), 3.50-3.45 (4H, m), 2.80-2.75 (4H, m), 2.74-2.65 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.20 (6H, s), 1.90-1.85 (2H, m), 1.55-1.50 (2H, m)。

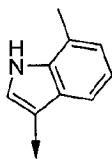
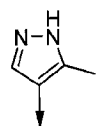
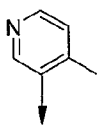
[1309] 由适合的烃基代硼酸 (或频哪醇酯) 起始以与实施例 105-A 类似的方式制备了以下的化合物。

[1310] 结构

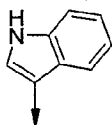
[1311]

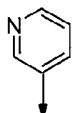
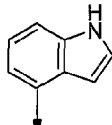
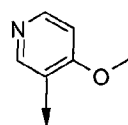
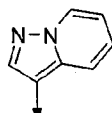
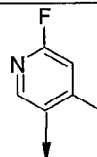
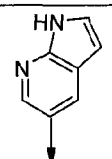
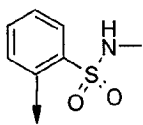
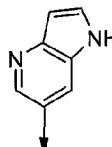
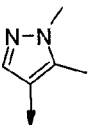
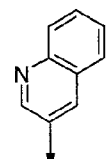
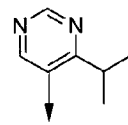
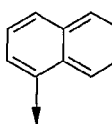
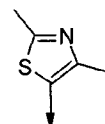
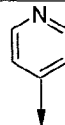
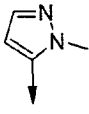


[1312]

实施例	Ar	收率	¹ H NMR / 备注	HRMS <i>m/z</i>
106		38 mg, 35%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.28 (1H, bs), 11.65 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.74-7.80 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.15-7.03 (2H, m), 6.93 (1H, s), 3.77-3.85 (2H, m), 2.86-2.76 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.32-2.27 (1H, m), 2.25 (6H, s), 1.96-1.88 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m).	479.2545 (M+H) ⁺
107		39mg, 40%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.21 (1H, s), 12.87 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.48 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.19 (1H, d), 6.87 (1H, s), 3.75-3.70 (2H, m), 2.76-2.70 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.21 (6H, s), 1.90-1.86 (2H, m), 1.53-1.51 (2H, m).	430.2350 (M+H) ⁺
108		60mg, 60%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.32 (1H, s), 8.99 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.30 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.86 (1H, s), 3.75-3.70 (2H, m), 2.80-2.75 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.21 (6H, s), 1.90-1.85 (2H, m), 1.55-1.50 (2H, m).	441.2403 (M+H) ⁺

[1313]

实施例	Ar	收率	¹ H NMR / 备注	HRMS <i>m/z</i>
109		35mg, 25%	由 1-(苯基磺酰基)-3-吲哚硼酸起始。 最后脱保护: MeOH / K ₂ CO ₃ / 80°C, 40 分钟	465.2400 (M+H) ⁺

实施例	Ar	HRMS <i>m/z</i>	实施例	Ar	HRMS <i>m/z</i>
			117		427.2243 (M+H) ⁺
110		465.2401 (M+H) ⁺	118		457.2346 (M+H) ⁺
111		466.2357 (M+H) ⁺	119		459.2308 (M+H) ⁺
112		466.2354 (M+H) ⁺	120		519.2175 (M+H) ⁺
113		466.2354 (M+H) ⁺	121		444.2513 (M+H) ⁺
114		477.2391 (M+H) ⁺	122		470.2680 (M+H) ⁺
115		476.2444 (M+H) ⁺	123		461.2106 (M+H) ⁺
116		427.2267 (M+H) ⁺	124		430.2348 (M+H) ⁺

[1314] 实施例 106 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(7-甲基-1H-吲哚-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1315] 实施例 107 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-甲

基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1316] 实施例 108:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮。

[1317] 实施例 109:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1318] 实施例 110:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1319] 实施例 111:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮(甲磺酸盐)

[1320] 实施例 112:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1321] 实施例 113:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1322] 实施例 114:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-噻啉-3-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1323] 实施例 115:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-萘-1-基-吡啶-4-基)-甲酮。

[1324] 实施例 116:[2,4']联吡啶-4-基-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮。

[1325] 实施例 117:[2,3']联吡啶-4-基-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮。

[1326] 实施例 118:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4'-甲氧基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮。

[1327] 实施例 119:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(6'-氟-4'-甲基-[2,3']联吡啶-4-基)-甲酮。

[1328] 实施例 120:2-{4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-吡啶-2-基}-N-甲基-苯磺酰胺。

[1329] 实施例 121:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1330] 实施例 122:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-异丙基-噻啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

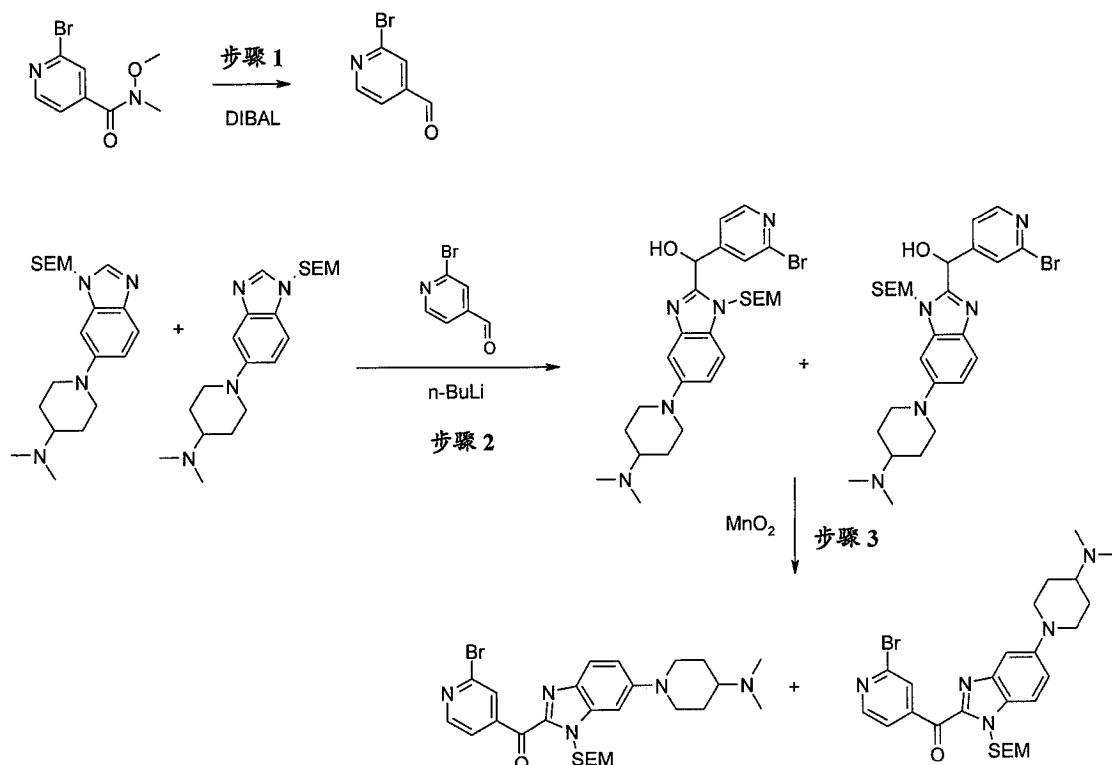
[1331] 实施例 123:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1332] 实施例 124:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-吡啶-4-基]-甲酮。

[1333] 实施例 102(方法 2)(合成的中间体)

[1334] (2-溴-吡啶-4-基)-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(为与 6-位置异构体的混合物)。

[1335]



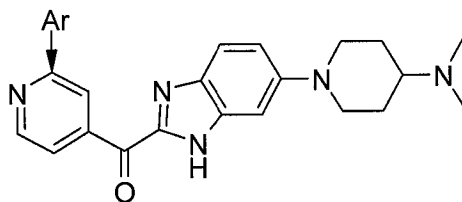
[1336] 由实施例 25 起始, 根据实施例 42 描述的方法进行步骤 1。根据实施例 48 描述的方法进行步骤 2 和步骤 3。

[1337] 实施例 125 至 140

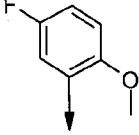
[1338] 实施例 125 至 140 描述了式 (I) 化合物的制备。

[1339] 由实施例 102 (方法 2) 起始, 依据通用方法 C (Suzuki) 通过与适合的烃基代硼酸或酯偶联制备以下化合物。使用通用方法 D、E 或 F 进行脱保护, 随后纯化, 得到最终产物。

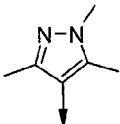
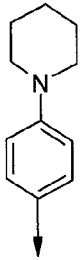
[1340]



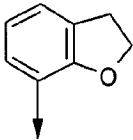
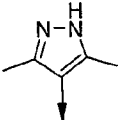
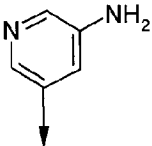
[1341]

实施例	结构: Ar =	备注	NMR	LC/ MS
125		脱保护: 通用方法 D.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.48-9.29 (2.0H, m), 8.86-8.80 (0.2H, m), 8.77 (0.8H, dd), 8.22 (0.8H, d), 8.10 (1.0H, dd), 7.91 (0.2H, d), 7.80 (0.2H, s), 7.63-7.47 (2.0H, m), 7.41 (1.0H, dd), 7.33 (0.8H, d), 4.34 (3.0H, s), 4.28 (1.6H, 宽 d), 4.18 (0.4H, 宽 d), 3.35-3.20 (2.0H, m), 3.01-2.77 (7.0H, m), 2.54-2.43 (2.0H, m), 2.26-2.12 (2.0H, m)。旋转异构体的混合物。	474 [M+H] ⁺

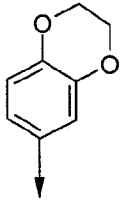
[1342]

实施例	结构: Ar =	备注	NMR	LC/ MS
126		脱保护: 通用方法 E。 分离产物, 为 HCl 盐。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.91 (0.2H, dd), 8.78 (0.8H, d), 8.53 (0.2H, s), 8.12 (0.2H, dd), 7.88 (0.8H, 宽 s), 7.84-7.77 (0.8H, m), 7.75 (0.2H, d), 7.60 (0.8H, d), 7.39 (1.0H, 宽 d), 7.15 (1.0H, 宽 s), 3.92-3.79 (2.0H, m), 3.77 (0.6H, s), 3.75 (2.4H, s), 3.73-3.65 (0.5H, m), 3.54-3.44 (0.5H, m), 3.42-3.27 (1.0H, m), 2.92-2.80 (1.0H, m), 2.76 (1.4H, d), 2.72 (4.6H, d), 2.39 (2.3H, s), 2.37 (0.7H, s), 2.29 (0.5H, s), 2.28 (2.5H, s), 2.24-2.13 (2.0H, m), 2.04-1.77 (2.0H, m)。旋转异构体的混合物。	458 [M+H] ⁺
127		脱保护: 通用方法 E。 纯化: 制备型 LCMS, 得到的产物为 TFA 盐。	¹ H NMR (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.94-8.86 (0.6H, m), 8.72 (0.2H, d), 8.69 (0.5H, d), 8.45 (0.5H, s), 8.37 (0.2H, s), 8.34 (0.3H, dd), 8.28-8.18 (0.7H, m), 8.13 (0.4H, d), 8.09 (0.9H, d), 7.84 (0.5H, dd), 7.77-7.70 (0.5H, m), 7.68-7.59 (1.4H, m), 7.55 (0.4H, d), 7.50 (0.9H, d), 7.38 (0.7H, dd), 7.31 (0.3H, dd), 7.23-7.14 (1.0H, m), 4.04-3.89 (2.0H, m), 3.72-3.55 (4.0H, m), 3.48-3.36 (1.0H, m), 3.02-2.84 (8.0H, m), 2.30-2.16 (2.0H, m), 2.03-1.75 (8.0H, m)。旋转异构体的混合物。	509 [M+H] ⁺

[1343]

实施例	结构: Ar =	备注	NMR	LC/ MS
128		脱保护: 通用方法 E。 分离产物, 为 HCl 盐。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.94-8.87 (1.0H, m), 8.85 (0.8H, d), 8.80 (0.2H, d), 8.27 (0.8H, dd), 8.21 (0.2H, dd), 7.77-7.68 (2.0H, m), 7.59 (1.0H, d), 7.55-7.43 (1.0H, m), 7.40 (0.2H, s), 7.36 (0.8H, s), 7.18 (1.0H, t), 4.90-4.81 (2.0H, m), 3.98 (2.0H, 宽 d), 3.55-3.47 (1.0H, m), 3.40 (2.0H, t), 3.14-3.01 (2.0H, m), 2.94 (6.0H, s), 2.28 (2.0H, 宽 d), 2.06-1.92 (2.0H, m)。旋转异构体的混合物。	468 [M+H] ⁺
129		脱保护: 通用方法 E。 分离产物, 为甲酸盐。	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O): 8.45 (1H, d), 8.40 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.46 (1H, s), 7.26 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.80 (1H, s), 3.57 (2H, 宽 d), 3.24 (1H, 宽 t), 2.83 (6H, s), 2.56 (2H, 宽 t), 2.15 (6H, s), 2.10 (2H, 宽 d), 1.77-1.60 (2H, m)。	444 [M+H] ⁺
130		脱保护: 通用方法 E。 分离产物, 为 HCl 盐。	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O/DMSO-d ₆): 8.92 (1H, d), 8.50 (2H, s), 8.47 (1H, s), 8.23-8.10 (2H, m), 7.84-7.70 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.24 (1H, s), 3.91 (2H, 宽 d), 3.28-3.12 (1H, m), 2.88 (2H, 宽 t), 2.78 (6H, s), 2.21 (2H, 宽 d), 1.89-1.74 (2H, m)。	442 [M+H] ⁺

[1344]

实施例	结构: Ar =	备注	NMR	LC/ MS
131		脱保护: 通用方法 F.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.90 (1H, t), 8.75-8.70 (1H, m), 8.38-8.33 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.48 (0.2H, s), 7.42 (0.2H, s), 7.17 (0.8H, dd), 7.01 (1H, d), 6.91 (0.8H, d), 4.34 (4H, s), 3.84 (2H, d), 2.92-2.75 (2H, m), 2.40 (7H, d), 2.03 (2H, d), 1.80-1.67 (2H, m).	484.2 [M+H] ⁺

[1345] 实施例 125:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1346] 实施例 126:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1347] 实施例 127:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-哌啶-1-基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮(三氟乙酸盐)。

[1348] 实施例 128:[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-7-基)-吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(盐酸盐)。

[1349] 实施例 129:[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮(甲酸盐)。

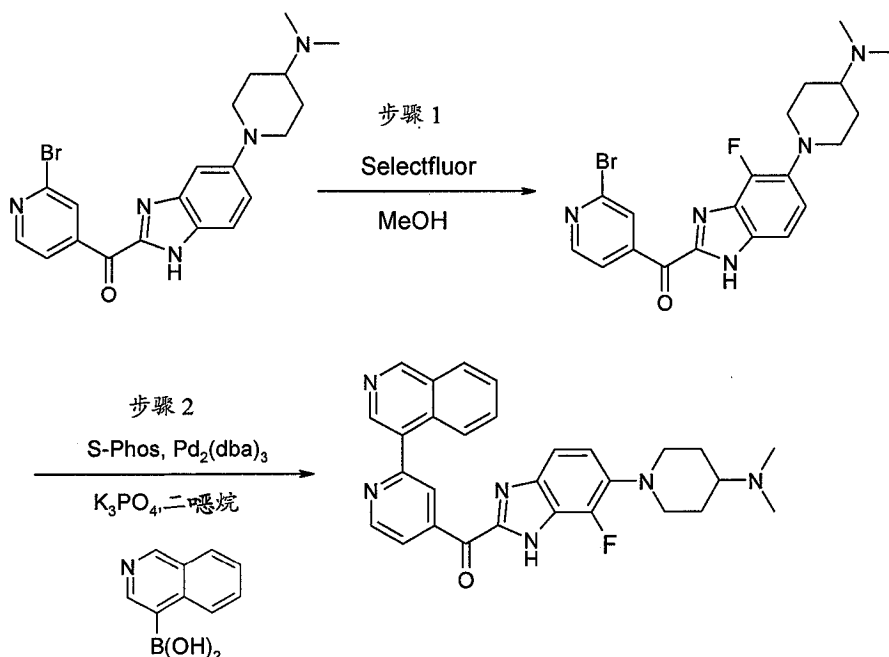
[1350] 实施例 130:(5'-氨基-[2,3']联吡啶-4-基)-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮(甲酸盐)。

[1351] 实施例 131:[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-基)-吡啶-4-基]-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮

[1352] 实施例 132

[1353] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮(三氟乙酸盐)。

[1354]



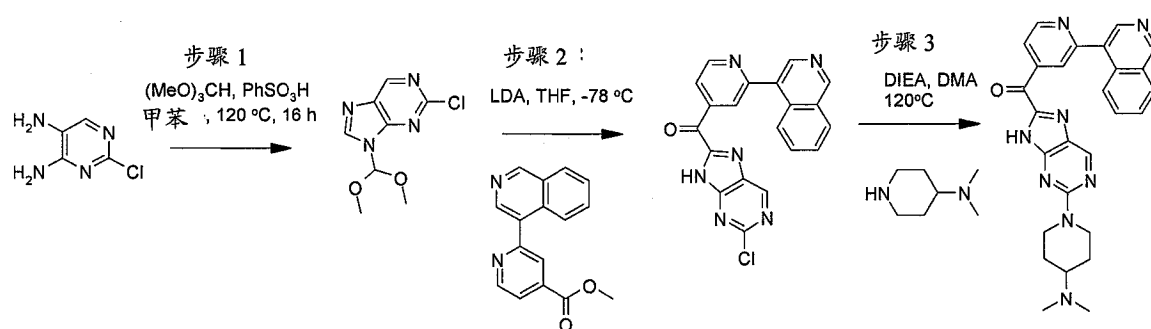
[1355] 步骤 1: 将实施例 102(方法 2)(0.5g, 1.17mmol) 溶于在螺旋盖小瓶中的 MeOH(10mL) 中, 并将该混合液在 -10℃ 冷却。将 1-氯甲基-4-氟-1,4-二叠氮二环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(Selectfluor™)(0.62g, 1.75mmol) 加入该瓶中, 然后将其密封, 并在 40℃ 加热 2 小时。冷却至室温后再加入 Selectfluor™(0.414g, 1.17mmol), 并将该反应混合液在 40℃ 再次加热 3 小时。将该混合液过滤, 然后将滤液在 10% NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之间分配。将有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并蒸发至干燥。经 SiO₂ 色谱纯化 (二氯甲烷/2.0M 在 MeOH 中的 NH₃; 3% 至 5%), 得到 (2-溴-吡啶-4-基)-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-4-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮 (81mg, 15%)。MS(ESI) m/z 447.7 (M+H)⁺。

[1356] 依据通用方法 C(Suzuki) 进行步骤 2。将产物经制备型 LCMS 纯化, 得到标题化合物, 为三氟乙酸盐。MS(ESI) m/z 495.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, Me-d₃-OD): 9.66(1H, s), 9.12(1H, d), 8.82(2H, d), 8.54-8.44(3H, m), 8.14(1H, t), 7.99(1H, t), 7.50(1H, d), 7.36-7.26(1H, m), 3.62(2H, d), 3.41-3.35(1H, m), 3.03-2.95(8H, m), 2.23(2H, d), 2.06-1.91(2H, m)。

[1357] 实施例 133

[1358] [2-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-9H-嘌呤-8-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1359]



[1360] 步骤 1: 将 2-氯-嘧啶 4,5-二胺 (289mg, 2.0mmol)、原甲酸三甲酯 (1.9g, 18mmol)

和苯磺酸 (14mg, 0.08mmol) 的甲苯混悬液在回流下加热过夜。将该反应混合液冷却, 并加入二异丙基乙胺 (28 μ l, 0.08mmol)。将该混合液蒸发至干燥, 并未经进一步纯化地使用 2-氯-9H-二甲氧基甲基-9H-嘌呤。

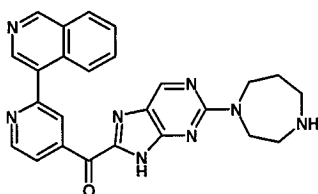
[1361] 步骤 2: 使用来自步骤 1 的产物和 2-异喹啉-4-基-异烟酸甲酯 (实施例 23) (528mg, 2.0mmol), 使用通用方法 J(LDA 金属化) 和随后的后处理方法 D 进行步骤 2。在后处理期间形成沉淀, 将其通过过滤收集, 并用 EtOAc 洗涤, 得到 (2-氯-9H-嘌呤-8-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮, 为棕色固体。将其未经进一步纯化地使用。

[1362] 步骤 3: 向 0.5mL 粗品 (2-氯-9H-嘌呤-8-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮 (60mg, 0.155mmol) 的 DMA 溶液中加入二甲基-哌啶-4-基-胺 (199mg, 1.55mmol) 和 DIEA (270 μ l, 1.55mmol)。将该混合液加热至 120°C 达 1 小时。然后将该混合液冷却, 并蒸发至干燥。经制备型 LCMS 纯化, 得到标题化合物。HRMS m/z 479.2329 (M+H)⁺。

[1363] 实施例 134

[1364] (2-[1,4]-二氮杂环庚烷-1-基-9H-嘌呤-8-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1365]



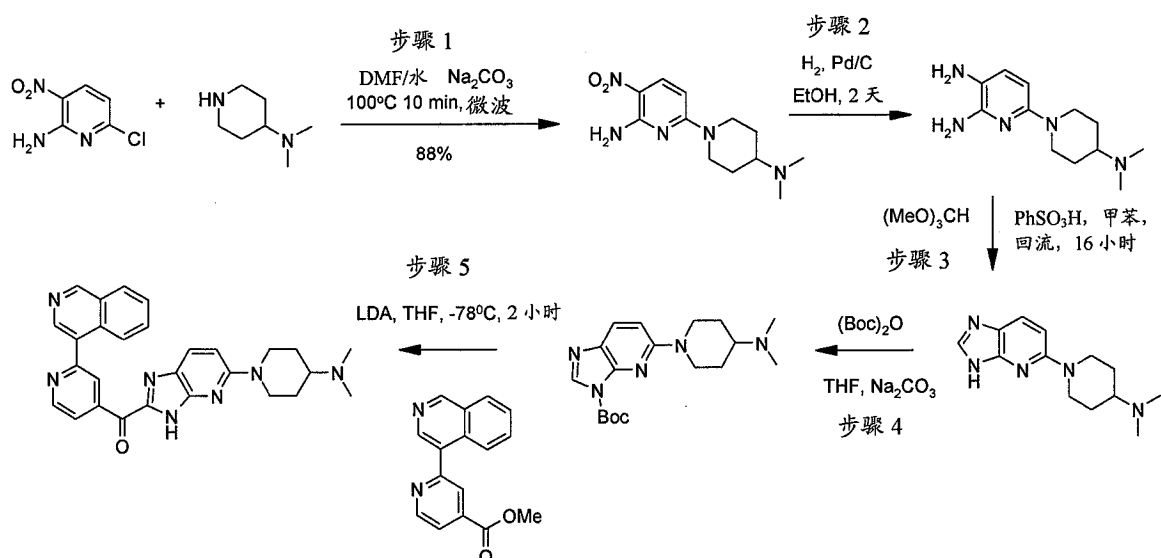
[1366] 根据实施例 133 所述的方法制备了化合物。

[1367] 使用 [1,4]-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯代替二甲基-哌啶-4-基-胺。脱保护 [通用方法 N(Boc 脱保护)], 并最后经制备型 LCMS 纯化, 得到标题化合物。HRMS m/z 451.1993 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.36 (1H, s), 9.00 (1H, dd), 8.59 (1H, m), 8.34-8.27 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.11 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.67-7.79 (2H, m), 3.60 (4H, m), 2.63 (2H, m), 2.47 (2H, m), 1.51 (2H, m)。

[1368] 实施例 135

[1369] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1370]



[1371] 步骤1:在微波反应器将6-氯-3-硝基-吡啶-2-基-胺(7g, 40.6mmol)、二甲基哌啶-4-基-胺(5.7g, 44.5mmol)、 K_2CO_3 (6.39g, 60.9mmol)和DMF/水(4:1, 100mL)的溶液在100℃加热10分钟。冷却后,加入水,并通过过滤收集得到的沉淀,并干燥,得到6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3-硝基-吡啶-2-基-胺(9.48g, 88%),为黄色固体。 1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ : 1.48(m, 2H), 1.72(m, 2H), 2.28(s, 6H), 2.42(m, 1H), 3.01(m, 2H), 4.50(m, 2H), 6.16(d, $J = 9.54$ Hz, 1H), 8.14(d, $J = 9.54$ Hz, 1H)。HRMS: m/z 266.1628 $[M+H]^+$ 。

[1372] 步骤2:将6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3-硝基-吡啶-2-基-胺(4g, 15.1mmol)、5% Pd/C(0.8g)和EtOH(200mL)的混合液在 H_2 下振荡2天。将该溶液过滤,并将滤液浓缩,得到6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-吡啶-2,4-基-二胺(~4g, ~100%),为墨绿色固体。 1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ : 1.51(m, 2H), 1.90(m, 2H), 2.31(s, 6H), 2.65(m, 2H), 2.90(br, 2H), 3.71(m, 1H), 4.15(m, 2H), 4.25(br, 2H), 6.00(d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 8.03$ Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 236 $[M+H]^+$ 。

[1373] 步骤3:将6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-吡啶-2,4-基-二胺(4g, 17.5mmol)、原甲酸三甲酯(12.6g, 119.1mmol)、苯磺酸(0.1106g, 0.1mmol)和甲醇(100mL)的溶液在回流下加热过夜。然后将该冷却的混合液用2N HCl酸化至pH ~ 3,并在室温搅拌1小时。将该溶液用 $NaHCO_3$ 碱化,并浓缩,得到粗制的[1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺(~4.0g, ~100%),为墨绿色固体。 1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ : 1.61(m, 2H), 1.98(m, 2H), 2.34(s, 6H), 2.45(m, 1H), 2.90(m, 2H), 4.38(m, 2H), 6.73(d, $J = 9.03$ Hz, 1H), 7.82(d, $J = 9.03$ Hz, 1H), 7.88(s, 1H)。MS(ESI) m/z 246 $[M+H]^+$ 。

[1374] 步骤4:将[1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺(4g, 16.3mmol)、二碳酸二叔丁酯(4.3g, 19.6mmol)、 $NaHCO_3$ (5.1g, 48.9mmol)和四氢呋喃/水(2:1, 80mL)的溶液在室温搅拌过夜。然后将该混合液用水稀释,并用EtOAc萃取。将EtOAc层在真空下浓缩,并将残余物经 SiO_2 色谱纯化(CH_2Cl_2 /MeOH, 5%~10%),得到5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯(4.2g, 75%),为墨绿色固体。 1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ : 1.54(m, 2H), 1.69(s, 9H), 1.93(m, 2H), 2.32(s, 6H), 2.39(m, 1H), 2.90(m, 2H), 4.40(m, 2H), 6.81(d, $J = 9.03$ Hz, 1H), 8.05(d, $J = 9.03$ Hz,

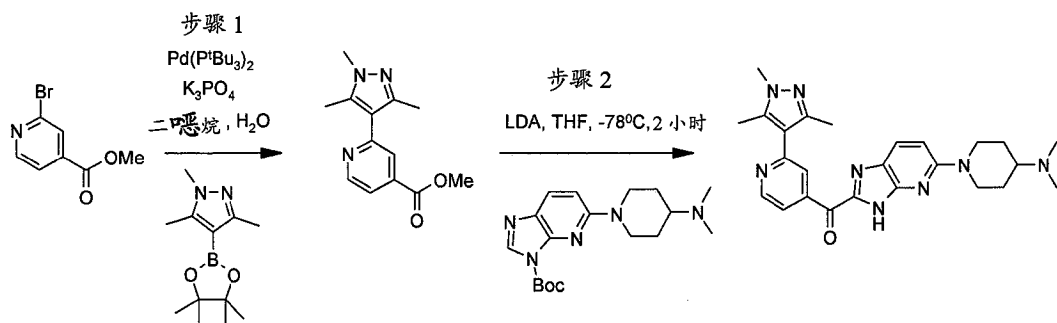
1H) 8.45 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 346 $[M+H]^+$ 。

[1375] 步骤 5: 使用来自步骤 4 的产物 (100mg, 0.29mmol) 和 2-异喹啉-4-基-异烟酸甲酯 (实施例 23) (77mg, 0.29mmol) 作为原料, 使用通用方法 J (LDA 金属化) 和随后的后处理方法 D 进行步骤 5, 得到标题化合物 (22mg, 16%), 为黄色固体。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.38 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 9.54Hz$, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 5.02Hz$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 5.02Hz$, 1H), 9.27, (s, 1H)。HR-MS: m/z 478.2378 $[M+H]^+$ 。

[1376] 实施例 136

[1377] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1378]



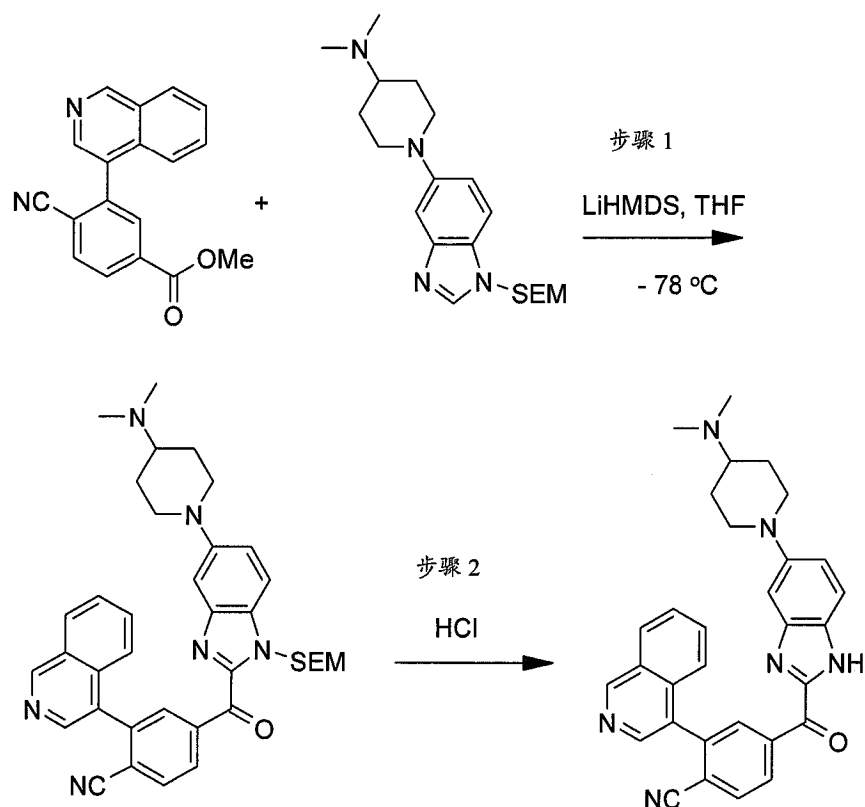
[1379] 步骤 1: 向微波反应管中加入 2-溴-异烟酸甲酯 (150mg, 0.69mmol), 1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (197mg, 0.83mmol) 和 $Pd_2(P^tBu_3)_2$ (14mg, 0.028mmol) 和 1,4-二噁烷 (2mL)。将该混合液脱气, 然后加入 2M K_3PO_4 水溶液 (0.46mL, 1.4mmol)。在微波反应器中将该混合液在 80°C 加热 1 小时。将该冷却的混合液在 $CHCl_3$ 和水之间分配。将有机层分离, 并将产物经 SiO_2 色谱纯化 (0-15% 在 EtOAc 中的 MeOH), 得到 2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-异烟酸甲酯 (68mg, 21%), 为黄色胶状物。MS (ESI) m/z 246 $[M+H]^+$ 。

[1380] 步骤 2: 将 5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯 (步骤 1) (50mg, 0.145mmol)、2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-异烟酸甲酯 (35mg, 0.145mmol) 和四氢呋喃 (3mL) 的混合液冷却至 -78°C, 并依据通用方法 J (LDA 金属化) 进行反应, 随后进行后处理操作 D。由此, 向该混合液中缓慢加入二异丙基氨基锂 (2N, 0.15mL, 0.30mmol), 将其在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后用水淬灭。将溶剂除去, 并将粗制的产物经使用 HPLC 纯化, 得到 [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮 (3mg, 4.5%), 为黄色固体。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.57 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.49 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.03Hz$, 1H), 7.85 (d, $J = 9.03Hz$, 1H), 7.95 (d, $J = 5.02Hz$, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.02Hz$, 1H)。MS (ESI) m/z 459 $[M+1]^+$ 。

[1381] 实施例 137

[1382] 4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苯腈

[1383]

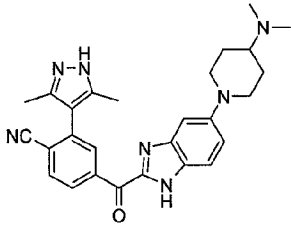
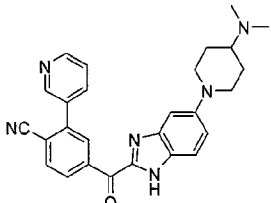


[1384] 步骤 1:将在 THF(3mL) 中的实施例 11 的化合物 (2mmol) 加入在 THF 中的 6mol 当量的 LiHMDS(4.1mL 1M LiHMDS+10mL THF) (在 -78°C 冷却) 中。移去冷却浴,并继续搅拌 5 分钟直至该反应混合液的颜色变为深色。将该混合液再次冷却至 -78°C 达 5 分钟,随后加入溶于 5mL THF 中的 4- 氰基 -3- 异喹啉 -4- 基 - 苯甲酸甲酯 (实施例 45, 1mol 当量)。然后历经 30 分钟将该混合液温至室温。将该混合液用饱和的 NH_4Cl 水溶液稀释,在二氯甲烷中萃取 (3x)。将有机组分干燥 ($\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$),并浓缩。经 SiO_2 色谱纯化 (0-25% MeOH 在二氯甲烷),得到产物。

[1385] 步骤 2:使用通用方法 D(SEM 脱保护)脱保护,得到标题化合物 (12mg, 18%)。MS(ESI)m/z 501.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.51 (1H, s), 8.76 (1H, dd), 8.66 (2H, d), 8.33 (2H, dd), 7.90-7.86 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.90 (1H, s), 3.75-3.70 (2H, m), 2.75-2.72 (2H, m), 2.51 (6H, s), 1.90-1.84 (2H, m), 1.55-1.50 (2H, m)。

[1386] 根据实施例 137 所述的方法使用适合的杂芳基溴化物制备了以下的实施例。

[1387]

实施例	结构	备注	MS(ESI) <i>m/z</i>
138		由实施例 46 起始。 收率= 2mg, 2%	468.3 (M+H) ⁺
139		由实施例 47 起始。 收率= 7mg, 6%	451.3 (M+H) ⁺

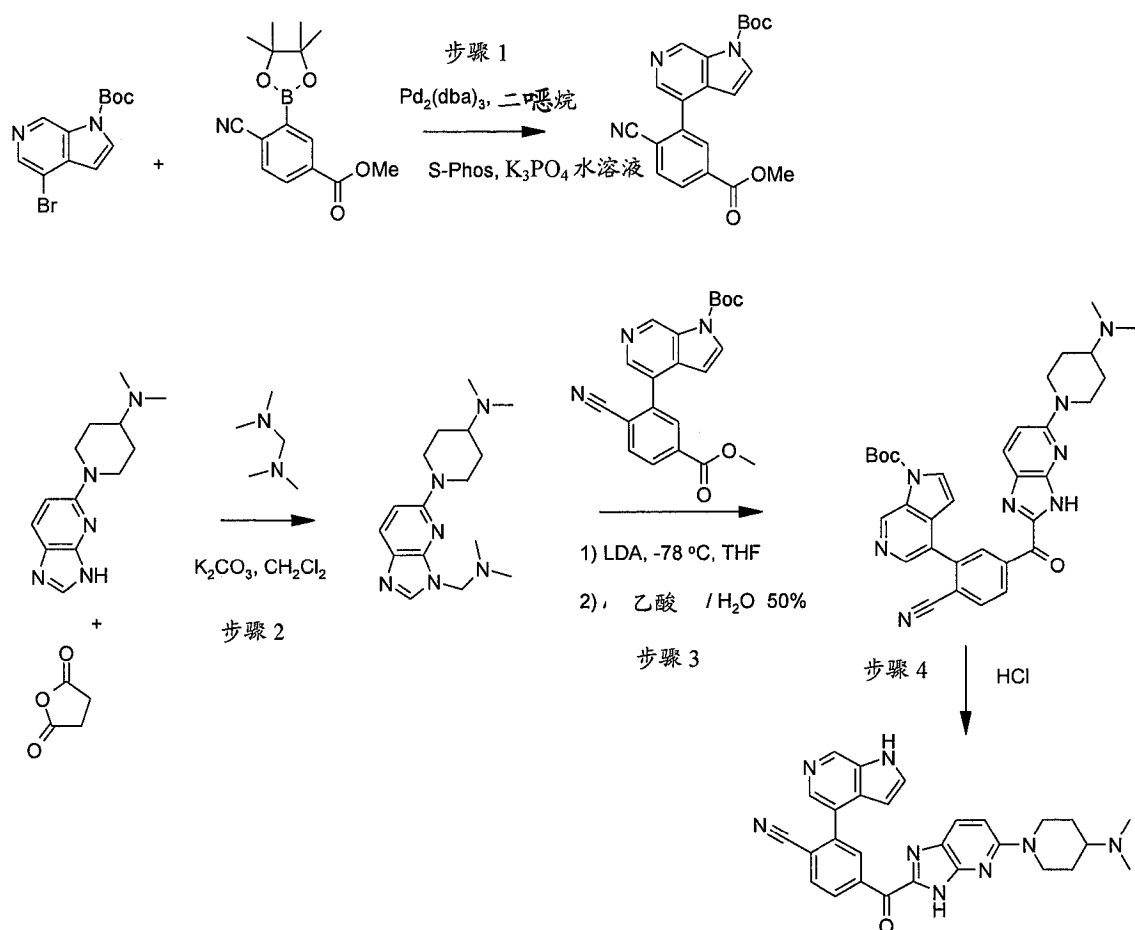
[1388] 实施例 138 :4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1389] 实施例 139 :4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-吡啶-3-基-苄腈

[1390] 实施例 140

[1391] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈

[1392]



[1393] 步骤 1: 使用 4-溴-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯(基于 US2005/0090529A1 第 82 页合成)(1mol 当量)和 4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(2.0mol 当量)作为原料,使用通用方法 L(Suzuki)该反进行应,得到 4-(2-氰基-5-甲氧基羰基-苯基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯。MS(ESI) m/z 378.4(M+H)⁺。

[1394] 步骤 2: 使用 [1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺[实施例 135(步骤 3)],根据实施例 1 中描述的方法进行该反应,得到 [1-(3-二甲基氨基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺。

[1395] 步骤 3: 向二甲基氨基甲基保护的咪唑(2mol 当量)在冷却至 -78°C 的 THF(0.5M)中的溶液中缓慢加入 2M LDA(3.5mol 当量)。5 分钟后,将该反应混合液用 4-(2-氰基-5-甲氧基羰基-苯基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯(步骤 1)(1mol 当量)在冷却至 -78°C 的 THF(1 体积)中的溶液处理。5 分钟后,在 -78°C 将该反应混合液用 50% 在水中的乙酸(0.25 体积)淬灭。将该混合液温至室温,并浓缩以除去大多数 THF。将残余物用 EtOAc(200mL)稀释,并用氢氧化铵水溶液碱化直至 pH > 8。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空下浓缩。然后将残余物经制备型 HPLC 或 SiO₂ 色谱(用二氯甲烷/MeOH/NH₃ 系统洗脱)纯化。

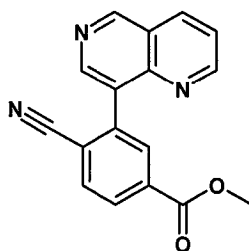
[1396] 步骤 4: 使用通用方法 N(BOC 脱保护)脱保护,得到标题化合物(33%)。HRMS m/z 491.2305(M+H)⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.5(1H, bs), 11.98(1H, s), 8.90(1H, s), 8.74(1H, d), 8.52(1H, d), 8.32(1H, s), 8.23(1H, d), 7.95(1H, d), 7.78(1H, m), 7.02(1H, d), 6.64(1H, d), 4.43(2H, d), 2.90-2.99(2H, m), 2.30-2.39(1H, m), 2.18(6H, s), 1.84(2H, d),

1. 41-1. 31 (2H, m)。

[1397] 实施例 141 (合成的中间体)

[1398] 4-氰基-3-[1,6] 萘啉-8-基-苯甲酸甲酯

[1399]

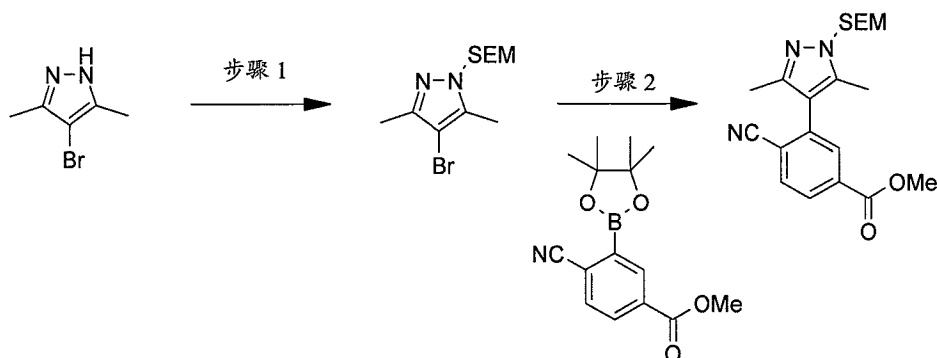


[1400] 使用 8-溴-[1,6] 萘啉 (1mol 当量) 和 4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯 (2.0mol 当量) 作为原料,使用通用方法 L(Suzuki) 制备产物,得到标题化合物。MS(ESI) m/z 290.1 (M+H)⁺。

[1401] 实施例 142 (合成的中间体)

[1402] 4-氰基-3-[3,5-二甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酸甲酯

[1403]

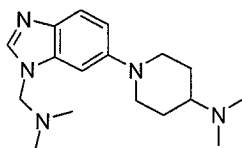


[1404] 步骤 1:在室温向 4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑 (3.5g, 20mmol) 和 Cs₂CO₃ (13g, 40mmol) 在 40mL DMA 中的搅拌中的溶液中加入 (2-氯甲氧基-乙基)-三甲基-硅烷 (5.3mL, 30mmol)。将得到的混合液搅拌 1 小时,并用 100mL EtOAc 稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并在真空下浓缩。将残余物然后经 SiO₂ 色谱纯化 (用 EtOAc/庚烷系统洗脱),得到 4-溴-3,5-二甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑 6.1g (100%)。MS(ESI) m/z 307.3 (M+H)⁺。使用通用方法 L(Suzuki) 进行步骤 2,得到产物。MS(ESI) m/z 386.4 (M+H)⁺。

[1405] 实施例 143 (合成的中间体)

[1406] [1-(3-二甲基氨基甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺

[1407]



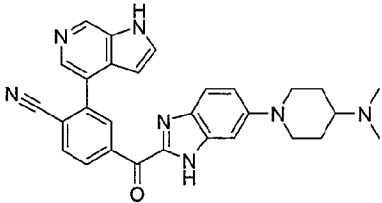
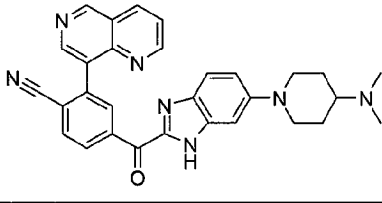
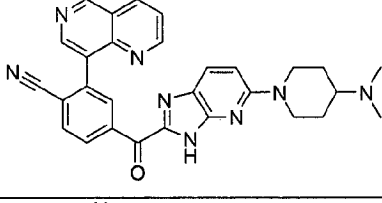
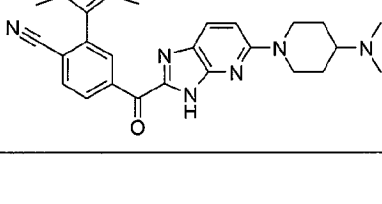
[1408] 由 5-氯-2-硝基-苯胺起始,根据在实施例 135 (步骤 1-3) 和实施例 1 中描述的方法制备了产物。

[1409] 实施例 144 至 171

[1410] 实施例 144 至 171 描述式 (I) 化合物的制备。

[1411] 根据实施例 140 所述的方法制备下表中的实施例 (实施例 144 至 147)。酌情使用通用方法 N 进行的脱保护。

[1412]

实施例	结构:	备注	HRMS <i>m/z</i>
144		由实施例 140 (步骤 1) 和实施例 143 起始。	490.2353 (M+H) ⁺ .
145		由实施例 141 和实施例 143 起始。	502.2370 (M+H) ⁺ .
146		由实施例 141 和实施例 140 (步骤 2) 起始	503.2303 (M+H) ⁺ .
147		由实施例 142 和实施例 140 (步骤 2) 起始 脱保护: 通用方法 N	469.2477 (M+H) ⁺ .

[1413]

[1414] 实施例 144: 4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈

[1415] 实施例 145: 4-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-[1,6]萘啶-8-基-苄腈

[1416] 实施例 146: 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-[1,6]萘啶-8-基-苄腈

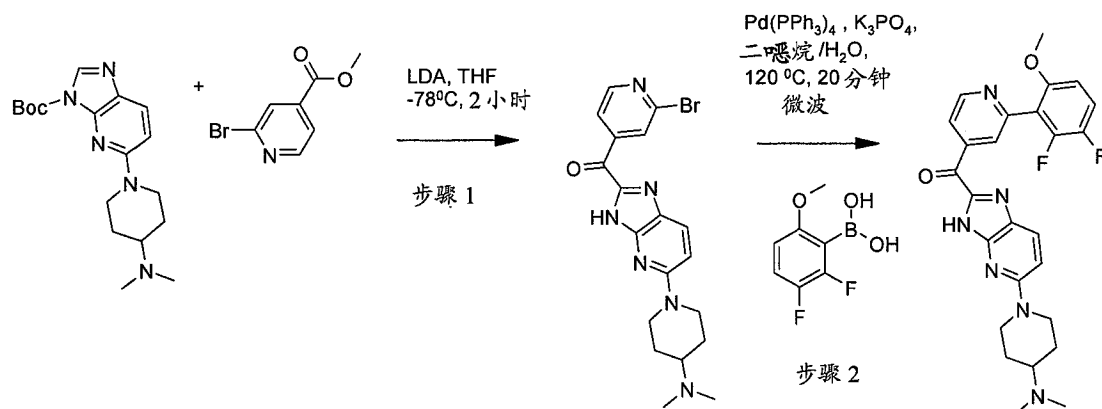
[1417] 实施例 147: 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈 (该化合物的备选的合成参见实施例 168)。

[1418] 实施例 148

[1419] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(2,3-二

氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1420]



[1421] 步骤1:由5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯[实施例135,步骤4(步骤4)](711mg,2.05mmol)和2-溴-异烟酸甲酯(445mg,2.05mmol)起始,根据通用方法J(LDA金属化)进行该反应,随后进行后处理D。经SiO₂色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH),得到[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-溴-吡啶-4-基]-甲酮(350mg,40%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 1.43(m,2H),1.93(m,2H),2.26(s,6H),2.47(m,1H),2.87(m,2H),4.53(m,2H),6.95(d,J=9.54Hz,1H),7.83(d,J=9.03Hz,1H),8.14(d,5.03Hz,1H),8.42(s,1H),8.47(d,J=5.02Hz,1H)。MS(ESI) m/z 430[M+H]⁺。

[1422] 步骤2:由来自步骤1的产物起始(30mg,0.07mmol),使用通用方法C(Suzuki)进行该反应,不同之处在于使用Pd(PPh₃)₄代替Pd₂(dba)₃/S-Phos,并在后处理中使用EtOAc代替CHCl₃。经制备型LCMS纯化,得到标题化合物(3mg,8.7%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 1.51(m,2H),1.98(m,2H),2.28(s,3H),2.31(s,6H),2.48(m,1H),2.94(m,2H),4.58(m,2H),6.93(d,J=9.54Hz,1H),7.01(d,J=9.03Hz,1H),7.37(m,1H),7.89(d,J=9.03Hz,1H),8.30(d,5.52Hz,1H),8.36(s,1H),8.85(d,J=5.52Hz,1H)。HR-MS m/z 493.2159[M+1]。

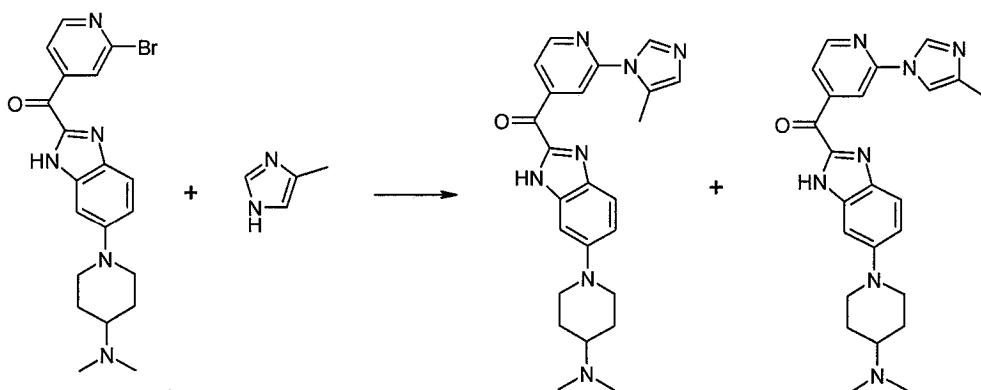
[1423] 实施例149

[1424] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮(盐酸盐)。

[1425] 实施例150

[1426] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮(盐酸盐)。

[1427]



[1428] 在 N_2 下将原料（来实施例 102，步骤 3）[方法 2] (200mg, 0.467mmol)、4-甲基-1H-咪唑 (96mg, 1.17mmol)、CuI (9.0mg, 0.047mmol)、反式-1,2-二(甲基氨基)环己烷 (27mg, 0.187mmol) 和 CS_2CO_3 (533mg, 1.64mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合液在 110℃ 加热 16 小时。然后将该混合液用 $CHCl_3$ / iPrOH (2 : 1) 稀释, 过滤, 并在真空下浓缩。经制备型 LCMS 纯化, 得到两种位置异构体的产物。用 HCl (1M 在 1,4-二噁烷中) 处理这两种产物, 得到标题化合物, 为盐酸盐。

[1429] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮 (93mg)。

[1430] MS (ESI) m/z 430 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400MHz, D_2O) : 9.47 (0.6H, s), 9.37 (0.4H, s), 8.86 (0.6H, d), 8.64 (0.4H, d), 8.45 (0.6H, s), 8.31 (0.6H, d), 8.14 (0.4H, s), 7.98 (0.6H, s), 7.94-7.87 (1.4H, m), 7.81 (0.6H, s), 7.74 (0.4H, d), 7.58 (0.6H, dd), 7.53 (0.4H, s), 7.47 (0.4H, dd), 4.00 (1.1H, 宽 d), 3.91 (0.9H, 宽 d), 3.73-3.63 (0.7H, m), 3.59-3.47 (1.4H, m), 3.22 (0.9H, 宽 t), 2.96 (3.4H, s), 2.92 (2.6H, s), 2.50-2.40 (4.1H, m), 2.35 (0.9H, 宽 d), 2.24-2.10 (1.1H, m), 2.10-1.93 (0.9H, m)。旋转异构体的混合物。

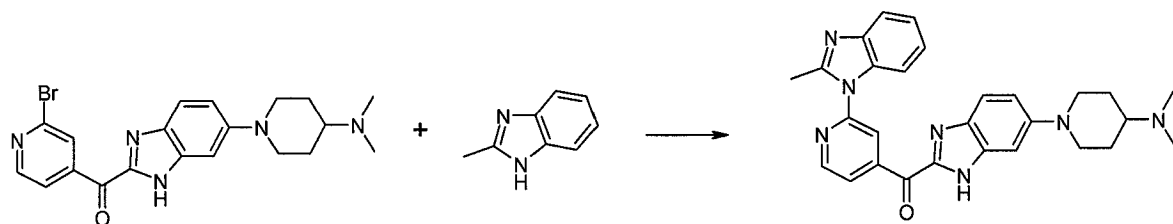
[1431] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(5-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮 (32mg)。

[1432] MS (ESI) m/z 430 ($M+H$)⁺. 1H NMR (400MHz, D_2O) : 9.15 (0.6H, s), 9.02 (0.4H, s), 8.90 (0.6H, d), 8.68 (0.4H, d), 8.37 (1.2H, d), 8.01 (0.4H, s), 7.96 (0.4H, d), 7.83 (0.6H, d), 7.68 (0.4H, d), 7.64 (0.6H, s), 7.47 (1.0H, d), 7.44-7.34 (1.4H, m), 3.93 (1.2H, 宽 d), 3.86 (0.8H, 宽 d), 3.64-3.46 (1.2H, m), 3.33 (1.2H, 宽 t), 3.16 (0.8H, 宽 t), 2.91 (3.6H, s), 2.87 (2.4H, s), 2.45-2.25 (5.0H, m), 2.14-1.90 (2.0H, m)。旋转异构体的混合物。

[1433] 实施例 151

[1434] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2-甲基-苯并咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1435]



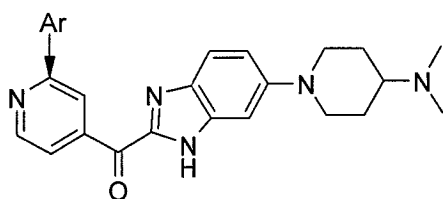
[1436] 在氮气下将 (2-溴-吡啶-4-基)-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪

唑-2-基]-甲酮 (0.46mmol, 1.0mol 当量) [实施例 102 (方法 1, 步骤 3)]、2- 甲基苯并咪唑 (0.56mmol, 1.2mol 当量)、CuI (0.047mmol, 0.5mol 当量)、(1R,2R)-N,N'- 二甲基- 环己烷-1,2- 二胺 (0.093mmol, 0.2mol 当量) 在 2mLDMF 中的混合液在 130℃ 加热 48 小时。将该反应混合液用 50mL EtOAc 和 50mL 盐水稀释。将有机层分离, 并经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并蒸发至干燥。HPLC 纯化, 得到标题化合物 (31mg, 14%)。HRMS m/z 480.2502 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.96 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.74-7.63 (3H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 7.17 (1H, d), 6.93 (1H, s), 4.16 (1H, bs), 3.77-3.74 (2H, m), 2.80-2.71 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.20 (6H, s), 1.89-1.85 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m)。

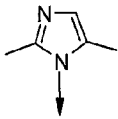
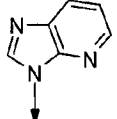
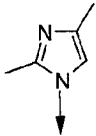
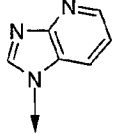
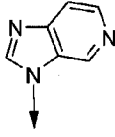
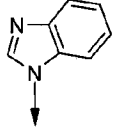
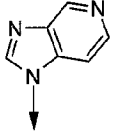
[1437] 以与实施例 151 与类似的方式制备了以下的化合物。使用实施例 102 [方法 1, 步骤 3] 作为原料。

[1438] 结构

[1439]



[1440]

实施例	Ar	HRMS <i>m/z</i>	实施例	e.g.	HRMS <i>m/z</i>
152		444.2515 (M+H) ⁺ .	156		467.2300 (M+H) ⁺ .
153		444.2520 (M+H) ⁺ .	157		467.2300 (M+H) ⁺ .
154	 为与实施例 155 的 1:1 的混合物	467.2305 (M+H) ⁺	158		466.2350 (M+H) ⁺ .
155	 为与实施例 154 的 1:1 的混合物	467.2305 (M+H) ⁺			

[1441] 实施例 152 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,5-二甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1442] 实施例 153 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1443] 实施例 154 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1444] 实施例 155 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1445] 实施例 156 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基-吡啶-4-基)-甲酮

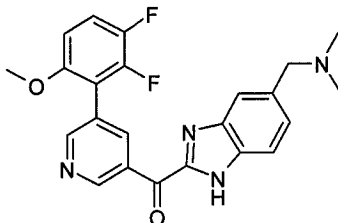
[1446] 实施例 157 : [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1447] 实施例 158 : (2-苯并咪唑-1-基-吡啶-4-基)-[6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮

[1448] 实施例 159

[1449] [5-(2,3-二氟-6-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-(5-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲酮

[1450]

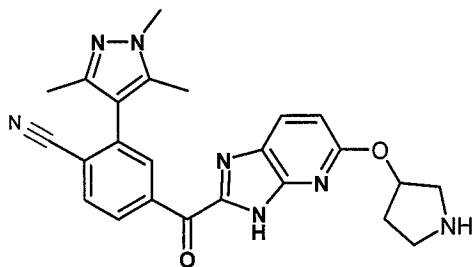


[1451] 根据合成实施例 67 所用的方法由 5-溴-烟酸代替 2-溴-异烟酸起始制备了化合物。MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 10.86 (1H, br), 9.89 (1H, s), 9.10-9.00 (1H, m), 8.94 (1H, s), 7.94-7.82 (1H, m), 7.61-7.46 (1.5H, m), 7.38 (0.5H, d), 7.22 (1H, q), 6.80-6.70 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.32 (6H, s)。

[1452] 实施例 160

[1453] 4-[5-(吡咯烷-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯腈

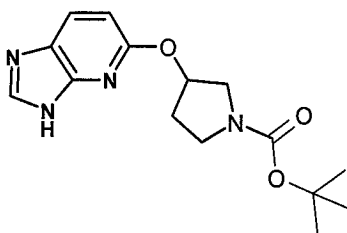
[1454]



[1455] HRMS (m/z): 计算值 442.1991, 实测值 442.2009。

[1456] 使用与上文所述的那些类似的锂化/酰化方法由 3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (参见下文) 制备了标题化合物。

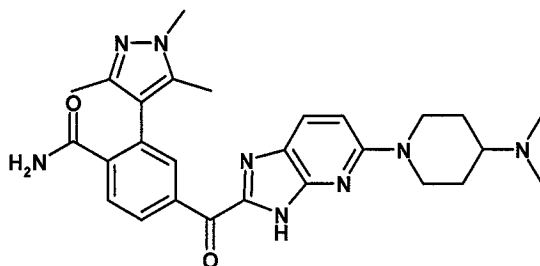
[1457]



[1458] 实施例 161

[1459] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺

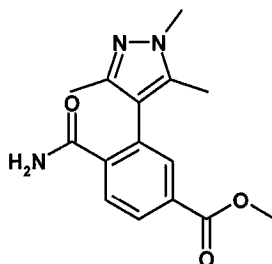
[1460]



[1461] 步骤 1 :

[1462] 3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-对氨甲酰苯甲酸甲酯

[1463]

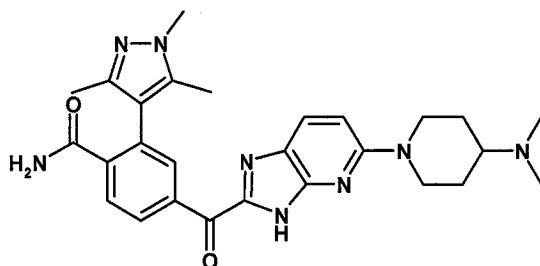


[1464] 使用 4-溴-1,3,5-三甲基-1H-吡唑和 4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯,根据通用方法 L(Suzuki),并将粗制的混合物在室温放置 3 天,得到 4-氰基-3-[3,5-二甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酸甲酯。MS(ESI) m/z 288.1(M+H)⁺。

[1465] 步骤 2 :

[1466] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺

[1467]

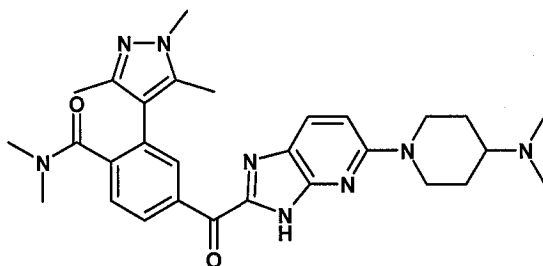


[1468] 根据通用方法 P(LDA 金属化、酮形成和原位脱保护)使用 3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-对氨甲酰苯甲酸甲酯和 [1-(3-二甲基氨基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺,得到 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯胺 (84%)。HRMS m/z 501.2721(M+H)⁺。

[1469] 实施例 162

[1470] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-N,N-二甲基-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺

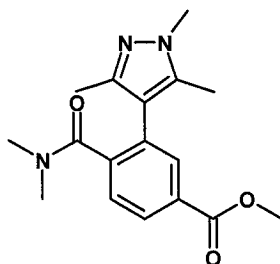
[1471]



[1472] 步骤 1:

[1473] N,N-二甲基-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-对氨基苯甲酸甲酯

[1474]

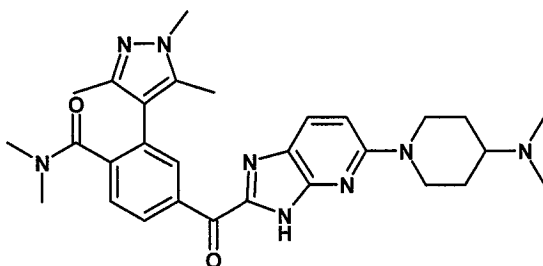


[1475] 向 NaH(60%, 10mg, 3.5 当量) 在 THF 中的冷却的 (0℃) 混悬液中加入 4-溴-1,3,5-三甲基-1H-吡唑和 4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯 (20mg, 0.07mmol), 并将得到的混合液用 MeI (50mg, 5 当量) 处理。将该反应混合液在室温搅拌 1 小时, 用 50% 在水中的 AcOH 淬灭, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩并经柱色谱 (MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 N,N-二甲基-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-对氨基苯甲酸甲酯。MS (ESI) m/z 316.2 (M+H)⁺。

[1476] 步骤 2:

[1477] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-羰基]-N,N-二甲基-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺

[1478]

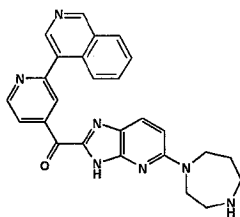


[1479] 根据通用方法 P (LDA 金属化、酮形成和原位脱保护) 使用 N,N-二甲基-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-对氨基苯甲酸甲酯和 [1-(3-二甲基氨基甲基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺, 得到 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈。(84%)。HRMS m/z 529.3036 (M+H)⁺。

[1480] 实施例 163

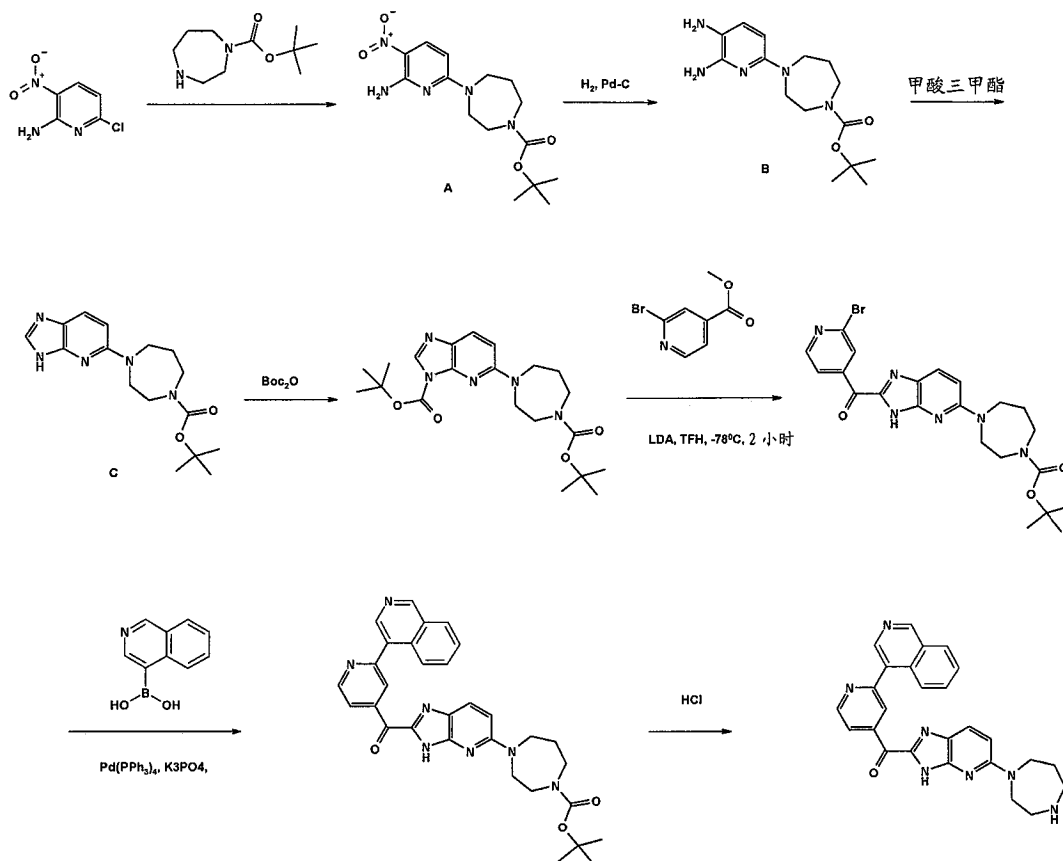
[1481] (5-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1482]



[1483] 合成方案

[1484]



[1485] 5-(4-叔丁氧基羰基-[1,4]二氮杂环庚-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯：

[1486] 使用与实施例 160 的步骤 1-4 中所述的相同的方法合成标题化合物，不同之处在于在第一个步骤中使用 N-叔丁氧基羰基高哌嗪代替二甲基哌啶-4-基-胺。中间体 A、B 和 C 的表征数据在下文显示。

[1487] 4-(6-氨基-5-硝基-吡啶-2-基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯 6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3-硝基-吡啶-2-基-胺（中间体 A）：

[1488] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.41 和 1.44 (由于旋转异构体为两个单峰, 9H), 1.92 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.85 (m, 6H), 6.02 (d, $J = 8.00\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.00\text{Hz}$, 1H)。MS : m/z 338.4 $[\text{M}+1]$ 。

[1489] 4-(5,6-二氨基-吡啶-2-基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯（中间体 B）：

[1490] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.41 和 1.45 (由于旋转异构体为两个单峰, 9H), 1.93 (m, 2H), 2.80 (宽 s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.29 (m, 6H), 4.20 (宽 s, 2H), 5.81 (d, $J = 8.00\text{Hz}$, 1H),

6.85(d, $J = 8.00\text{Hz}$, 1H)。MS : m/z 308.3[M+1]。

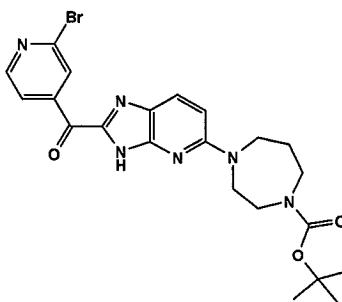
[1491] 4-[3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(中间体C)：

[1492] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.35 和 1.39(由于旋转异构体为两个单峰, 9H), 1.99(m, 2H), 3.24(m, 2H), 3.45-3.86(m, 7H), 6.54(d, $J = 8.00\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J = 8.00\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H)。MS : m/z 318.3[M+1]。

[1493] 步骤1

[1494] [4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯

[1495]

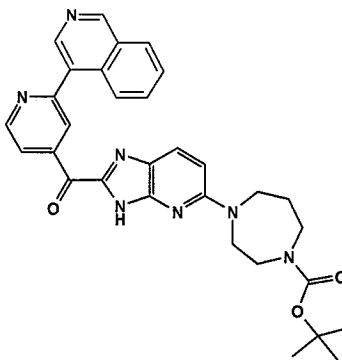


[1496] 将5-(4-叔丁氧基羰基-[1,4]二氮杂环庚-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯(600mg, 1.44mmol)、2-溴-异烟酸甲酯(310mg, 1.43mmol)和四氢呋喃(5ml)的混合液冷却至 -78°C 。缓慢加入二异丙基氨基锂(2N, 1.43ml, 2.87mmol)。将该反应混合液在 -78°C 搅拌2小时。将该反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。将EtOAc层浓缩,并将粗制的产物经硅胶色谱用0%至40%的在 CH_2Cl_2 中的EtOAc洗脱纯化,得到[4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(130mg, 18%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ 1.31(s, 9H), 1.89(m, 2H), 3.21(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.80(m, 2H), 6.67(d, $J = 9.54\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J = 5.03\text{Hz}$, 1H), 8.09(d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H), 8.55(s, 1H)。MS(ESI) m/z 502[M+1]。

[1497] 步骤2

[1498] [4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯

[1499]



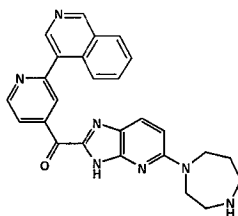
[1500] 将[4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(40mg, 0.08mmol)、2-异喹啉硼酸(13.8mg, 0.08mmol)、

$\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (27.6mg, 0.24mmol)、2M 的 K_3PO_4 水溶液 (0.08ml, 0.16mmol) 和二噁烷 (3.0ml) 的混合液脱气,并在微波下加热至 120℃ 达 20 分钟。将该反应溶液用水稀释,并用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩。将残余物经硅胶色谱用 50% 至 100% 的在 CH_2Cl_2 中的 EtOAc 洗脱纯化,得到 [4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-5-基]-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基]甲酸叔丁基酯 (15mg, 34%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1.27 (d, 9H), 1.89 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J = 7.53\text{Hz}$, $J = 7.53\text{Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J = 7.53\text{Hz}$, $J = 7.53\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J = 4.52\text{Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H), 9.28 (s, 1H)。HR-MS m/z 550.2570 $[\text{M}+1]$ 。

[1501] 步骤 3

[1502] (5-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1503]

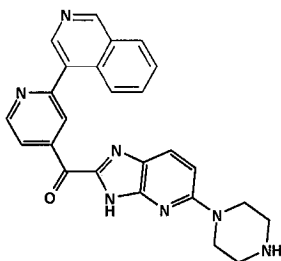


[1504] 将 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-5-基]-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基甲酸叔丁基酯 (15mg, 0.03mmol) 和 2M 在醚 (1ml) 中的 HCl 的混合液在室温搅拌 2 小时。将溶剂除去。将残余物用乙醚洗涤几次,得到 (5-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮 (6mg, 49%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.26 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.41-9.16 (m, 5H), 9.93 (d, $J = 6.53\text{Hz}$, 1H)。HR-MS m/z 450.2033 $[\text{M}+1]$ 。

[1505] 实施例 164

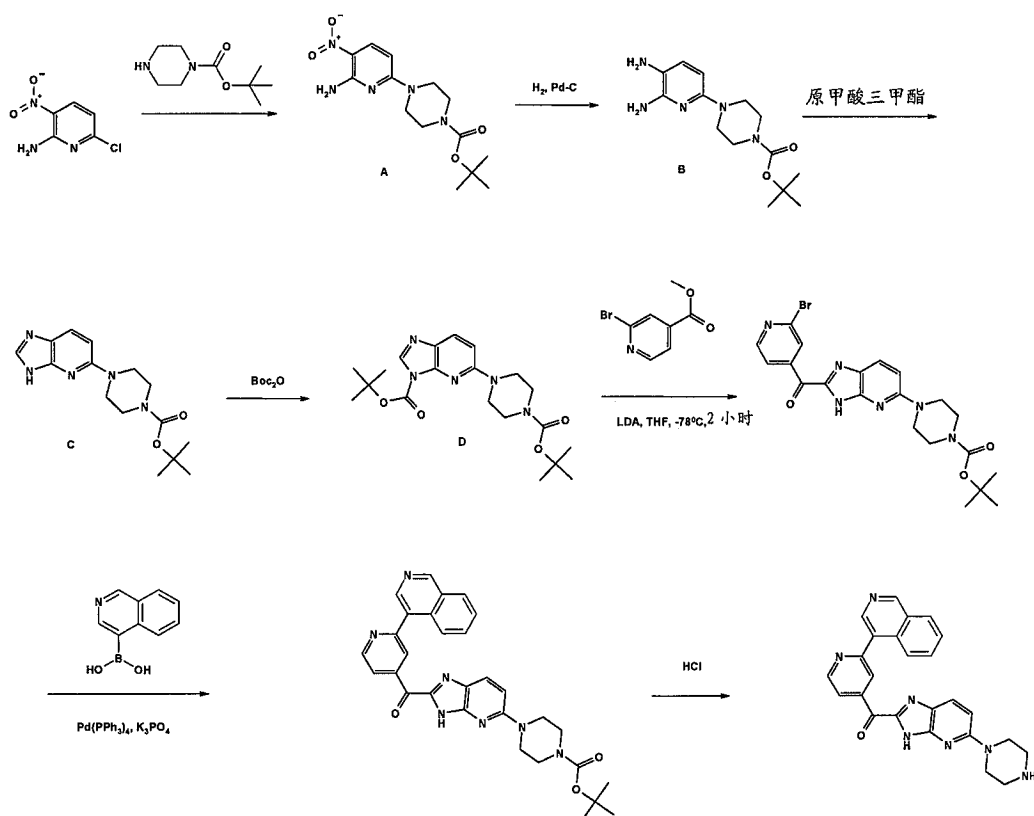
[1506] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基)-甲酮

[1507]



[1508] 合成方案

[1509]



[1510] 5-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯。

[1511] 使用与实施例 160 的步骤 1-4 中描述的方法相同的方法来合成,不同之处在于在第一个步骤中使用 N-叔丁氧基羰基哌嗪代替二甲基哌啶-4-基-胺。中间体 A、B 和 C 的表征数据在下文显示。

[1512] 4-(6-氨基-5-硝基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(中间体 A)

[1513] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.49(s, 9H), 3.52(m, 4H), 3.72(m, 4H), 6.08(d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 8.27(d, $J = 9.00$ Hz, 1H)。MS :m/z 324.2[M+1]。

[1514] 4-(5,6-二氨基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(中间体 B)

[1515] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47(s, 9H), 2.84(宽 s, 2H), 3.29(m, 4H), 3.52(m, 4H), 4.23(宽 s, 2H), 5.97(d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 6.82(d, $J = 9.00$ Hz, 1H)。MS :m/z 294.5[M+1]。

[1516] 4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(中间体 C)

[1517] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.50(s, 9H), 3.59(m, 9H), 6.69(d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 7.91(d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 7.96(s, 1H)。MS :m/z 304.4[M+1]。

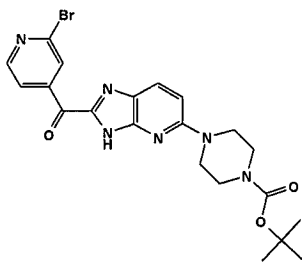
[1518] 5-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯(中间体 D)

[1519] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.49(s, 9H), 1.69(s, 9H), 3.61(m, 8H), 6.74(d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 8.06(d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 8.47(s, 1H)。MS :m/z 404.3[M+1]。

[1520] 步骤 1

[1521] 4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1522]

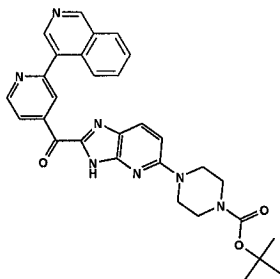


[1523] 将 5-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯(600mg, 1.49mmol)、2-溴-异烟酸甲酯(321mg, 1.49mmol)和四氢呋喃(5ml)的混合液冷却至-78℃。缓慢加入二异丙基氨基锂(2N, 2.23ml, 4.46mmol)。将该反应混合液在-78℃搅拌2小时。将该反应用水淬灭,并用EtOAc萃取。将EtOAc层浓缩,并将粗制的产物经硅胶色谱用0%至40%的在CH₂Cl₂中的EtOAc洗脱纯化,得到4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(120mg, 16.6%)。1H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.58(s, 9H), 3.59(m, 4H), 3.74(m, 4H), 6.89(d, J = 9.03Hz, 1H), 8.03(d, J = 9.03Hz, 1H), 8.39(d, J = 5.03Hz, 1H), 8.61(d, J = 5.02Hz, 1H), 8.67(s, 1H)。MS(ESI)m/z 488[M+1]。

[1524] 步骤 2

[1525] 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4.5-b]吡啶-5-基-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1526]

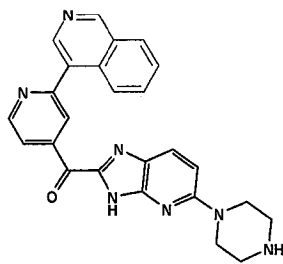


[1527] 将 4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(44mg, 0.08mmol)、2-异喹啉硼酸(14.2mg, 0.08mmol)、Pd(Ph₃)₄(28.4mg, 0.24mmol)、2M 的 K₃PO₄ 水溶液(0.08ml, 0.16mmol) 和二噁烷(3.0ml) 的混合液脱气, 并在微波下加热至 120℃ 达 20 分钟。将该反应溶液用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩。将残余物经硅胶色谱用 50% 至 100% 的在 CH₂Cl₂ 中的 EtOAc 洗脱纯化, 得到 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4.5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(20mg, 45.5%)。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.56(s, 9H), 3.59(m, 4H), 3.73(m, 4H), 6.88(d, J = 9.54Hz, 1H), 7.90(m, 1H), 8.01(d, J = 9.04Hz, 2H), 8.31(d, J = 8.53Hz, 1H), 8.54(m, 2H), 8.79(s, 1H), 8.88(s, 1H), 9.12(d, J = 5.52Hz, 1H), 9.47(s, 1H)。HR-MS m/z 536.2414[M+1]。

[1528] 步骤 3

[1529] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮

[1530]

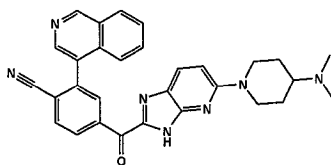


[1531] 将4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(18mg, 0.034mmol)和2M在醚中的HCl(1ml)的混合液在室温搅拌2小时。将溶剂除去。将残余物用乙醚洗涤几次,得到(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮(10mg, 68%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 3.22(s, 4H), 3.87(s, 4H), 7.12(m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.94(m, 1H), 8.10(br, 1H), 8.34(d, J = 8.03Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.78(br, 1H), 9.10(s, 1H), 9.16(br, 1H), 9.56(br, 1H)。HR-MS m/z 436.1884[M+1]。

[1532] 实施例 165

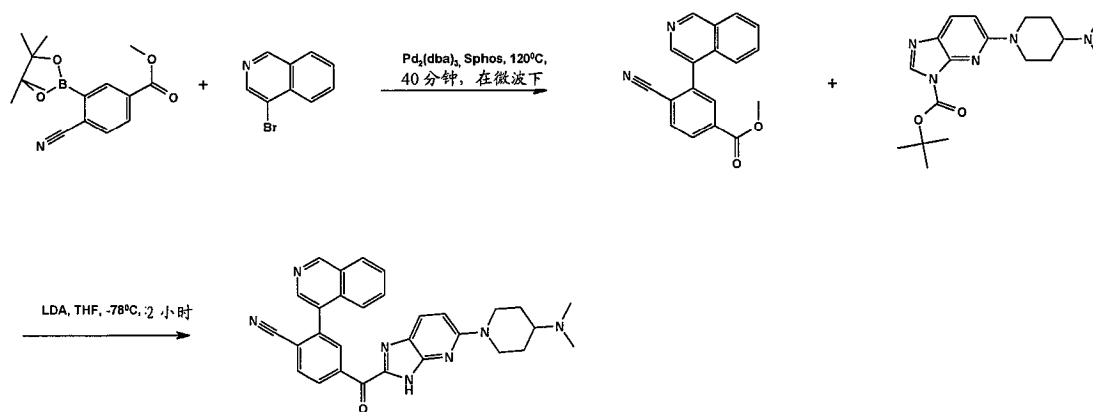
[1533] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苄腈

[1534]



[1535] 合成方案

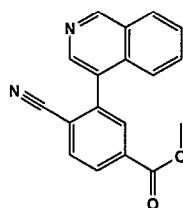
[1536]



[1537] 步骤 1

[1538] 4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酸甲酯

[1539]



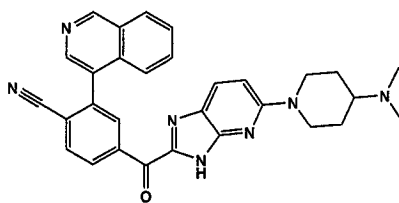
[1540] 将4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲

酯 (100mg, 0.348mmol)、4-溴-异喹啉 (80mg, 0.383mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.9mg, 0.035mmol)、Sphos (28.6mg, 0.070mmol)、2M K_3PO_4 水溶液 (0.4ml, 0.8mmol) 和二噁烷 (5ml) 的混合液脱气, 并加热至 120℃ 达 40 分钟在微波下。将该反应溶液用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩。将残余物经硅胶色谱纯化, 洗脱用 EtOAc/庚烷, 得到 4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酸甲酯 (60mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 3.88 (s, 3H), 7.45 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。HR-MS m/z 289.0979 [M+1]。

[1541] 步骤 2

[1542] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苄腈

[1543]

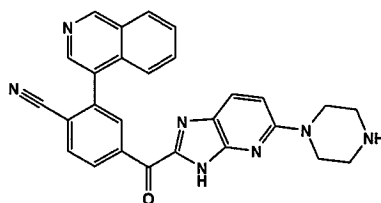


[1544] 将 5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯 (实施例 1) (50mg, 0.145mmol)、4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酸甲酯 (41mg, 0.145mmol) 和四氢呋喃 (3ml) 的混合液冷却至 -78℃。缓慢加入二异丙基氨基锂 (2N, 0.15ml, 0.30mmol)。将该反应混合液在 -78℃ 搅拌 2 小时, 然后用水淬灭, 用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩, 并将粗制的产物经 HPLC (20% 至 100% 的乙腈 / 含有 0.1% NH_4OH 的水) 纯化, 得到 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-异喹啉-4-基-苄腈 (2mg, 3%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.59 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.44 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 9.54\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 8.18 ($J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 9.43 (s, 1H)。HR-MS m/z 502.2357 (M+1)。

[1545] 实施例 166

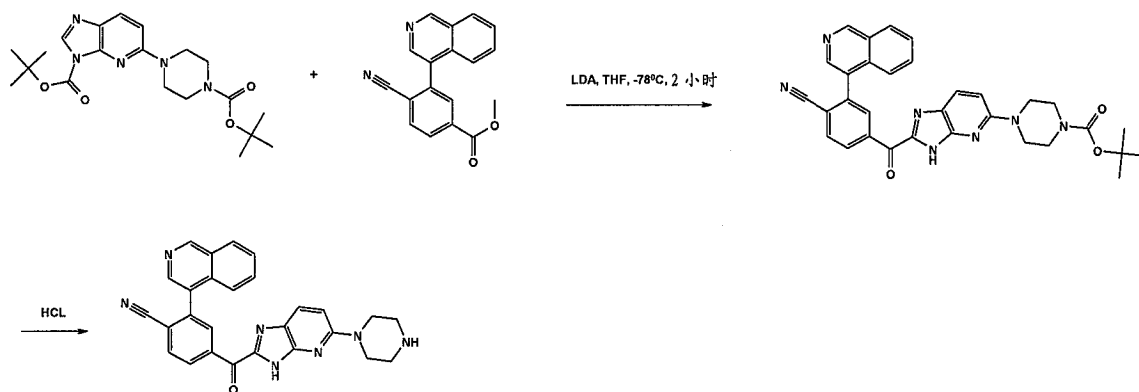
[1546] 2-异喹啉-4-基-4-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-苄腈

[1547]



[1548] 合成方案

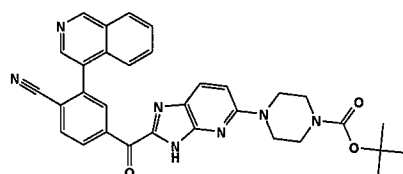
[1549]



[1550] 步骤 1

[1551] 4-[2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1552]

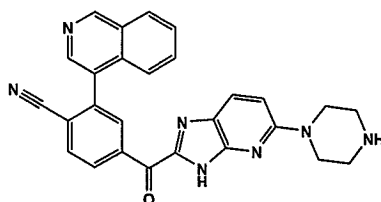


[1553] 将 5-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯 (56mg, 0.139mmol)、4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酸甲酯 (40mg, 0.139mmol) 和四氢呋喃 (2ml) 的混合液冷却至 -78°C 。缓慢加入二异丙基氨基锂 (2N, 0.14ml, 0.28mmol)。将该反应混合液在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后用水淬灭, 用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩, 并将粗制的产物经硅胶色谱用 20% 至 100% 在庚烷中的 EtOAc 洗脱纯化, 得到 4-[2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (18mg, 23%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1.60 (s, 9H), 3.57 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 7.53\text{Hz}$, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H), 9.43 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。HR-MS m/z 560.2406 ($\text{M}+1$)。

[1554] 步骤 2

[1555] 2-异喹啉-4-基-4-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-苄腈

[1556]



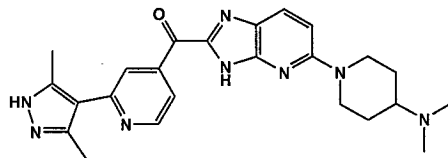
[1557] 将在 2M HCl 乙醚 (2ml) 中的 4-[2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯溶液 (16mg, 0.029mmol) 在室温搅拌 1 小时。将溶剂除去。将固体用醚洗涤三次, 并经 HPLC 纯化 (20% 至 100% 在含有 0.1% NH_4OH 的水中的乙腈), 得到产物 (4.6mg, 25%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 2.86 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.72 (s,

1H), 8.77 (d, J = 8.03Hz, 1H), 9.31 (s, 1H)。HR-MS m/z 460.1896 (M+1)。

[1558] 实施例 167

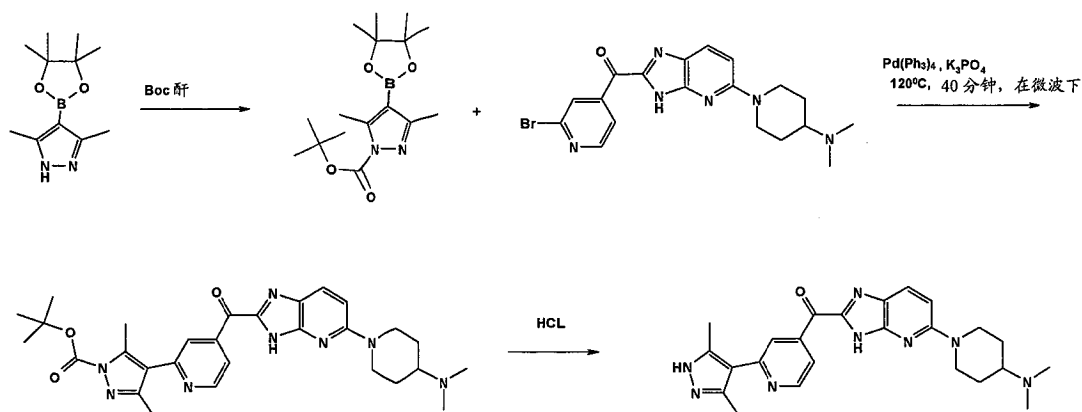
[1559] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1560]



[1561] 合成方案

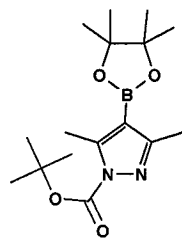
[1562]



[1563] 步骤 1

[1564] 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁基酯

[1565]

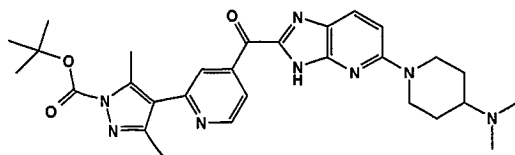


[1566] 将 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡唑 (91g, 4.5mmol)、二碳酸二叔丁酯 (1.18g, 5.40mmol)、2M Na₂CO₃ 水溶液 (4.5ml, 9.01mmol) 和二噁烷 (30ml) 的混合液搅拌过夜。将该反应溶液用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩。将残余物经色谱用 20% 至 50% 在庚烷中的 EtOAc 洗脱纯化, 得到 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁基酯。1H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.33 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。HR-MS m/z 323.2132 (M+1)。

[1567] 步骤 2

[1568] 4-{4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]吡啶-2-基}-3,5-二甲基-吡唑-1-甲酸叔丁基酯

[1569]

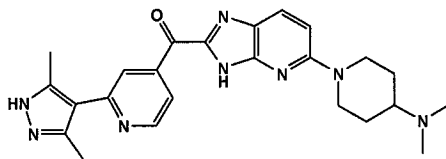


[1570] 将[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-溴-吡啶-4-基]-甲酮(实施例162)(50mg, 0.12mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(37.5mg, 0.12mmol)、Pd(Ph₃)₄(27mg, 0.023mmol)、2M的K₃PO₄水溶液(0.1ml, 0.23mmol)和二噁烷(3.0ml)的混合液脱气,并在微波下加热至120℃达40分钟。将该反应溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。将EtOAc层浓缩。将残余物经HPLC纯化(20%至40%的在含有0.1%的NH₄OH的水中的乙腈),得到4-{4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]吡啶-2-基}-3,5-二甲基-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(20mg, 31.5%)。1H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.68(s, 9H), 1.90(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.44(s, 6H), 2.74(m, 1H), 2.77(s, 6H), 4.16(m, 2H), 4.56(m, 2H), 6.90(d, J = 9.54Hz, 1H), 7.96(d, J = 9.03Hz, 1H), 8.25(dd, J = 5.02Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.93(d, J = 5.02Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 545[M+1]。

[1571] 步骤3

[1572] [5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1573]

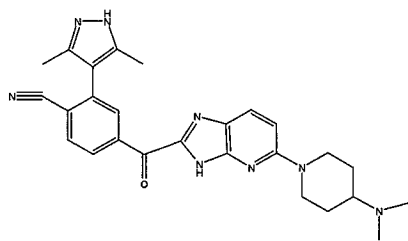


[1574] 将在2M HCl 乙醚(2ml)中的4-{4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]吡啶-2-基}-3,5-二甲基-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(20mg, 0.037mmol)在室温搅拌1小时。将溶剂除去。将残余物用醚洗涤三次,并经HPLC纯化(20%至100%在含有0.1% NH₄OH的水中的乙腈),得到[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮(4mg, 25%),为黄色固体。1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.55(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.31(s, 6H), 2.39(s, 6H), 2.44(m, 1H), 2.87(m, 2H), 4.48(m, 2H), 6.87(d, J = 9.03Hz, 1H), 7.83(d, J = 9.03Hz, 1H), 7.90(d, J = 5.02Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.75(d, J = 5.02Hz, 1H)。HR-MS m/z 445.2484(M+1)。

[1575] 实施例168

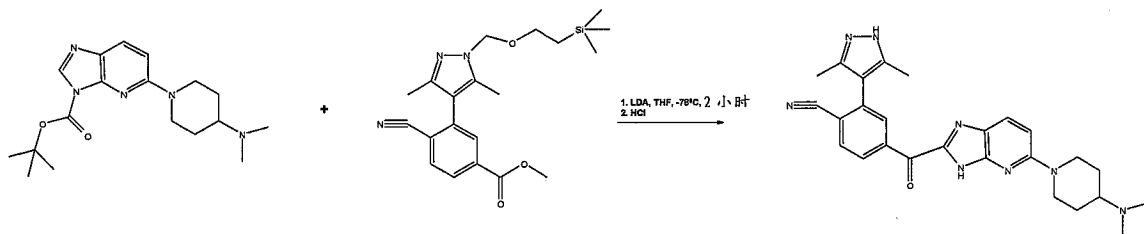
[1576] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-4-基]-苄腈(该化合物的备选的合成参见实施例147)

[1577]



[1578] 合成方案

[1579]

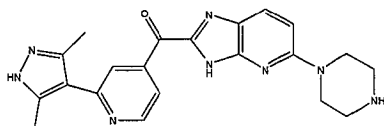


[1580] 将 5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-甲酸叔丁基酯(实施例 160) (50mg, 0.145mmol)、4-氰基-3-[3,5-二甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酸甲酯 (55.8mg, 0.145mmol) 和四氢呋喃 (2ml) 的混合液冷却至 -78°C 。缓慢加入二异丙基氨基锂 (2N, 0.22ml, 0.43mmol)。将该反应混合液在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后用水淬灭, 用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩, 并将粗制的产物经色谱用 20% 至 100% 在 EtOAc 中的 MeOH 洗脱纯化, 得到 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-[3,5-二甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-苄腈 (10mg), 为黄色固体。将该黄色固体混悬于 HCl 醚溶液中, 并搅拌过夜。将溶剂除去, 并将粗制的产物经 HPLC 纯化 (10% 至 20% 在含有 0.1% 的 NH_4OH 的水中的乙腈), 得到 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈] (2mg, 25%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.50 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.44 (m, 2H)。HR-MS m/z 469.2451 ($\text{M}+1$)。

[1581] 实施例 169

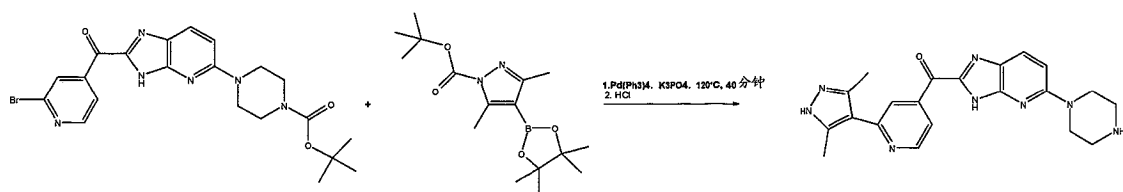
[1582] [2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮

[1583]



[1584] 合成方案

[1585]



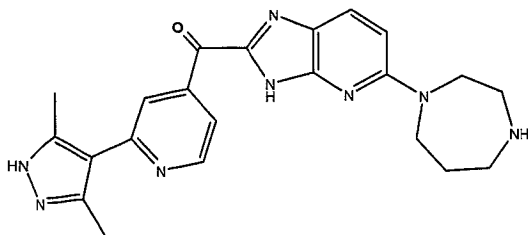
[1586] 4-{2-[2-(1-叔丁氧基羰基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-羰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1587] 将[4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(实施例164)(100mg, 0.205mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁基酯(实施例167)(66mg, 0.205mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (23mg, 0.021mmol)、2M的 K_3PO_4 水溶液(0.21ml, 0.41mmol)和二噁烷(3.0ml)的混合液脱气,并在微波下加热至120℃达40分钟。将该反应溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。将EtOAc层浓缩,得到120mg的粗制的4-{2-[2-(1-叔丁氧基羰基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-羰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯,将其溶于3ml 2M的HCl醚溶液中。将该酸性溶液搅拌2小时,然后将溶剂除去。将残余物用EtOAc洗涤,并经HPLC用10至20%在水(0.1% NH_4OH)中的乙腈洗脱纯化,得到[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-甲酮(20mg, 24%),为黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 2.41(s, 6H), 2.94(m, 4H), 3.61(m, 4H), 6.88(d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H), 8.17(s, 1H), 8.76(d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H)。HR-MS m/z 403.1981 ($M+1$)。

[1588] 实施例170

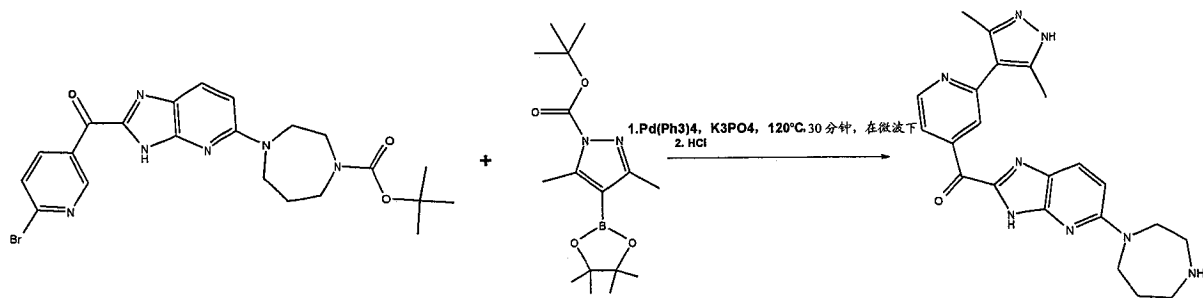
[1589] (5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶-2-基)-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1590]



[1591] 合成方案

[1592]



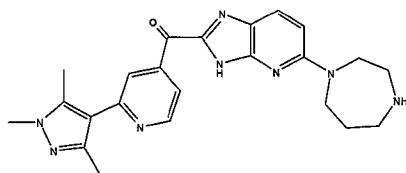
[1593] 将[4-[2-(2-溴-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(实施例163)(58mg, 0.116mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁基酯(实施例167)(37mg, 0.116mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (13.4mg, 0.012mmol)、2M的 K_3PO_4 水溶液(0.12ml, 0.23mmol)和二噁烷(3.0ml)的混合液脱气,并在微波下加热至120℃达40分钟。将该反应溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。将EtOAc层浓缩,得到40mg粗制的4-{2-[2-(1-叔丁氧基羰基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-羰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-[1,

4] 二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯, 将其溶于 2ml 2M HCl 醚溶液中。将该酸性溶液搅拌 2 小时, 然后将溶剂除去。将残余物用 CH_2Cl_2 洗涤, 并经 HPLC 用 10 至 20% 在 (0.1% 的 NH_4OH) 水中的乙腈洗脱纯化, 得到 (5-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并 [4,5-b]-吡啶-2-基)-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮 (7mg, 42%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.98 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.84 (m, 5H), 6.78 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 17.07\text{Hz}$, 1H), 8.76 (m, 1H)。HR-MS m/z 417.2144 ($M+1$)。

[1594] 实施例 171

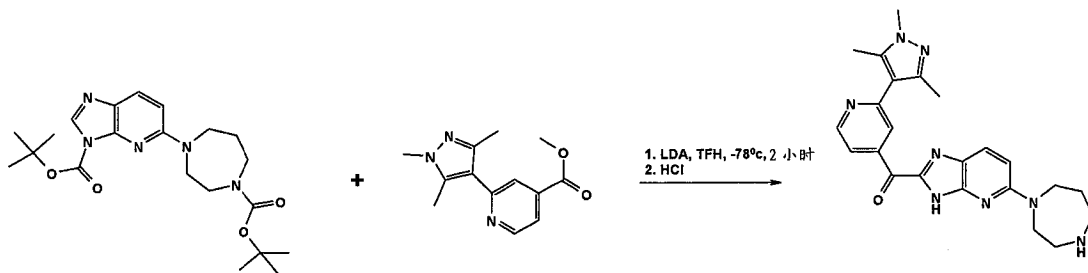
[1595] (5-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并 [4,5-b]-吡啶-2-基)-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1596]



[1597] 合成方案

[1598]

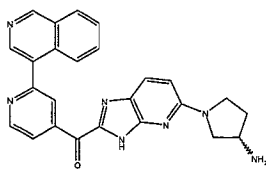


[1599] 将 5-(4-叔丁氧基羰基-[1,4] 二氮杂环庚-1-基)-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-3-甲酸叔丁基酯 (100mg, 0.24mmol)、2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-异烟酸甲酯 (58.7mg, 0.24mmol) 和四氢呋喃 (5ml) 的混合液冷却至 -78°C 。缓慢加入二异丙基氨基锂 (2N, 0.3ml, 0.60mmol)。将该反应混合液在 -78°C 搅拌 2 小时。将该反应用水淬灭, 并用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩, 得到 133mg 粗制的 4-[2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-5-基]-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯, 将其溶于 2ml 的 2M HCl 醚溶液中, 并搅拌 2 小时。将溶剂除去。将残余物用 CH_2Cl_2 洗涤, 并经 HPLC 用 10 至 20% 在水 (0.1% 的 NH_4OH) 中的乙腈洗脱纯化, 得到 (5-[1,4] 二氮杂环庚烷-1-基-3H-咪唑并 [4,5-b]-吡啶-2-基)-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮 (20mg, 24%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.28 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 9.54\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H)。HR-MS m/z 431.2296 ($M+1$)。

[1600] 实施例 172

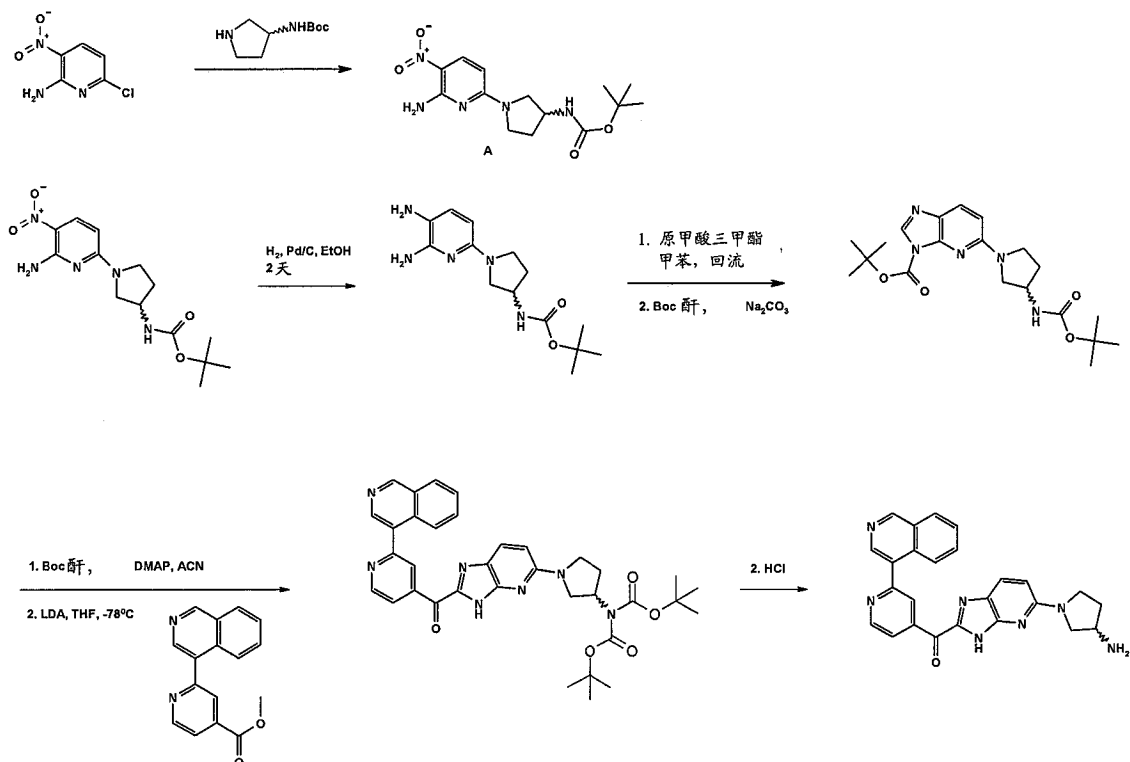
[1601] [5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1602]



[1603] 合成方案

[1604]



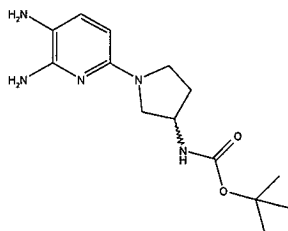
[1605] 通过使用如实施例 160 的步骤 1 中所描述的方法由 6-氯-3-硝基-吡啶-2-基-胺合成 [1-(6-氨基-5-硝基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯, 唯一的改变是使用吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁基酯作为胺。中间体 A 具有以下波谱特点。

[1606] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.88-2.3 (2 宽 m, 1H), 3.32-3.90 (宽 m, 3H), 4.31-4.74 (2 宽 m, 1H), 5.87 (d, $J = 9.00\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 9.00\text{Hz}$, 1H)。MS :m/z 324.4 [M+1]。

[1607] 步骤 1

[1608] [1-(5,6-二氨基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯

[1609]



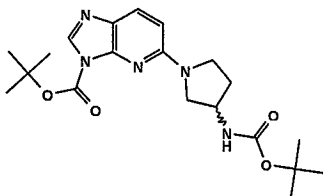
[1610] 将 [1-(6-氨基-5-硝基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (2g, 2.17mmol)、Pd/C (148mg, 1.23mmol) 和 EtOH (100ml) 的混合液在氢气下振荡 2 天。将该反应溶液过滤, 并将滤液浓缩, 得到 [1-(5,6-二氨基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-氨

基甲酸叔丁基酯 (1.8g, ~100%), 为墨绿色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.17 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.86 (m, 16H), 2.18 (m, 12H), 3.14 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.505 (m, 1H), 6.67 (d, J = 6.53Hz, 1H), 6.920 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 294 [M+1]。

[1611] 步骤 2

[1612] [5-(3-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-氨基甲酸叔丁基酯

[1613]



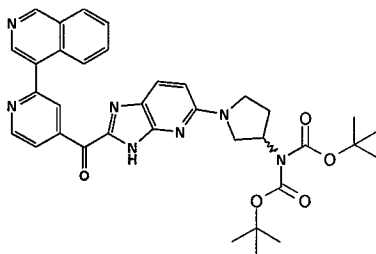
[1614] 将 [1-(5,6-二氨基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (2g, 6.82mmol)、原甲酸三甲酯 (3.83g, 25.9mmol)、苯磺酸 (43mg, 0.27mmol) 和甲苯 (100ml) 的溶液加热至回流过夜。将该反应溶液用 NaHCO₃ 碱化, 并浓缩, 得到粗制的 [1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-吡咯啉-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (1.96g, 94%), 为墨绿色固体。MS (ESI) m/z 304 [M+1]。

[1615] 将 [1-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-吡咯啉-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (1g, 3.30mmol)、二碳酸二叔丁酯 (1.44g, 6.59mmol)、NaHCO₃ (0.84g, 9.89mmol) 和四氢呋喃/水 (3:1, 100ml) 的溶液在室温搅拌 2 天。将该反应溶液用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩。将粗制的产物经硅胶色谱纯化 (30% 在 CH₂Cl₂ 中的 EtOAc 至 100% 的 EtOAc), 得到 [5-(3-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-氨基甲酸叔丁基酯, 为绿色固体 (700mg, 52%)。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.47 (s, 18H), 2.00 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 8.04 (m, 1H) 8.44 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 404 [M+1]。

[1616] 步骤 3

[1617] [5-(3-N,N-二叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1618]



[1619] 将 [5-(3-叔丁氧基羰基氨基-吡咯烷-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-氨基甲酸叔丁基酯 (200mg, 0.50mmol)、二碳酸二叔丁酯 (1.0g, 4.96mmol)、DMAP (60.5mg, 0.50mmol) 和四氢呋喃/水 (3:1, 50ml) 的溶液在室温搅拌 5 天 (约剩余 20% 的原料)。将溶剂除去。将粗制的产物经硅胶色谱纯化 (庚烷, 在庚烷中的 EtOAc), 得到 [5-(3-N,N-二叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-氨基甲酸叔丁基酯, 为

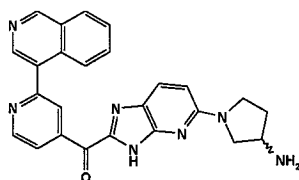
绿色固体 (60mg, 24%)。MS (ESI) m/z 504 [M+1]。

[1620] 将 [5-(3-N, N-二叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷-1-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-氨基甲酸-叔丁基酯 (35mg, 0.07mmol)、2-异喹啉-4-基-异烟酸甲酯 (18.4mg, 0.07mmol) 和四氢呋喃 (2ml) 的混合液冷却至 -78°C 。缓慢加入二异丙基氨基锂 (2N, 0.1ml, 0.18mmol)。将该反应混合液在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后用水稀释, 用 EtOAc 萃取。将 EtOAc 层浓缩, 并将粗制的产物经 HPLC 纯化 (20% 至 100% 的在含有 0.01% NH_4OH 的水中的乙腈), 得到 [5-(3-N, N-二叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮 (20mg, 45%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1.36 (m, 1H), 1.52 (s, 18H), 2.37 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 9.54\text{Hz}$, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.42 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H), 9.54 (s, 1H)。MS: m/z 636 [M+1]。

[1621] 步骤 4

[1622] [5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

[1623]

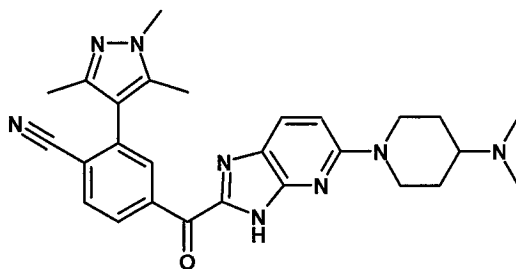


[1624] [5-(3-N, N-二叔丁氧基羰基-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮 (20mg, 0.03mmol) 和 2M 在醚 (1ml) 中的 HCl 的混合液将在室温搅拌 2 小时。将溶剂除去。将残余物用乙醚洗涤几次, 得到 [5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]-2-(异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮 (4mg, 29%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.32 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.16-3.92 (m, 3H), 4.02-4.19 (m, 1H), 6.87-7.10 (dd, $J = 7.10\text{Hz}$, $J = 88.3\text{Hz}$, 1H), 7.91-8.10 (dd, $J = 9.03\text{Hz}$, $J = 30.12\text{Hz}$, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.40-8.54 (dd, $J = 8.53\text{Hz}$, $J = 48.9\text{Hz}$, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.80-8.89 (m, 1H), 8.95-9.16 (dd, $J = 5.02\text{Hz}$, $J = 76.8\text{Hz}$, 1H), 9.92 (d, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H)。HR-MS m/z 436.1748 [M+1]。

[1625] 实施例 173

[1626] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

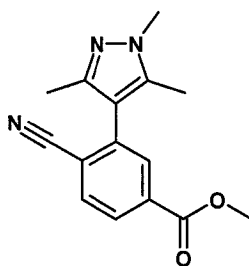
[1627]



[1628] 步骤 1:

[1629] 4-氰基-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酸甲酯

[1630]

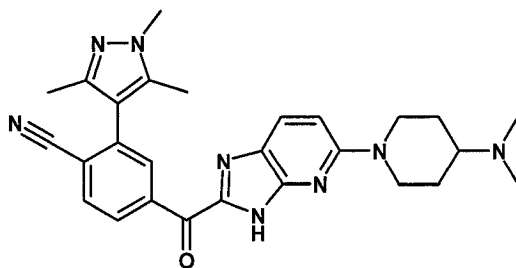


[1631] 根据通用方法 L (Suzuki), 使用 4-溴-1,3,5-三甲基-1H-吡唑和 4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯, 得到 4-氰基-3-[3,5-二甲基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酸甲酯。MS (ESI) m/z 270.1 (M+H)⁺。

[1632] 步骤 2:

[1633] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

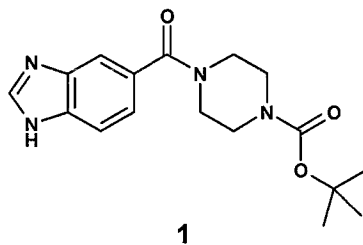
[1634]



[1635] 根据通用方法 P (LDA 金属化、酮形成和原位脱保护), 使用 4-氰基-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酸甲酯和 [1-(3-二甲基氨基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺, 得到 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈。(84%)。HRMS m/z 483.2620 (M+H)⁺。

[1636] 实施例 174

[1637]

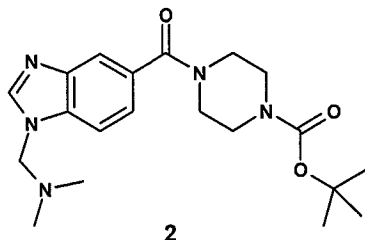


1

[1638] 4-(1H-苯并咪唑-5-羰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (1): 向带有搅拌棒的 250mL 圆底烧瓶中加入苯并咪唑-5-甲酸 (2.00g, 12.3mmol)、Boc-哌嗪 (2.41g, 13.0mmol, 1.05 当量) 和在 DMF (35mL) 中的 Hunig 碱 (3.78mL, 27.1mmol, 2.2 当量)。5 分钟后分批加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (2.60g, 13.6mmol, 1.1 当量), 并将该深色溶液在 23°C 搅拌 2 小时。将该反应混合液用乙酸乙酯 (250mL) 稀释, 并在水 (50mL) 之间分配。将各层分离, 并将水层用水 (2x 50mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并浓缩为深

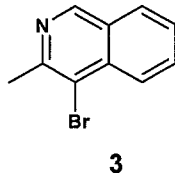
色油状物。将该反应混合液使用 Biotage MPLC 系统 (40M 柱尺寸, 0-20% 的甲醇 /CH₂Cl₂, 经 35 个柱体积) 纯化, 得到所需产物, 为米黄色固体 (1.45g, 4.39mmol, 35.6%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.6(s, 1H), δ 8.31(s, 1H), δ 7.66-7.60(m, 2H), δ 7.25(bs, 1H), δ 3.60-3.25(m, 8H), δ 1.40(s, 9H); LRMS(m/z): 353(M+Na), 331(M+H), 275。

[1639]



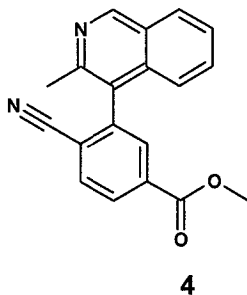
[1640] 4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-苯并咪唑-5-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (2): 在 23°C 向 1 (1.50g, 4.54mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的搅拌中的溶液中加入碳酸钾 (690mg, 4.99mmol, 1.1 当量) 和琥珀酐 (500mg, 4.99mmol, 1.1 当量)。随后滴加 N,N,N',N'-四甲基氨基甲烷 (0.68mL, 4.99mmol, 1.1 当量), 并将该混悬液在室温搅拌 6 小时。将该反应混合液用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 并用 20% NaOH (水溶液) (50mL) 淬灭。将各层分离, 并用水洗涤有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩为米白色固体 (1.76g, 4.74mmol, 100%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.94(s, 1H), δ 7.79-7.71(m, 1H), δ 7.60(s, 0.5H), δ 7.50-7.48(d, 0.5H), δ 7.38-7.35(d, 0.5H), δ 7.25-7.22(d, 0.5H), δ 4.80-4.78(d, 2H), δ 3.80-3.35(m, 8H), δ 2.28(s, 6H), δ 1.41(s, 9H)

[1641]



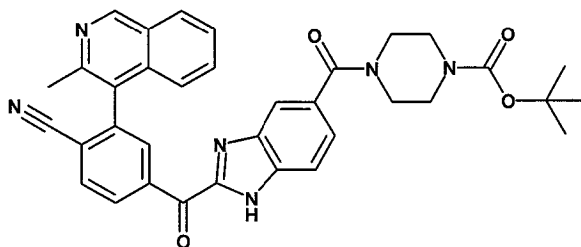
[1642] 4-溴-3-甲基-异喹啉 (3): 向带有搅拌棒的 40mL 螺旋盖小瓶中加入在氢溴酸 (6mL) 中的 3-甲基-异喹啉 (6.00g, 41.9mmol), 随后滴加溴 (2.2mL, 42.7mmol, 1.02 当量)。将全部的混悬液在 100-120°C 加热 24 小时。将该反应混合液冷却, 并用 DCM (100mL) 稀释, 缓慢加入 1N NaOH 以中和该反应混合液。将有机层收集, 并经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩为暗橙色油状物。将粗制的反应混合液使用 Biotage MPLC 系统 (40M 柱尺寸, 0-15% 乙酸乙酯 / 庚烷, 经 30CV) 纯化得到褐色结晶固体, 为所需产物 (3.48g, 14.57mmol, 34.8%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 9.01(s, 1H), δ 8.12-8.10(d, 1H), δ 7.87-7.85(d, 1H), δ 7.72-7.68(dt, 1H), δ 7.54-7.50(dt, 1H), δ 2.80(s, 3H); LRMS(m/z): 224, 222(M+H)。

[1643]



[1644] 4-氰基-3-(3-甲基-异喹啉-4-基)-苯甲酸甲酯(4):向带有搅拌棒的40mL螺旋盖小瓶中加入在10:1的1,4-二噁烷:H₂O(10mL/1mL)的混合液中的3(500mg, 2.25mmol)、4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯(776mg, 2.70mmol, 1.2当量)(依据J. Am. Chem. Soc., 127, 10539, (2005)中的方法制备)和K₃PO₄(1.004g, 4.73mmol, 2.1当量)。向该溶液中加入双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(31.9mg, 2mol%),将小瓶盖上,并将内容物加热至100℃达4小时。将该反应混合液冷却至室温,并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将固体过滤,并将滤液用水(2x 30mL)、盐水洗涤,随后经Na₂SO₄干燥,并浓缩为黄色油状物。将粗制产物使用Biotage MPLC系统(25S柱尺寸,0-30%乙酸乙酯/庚烷,经30CV,然后30%平衡10CV)纯化,得到白色固体,为产物(455mg, 1.51mmol, 67%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 9.34(s, 1H), δ 8.30-8.27(dd, 1H), δ 8.13(s, 1H), δ 8.08-8.05(m, 1H), δ 8.00-7.98(d, 1H), δ 7.64-7.61(m, 2H), δ 7.17-7.15(m, 1H), δ 3.99(s, 1H), δ 2.51(s, 3H); LRMS(m/z): 303 (M+H)

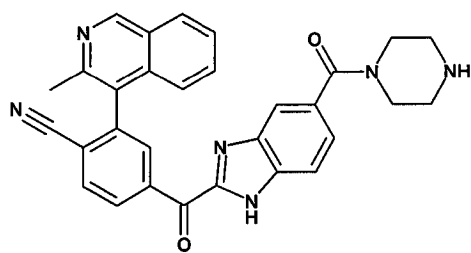
[1645]



5

[1646] 4-{2-[4-氰基-3-(3-甲基-异喹啉-4-基)-苯甲酰基]-1H-苯并咪唑-5-羰基}-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(5):在-78℃向2(76mg, 0.195mmol)和4(62mg, 0.205mmol, 1.05当量)在THF(5mL)中的搅拌中的溶液中滴加新制备的1M LDA(由二异丙基胺和2.5M在己烷中的正丁基锂制备)。一旦加入LDA变为橙色,并在整个反应过程保持该颜色。在-78℃搅拌1.5小时后,将该反应用50%乙酸水溶液(5mL)淬灭,并该反应混合液温至室温。将该反应混合液用乙酸乙酯(50mL)稀释,并使用28-30%氢氧化铵(水溶液)中和直至pH~9。将水层用乙酸乙酯再萃取一次,并将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩为黄色结晶固体。将该粗制的混合液使用BiotageMPLC系统(25S柱尺寸,0-10%甲醇/CH₂Cl₂,经70CV)纯化,得到标题化合物,为米白色固体(60mg, 0.100mmol, 51%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.9(s, 1H), δ 9.44(s, 1H), δ 8.84-8.82(d, 1H), δ 8.57(s, 1H), δ 8.39-8.37(d, 1H), δ 8.27-8.25(d, 1H), δ 7.90(bs, 1H), 7.79-7.64(m, 3H), 7.50-7.35(m, 1H), δ 7.30-7.28(d, 1H), δ 3.70-3.30(m, 8H), δ 2.46(s, 3H), δ 1.41(s, 9H); LRMS(m/z): 601 (M+H), 545

[1647]



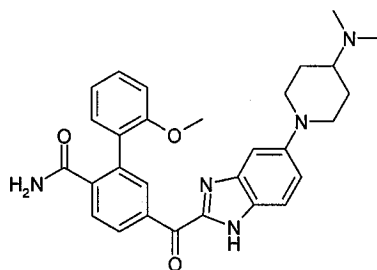
6

[1648] 2-(3-甲基-异喹啉-4-基)-4-[5-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈 (6): 在室温向 6 (55mg, 0.092mmol) 在干燥 CH_2Cl_2 (5mL) 中的搅拌中的溶液中加入 4M 在二噁烷中的 HCl (0.50mL, 2.014mmol, 22 当量)。约 30 秒后, 该溶液变的混浊, 有白色沉淀开始形成。将该反应再搅拌 16 小时, 然后浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体 (40mg, 0.078mmol, 85%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 9.75-9.71 (d, 1H), δ 8.79-8.77 (d, 1H), δ 8.55-8.52 (d, 2H), δ 8.37-8.35 (d, 1H), δ 8.12-7.96 (m, 2H), δ 7.88-7.81 (m, 2H), δ 7.55-7.49 (m, 2H), δ 3.77 (bs, 4H), δ 3.21 (bs, 4H), δ 2.58 (s, 3H); HRMS (m/z): 计算值 501.2039, 实测值 501.2058。

[1649] 实施例 175

[1650] 5-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-甲氧基-联苯-2-甲酰胺。

[1651]



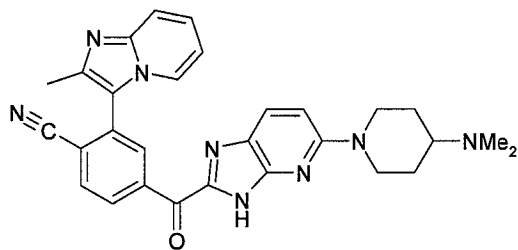
[1652] 将实施例 88 (50mg, 0.1mmol) 溶于在螺旋盖小瓶中的 2-甲氧基乙醇 (0.7mL) 中。向该混合液中加入 2.45M KOH (0.21mL, 0.52mmol) 的水溶液。将小瓶密封, 并在 105°C 加热 16 小时。冷却后, 将该混合液用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 稀释, 然后用 CHCl_3 / $^i\text{PrOH}$ (3 : 1; 3x 5mL) 的混合液萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并将溶剂在真空下除去。经制备型 LCMS 纯化, 得到标题化合物, 为红色固体 (12mg, 24%)。MS (ESI) m/z 498.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13.32 (0.2H, bs), 13.15 (0.8H, s), 8.59-8.51 (1H, m), 8.37 (1H, m), 7.73-7.62 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.46 (0.2H, d), 7.40-7.32 (1H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.20 (0.2H, s), 7.13 (0.8H, dd), 7.10-6.98 (2H, m), 6.87 (0.8H, s), 3.79-3.65 (5H, m), 2.81-2.63 (2H, m), 2.28-2.14 (7H, m), 1.87 (2H, d), 1.52 (2H, q)。

[1653] 通过本文所述的方法或与之类似的方法制备了以下实施例 176 至 194 的化合物。

[1654] 实施例 176

[1655] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-羰基]-2-(2-甲基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基)-苄腈

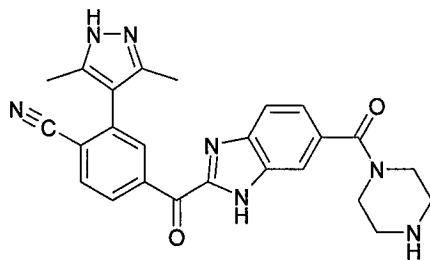
[1656]



[1657] 实施例 177

[1658] 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈

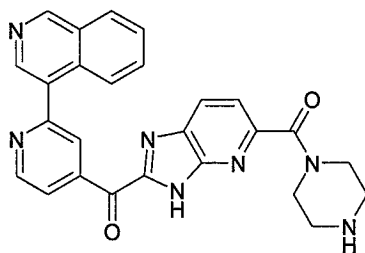
[1659]



[1660] 实施例 178

[1661] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[5-(哌嗪-1-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-甲酮

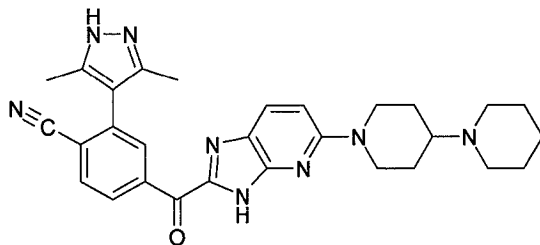
[1662]



[1663] 实施例 179

[1664] 4-(5-[1,4']联哌啶-1'-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

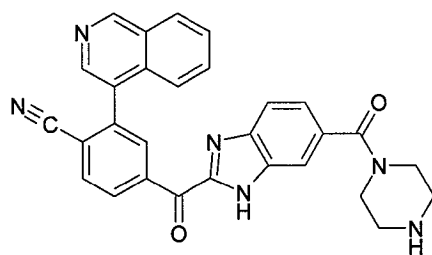
[1665]



[1666] 实施例 180

[1667] 2-异喹啉-4-基-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈

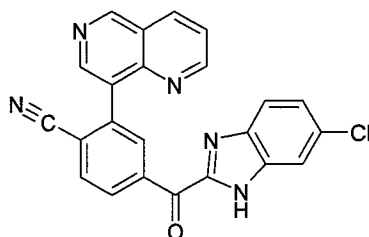
[1668]



[1669] 实施例 181

[1670] 4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-羰基)-2-[1,6]萘啉-8-基-吡啶

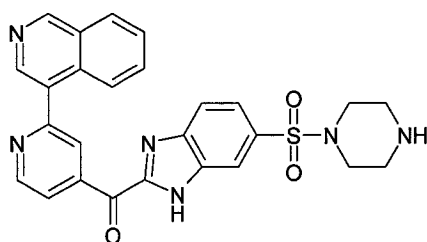
[1671]



[1672] 实施例 182

[1673] (2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-[6-(哌嗪-1-磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-甲酮

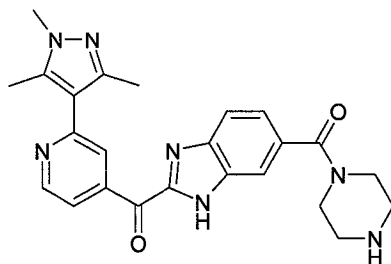
[1674]



[1675] 实施例 183

[1676] [6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-4-基]-甲酮

[1677]

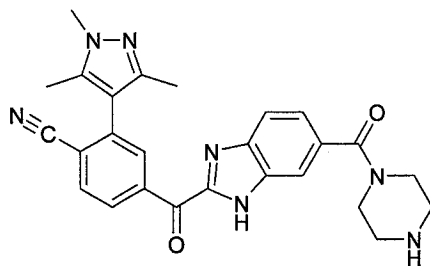


[1678] HRMS m/z 444. 2167 (M+H)⁺.

[1679] 实施例 184

[1680] 4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶

[1681]

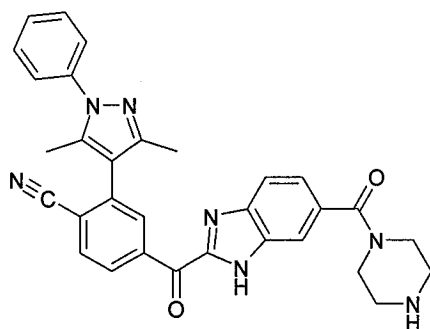


[1682] HRMS m/z 468.2156 ($M+H$)⁺.

[1683] 实施例 185

[1684] 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈

[1685]

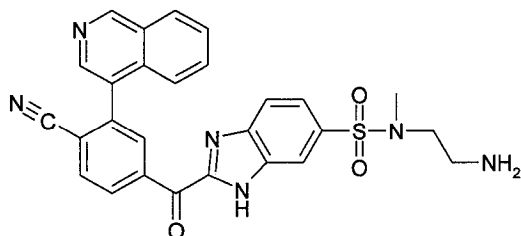


[1686] HRMS m/z 530.2297 ($M+H$)⁺.

[1687] 实施例 186

[1688] 2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-磺酸(2-氨基-乙基)-甲基-酰胺

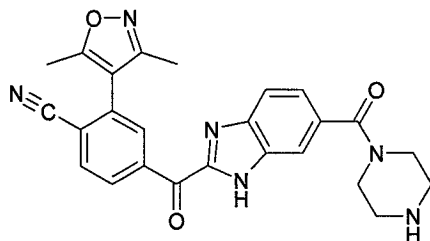
[1689]



[1690] 实施例 187

[1691] 2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-4-[6-(哌嗪-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-羰基]-苄腈

[1692]

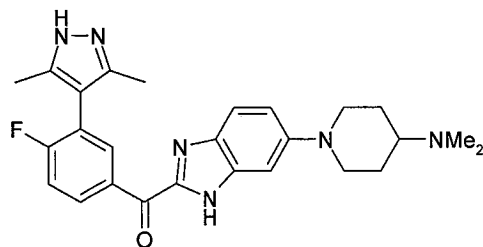


[1693] HRMS m/z 455.1842 ($M+H$)⁺.

[1694] 实施例 188

[1695] 6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-4-氟-苯基]-甲酮

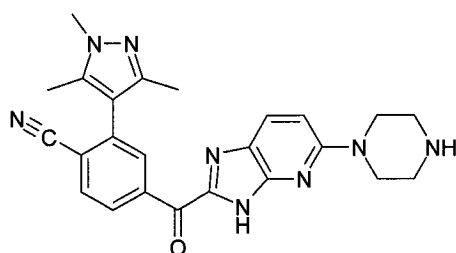
[1696]



[1697] 实施例 189

[1698] 4-(5-哌嗪-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基)-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

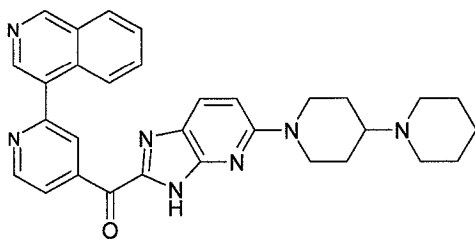
[1699]



[1700] 实施例 190

[1701] (5-[1,4']联哌啶-1'-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-基)-甲酮

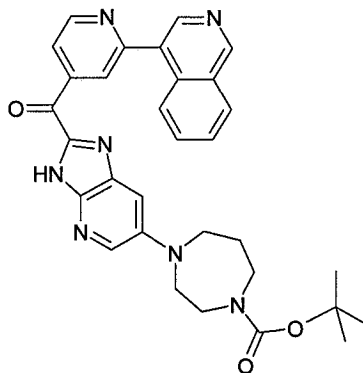
[1702]



[1703] 实施例 191

[1704] 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯

[1705]



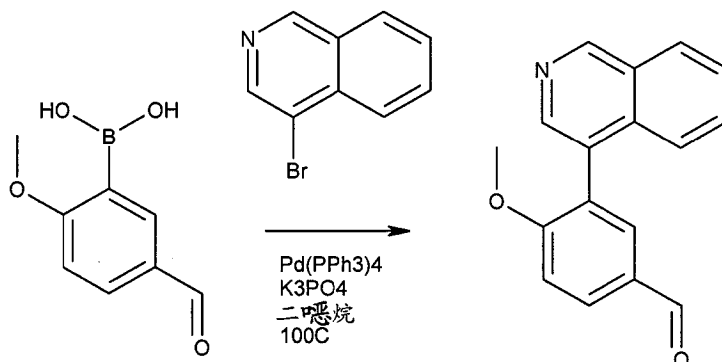
[1706] 实施例 192

[1707] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯基)-甲酮

[1708] 步骤 1

[1709] 3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯甲醛

[1710]

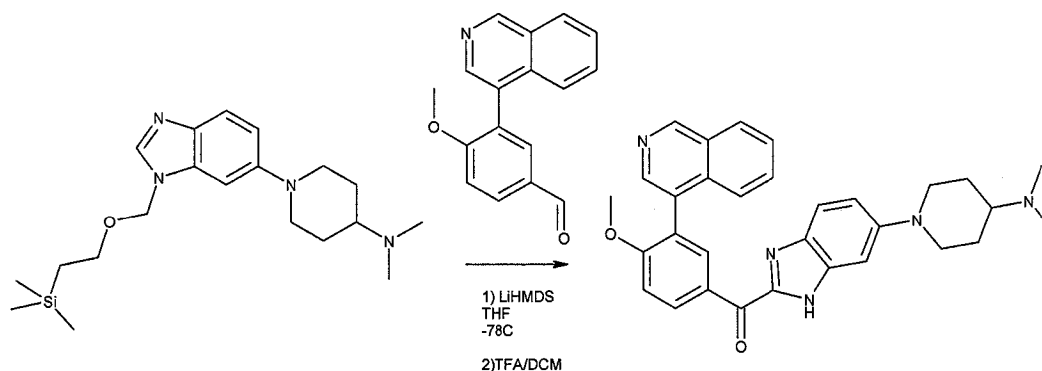


[1711] 在 50mL 密封管中,将氮气通入 4-甲氧基-苯甲醛-3-硼酸 (545mg,3mmol)、4-溴-异喹啉 (945mg,4.5mmol) 和磷酸三钾 (1.27g,6mmol) 在二噁烷中的混合液中,然后用四(三苯基膦)钯 (347mg,0.1 当量) 处理。将得到的混合液在 120℃ 的油浴中加热 10 小时。将该反应混合液冷却,并经由硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩并经快速色谱 (EtOAc:庚烷) 纯化,得到 3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯甲醛,收率 97%。MS m/z 264.4 (M+H)⁺。

[1712] 步骤 2

[1713] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯基)-甲酮

[1714]



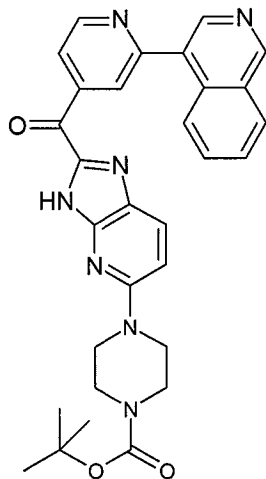
[1715] 向双三甲基硅基氨基锂 (0.88mL,0.88mmol) 在 THF 中的冷却的 (-78℃) 1M 溶液中加入在 1mL THF 中的 N3,N3-二甲基-N1-[3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-苯并咪唑-5-基]-戊-1,3-二胺 (82mg,0.22mmol)。溶液变为鲜橙色。5 分钟后,将该反应混合液用在 1mL THF 中的 3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯甲醛 (58mg,0.22mmol) 处理。20 分钟后,将该反应混合液从冷却浴中移去,用乙酸乙酯稀释,并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机相经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并在真空下浓缩。然后将残余物溶于 DCM:TFA 中。1 小时后,将该反应混合液浓缩,并经 HPLC (DeltapakC18, 乙腈:0.1% 三氟乙酸) 纯化,然后使用 PL-HC03SPE 中和,得到 19mg [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(3-异

喹啉-4-基-4-甲氧基-苯基)-甲酮,收率 17%。MS m/z 506.5 (M+H)⁺。

[1716] 实施例 193

[1717] 4-[2-(2-异喹啉-4-基-吡啶-4-羰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

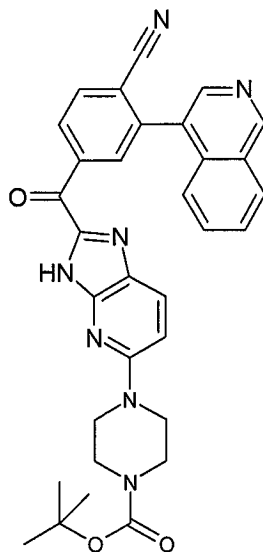
[1718]



[1719] 实施例 194

[1720] 4-[2-(4-氰基-3-异喹啉-4-基-苯甲酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

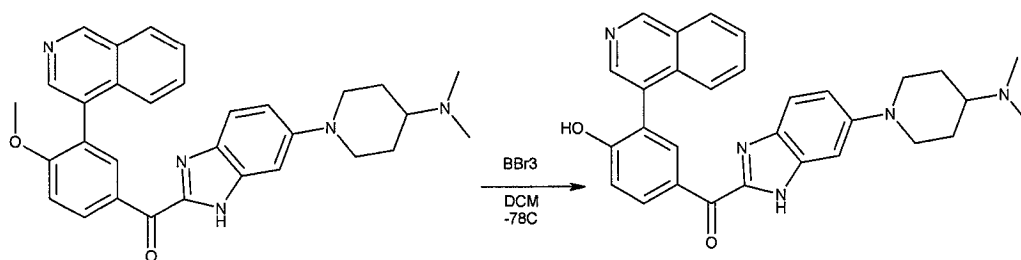
[1721]



[1722] 实施例 195

[1723] [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4-羟基-3-异喹啉-4-基-苯基)-甲酮

[1724]

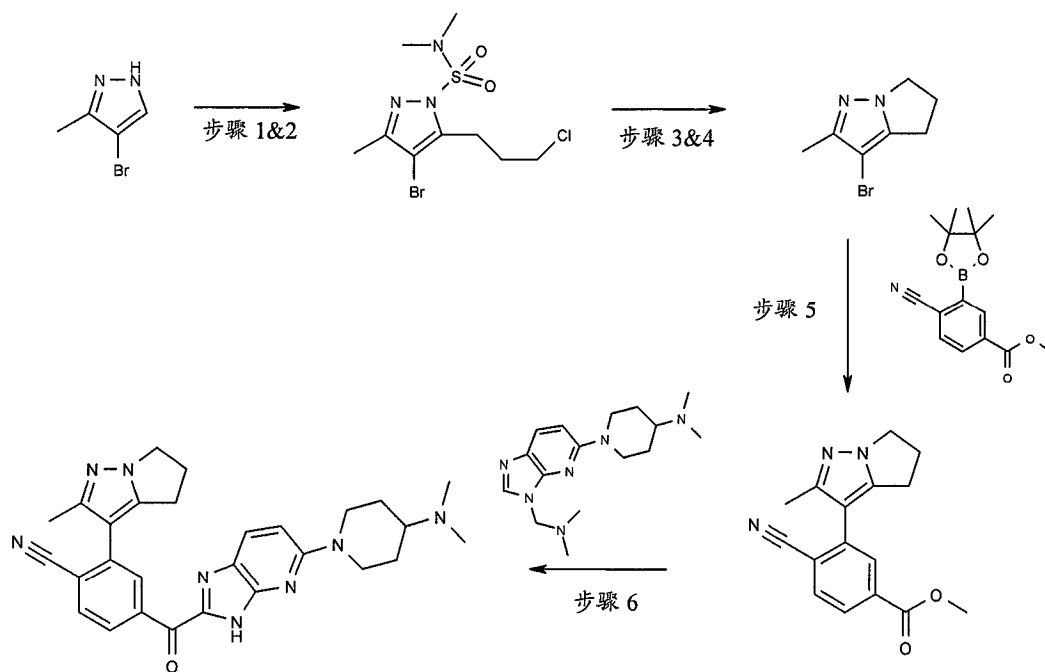


[1725] 向 [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(3-异喹啉-4-基-4-甲氧基-苯基)-甲酮 (6mg, 0.012mmol) 在二氯甲烷 (6mL) 中的冷却 (-78°C) 的溶液中滴加三溴化硼 (0.118mL, 10 当量), 产生嫩黄色溶液。将该反应混合加温, 用饱和的氯化铵溶液稀释, 并用二氯甲烷萃取。将有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并经 HPLC (Deltapak C18, 乙腈:0.1% 三氟乙酸) 纯化, 然后使用 PL-HC03SPE 中和, 得到 1mg [6-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-(4-羟基-3-异喹啉-4-基-苯基)-甲酮, 收率 20%。MS m/z 492.4 (M+H)⁺。

[1726] 实施例 196

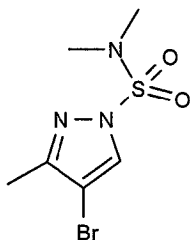
[1727] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-羰基]-2-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡唑-3-基)-苄腈

[1728]



[1729] 步骤 1: 4-溴-3-甲基-吡唑-1-磺酸二甲基酰胺

[1730]

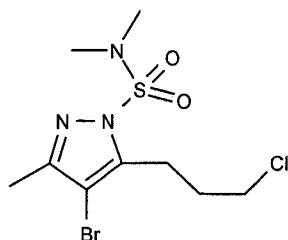


[1731] 在 0°C 历经 15 分钟向氢化钠 (60% 的矿物油分散液, 1.5g, 37.3mmol) 在

DMF (30mL) 中的混合液中滴加 4-溴-3-甲基吡唑 (5.0g, 31mmol) 在 DMF (30mL) 中的溶液。在室温搅拌超过 1 小时后, 将该反应混合液冷却至 0℃, 并历经 15 分钟滴加二甲基磺酰氯 (4.5g, 31mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液。将该反应混合液温至室温, 并搅拌 3 小时, 随后用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭。将该淬灭的反应混合液用庚烷萃取, 并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗制的产物经正相硅胶纯化 (开始为 5% 在庚烷中的 EtOAc, 10 分钟, 然后增加 50% 在庚烷中的 EtOAc, 20 分钟), 得到所需产物, 为澄清的黄色油状物 (8.0g, 30.0mmol) MS m/z 270.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1732] 步骤 2: 4-溴-5-(3-氯-丙基)-3-甲基-吡唑-1-磺酸二甲基酰胺

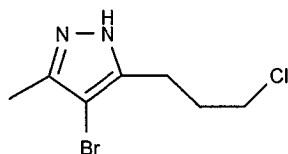
[1733]



[1734] 在 N_2 下在 -78℃ 向 4-溴-3-甲基-吡唑-1-磺酸二甲基酰胺 (6.7g, 25mmol) 在乙醚 (75mL) 中的溶液中滴加在二丁基醚中的苯基锂 (1.8M, 14.6mL, 26.3mmol)。温至 0℃ 达 15 分钟后, 将该反应混合液再冷却至 -78℃, 并滴加在 20mL THF 中的溶液 3-氯-碘丙烷 (15.3g, 75mmol)。将该反应混合液温至室温, 并搅拌 3 小时, 随后用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭。将淬灭的反应混合液用 EtOAc 萃取, 并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗制的产物经正相硅胶纯化 (开始用 5% 在庚烷中的 EtOAc, 10 分钟, 然后增加至 50% 在庚烷中的 EtOAc, 20 分钟), 得到所需产物, 为澄清的油状物 (3.85g, 11.2mmol) MS m/z 346.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1735] 步骤 3: 4-溴-5-(3-氯-丙基)-3-甲基-1H-吡唑

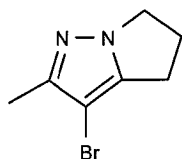
[1736]



[1737] 在 0℃ 向 4-溴-5-(3-氯-丙基)-3-甲基-吡唑-1-磺酸二甲基酰胺 (3.85g, 11.2mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液中加入 6N HCl (50mL)。将该反应混合液温至室温, 并搅拌过夜。通过加入浓 NH_4OH 直至 pH 达到 8 将该反应淬灭。浓缩以除去 MeOH 后, 将剩余的反应溶液用 EtOAc 萃取, 并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗制的产物经正相硅胶纯化 (开始用 5% 在庚烷中的 EtOAc, 5 分钟, 然后增加至 100% 的 EtOAc, 40 分钟), 得到所需产物, 为澄清的油状物 (2.42g, 10.2mmol)。MS m/z 239.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1738] 步骤 4: 3-溴-2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡唑

[1739]

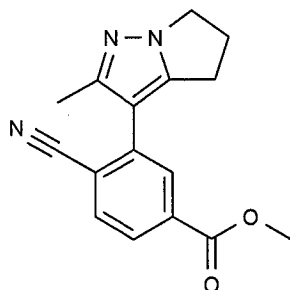


[1740] 向 4-溴-5-(3-氯-丙基)-3-甲基-1H-吡唑 (2.42g, 10.2mmol) 在异丙醇 (35mL)

中的溶液中加入溶于水 (7mL) 中的 KOH (0.86g, 15.3mmol)。将该反应混合液加热至回流达 4 小时。冷却后将该反应混合液部分浓缩, 用 EtOAc 稀释, 并用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到淡黄色油状物, 为所需产物 (1.01g, 5.0mmol)。MS m/z 203.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1741] 步骤 5: 4-氰基-3-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯

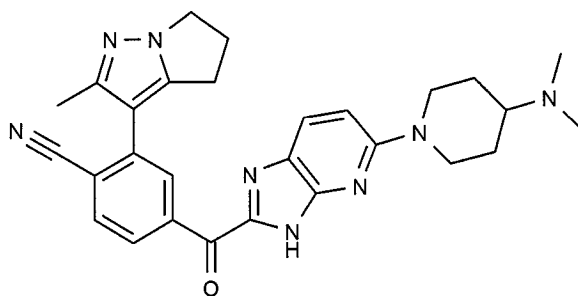
[1742]



[1743] 在室温通过通入氮气 30 分钟将在压力封闭的烧瓶中的 3-溴-2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑 (1.01g, 5.0mmol)、4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯 (1.8g, 6.25mmol) 和 K_3PO_4 (2.65g, 12.5mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的混悬液脱气。加入四(三苯基膦)钯 (0.58g, 0.5mmol) 后, 将该反应烧瓶密封, 并将内容物加热至 95°C 达 5 小时。后冷却, 将该反应混合液用 EtOAc 稀释几倍, 并用稀释的 NaHCO_3 水溶液、随后用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗制的产物经正相硅胶纯化 (由 100% DCM 开始, 5 分钟, 然后增加至 10% 在 DCM 中的 MeOH, 25 分钟), 得到所需产物, 为黄色固体 (0.70g, 2.49mmol)。MS m/z 282.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1744] 步骤 6: 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羧基]-2-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-苄腈

[1745]



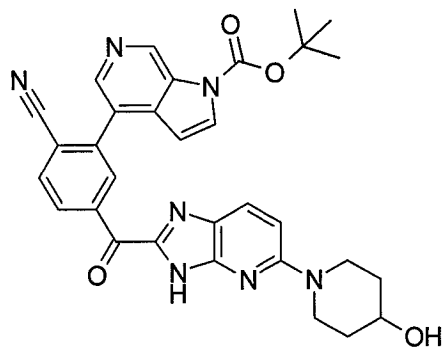
[1746] 在 N_2 下在 -78°C 向 [1-(3-二甲基氨基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺 (0.36g, 1.2mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中滴加新制备的二异丙基氨基锂 (1M, 1.5mL, 1.5mmol) 在 THF 中的溶液。在 -78°C 10 分钟后, 加入 4-氰基-3-(2-甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-苯甲酸甲酯 (0.28g, 1.0mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。在 N_2 下将该反应混合液在 -78°C 搅拌 15 分钟, 随后用 1:1 的乙酸和水 (2mL) 的溶液淬灭。温至室温后, 将该淬灭的反应混合液用 EtOAc 稀释几倍, 并用稀 NH_4OH 、随后用盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗制的产物经反相 HPLC 纯化后, 将产物用 Na_2CO_3 水溶液中和, 得到所需产物, 为橙色的固体 (50mg, 0.10mmol)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.32-1.44 (m, $J = 12.00, 11.81, 11.81, 3.79\text{Hz}$, 2H) 1.85 (d, $J = 10.61\text{Hz}$, 2H) 2.20 (s, 6H) 2.25 (s, 3H) 2.33-2.46 (m, 1H) 2.53-2.63 (m, 2H) 2.89-3.02 (m, 4H) 4.43 (d,

$J = 13.14\text{Hz}, 2\text{H}$ 7.04(d, $J = 9.09\text{Hz}, 1\text{H}$) 7.95(d, $J = 9.09\text{Hz}, 1\text{H}$) 8.10(d, $J = 8.08\text{Hz}, 1\text{H}$) 8.36(d, $J = 7.58\text{Hz}, 1\text{H}$) 8.52(s, 1H); MSm/z 495.5 (M+H)⁺.

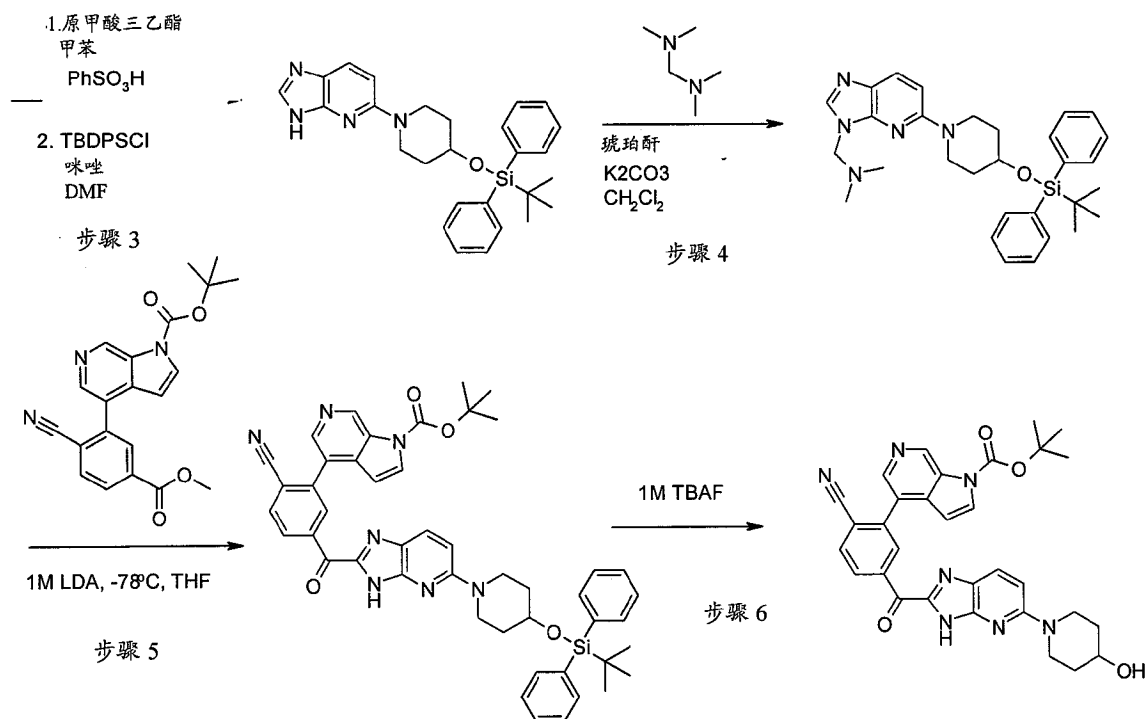
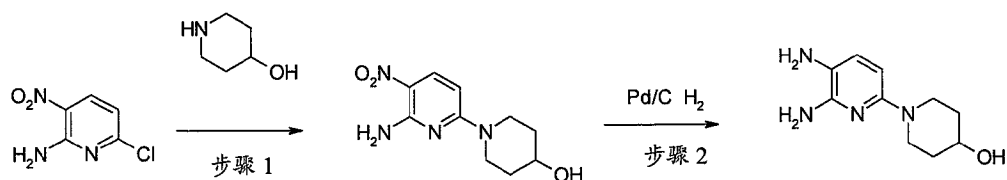
[1747] 实施例 197- 中间体

[1748] 4-{2-氰基-5-[5-(4-羟基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-苯基}-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[1749]



[1750]



[1751] 步骤 1: 向 2-氯-5-硝基苯胺 (15.0g, 87mmol) 和 4-羟基哌啶 (9.0g, 89mmol, 1.0 当量) 在乙腈 (200mL) 中的溶液中一次加入碳酸钾 (20g, 145mmol, 1.7 当量)。将该浆液在 50℃ 搅拌 16 小时, 然后减压除去溶剂, 并将得到的固体溶于 CH₂Cl₂ 和水 (100mL) 中, 并进行

分配。将各层分离,并将水层用 CH_2Cl_2 (2x100mL) 萃取,合并有机物,干燥 (MgSO_4),并浓缩为黄色固体,用乙腈将其进一步研磨,得到 6'-氨基-5'-硝基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-醇,为黄色固体 (16.9g, 71.2mmol, 82%)。MS ESI m/z 239.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1752] 步骤 2:向 parr 烧瓶加入 6'-氨基-5'-硝基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-醇 (10.0g, 42.0mmol) (步骤 1)、10% Pd/C (2.5g) 和 MeOH (100mL)。用 H_2 将烧瓶增压至 50psi 达 12 小时,同时振荡。将烧瓶内容物经由硅藻土过滤,并将滤液 (墨绿色) 浓缩,得到 5',6'-二氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-醇,为暗紫色固体 (8.90g, 39.7mmol, 95%)。MS ESI m/z 209.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1753] 步骤 3:向 5',6'-二氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-醇 (8.90g, 39.7mmol) 和对甲苯磺酸 (1.63g, 8.55mmol, 0.2 当量) 在甲苯中的搅拌中的混悬液中分两批加入原甲酸三乙酯 (21.5mL, 129mmol, 3.0 当量)。将第一批 (11mL) 以快速滴加的方式添加,将混合液在 100℃ 液搅拌 16 小时。加入甲醇 (10mL),随后加入第二批的原甲酸三乙酯 (10.5mL),并将该反应混合液在 110℃ 再搅拌 1 小时。将该溶液冷却,并浓缩为深色固体。将得到的固体由乙腈/水 (20 : 1) 中研磨,得到 6.0g 苯并咪唑,为棕色粉末。将苯并咪唑 (5.72g, 26.2mmol) 溶于 DMF (100mL) 和咪唑 (3.75g, 55.1mmol, 2.1 当量) 中,随后加入叔丁基二苯基氯硅烷 (15.0mL, 58.4mmol, 2.2 当量),并将该反应混合液在 23℃ 搅拌 16 小时。将该反应用饱和的 NaHCO_3 (20mL) 淬灭,然后用水稀释 (100mL)。加入 EtOAc (500mL),并将各层分层。将有机层用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩。将粗制的产物经色谱用 EtOAc/庚烷洗脱纯化得到所需产物,为油状物,其在丙酮中沉淀,得到 5-[4-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶,为橙色固体 (4.75g, 10.4mmol, 40%)。MS ESI m/z 457.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1754] 步骤 4:向 5-[4-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶 (4.65g, 10.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (1.60g, 11.6mmol, 1.1 当量)、琥珀酐 (1.15g, 11.5mmol, 1.1 当量) 和 N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺 (1.6mL, 11.7mmol, 1.1 当量),并将得到的混悬液在 23℃ 搅拌 16 小时。将该反应混合液用 CH_2Cl_2 稀释,并用 20% NaOH (50mL)、水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,得到 {5-[4-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-3-基甲基}-二甲基-胺,为橙色油状物 (5.13g, 9.89mmol, 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J = 6.0Hz), 4H), 7.42 (m, 6H), 6.67 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.01 (sept, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.68-1.78 (m, 4H), 1.10 (s, 9H)。

[1755] 步骤 5:向 {5-[4-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-3-基甲基}-二甲基-胺 (574mg, 1.12mmol) 和 4-(2-氰基-5-甲氧基羰基-苯基)-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (474mg, 1.26mmol, 1.1 当量) (步骤 1 实施例 140) 在 THF (0.1M) 中的冷却至 -78℃ 的溶液中缓慢地加入 1M LDA (2mol 当量)。1 小时后,在 -78℃ 将该反应混合液用 50% 在水中的乙酸 (0.25 体积) 淬灭。将该混合液温至室温,并浓缩以除去大部分的 THF。将残余物用 EtOAc (20mL) 稀释,并用氢氧化铵水溶液 (30%) 碱化直至 pH > 8。将有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),并在真空下浓缩。然后将残余物由乙腈中研磨而纯化,得到 4-(5-{5-[4-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-羰基}-2-氰基-苯基)-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1-甲酸叔丁基酯,

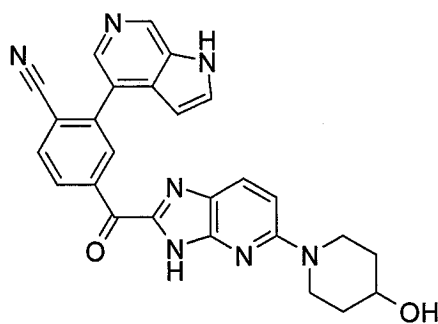
为红色固体 (900mg, 1.01mmol, 90%)。MS ESI m/z 802.7 (M+H)⁺。

[1756] 步骤 6: 在 23 °C 向 4-(5-{5-[4-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-哌啶-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基}-2-氰基-苯基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯在 THF (0.2M) 中的溶液中加入 1M 在 THF 中的 TBAF 的溶液。24 小时后, 将该反应用饱和的 NaHCO₃ 淬灭, 并用 EtOAc 萃取 (3x), 将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩为红色固体。将粗品经色谱用 MeOH/DCM 混合液洗脱纯化, 得到 4-{2-氰基-5-[5-(4-羟基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-苯基}-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯, 为红-橙色固体 (420mg, 0.738mmol, 66%)。MS ESI m/z 564.5 (M+H)⁺。

[1757] 实施例 198

[1758] 4-[5-(4-羟基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈

[1759]

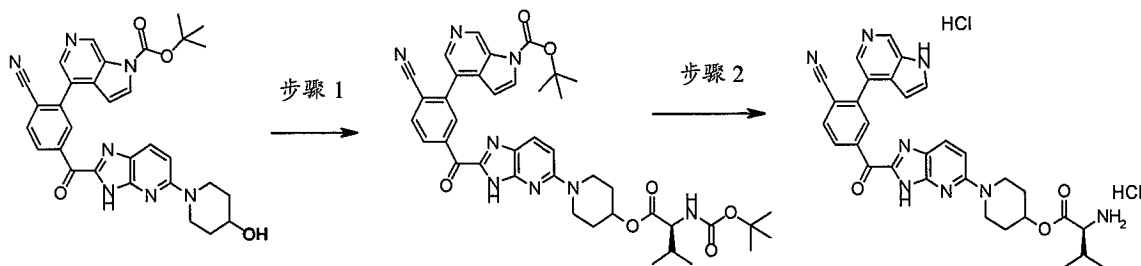


[1760] 如在实施例 A (430mg, 0.536mmol) 的步骤 6 中所述进行叔丁基二苯基硅烷基的脱保护的反应, 其中使用 1M 在 THF 中的 TBAF (2.1mL, 4 当量), 所有均在 THF 中 (0.05M)。纯化后, 将得到的固体溶于 DCM 中, 并在 23 °C 向该溶液中加入 4M 在二噁烷中的 HCl (2.0mL, 15 当量), 并将该溶液搅拌过夜, 期间在烧瓶壁形成沉淀。将该反应减压浓缩, 并将得到的固体用 CH₂Cl₂ 洗涤。将该固体溶于水中, 并使用 1M NaOH 碱化至 pH ~ 10, 将水相用 20% IPA/CH₂Cl₂ (3X) 萃取, 干燥的合并的有机物 (Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩为红色固体 (90mg, 0.184mmol, 34%)。MS (ESI) m/z 564.6 (M+H)⁺。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 13.5 (宽 s, 1H), 11.9 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.63 (宽 s, 1H), 4.72 (d, J = 4.5Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)。

[1761] 实施例 199

[1762] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸-1-{2-[4-氰基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苯甲酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基}-哌啶-4-基酯

[1763]



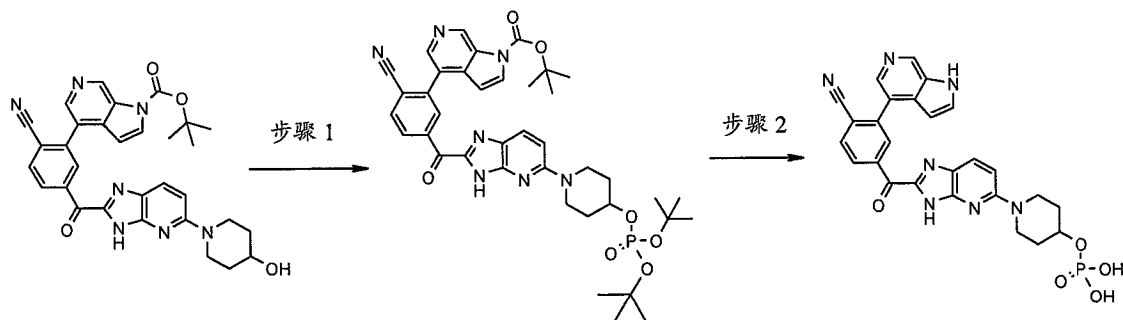
[1764] 步骤 1: 使用实施例 A (100mg, 0.177mmol) 作为原料, 在 23℃ 将 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDCI) (70mg, 0.365mmol, 2.0 当量)、Boc-L-缬氨酸 (155mg, 0.713, 4.0 当量) 和 4-二甲基氨基-吡啶 (5mg, 0.041mmol, 0.2 当量) 加入反应容器中的 CH_2Cl_2 (5mL) 中。向该反应混合液中加入 Hunig 碱 (0.250mL, 1.43mmol, 8.0 当量), 并将该反应混合液在 23℃ 搅拌 24 小时。加入水 (5mL) 将该反应淬灭, 并将其分层。将有机层用 5% KHSO_4 洗涤, 随后用 1/2 饱和的 NaHCO_3 和水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩为橙色固体。未经进一步纯化地使用该物质 (60mg, 0.079mmol, 44%)。MS (ESI) m/z 763.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1765] 步骤 2: 在 23℃ 向步骤 1 的产物在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的搅拌中的溶液中滴加 4M 在二噁烷中的 HCl。16 小时后将该反应减压浓缩, 得到所需产物, 为二-盐酸盐。MS (ESI) m/z 563.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。1H NMR (400MHz, MeOD) δ : 9.26 (1H, s), 8.92 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.23 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 5.31 (宽 s, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.00 (d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.10 (m, 6H)。

[1766] 实施例 200

[1767] 磷酸-单-(1-{2-[4-氰基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)]-苯甲酰基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基)酯。

[1768]



[1769] 使用在无水 CH_2Cl_2 中的实施例 A (250mg, 0.444mmol) 作为原料, 在 23℃ 依次加入二叔丁基-二乙基亚磷酸胺 (0.411mL, 1.33mmol, 3.0 当量) 和四唑 (0.45M 在乙腈中, 2.96mL, 3.0 当量)。30 分钟后, 将该反应混合液冷却至 0℃, 并滴加 30% H_2O_2 (0.906mL, 8.87mmol, 20 当量)。再经过 45 分钟后, 在 0℃ 将该反应应用饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3mL) 淬灭, 并将该反应混合液剧烈搅拌 2 小时。将该反应混合液用 CH_2Cl_2 和水稀释, 将各层分层并分离。将有机层用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并浓缩。将粗品从乙腈中研磨, 过滤, 然后经色谱用 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化, 得到 4-(2-氰基-5-{5-[4-(二-叔丁氧基-磷酸基氧基)-哌啶-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基}-苯基)-吡咯并-[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯, 为橙色固体 (194mg, 0.254mmol, 58%)。HRMS m/z 756.3310 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

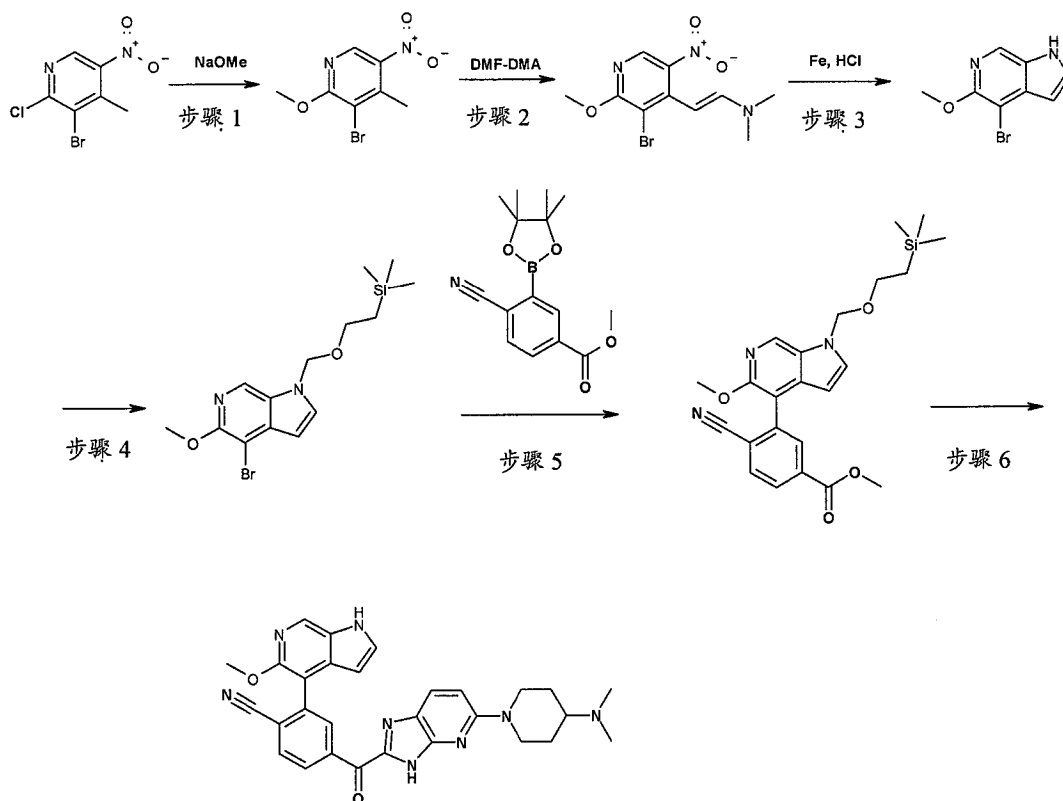
[1770] 步骤2: 在 0℃ 向 4-(2-氰基-5-{5-[4-(二-叔丁氧基-磷酰基氧基)-哌啶-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基}-苯基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (100mg, 0.132mmol) (步骤1) 在无水 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中加入 4M 在二噁烷中的 HCl (0.331mL, 1.32mmol, 10 当量), 将该溶液温至 23℃, 并搅拌 16 小时。将得到的混悬液减压浓缩, 得到磷酸-单-(1-{2-[4-氰基-3-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苯甲酰基]-3H-咪唑并-[4,5-b]吡啶-5-基}-哌啶-4-基)酯, 为红-橙色固体 (75mg, 0.122mmol, 92%)。HRMS m/z 544.1523 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ : 9.24 (1H, s), 8.90 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)。

[1771] 实施例 201

[1772] 4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈

[1773] 合成方案:

[1774]



[1775] 步骤1: 向 3-溴-2-氯-4-甲基-5-硝基-吡啶 (5.00g, 19.9mmol) 在无水甲醇中的溶液中加入 25% NaOMe 甲醇溶液 (10.7mL, 2.5 当量)。将该反应物在室温搅拌 24 小时。将溶剂减压除去, 得到固体。将水 (100mL) 加入烧瓶中, 并将烧瓶超声处理 5 分钟。将沉淀过滤, 并用水 (50mL) 洗涤, 得到米黄色粉末。将含水母液用 EtOAc 萃取 (1x), 将有机相用盐水洗涤, 并干燥。合并两个固体, 得到 3-溴-2-甲氧基-4-甲基-5-硝基-吡啶 (2.75g, 10.6mmol, 53%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

[1776] 步骤2: 通过注射器向 3-溴-2-甲氧基-4-甲基-5-硝基-吡啶 (3.00g,

12.1mmol) 在 DMF (0.6M) 中的溶液中以快速滴加的方式加入 N, N-二甲基甲酰胺-二甲基缩醛 (3.0mL, 22.4mmol, 1.8 当量)。将该溶液在 90℃ 加热 2 小时, 冷却至 23℃, 然后用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。将该洗涤的反应混合液用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩, 得到 [(E)-2-(3-溴-2-甲氧基-5-硝基-吡啶-4-基)-乙烯基]-二甲基-胺, 为红色固体, 将其未经进一步纯化地使用 (3.45g, 10.9mmol, 89%)。MS ESI m/z 304.2 ($\text{M}+2\text{H}$)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.03 (d, J = 13.5Hz, 1H), 5.30 (d, J = 13.5Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。

[1777] 步骤 3: 将铁粉 (1.62g, 28.9mmol, 5.5 当量)、[(E)-2-(3-溴-2-甲氧基-5-硝基-吡啶-4-基)-乙烯基]-二甲基-胺 (1.59g, 5.27mmol) 和 EtOH (0.05M) 的混合液搅拌, 同时加热至 90℃。向该混悬液中滴加浓 HCl (1.6mL), 并将该混悬液回流 (100℃) 2 小时。将该反应混合液冷却, 并通过将该反应混合液倾入 200mL 1N NaOH 中而中和, 并搅拌。将得到的混合液用 EtOAc 萃取 (3x100mL), 将合并的有机物用盐水洗涤, 并浓缩至米黄色粉末。将该粗制的固体进一步经色谱用 EtOAc/庚烷洗脱纯化, 得到 4-溴-5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶, 为米黄色固体 (0.980g, 4.10mmol, 78%)。MS ESI m/z 229.2 ($\text{M}+2\text{H}$)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (宽 s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.12 (s, 3H)。

[1778] 步骤 4: 在 0℃ 向 NaH (0.238g, 5.95mmol, 1.3 当量, 60%) 在 THF 中的混合液中加入 4-溴-5-甲氧基-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶 (1.05g, 4.62mmol) 在 THF 中的溶液, 并将该溶液搅拌直至观测到泡腾 (约 5 分钟)。向该反应混合液中加入 (2-氯甲氧基-乙基)-三甲基-硅烷 (1.00mL, 5.64mmol, 1.2 当量), 并将该溶液温至 23℃, 并搅拌 16 小时。使用饱和的 NaHCO_3 (水溶液) 将该反应淬灭, 并在减压下除去大多数的 THF。将水层在 EtOAc (100mL) 间分配, 将有机层用水、盐水洗涤, 干燥, 并浓缩。将粗制的反应混合液经色谱用 20% EtOAc/庚烷洗脱纯化, 得到 4-溴-5-甲氧基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶, 为米黄色结晶产物 (0.950g, 2.53mmol, 55%)。MS ESI m/z 359.2 ($\text{M}+2\text{H}$)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, J = 0.6Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.39 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 3.2Hz, 0.6Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[1779] 步骤 5: 将 4-溴-5-甲氧基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶 (0.940g, 2.63mmol)、4-氰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂-硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酸甲酯 (实施例 140 步骤 1 原料) (0.840g, 2.93mmol, 1.1 当量)、双(二-叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)-膦)-二-氯钯 (II) (0.046g, 0.066mmol, 2mol%) 和磷酸三钾 (1.12g, 5.26mmol, 2 当量) 在 10 : 1 的二噁烷和水的混合液中的混合液加热至 80℃ 达 2.5 小时。将该反应混合液冷却至 23℃, 将内容物倾至分液漏斗中, 并将瓶中的残余物用大量的乙酸乙酯洗涤。将有机层用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。将粗制的混合液进一步经色谱用 30% EtOAc/庚烷洗脱纯化, 得到 4-氰基-3-[5-甲氧基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-4-基]-苯甲酸甲酯, 为黄色无定形固体 (0.790g, 1.81mmol, 69%)。MS ESI m/z 438.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.2Hz, 1H), 5.54 (d, J = 5.0Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H),

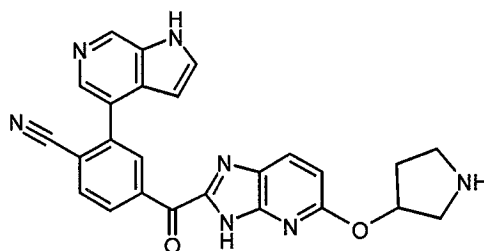
3.55 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[1780] 步骤6:向4-氰基-3-[5-甲氧基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-苯甲酸甲酯(125mg, 0.285mmol, 1.05当量)和[1-(3-二甲基氨基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-哌啶-4-基]-二甲基-胺(来自实施例140步骤2的产物)(82mg, 0.271mmol)在THF(0.05M)中的-78℃的溶液中滴加1M在THF中的二异丙基氨基锂(2mol当量)。将该反应混合液在-78℃搅拌1小时,然后在-78℃用50%乙酸水溶液淬灭,并将该溶液温至23℃。将该反应混合液用EtOAc稀释,并用30% NH₄OH中和直至pH约9。将两相的层分离,并将有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。通过用ACN研磨将该粗制的混合液纯化,得到4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-[5-甲氧基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]-苄腈,为黄色固体。将该物质溶于无水CH₂Cl₂(0.03M)中,并滴加4M在二噁烷中的HCl(0.250mL, 10当量)。48小时后,将溶剂除去,并将该深色的固体溶于水中,并用饱和的NaHCO₃中和,得到红色的沉淀。将沉淀用CH₂Cl₂萃取,将有机层干燥(Na₂SO₄),并浓缩,得到4-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈,为红色固体(20mg, 0.038mmol, 39%)。MS ESI m/z 551.4 (M+H)⁺。 ¹NMR(400MHz, CDCl₃) δ 13.6(宽s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.48(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.94(宽s, 1H), 7.73(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.02(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.69(t, J = 7.3Hz, 1H), 6.31(d, J = 2.5Hz, 1H), 5.62(d, J = 7.0Hz, 2H), 4.43(d, J = 13Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.94(m, 2H), 2.33(m, 1H), 1.83(d, J = 11.0Hz, 2H), 1.37(m, 2H)。

[1781] 实施例202

[1782] 4-[5-(吡咯烷-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈

[1783]



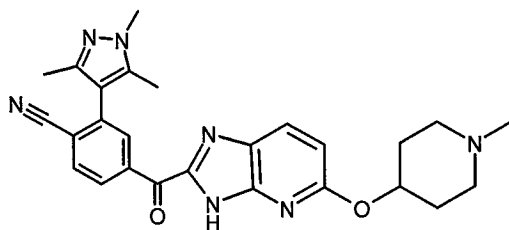
[1784] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1785] HRMS(m/z): 计算值 450.1678, 实测值 450.1684。

[1786] 实施例203

[1787] 4-[5-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1788]



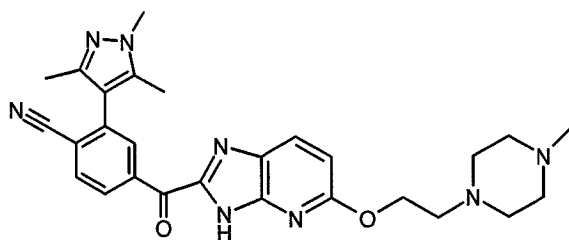
[1789] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1790] HRMS(m/z): 计算值 470.2304, 实测值 470.2320。

[1791] 实施例 204

[1792] 4-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基}-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1793]



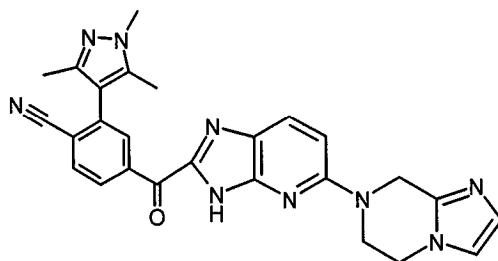
[1794] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1795] HRMS(m/z): 计算值 499.2570, 实测值 499.2585。

[1796] 实施例 205

[1797] 4-[5-(5,6-二氢-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1798]



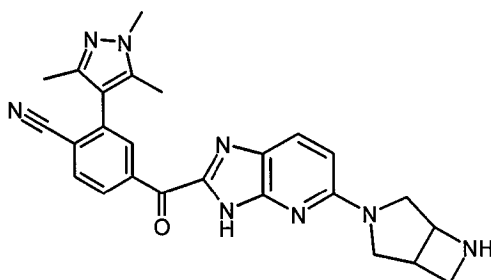
[1799] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1800] HRMS(m/z): 计算值 478.2104, 实测值 478.2107。

[1801] 实施例 206

[1802] 4-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.0]庚-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1803]



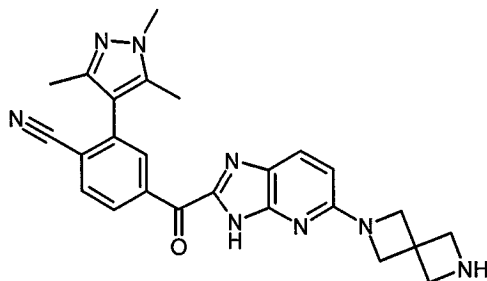
[1804] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1805] HRMS(m/z): 计算值 453.2151, 实测值 453.2164。

[1806] 实施例 207

[1807] 4-[5-(2,6-二氮杂-螺[3.3]庚-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1808]



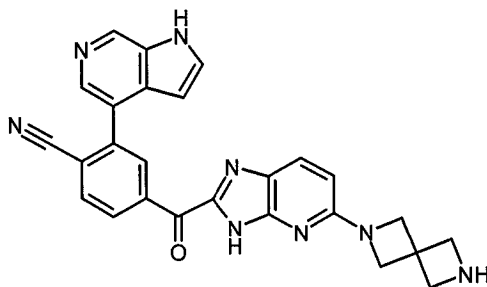
[1809] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1810] HRMS(m/z): 计算值 453.2151, 实测值 453.2137。

[1811] 实施例 208

[1812] 4-[5-(2,6-二氮杂-螺[3.3]庚-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-苄腈

[1813]



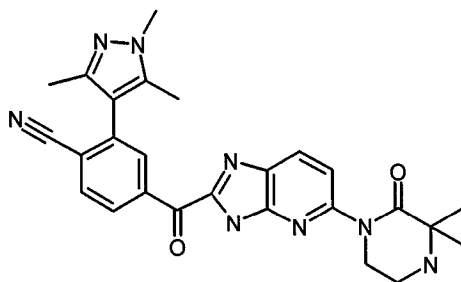
[1814] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1815] HRMS(m/z): 计算值 461.1838, 实测值 461.1852。

[1816] 实施例 209

[1817] 4-[5-(3,3-二甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1818]

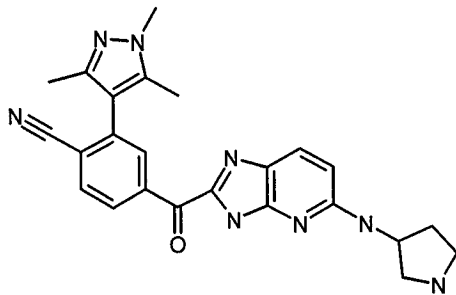


[1819] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1820] 实施例 210

[1821] 4-[5-(吡咯烷-3-基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1822]

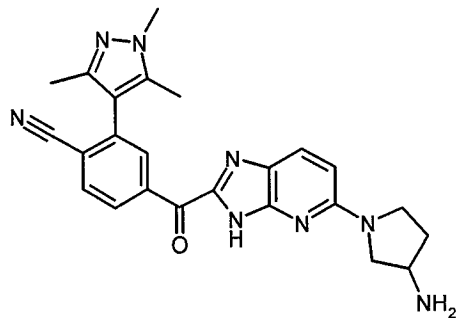


[1823] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1824] 实施例 211

[1825] 4-[5-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1826]

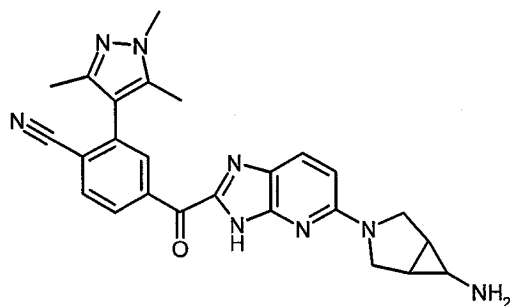


[1827] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1828] 实施例 212

[1829] 4-[5-(6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-苄腈

[1830]

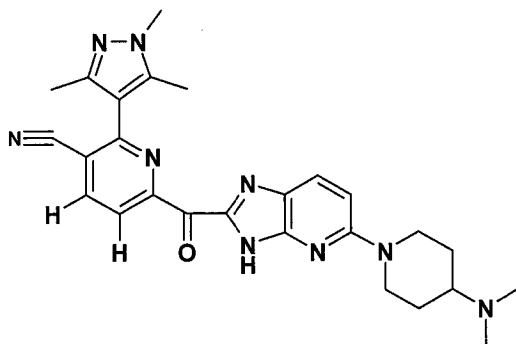


[1831] 通过上述的方法或与其类似的方法制备了标题化合物。

[1832] 实施例 213

[1833] 6-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-烟腈

[1834]



[1835] 步骤 1: 6-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸甲酯的制备

[1836]

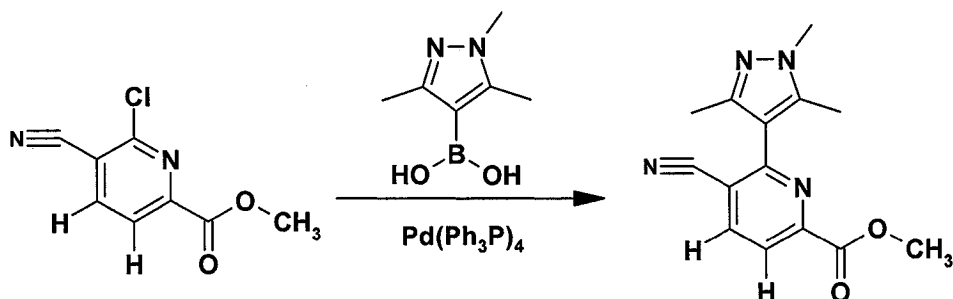


[1837] 用在二甲基甲酰胺中的磷酰氯依据已知的方法处理 5-氰基-6-羟基-吡啶-2-甲酸甲酯, 得到 6-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸甲酯。

[1838] 关于可用于制备原料的方法参见 Yonezawa, Yasuchika ;Konn, Akihito ;Shin, Chung-gi. 源自天冬氨酸的 2,3,6-三-和 2,3,5,6-四取代的吡啶衍生物的可应用的合成 (Useful synthesis of 2,3,6-tri-and 2,3,5,6-tetrasubstituted pyridine derivatives from aspartic acid). Heterocycles (2004), 63 (12), 2735-2746。

[1839] 步骤 2: 5-氰基-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-甲酸甲酯的制备

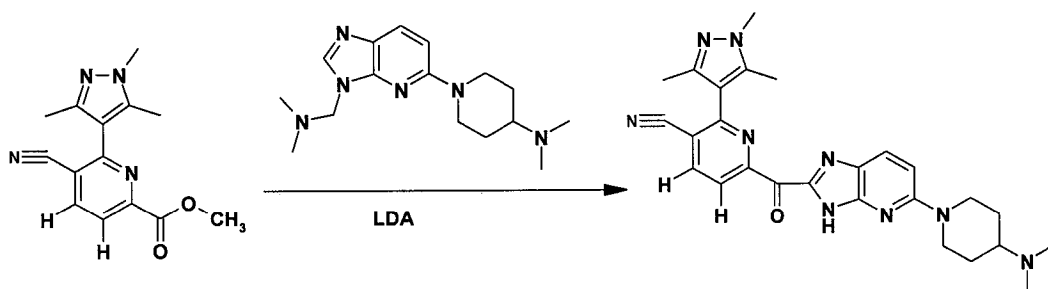
[1840]



[1841] 可如之前实施例中所所述, 在铃木反应条件下从 6-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸甲酯通过与 1,3,5-三甲基吡唑-4-基硼酸反应制备了标题化合物。

[1842] 步骤 3: 6-[5-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-羰基]-2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-烟腈

[1843]



[1844] 可在之前实施例中所所述的反应条件下,通过 5- 氰基 -6-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) - 吡啶 -2- 甲酸甲酯与二异丙基氨基锂进行反应,随后与 [1-(3- 二甲基 - 氨基甲基 -3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -5- 基) - 哌啶 -4- 基] - 二甲基 - 胺进行反应制备了标题化合物。

[1845] 实施例 214

[1846] CDK4/ 细胞周期蛋白 D1 酶活性测定 - 方法 A

[1847] 384- 孔微孔板 Lance TR-FRET(时间分辨 - 荧光能量转移) 终点测定用于 CDK4/ 细胞周期蛋白 D1 激酶活性测定。相同的测定用于小分子抑制剂的 IC₅₀ 测定。一般地,激酶反应是在 30 μ L 体积包含如下成分的反应溶液中进行的:2 μ L 化合物 (在 20% 的 DMSO 中)、18 μ L 在测定缓冲液 (50 mM HEPES, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.05% BSA, 0.02% 吐温 -20) 中的 CDK4/ 细胞周期蛋白 D1、10 μ L 的 pRb152 和 ATP 的混合物。最终反应混合物包含化合物 (抑制剂) 浓度 0.005-10 M、2% DMSO、0.3 nM CDK4/ 细胞周期蛋白 D1、175 nM pRb152 和 3 μ M ATP (Amersham Pharmacia, 目录号 27-2056-01)。所有反应在室温下在 384 孔白色平底光密度板 (Perkin Elmer, 目录号 6007290) 中进行 60 分钟,然后加入 10 μ L 的 120 mM EDTA 终止反应。通过加入 40 μ L 包含如下成分的检测溶液获取信号:检测缓冲液 (50 mM HEPES、pH 7.5、30 mM EDTA、0.1% Triton x-100、0.05% BSA)、70 ng/mL 抗磷酸化 -pRb (S780) (Cell Signaling Technology, 目录号 9307S)、1 nM Lance Eu-W1024- 兔抗 -IgG (Perkin Elmer, 目录号 AD0082) 和 20 nM SureLight™ 别藻蓝蛋白 - 链霉亲和素 (Perkin Elmer, 目录号 CR130-100)。得到的溶液在室温下孵育 2 小时,之后在 Evision Multilabel 读数器 (Perkin Elmer, Envision 2102-0010) 上读数。注意:IC₅₀ < 0.005 nM 或 IC₅₀ > 10 μ M 表明真实的 IC₅₀ 超出了检测范围。

[1848] 用于酶活性测定的 CDK4/ 细胞周期蛋白 D1 重组蛋白是通过在 Sf21 细胞中共表达 pDEST10-CDK4 (N- 末端 His6) 和 pFastBacDual-GST-h 细胞周期蛋白 D1 病毒制备的。过度表达蛋白通过尺寸排阻 HPLC 将 Ni-NTA 亲和性降至 > 80% 纯度得到纯化。

[1849] 已发现实施例 49、50、66、73、79A、79B、80-84、86-90、92-95、98、99、101、103、105-115、119、120、122-126、129、133、135、137-140、144-146、148-152、155-157、159、160、163-174、176-189、207、209 和 210-212 的化合物在以上测试中针对 CDK4 具有小于 10 μ M 的 IC₅₀ 值。

[1850] 代表性的式 (I) 化合物针对 CDK4 激酶的具体的 IC₅₀ 值在下表中展示。

[1851]

实施例	IC ₅₀ (μ M)	实施例	IC ₅₀ (μ M)
84	0.057	164	0.024
86	0.027	165	0.003
89	0.004	166	0.008

[1852]

实施例	IC ₅₀ (μ M)	实施例	IC ₅₀ (μ M)
98	0.033	167	0.195
99	0.026	169	0.260
103	0.06	170	0.548
140	0.004	173	0.012
148	0.067	174	0.005
135	0.012	182	0.077
163	0.014	189	0.095

[1853] 实施例 215

[1854] CDK2、4 和 6 酶活性测定 - 方法 B

[1855] 可使用 ELISA 模式测定 CDK 酶活性。简言之将板涂覆 GST-pRb⁷⁶⁹⁻⁹² (内部制备), 用 TBST (100mM Tris pH7.5, 150mM NaCl, 0.5% 吐温 -20) 洗涤, 并用 Superblock (Perbio Science, Northumberland) 进行封闭。将测试缓冲液 (最终浓度: 15mM MgCl₂, 50mM HEPES, pH 7.4, 1mM DTT, 1mM EGTA, pH 8.0, 0.02% Triton X-100 和 2.5% DMSO) 和酶 (CDK4- 细胞周期蛋白 D1 或 CDK2- 细胞周期蛋白 D1 或 CDK6) 加入各孔中, 并加入 ATP 启动反应。然后将板用 TBST 洗涤, 并用在 Superblock 中稀释的一级抗体 (CDK4 和 CDK6: 抗 -p-Rb 丝氨酸 780, New England Biolab, 希钦, 英国。CDK2: p-Rb 苏氨酸 821, Biosource, 佩斯利, 苏格兰) 孵育 1 小时。将过量的抗体洗去, 然后将板用第二抗体 (碱性磷酸酶联抗兔 (New England Biolab, 希钦, 英国)) 再孵育 1 小时。除去过量的第二抗体后, 使用 Attophos 系统 (Promega, 南安普敦, 英国) 将板显像, 并在 Spectramax Gemini 读板仪 (Molecular Devices) 上 (450nm 激发和 580nm 发射) 读取的荧光。可以使用得自 Prism GraphPad 软件的 S 形曲线剂量响应式测定 IC₅₀ 值 (抑制 50% 的 CDK 活性所需的测试化合物的浓度)。

[1856] 实施例 216

[1857] CDK1 酶活性测定 - 方法 C

[1858] 使用测定 γ -磷酸由 γ -³³P-ATP 进入组蛋白 H1 的放射性测试, 可测定 CDK1/ 细胞周期蛋白 B (Upstate Discovery) 活性。包含 20mM MOPS pH7.2、25mM β -甘油磷酸盐、5mM EDTA、15mM MgCl₂、45 μ M γ -³³P-ATP (0.78Ci/mmol)、0.1mg/ml BSA、1mM 原钒酸钠、1mM DTT、0.12 μ g/ml 组蛋白 H1 和 CDK1/ 细胞周期蛋白 B 的测定反应物在化合物的存在下准备好, 并使其进行反应 2 小时。通过加入过量的磷酸将反应停止, 然后在 Millipore MAPH 滤板将磷酸化的组蛋白 H1 由过量的 ATP 中分离。洗涤后, 加入闪烁剂, 并在 Packard Topcount 对板计数。如之前所述计算 IC₅₀ 值。

[1859] 实施例 217

[1860] 抗增殖活性

[1861] 本发明化合物的抗增殖活性可通过测量化合物对多种细胞系的细胞生长的抑制能力来测定。细胞生长抑制利用 Alamar Blue 测定法来测定 (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167)。该方法

是基于活细胞将刃天青还原为其荧光产物试卤灵的能力。对于每个增殖测定,将细胞接种在 96 孔板上,使其恢复 16 小时,然后加入抑制剂化合物达另外 72 小时。在孵育期结束时,加入 10% (v/v) Alamar Blue,孵育另外 6 小时,然后在 535nm ex/590nm em 下测定荧光产物。在非增殖细胞测定的情况下,将细胞在汇合下维持 96 小时,然后加入抑制剂化合物达另外 72 小时。如上借助 Alamar Blue 测定法测定活细胞数。各细胞系均从 ECACC (欧洲细胞培养物保藏中心, European Collection of cell Cultures) 得到。

[1862] 实施例 218

[1863] JEKO-1 细胞测试方法

[1864] 该测试监测用测试化合物处理后的在 JEKO-1 细胞中 Ser780 的 Rb 的磷酸化。使用 Capture ELISA 进行该测试,用 Rb4H1 (CeH Signaling #9309) 作为捕获抗体, μ Rb Ser780 (Cell Signaling #9307) 作为一级 Ab。

[1865] 将 Jeko-1 细胞以 40,000 细胞 / 孔的密度接种于 96 孔板 (Corning #3598) 中的 RPMI 培养基 (Gibco #11875-093) (20% 胎牛血清 (Gibco #1600-044)、2mM L- 谷氨酰胺 (Gibco #15140-122)、1% 青霉素 / 链霉素 (Gibco #15140-122)) 中。将细胞在 37°C、5% CO₂ 孵育过夜。在处理中细胞 60% 汇合。

[1866] 通过将 4H1Ab 在 DPBS (Gibco #14190-144) 中稀释至 1 μ g/mL 获得每孔 50ng 捕获抗体 (Rb (4H1) Mouse mAb (Cell Signaling #9309); Lots 4 和 5 浓度为 1mg/ml)。以 50 μ L / 孔加入 MaxiSorp 96 (Nunc #442404) 孔板中,并使用振荡器在 4°C 涂覆过夜。通过轻弹板除去抗体。将板用 200 μ L TBST (Teknova #9501) 洗涤。加入 250 μ L / 孔 Superblock (在 TBS 中) (Pierce #37535),并在室温在振荡器中孵育至少 1 小时,10 分钟后将 Superblock 替换一次或者在 4°C 孵育过夜达几天。

[1867] 通过将 100 μ l 测试化合物 (10mM 在 DMSO 中) 加入至 A 行,将 75 μ l DMSO 加入 B-H 行而设置稀释板,然后如下文所示进行系列稀释 (例如 25 μ l 的 A 行加入 B 行,25 μ l 的 B 行加入 C 行,以此类推)。

[1868] 稀释板

[1869]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	化合物 A	化合物 B	化合物 C	化合物 D	化合物 E	化合物 F	化合物 G	化合物 H				
A	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM	10mM				
B	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5				
C	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625				
D	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156				
E	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039				
F	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010				
G	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002				
H	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO				

[1870] 将 198 μ l 培养基加入各孔中 A-H 行的 1-8 列,然后将 2 μ l 储备化合物加入 198 μ l 的培养基中 (1 到 100 稀释)。将 10 μ l 稀释的化合物一式三份加入中细胞板的孔中,并孵育 24 小时。

[1871] 细胞板

[1872]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	化合物 A	化合物 A	化合物 A	化合物 B	化合物 B	化合物 B	化合物 C	化合物 C	化合物 C	化合物 D	化合物 D	化合物 D
A	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM	10uM
B	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
C	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
D	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16
E	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04	.04
F	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
G	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
H	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM	DM

[1873] 在表中, DM 是指二甲亚砜 (DMSO)

[1874] 在第二天早上将细胞和上清液转移至 Poly- 赖氨酸涂覆的板上, 并在抽出上清液和使它们裂解前允许其贴附 30 分钟至 1 小时。通过加入 50uL 在冰上的裂解缓冲液 (4mL 冰冷的 Doriano 裂解缓冲液 [25mL 1M Tris pH7.2; 12mL 5M NaCl, 1mL 0.5M EDTA, 6mL 0.5M EGTA, 5mL NP40 至 500mL dH₂O], 400uL 10x 储备蛋白酶抑制剂 [将一片 Roche Complete, Mini 无 EDTA Cat#11-836-170-001, Mini 片溶于 1mL Doriano 裂解缓冲液中] 和 40uL 100x 储备磷酸酶抑制剂鸡尾酒 [Calbiochem Phosphatase Inhibitor Cocktail Set II Cat#524625] 将细胞裂解。将细胞在 4°C 的低温的室内在旋转台上孵育 5 分钟, 然后以 1000rpm 旋转减慢 5 分钟。裂解物直接使用或冷冻用于以后使用。向每孔中的 15uL 的细胞裂解物中加入 35uL PBS/10% Superblock 以达到 50uL 终体积。使其在室温在旋转器结合两小时 (或在 4°C 过夜), 然后用 250uL/ 每孔的 TBST 洗涤 4x。

[1875] 加入 50uL/ 孔 pRb Ser780 (Cell Signaling#9307) (以 1 : 1000 稀释于 PBS/10% Superblock 中), 然后在室温在旋转器孵育 1 小时。然后用 250uL/ 每孔的 TBST 洗涤 4x。

[1876] 然后加入 50uL/ 孔的羊 - 抗 - 兔 - HRP (Promega Cat#W401B) (以 1 : 2500 稀释于 PBS/10% Superblock 中), 并在室温在旋转器孵育 30 分钟。然后用 250uL/ 每孔的 TBST 洗涤 4x。

[1877] 通过加入 50uL/ 孔 Ultra TMB ELISA (Pierce#34028) 并孵育 5-10 分钟直至显现颜色进行测定。将 50uL/ 孔 2M 硫酸加入以停止反应, 并在 450nm 读取吸光度。

[1878] 将裂解物 (15 μ l) 加入 Invitrogen Rb (总) Human ELISA 试剂盒 (SKU#KH00011) 中, 并进行依据试剂盒中制造厂家的说明书执行测试方法。将 pRb 相对于总 Rb 进行标准化, 使用 Prism 得到 IC₅₀ 值。

[1879] 实施例 219

[1880] 药物制剂

[1881] (i) 片剂制剂

[1882] 通过以下方法制备含有式 (I) 化合物的片剂组合物: 混合 50mg 化合物与 197mg 作为稀释剂的乳糖 (BP) 以及 3mg 作为润滑剂的硬脂酸镁, 用已知方法压制成片剂。

[1883] (ii) 胶囊剂

[1884] 通过以下方法制备胶囊剂: 混合 100mg 式 (I) 化合物与 100mg 乳糖, 将所得混合物

装入标准的不透明的硬明胶胶囊内。

[1885] (iii) 可注射制剂 I

[1886] 可通过以下方法制备通过注射施用的胃肠外组合物：将式 (I) 化合物（例如盐形式的式 (I) 化合物）溶解在含有 10% 丙二醇的水中，产生 1.5 重量%的活性化合物浓度。然后通过过滤将溶液灭菌，装入安瓿内并密封。

[1887] (iv) 可注射制剂 II

[1888] 通过以下方法制备用于注射的胃肠外组合物：将式 (I) 化合物（例如盐形式的式 (I) 化合物）(2mg/ml) 和甘露醇 (50mg/ml) 溶解在水中，将溶液无菌过滤，装入可密封的 1ml 小瓶或安瓿内。

[1889] v) 可注射制剂 III

[1890] 可通过以下方法制备用于通过注射或输注静脉内递送的制剂：将式 (I) 化合物（例如盐形式的式 (I) 化合物）以 20mg/ml 的浓度溶解在水中。然后将小瓶密封并高压灭菌。

[1891] vi) 可注射制剂 IV

[1892] 可通过以下方法制备用于通过注射或输注静脉内递送的制剂：将式 (I) 化合物（例如盐形式的式 (I) 化合物）以 20mg/ml 的浓度溶解在含有缓冲剂的水（例如 0.2M 乙酸盐 pH 4.6）中。然后将小瓶密封并高压灭菌。

[1893] (vii) 皮下注射制剂

[1894] 通过以下方法制备用于皮下施用的组合物：混合式 (I) 化合物与药用级玉米油，产生 5mg/ml 的浓度。将组合物灭菌并装进适当容器内。

[1895] viii) 冷冻干燥制剂

[1896] 将配制的式 (I) 化合物的等分试样放入 50ml 的小瓶中并冷冻干燥。在冷冻干燥期间，在 (-45°C) 下使用一步冷冻方案冷冻该组合物。将温度升到 -10°C 以回温，然后降低至在 -45°C 下冷冻，接着于 +25°C 下初次干燥约 3400 分钟，继之以二次干燥，如果温度升至 50°C 则增加步骤。在初步和二次干燥期间，压力被设置在 80 毫托。

[1897] (ix) 固溶体制剂

[1898] 将式 (I) 化合物以 5 到 50%（例如 16 或 20%）的浓度溶解在二氯甲烷 / 乙醇 (1 : 1) 中，使用对应于下表中所给出的条件将溶液喷雾干燥。表中所给出的数据包括实施例 1 的化合物的浓度、喷雾干燥器的入口和出口温度。

[1899]	溶液浓度 w/v	入口温度	出口温度
	16 %	140°C	80°C
	16 %	180°C	80°C
	20 %	160°C	80°C
	20 %	180°C	100°C

[1900] 可以将式 (I) 化合物的固溶体和 PVP 直接装进硬明胶或 HPMC（羟丙基甲基纤维素）胶囊内，或与可药用赋形剂如增量剂、助流剂或分散剂混合。该胶囊可含有 2- 的量的式 (I) 化合物。

[1901] 等价方式

[1902] 提供上述实施例的目的在于阐述本发明,不应将其解释为对本发明范围强加任何限制。显然,可以在不背离本发明基本原理的情况下对上文所述的和实施例中所列举的本发明的具体实施方案进行各种修改和变化。所有这类修改和变化都为本申请所涵盖。