



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105102444 B

(45)授权公告日 2017.08.01

(21)申请号 201380070440.8

(22)申请日 2013.11.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105102444 A

(43)申请公布日 2015.11.25

(30)优先权数据

12192852.7 2012.11.15 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.07.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/073637 2013.11.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/076091 EN 2014.05.22

(73)专利权人 拜耳医药股份有限公司

地址 德国柏林

(72)发明人 U·吕金 N·博恩克 A·肖尔茨

P·利瑙 G·西莫伊斯特尔

U·鲍默 D·科泽蒙德

R·博尔曼 L·佐恩

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 侯婧 钟守期

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

EP 2527332 A1, 2012.11.28,

W0 2012117059 A1, 2012.09.07,

审查员 郝小燕

权利要求书6页 说明书136页

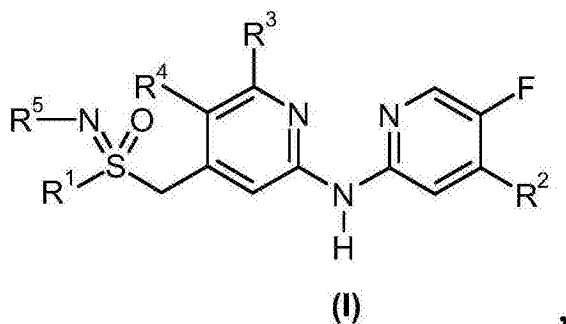
(54)发明名称

含磺亚胺基的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物

(57)摘要

本发明涉及如本文所述和所定义的通式(I)的含磺亚胺基的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物,及其制备方法,其用于治疗 and/或预防疾病、特别是过度增殖性疾病和/或病毒诱导的感染性疾病和/或心血管疾病的用途。本发明还涉及可用于制备所述通式(I)的化合物的中间体化合物。

1. 通式 (I) 的化合物

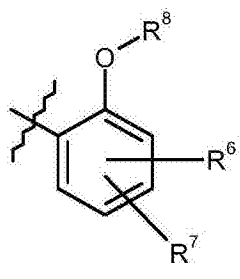


其中

R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基基团,

其中所述基团任选被 1 个选自如下的取代基取代: 羟基、 $-NH_2$;

R^2 代表如下的基团:



R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基;

R^4 代表氢原子或溴原子;

R^5 代表选自如下的基团: 氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 代表氟原子;

R^7 代表氢;

R^8 代表甲基或乙基基团;

R^9 代表甲基、乙基或三氟甲基基团;

R^{10} 、 R^{11} 彼此独立地代表选自氢、 C_1 - C_2 -烷基-的基团;

及其对映体、非对映体或盐。

2. 权利要求 1 的通式 (I) 的化合物, 其中

R^1 代表甲基、乙基、2-羟基乙基或 2-氨基乙基基团;

R^2 代表 4-氟-2-甲氧基苯基或 4-氟-2-乙氧基苯基基团;

R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基;

R^4 代表氢原子或溴原子;

R^5 代表氢原子或选自氰基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ 、 $-C(O)N(H)C_2H_5$ 的基团;

及其对映体、非对映体或盐。

3. 权利要求 1 的化合物, 其为

-(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

-(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}

吡啶-2-胺;

- (-) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}

吡啶-2-胺;

-(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

-(外消旋)-5-溴-N-[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-胺;

-(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲氧基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

-(外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;

-(外消旋)-2-{S-[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]磺酰亚胺酰基}乙醇;

-(外消旋)-N-(4-{[S-(2-氨基乙基)磺酰亚胺酰基]甲基}吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;

-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氰胺;

-(外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯;

-(外消旋)-1-乙基-3-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}脲;

-(外消旋)-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}乙酰胺;

-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺盐酸盐;对映异构体2;

-(外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯;

-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺盐酸盐;对映异构体1;

-(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

-(外消旋)-2,2,2三氟-N-{[(2-氟-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}乙酰胺;

-(+) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

-(-) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

-(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

- (+) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

- (-) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

- (+) -2,2,2-三氟-N-[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)-吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺;

- (-) -2,2,2-三氟-N-[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)-吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺;

- (外消旋) -4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

- (外消旋) -N-{[2-{[4-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-氟吡啶-2-基]氨基}-6-氟吡啶-4-基]甲基}-(甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺;

- (+) -4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

- (-) -4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

- (外消旋) -N-{4-[(S-乙基磺酰亚胺酰基)-甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;

- (外消旋) -N-{6-(二氟甲基)-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;

- (+) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

- (-) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

及其对映体、非对映体或盐。

4. 权利要求1至3中任一项的通式(I)的化合物用于制备治疗和/或预防过度增殖性疾病、病毒诱导的感染性疾病和/或心血管疾病的药物的用途。

5. 权利要求1至3中任一项的通式(I)的化合物用于制备治疗和/或预防肺癌、前列腺癌、宫颈癌、结直肠癌、黑素瘤、卵巢癌或白血病的药物的用途。

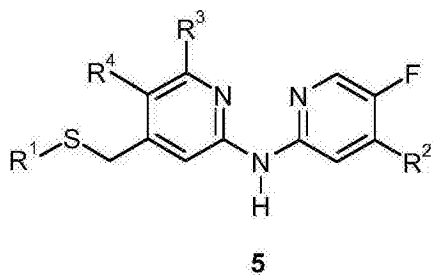
6. 一种药物组合,其包含权利要求1至3中任一项的化合物与至少一种或多种其他活性成分的组合。

7. 一种药物组合物,其包含权利要求1至3中任一项的化合物与惰性的、非毒性的、药学上合适的佐剂的组合。

8. 权利要求6的药物组合,其用于治疗 and/或预防过度增殖性疾病、病毒诱导的感染性疾病和/或心血管疾病。

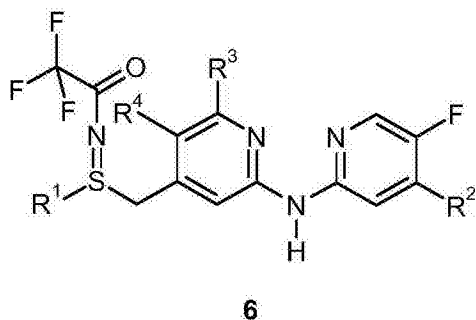
9. 权利要求7的药物组合物,其用于治疗 and/或预防过度增殖性疾病、病毒诱导的感染性疾病和/或心血管疾病。

10. 通式(5)的化合物



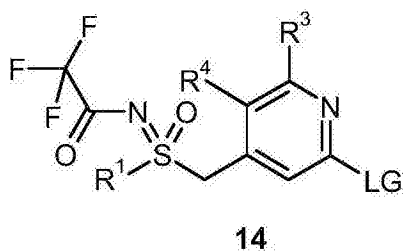
其中R¹、R²、R³和R⁴如权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义，或其盐。

11. 通式(6)的化合物



其中R¹、R²、R³和R⁴如权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义，或其对映体、非对映体或盐。

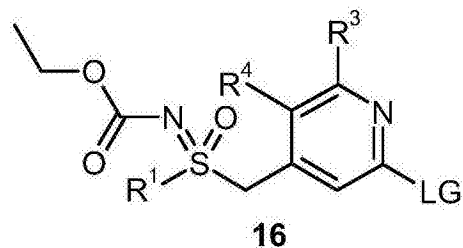
12. 通式(14)的化合物



其中R¹、R³和R⁴如权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义，并且其中LG代表离去基团，

或其对映体、非对映体或盐。

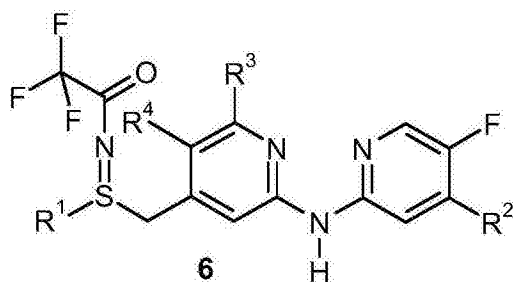
13. 通式(16)的化合物



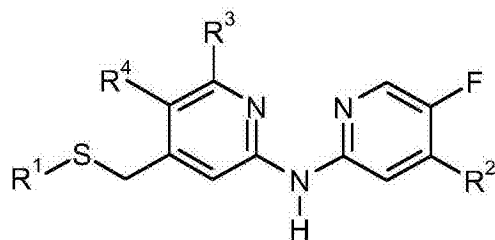
其中R¹、R³和R⁴如权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义，并且其中LG代表离去基团，

或其对映体、非对映体或盐。

14. 制备式(6)的化合物的方法，

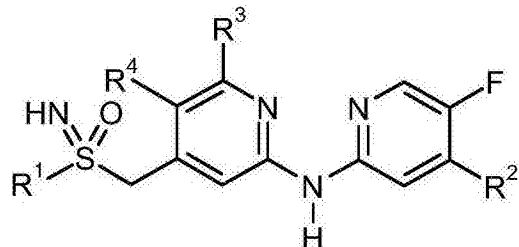


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求1-3中任一项的式(I)的化合物所定义，
在所述方法中，在溶于作为溶剂的环醚的叔丁醇的碱金属盐的存在下，将式(5)的化合物



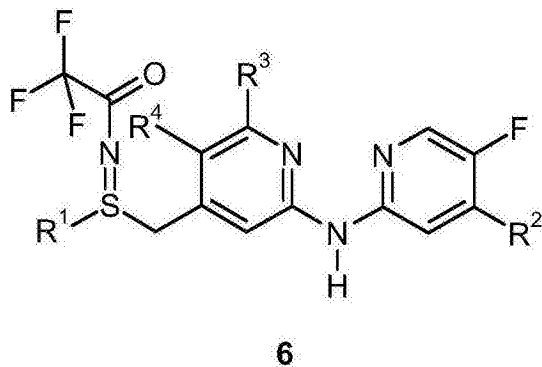
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求1-3中任一项的式(I)的化合物所定义，
与三氟乙酰胺和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲反应，得到式(6)的化合物，并且在所述方法中，如果合适的话，任选用相应的碱或酸将所得的化合物转化为其盐。

15. 制备权利要求1-3中任一项的式(I)的化合物的方法，



其中 R^5 为氢，

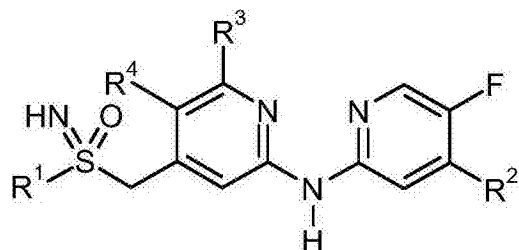
在所述方法中，将式(6)的化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求1-3中任一项的式(I)的化合物所定义，
用溶于作为溶剂的式 $C_1-C_2-C(=O)-C_1-C_2$ -烷基的脂肪酮的高锰酸的碱金属盐氧化，然后，

如果存在于式 (6) 的化合物中的三氟乙酰基基团在上述氧化过程中没有被切除,则通过使用溶于醇溶剂的合适的碱处理所得的中间体来去除所述三氟乙酰基基团,得到式 (I) 的化合物,并且在所述方法中,如果合适的话,任选用相应的碱或酸将所得的化合物转化为其盐。

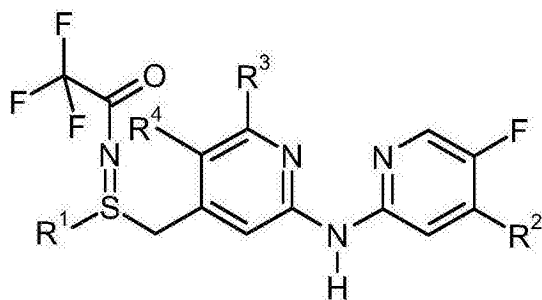
16. 制备权利要求1-3中任一项的式 (I) 的化合物的方法,



(I); $R^5 = H$

其中 R^5 为氢,

在所述方法中,在选自式 C_1-C_3 -烷基-OH的脂肪醇、水、和N,N-二甲基甲酰胺或其混合物的溶剂中,将式 (6) 的化合物



6

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 如权利要求1-3中任一项的式 (I) 的化合物所定义,

用基于过氧单磺酸盐的氧化剂氧化,得到式 (I) 的化合物,并且在所述方法中,如果合适的话,任选用相应的碱或酸将所得的化合物转化为其盐。

含磺亚胺基的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物

[0001] 本发明涉及如本文所述和所定义的通式(I)的含磺亚胺基的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物,及其制备方法,其用于治疗 and/或预防疾病、特别是过度增殖性疾病和/或病毒诱导的感染性疾病和/或心血管疾病的用途。本发明还涉及可用于制备所述通式(I)的化合物的中间化合物。

[0002] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)蛋白家族由参与基因转录调节(转录CDK)的细胞分裂周期的关键调节子的成员(细胞周期CDK)和具有其他功能的成员组成。CDK需要激活与细胞周期蛋白调节亚基的结合。所述细胞周期CDK CDK1/细胞周期蛋白B、CDK2/细胞周期蛋白A、CDK2/细胞周期蛋白E、CDK4/细胞周期蛋白D和CDK6/细胞周期蛋白D相继被激活,以驱动细胞进入并通过所述细胞分裂周期。所述转录的CDK CDK9/周期蛋白T和CDK7/周期蛋白H通过羧基末端结构域(CTD)的磷酸化来调节RNA聚合酶II的活性。正转录因子b(P-TEFb)是CDK9和四种周期蛋白配偶体(partner)(细胞周期蛋白T1、细胞周期蛋白K、细胞周期蛋白T2a或T2b)之一的异质二聚体。

[0003] 然而,CDK9(NCBI GenBank Gene ID1025)只参与转录调节,CDK7如此之外还作为CDK-活化激酶(CAK)参与细胞周期调节。

[0004] 通过前起始复合物在启动子区的组装以及通过CDK7/周期蛋白H将CTD的Ser5和Ser7磷酸化来起始通过RNA聚合酶II进行的基因转录。对于大部分基因,RNA聚合酶II在其沿着DNA模板移动20-40个核苷酸后终止mRNA转录。RNA聚合酶II的这种启动子近端暂停由负延长因子介导,并且被认为是调节响应多种刺激的快速诱导基因的表达的主要调控机制(Cho et al.,Cell Cycle 9,1697,2010)。P-TEFb在通过CTD的Ser 2的磷酸化和通过负延长因子的磷酸化和失活来克服RNA聚合酶II的启动子近端暂停和转换为生产延长状态中起着关键作用。

[0005] P-TEFb自身的活性受几种机制调节。约一半的细胞P-TEFb存在于具有7SK小核RNA(7SK snRNA)、La相关蛋白7(LARP7/PIP7S)和六亚甲基二乙酰胺诱导蛋白1/2的失活复合物中(HEXIM1/2,He et al.,Mol Cell 29,588,2008)。剩余的一半P-TEFb存在于含有溴结构域蛋白Brd4的活性复合物中(Yang et al.,Mol Cell 19,535,2005)。Brd4通过与乙酰化组蛋白的相互作用将P-TEFb招募至备用于基因转录的染色质区域。通过与其正调节子和负调节子交替相互作用,P-TEFb保持在功能性平衡中:结合到7SK snRNA复合物上的P-TEFb代表这样的储库——活性P-TEFb可根据细胞转录和细胞增殖的需求而从中释放(Zhou&Yik, Microbiol Mol Biol Rev 70,646,2006)。此外,P-TEFb的活性通过翻译后修饰(包括磷酸化/去磷酸化、泛素化和乙酰化)来调节(综述参见Cho et al.,Cell Cycle 9,1697,2010)。

[0006] P-TEFb异质二聚体的CDK9激酶活性的失调活性与各种人类病理学环境相关,如过度增殖性疾病(如癌症)、病毒诱导的感染性疾病或心血管疾病:

[0007] 癌症被认为是由增殖和细胞死亡(细胞凋亡)的失衡介导的过度增殖性疾病。高水平的抗凋亡Bcl-2-家族蛋白存在于多种人类肿瘤中,使肿瘤细胞的生存期延长并且导致治疗抗性。P-TEFb激酶活性的抑制被证明降低了导致短寿命的抗凋亡蛋白(特别是Mc1-1和XIAP)下降的RNA聚合酶II的转录活性,恢复了肿瘤细胞进行细胞凋亡的能力。很多与转化

的肿瘤表型相关的其他蛋白(例如Myc、NF- κ B应答基因转录物、有丝分裂激酶)为短寿命蛋白质或由短寿命转录物编码,所述短寿命转录物对由P-TEFb抑制介导的降低的RNA聚合酶II活性敏感(综述参见Wang&Fischer,Trends Pharmacol Sci 29,302,2008)。

[0008] 许多病毒依赖宿主细胞的转录机器转录它们自己的基因组。在HIV-1的情况下, RNA聚合酶II被招募至病毒LTR内的启动子区域。病毒转录激活因子(Tat)蛋白结合到新生的病毒转录物上并通过招募P-TEFb克服启动子近端RNA聚合酶II暂停,进而促进转录延伸。此外,Tat蛋白通过置换7SK snRNA复合物内的P-TEFb抑制性蛋白HEXIM1/2来增加活性P-TEFb部分。最近的数据已表明P-TEFb的激酶活性的抑制足以在对宿主细胞无细胞毒性的激酶抑制剂浓度下阻断HIV-1的复制(综述参见Wang&Fischer,Trends Pharmacol Sci 29, 302,2008)。类似地,已报道了其他病毒(如B-细胞癌症相关的Epstein-Barr病毒)通过病毒蛋白招募P-TEFb,其中核抗原EBNA2蛋白与P-TEFb(Bark-Jones et al.,Oncogene,25, 1775,2006)和人类嗜T淋巴细胞病毒1型(HTLV-1)相互作用,其中所述转录激活因子Tax招募P-TEFb(Zhou et al.,J Virol.80,4781,2006)。

[0009] 心脏肥大、心脏对机械过载和压力(血液动力学压力,例如高血压、心肌梗塞)的适应性反应可长期导致心力衰竭和死亡。已证明心脏肥大与心肌细胞中的增加的转录活性和RNA聚合酶II CTD磷酸化有关。发现P-TEFb通过从失活的7SK snRNA/HEXIM1/2复合物中解离而被激活。这些发现表明P-TEFb激酶活性的药理学抑制作为治疗方法用于治疗心脏肥大(综述参见Dey et al.,Cell Cycle6,1856,2007)。

[0010] 总之,多种证据表明P-TEFb异质二聚体(=CDK9和四种细胞周期蛋白配偶体(细胞周期蛋白T1、细胞周期蛋白K、细胞周期蛋白T2a或T2b)之一)的CDK9激酶活性的选择性抑制代表治疗疾病(如癌症、病毒性疾病和/或心脏疾病)的创新方法。CDK9属于至少13个密切相关的激酶的家族,其中细胞周期CDK的亚群在细胞增殖的调节中履行多种作用。因此,预计细胞周期CDK(例如,CDK1/细胞周期蛋白B、CDK2/细胞周期蛋白A、CDK2/细胞周期蛋白E、CDK4/细胞周期蛋白D、CDK6/细胞周期蛋白D)和CDK9的共抑制会影响正常增殖组织如肠粘膜、淋巴和造血器官以及生殖器官。为了使CDK9激酶抑制剂的治疗范围最大化,需要对CDK9具有高选择性的分子。

[0011] 一般的CDK抑制剂和CDK9抑制剂记载于许多不同的出版物中:

[0012] W02008129070和W02008129071都记载了2,4-二取代的氨基嘧啶作为一般的CDK抑制剂。还声称这些化合物中的一些可分别作为选择性的CDK9抑制剂(W02008129070)和CDK5抑制剂(W02008129071),但没有提供具体的CDK9IC₅₀(W02008129070)或CDK5IC₅₀(W02008129071)数据。这些化合物的嘧啶核的5-位不含氟原子。

[0013] W02008129080公开了4,6-二取代的氨基嘧啶,并证明了这些化合物对多种蛋白激酶(如CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6和CDK9)的蛋白激酶活性显示出抑制作用,优选对CDK9的抑制(实施例80)。

[0014] W02005026129公开了4,6二取代的氨基嘧啶,并证明了这些化合物对于多种蛋白激酶(特别是CDK2、CDK4和CDK9)的蛋白激酶活性显示出抑制作用。

[0015] W02011116951公开了作为选择性CDK9抑制剂的取代的三嗪衍生物。

[0016] W02012117048公开了作为选择性CDK9抑制剂的二取代的三嗪衍生物。

[0017] W02012117059公开了作为选择性CDK9抑制剂的二取代的吡啶衍生物。

[0018] W02012143399公开了作为选择性CDK9抑制剂的取代的4-芳基-N-苯基-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0019] EP1218360B1——其对应于US2004116388A1、US7074789B2和W02001025220A1——记载了作为激酶抑制剂的三嗪衍生物,但没有公开有效的或者选择性的CDK9抑制剂。

[0020] W02008079933公开了氨基吡啶和氨基嘧啶衍生物和它们作为CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8或CDK9抑制剂的用途。

[0021] W02011012661记载了可用作CDK抑制剂的氨基吡啶衍生物。

[0022] W02011026917公开了作为CDK9抑制剂的衍生自取代的4-苯基吡啶-2-胺的甲酰胺。

[0023] W02012066065公开了作为CDK9抑制剂的苯基-杂芳基胺。优选相对于其他CDK亚型对于CDK9的选择性,然而公开的CDK-抑制数据仅限于CDK9。没有公开连接至嘧啶核的C4位的双环环系。在连接至嘧啶核的C4上的基团中,烷氧基苯基可被视作包含在内,但对于以连接至嘧啶环的C5上的氟原子和在嘧啶的C2处的苯胺为特征的特定取代模式没有暗示,其其特征在于间位上的取代的磺酰基-亚甲基。通常,实施例中所示的化合物的特征在于以取代的环烷基作为R¹,而不是苯基。

[0024] W02012066070公开了作为CDK9抑制剂的3-(氨基芳基)-吡啶化合物。二芳基核必须由两个杂芳环组成。

[0025] W02012101062公开了作为CDK9抑制剂的以2-氨基吡啶核为特征的取代的二杂芳基化合物。二芳基核必须由两个杂芳环组成。

[0026] W02012101063公开了作为CDK9抑制剂的衍生自取代的4-(杂芳基)-吡啶-2-胺的甲酰胺。

[0027] W02012101064公开了作为CDK9抑制剂的N-酰基嘧啶二芳基化合物。

[0028] W02012101065公开了作为CDK9抑制剂的嘧啶二芳基化合物。二芳基核必须由两个杂芳环组成。

[0029] W02012101066公开了作为CDK9抑制剂的嘧啶二芳基化合物。连接至杂芳族核的氨基的取代R¹仅限于非芳族基团但不包含取代的苯基。此外,二芳基核必须由两个杂芳环组成。

[0030] W02013037896公开了作为CDK9选择性抑制剂的二取代的5-氟嘧啶。

[0031] W02013037894公开了作为CDK9选择性抑制剂的含磺亚胺基的二取代的5-氟嘧啶衍生物。

[0032] Wang et al. (Chemistry&Biology17,1111-1121,2010) 记载了2-苯胺基-4-(噻唑-5-基)嘧啶转录CDK的抑制剂,其在动物模型中显示出抗癌活性。

[0033] W02004009562公开了取代的三嗪激酶抑制剂。提供了所选化合物的CDK1和CDK4测试数据,但没有提供CDK9数据。

[0034] W02004072063记载了作为蛋白激酶(如ERK2、GSK3、PKA或CDK2)的抑制剂的杂芳基(嘧啶、三嗪)取代的吡咯。

[0035] W02010009155公开了作为组蛋白去乙酰化酶和/或细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的抑制剂的三嗪和嘧啶衍生物。记载了所选化合物的CDK2测试数据。

[0036] W02003037346(对应于US7618968B2、US7291616B2、US2008064700A1、

US2003153570A1) 涉及芳基三嗪及其用途,包括抑制溶血磷脂酸酰基转移酶 β (LPAAT- β) 活性和/或细胞(如肿瘤细胞)的增殖的用途。

[0037] W02005037800公开了作为VEGFR和CDK激酶(特别是VEGFR2、CDK1和CDK2)的抑制剂的磺亚胺基取代的苯胺基-嘧啶,其没有直接键合至嘧啶环的芳环,并具有直接键合至苯胺基的磺亚胺基。没有公开CDK9数据。

[0038] W02008025556记载了具有嘧啶核的氨基甲酰基亚磺酰亚胺,其可用作激酶抑制剂。没有提供CDK9数据。没有举例说明具有氟嘧啶核的分子。

[0039] W02002066481记载了作为周期蛋白依赖性激酶抑制剂的嘧啶衍生物。没有提及CDK9且没有提供CDK9数据。

[0040] W02008109943涉及苯基氨基吡(嘧)啶化合物及其作为激酶抑制剂(特别是作为JAK2激酶抑制剂)的用途。具体的实例主要集中于具有嘧啶核的化合物。

[0041] W02009032861记载了作为JNK激酶抑制剂的取代的嘧啶基胺。具体的实例主要集中在具有嘧啶核的化合物。

[0042] W02011046970涉及作为TBKL和/或IKK ζ 的抑制剂的氨基-嘧啶化合物。具体的实例主要集中在具有嘧啶核的化合物。

[0043] W02012142329涉及作为TBKL和/或IKK ζ 的抑制剂的氨基-嘧啶化合物。

[0044] W02012139499公开了作为多种蛋白激酶的抑制剂的脲取代的苯胺基-嘧啶。

[0045] 尽管事实上已知多种CDK的抑制剂,仍存在对用于治疗疾病(如过度增殖性疾病、病毒性疾病和/或心脏疾病)的选择性CDK9抑制剂的需要,其提供优于现有技术中已知的化合物的一种或多种优势,所述优势例如:

- [0046] • 改善的活性和/或功效
- [0047] • 根据各个治疗需求的有利的激酶选择性特性
- [0048] • 改善的副作用特性,如减少的不想要的副作用、降低的副作用强度或降低的(细胞)毒性,例如通过降低碳酸酐酶的抑制
- [0049] • 改善的物化性质,如在水性体液和含水制剂中的溶解度(例如用于静脉内给药)
- [0050] • 改善的药代动力学性质,例如允许剂量减少或更容易的给药方案
- [0051] • 更容易的药物生产(例如通过较短的合成路线)或更简单的纯化。

[0052] 本发明的具体目的是提供CDK9激酶抑制剂,与现有技术中已知的化合物相比,其显示出和CDK2/细胞周期蛋白E相比的提高了的对CDK9/细胞周期蛋白T1的选择性。

[0053] 本发明的另一目的是提供CDK9激酶抑制剂,与现有技术中已知的化合物相比,其显示出提高的抑制CDK9活性的效力(由CDK9/细胞周期蛋白T1的更低的IC₅₀值来证明)。

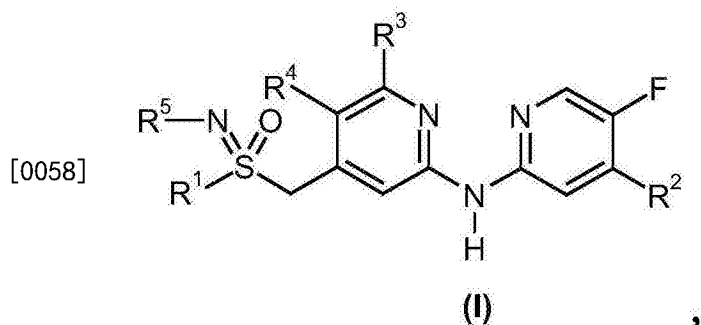
[0054] 本发明的另一目的是提供CDK9激酶抑制剂,与现有技术中已知的化合物相比,其高ATP浓度下显示出提高的抑制CDK9活性的效力。

[0055] 本发明的另一目的是提供CDK9激酶抑制剂,与现有技术中已知的化合物相比,其在如HeLa的肿瘤细胞系中显示出改善的抗增殖活性。

[0056] 此外,本发明的另一目的是提供CDK9激酶抑制剂,与现有技术中已知的化合物相比,其具有与CDK2/细胞周期蛋白E相比的对CDK9/细胞周期蛋白T1的高度选择性;和/或显示出增加的抑制CDK9活性的效力和/或其在如HeLa的肿瘤细胞系中显示出改善的抗增殖活性和/或与现有技术中已知的化合物相比,其高ATP浓度下显示出提高的抑制CDK9活性的

效力。

[0057] 本发明涉及通式(I)的化合物



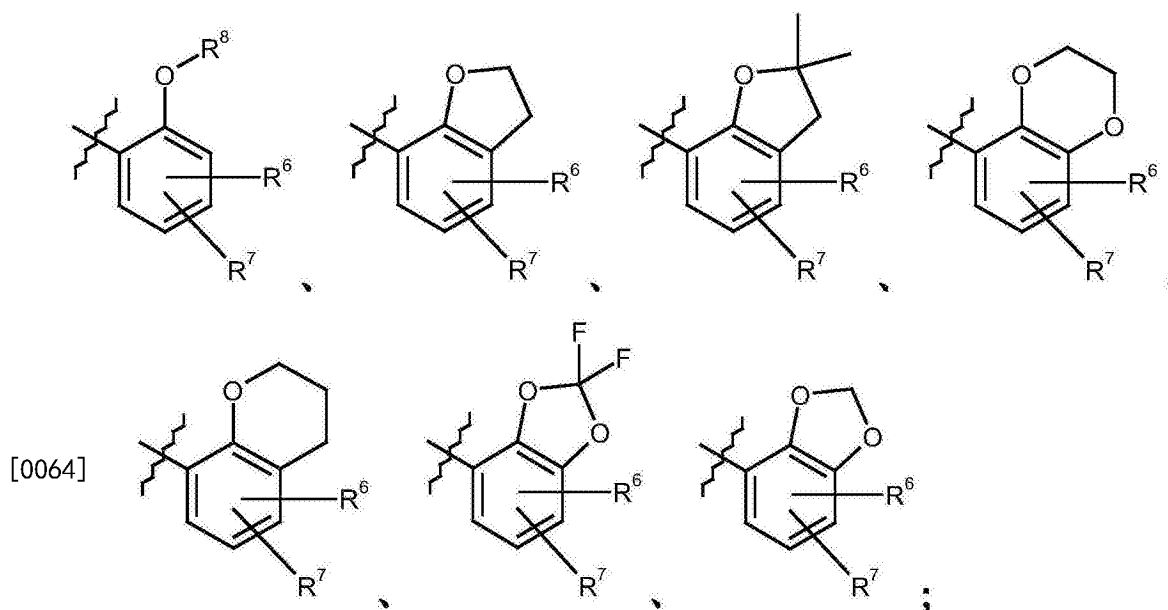
[0059] 其中

[0060] R^1 代表选自如下的基团： C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基、苯基- C_1-C_3 -烷基-或杂芳基- C_1-C_3 -烷基-，

[0061] 其中所述基团任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自羟基、氰基、卤素、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ ；

[0062] R^2 代表选自如下的基团：

[0063]



[0065] R^3 、 R^4 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

[0066] R^5 代表选自如下的基团：氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(O)(OR^{12})_2$ 、 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基，

[0067] 其中所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基基团任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

[0068] R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子、氯原子、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-

C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-;

[0069] R⁸代表选自如下的基团:

[0070] a) C₁-C₆-烷基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基,其中所述C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-;

[0071] b) C₃-C₇-环烷基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-;

[0072] c) 杂环基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-;

[0073] d) 苯基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-;

[0074] e) 杂芳基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-;

[0075] f) 苯基-C₁-C₃-烷基,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-;

[0076] g) 杂芳基-C₁-C₃-烷基,其中杂芳基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-;

[0077] h) C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基,其中C₃-C₆-环烷基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-;

[0078] i) 杂环基-C₁-C₃-烷基,其中杂环基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-;

[0079] R⁹代表选自如下的基团:C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0080] 其中所述基团任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲

基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

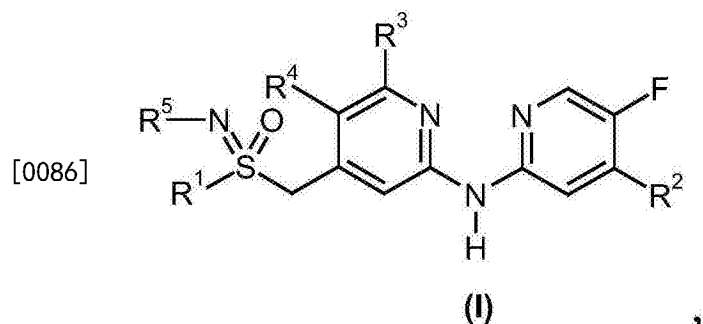
[0081] R¹⁰、R¹¹彼此独立地代表选自如下的基团：氢、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基，

[0082] 其中所述C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-，或

[0083] R¹⁰和R¹¹与它们连接的氮原子一起形成环胺；

[0084] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0085] 本发明涉及通式(I)的化合物



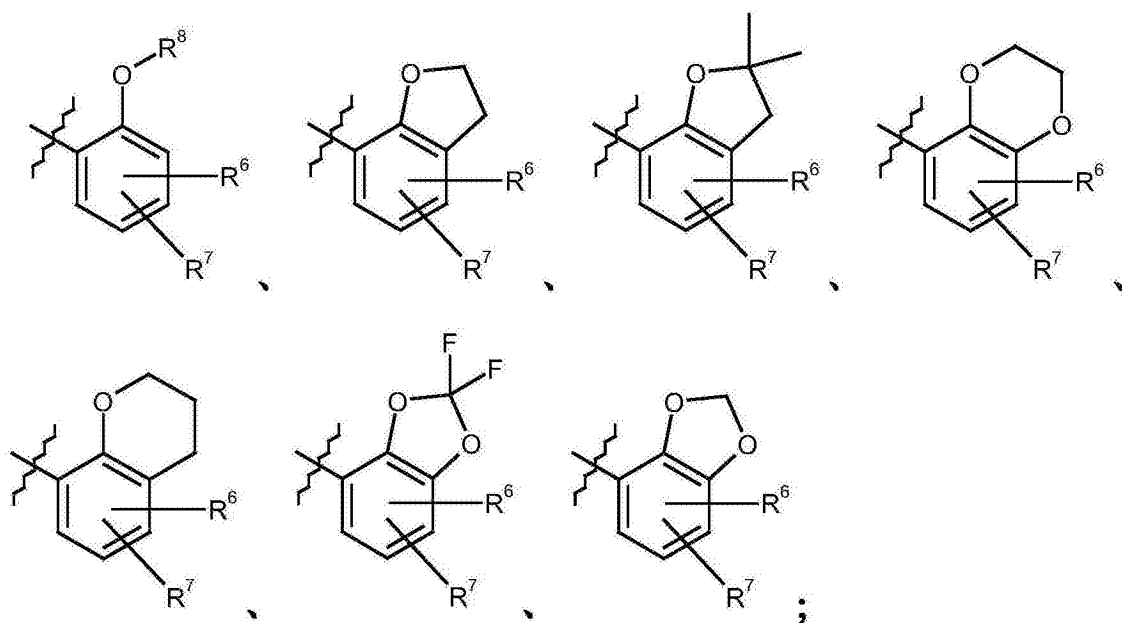
[0087] 其中

[0088] R¹代表选自如下的基团：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基、苯基-C₁-C₃-烷基-或杂芳基-C₁-C₃-烷基-，

[0089] 其中所述基团任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自羟基、氰基、卤素、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂；

[0090] R²代表选自如下的基团：

[0091]



[0092] R^3 、 R^4 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0093] R^5 代表选自如下的基团：氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、 $-CH_2OP(OR)_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基，

[0094] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0095] R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0096] R^8 代表选自如下的基团：

[0097] a) C_1 - C_6 -烷基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_2 - C_3 -烯基-、 C_2 - C_3 -炔基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0098] b) C_3 - C_7 -环烷基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_2 - C_3 -烯基-、 C_2 - C_3 -炔基-；

[0099] c) 杂环基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_2 - C_3 -烯基-、 C_2 - C_3 -炔基-；

[0100] d) 苯基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0101] e) 杂芳基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0102] f) 苯基- C_1 - C_3 -烷基，其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0103] g) 杂芳基- C_1 - C_3 -烷基，其中杂芳基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0104] h) C_3 - C_6 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基，其中 C_3 - C_6 -环烷基任选被1个或2个或3个取代基取

代,所述取代基相同或不同地选自卤素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷基氧基-;

[0105] i) 杂环基- C_1-C_3 -烷基,其中杂环基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷基氧基-;

[0106] R^9 代表选自如下的基团: C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0107] 其中所述基团任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷基氧基-;

[0108] R^{10} 、 R^{11} 彼此独立地代表选自如下的基团:氢、 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0109] 其中所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷基氧基-,或

[0110] R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮原子一起形成环胺;

[0111] R^{12} 代表选自氢、 C_1-C_4 -烷基或苯甲基的基团,

[0112] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0113] 本发明的化合物是式(I)的化合物及其盐、溶剂化物和盐的溶剂化物,包括在式(I)中的下文列出的式的化合物及其盐、溶剂化物和盐的溶剂化物,以及包括在式(I)中的并且在下文作为示例性实施方案提及的化合物及其盐、溶剂化物和盐的溶剂化物,其中所述包括在式(I)中的并且在下文提及的化合物已经不是盐、溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0114] 本发明化合物可根据它们的结构以立体异构体的形式(对映体、非对映体)存在。因此,本发明涉及对映体或非对映体及其各自的混合物。可以用已知的方法从这种对映体和/或非对映体的混合物中分离所述立体异构均一的成分。

[0115] 如果本发明的化合物可为互变异构形式,则本发明包含所有的互变异构形式。

[0116] 另外,本发明的化合物可以游离形式存在(例如作为游离碱、或作为游离酸、或作为两性离子),或可以盐的形式存在。所述盐可以是通常用于制药的任意盐,有机或无机加成盐,特别是任意生理上可接受的有机或无机加成盐。

[0117] 优选用于本发明目的的盐是生理上可接受的本发明化合物的盐。但是,也包含本身不适合药用,但例如可用于分离和纯化本发明化合物的盐。

[0118] 术语“生理上可接受的盐”是指本发明化合物的相对无毒的无机或有机酸加成盐,例如,参见S.M.Berge,et al. “Pharmaceutical Salts,” J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0119] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、酸式硫酸、磷酸、硝酸的盐,或与有机酸如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟碱酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、2-羟基乙烷磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲烷磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟

脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、海藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸或硫氰酸的酸加成盐。

[0120] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐,例如优选的碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和衍生自氨或具有1-16个碳原子的有机胺的铵盐,例如优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苯甲基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基葡萄糖胺、二甲基葡萄糖胺、乙基葡萄糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺、肌氨酸、丝氨酸、三(羟甲基)氨基甲烷、氨基丙二醇、Sovak碱和1-氨基-2,3,4-丁三醇。此外,本发明的化合物可与季铵离子形成盐,所述季铵离子可例如通过将碱性含氮基团用试剂季铵化而获得,所述试剂如低级烷基卤代烃如甲基、乙基、丙基、和丁基氯化物、溴化物和碘化物,二烷基硫酸盐如二甲基硫酸盐、二乙基硫酸盐、二丁基硫酸盐和二戊基硫酸盐,长链卤化物如癸基-、月桂基-、肉豆蔻基-和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物如苯甲基-和苯乙基溴化物等。合适的季铵离子的实例为四甲基铵、四乙基铵、四(正丙基)铵、四(正丁基)铵或N-苯甲基-N,N,N-三甲基铵。

[0121] 本发明包括本发明化合物的所有可能的盐,其作为单一的盐或作为所述盐以任意比例的任意混合物。

[0122] 出于本发明的目的,溶剂化物为用于以固态或液态与溶剂分子通过配位形成络合物的本发明化合物的那些形式的术语。水合物是一种特殊形式的溶剂化物,其中与水配位。优选水合物作为本发明范围内的溶剂化物。

[0123] 本发明还包括本发明的化合物的所有合适的同位素变体。本发明的化合物的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子序数、但原子质量与通常或主要在自然界中发现的原子质量不同的原子替换的变体。可被纳入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,分别例如为²H(氘)、³H(氚)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹I和¹³¹I。本发明化合物的某些同位素变体(例如,其中纳入一种或多种放射性同位素(如³H或¹⁴C)的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究中。氚标记的同位素和碳-14(即¹⁴C)的同位素是特别优选的,因为它们易于制备和检测。另外,用同位素(如氘)取代可得到某些由更高的代谢稳定性引起的治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量要求降低,并因此在某些情况下是优选的。本发明的化合物的同位素变体通常可通过本领域技术人员已知的常规方法制备,例如通过示例性的方法或使用合适试剂的适当同位素变体通过下文实施例中所描述的制备方法来制备。

[0124] 另外,本发明也包括本发明化合物的前体药物。术语“前体药物”包括这样的化合物——其本身可能有生物学活性或无生物学活性,但在体内的滞留期间其可被转化(例如通过代谢或水解)为本发明的化合物。

[0125] 另外,本发明包括本发明化合物的所有可能的晶型或多晶型物,作为单一多晶型物或一种以上的多晶型物以任意比例的混合物。

[0126] 因此,本发明包括本发明的化合物的所有可能的盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物、其前药(例如酯)以及非对映异构体形式,作为单一盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物、其前药(例如酯)或对映异构体形式,或作为一种以上的盐、多晶型物、代谢物、水

合物、溶剂化物、其前药(例如酯)或非对映异构形式以任意比例的混合物。

[0127] 出于本发明的目的,除非另有说明,取代基具有以下含义:

[0128] 术语“卤素”、“卤素原子”或“卤代”代表氟、氯、溴和碘,特别是氯和氟,优选氟。

[0129] 术语“烷基”代表具有具体指定的碳原子数(例如C₁-C₁₀表示1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子)的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基。如果没有具体指定碳原子数,术语“烷基”代表通常具有1-9个,特别是1-6个,优选1-4个碳原子的直链或支链烷基。特别地,所述烷基具有1、2、3、4、5或6个碳原子(“C₁-C₆-烷基”),例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基。优选地,所述烷基具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-烷基”),甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0130] 术语“C₂-C₃-烯基”应理解为优选意指含有一个双键并具有2个或3个碳原子的直链或支链的单价烃基(“C₂-C₃-烯基”)。所述烯基为例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基或异丙烯基。

[0131] 术语“C₂-C₃-炔基”应理解为优选意指含有一个三键并具有2个或3个碳原子的直链单价烃基。所述C₂-C₃-炔基为例如乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0132] 术语“C₃-C₇-环烷基”应理解为优选意指含有3、4、5、6或7个碳原子的饱和、单价、单环烃环。所述C₃-C₇-环烷基为例如单环烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。所述环烷基环是非芳族的,但可任选含有一个或多个双键,例如环烯基,如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基,其中所述环与分子的其余部分之间的键可以与所述环的任意碳原子形成,可以是饱和的或不饱和的。特别地,所述环烷基为C₄-C₆-环烷基、C₅-C₆-环烷基或环己基。

[0133] 术语“C₃-C₅-环烷基”应理解为优选意指含有3、4或5个碳原子的饱和的单价单环烃环。特别地,所述C₃-C₅-环烷基为单环烃环如环丙基、环丁基或环戊基。优选所述“C₃-C₅-环烷基”为环丙基。

[0134] 术语“C₃-C₆-环烷基”应理解为优选意指含有3、4、5或6个碳原子的饱和的单价单环烃环。特别地,所述C₃-C₆-环烷基为单环烃环如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0135] 术语“C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基-”基团应理解为优选意指如上所定义的C₃-C₆-环烷基基团,其中氢原子之一被如上所定义的C₁-C₃-烷基取代,其将C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基连接到分子上。特别地,所述“C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基-”为“C₃-C₆-环烷基-C₁-C₂-烷基-”,优选为“C₃-C₆-环烷基-甲基-”基团。

[0136] 术语“杂环基”应理解为意指饱和或部分不饱和的单价单环烃环或双环烃环,其含有3、4、5、6、7、8或9个碳原子,并且还含有1、2或3个含杂原子的基团,所述杂原子选自氧、硫、氮。特别地,术语“杂环基”应理解为意指“4至10元杂环”。

[0137] 术语“4至10元杂环”应理解为意指饱和或部分不饱和的单价单环烃环或双环烃环,其含有3、4、5、6、7、8或9个碳原子,并且还含有1、2或3个含杂原子的基团,所述杂原子选自氧、硫、氮。 C_3 - C_9 -杂环基应理解为意指含有至少3、4、5、6、7、8或9个碳原子以及另外至少一个杂原子作为环原子的杂环基。因此,在1个杂原子的情况下,所述环为4至10元的,在2个杂原子的情况下,所述环为5至11元的,并且在3个杂原子的情况下,所述环为6至12元的。

[0138] 所述杂环为例如单环杂环,如氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异唑烷基、1,4-二氧六环基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、1,3-二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或喹宁环基。任选地,所述杂环可含有一个或多个双键,例如4H-吡喃基、2H-吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、1,3-二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、4H-1,3,4-噻二嗪基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二呋喃基、2,5-二氢噻吩基、2,3-二氢噻吩基、4,5-二氢噁唑基、4,5-二氢异噁唑基或4H-1,4-噻嗪基基团或其可以是苯并稠合的。

[0139] 特别地, C_3 - C_7 -杂环基应理解为意指含有至少3、4、5、6或7个碳原子和另外至少一个杂原子作为环原子的杂环基。因此,在1个杂原子的情况下,所述环为4至8元的,在2个杂原子的情况下,所述环为5至9元的,并且在3个杂原子的情况下,所述环为6至10元的。

[0140] 特别地, C_3 - C_6 -杂环基应理解为意指含有至少3、4、5或6个碳原子和另外至少一个杂原子作为环原子的杂环基。因此,在1个杂原子的情况下,所述环为4至7元的,在2个杂原子的情况下,所述环为5至8元的,并且在3个杂原子的情况下,所述环为6至9元的。

[0141] 特别地,术语“杂环基”应理解为是含有3、4或5个碳原子及1、2或3个上述含杂原子的基团的杂环(“4至8元杂环”),更特别地,所述环可含有4或5个碳原子及1、2或3个上述含杂原子的基团(“5至8元杂环”),更特别地,所述杂环为“6元杂环”,其应理解为含有4个碳原子及2个上述含杂原子的基团或5个碳原子及1个上述含杂原子的基团,优选4个碳原子及2个上述含杂原子的基团。

[0142] 术语“杂环基- C_1 - C_3 -烷基-”应理解为优选意指杂环基,优选4至7元杂环,更优选5至7元杂环(各自如上所述定义),其中氢原子之一被如上文所定义的 C_1 - C_3 -烷基取代,其将杂环基- C_1 - C_3 -烷基连接到分子上。特别地,所述“杂环基- C_1 - C_3 -烷基-”为“杂环基- C_1 - C_2 -烷基-”,优选其为杂环基-甲基-基团。

[0143] 术语“ C_1 - C_6 -烷氧基-”应理解为优选意指式- O -烷基的直链或支链的、饱和的单价烃基,其中术语“烷基”如上定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、异戊氧基、正己氧基或其异构体。特别地,所述“ C_1 - C_6 -烷氧基-”基团为“ C_1 - C_4 -烷氧基-”、“ C_1 - C_3 -烷氧基-”、甲氧基、乙氧基或丙氧基基团,优选甲氧基、乙氧基或丙氧基基团。还优选为“ C_1 - C_2 -烷氧基-”基团,特别是甲氧基或乙氧基基团。

[0144] 术语“ C_1 - C_3 -氟烷氧基-”应理解为优选意指如上所定义的直链或支链的饱和的单价 C_1 - C_3 -烷氧基-基团,其中一个或多个氢原子相同或不同地被1个或多个氟原子取代。所述 C_1 - C_3 -氟烷氧基-基团为例如1,1-二氟甲氧基-、1,1,1-三氟甲氧基-、2-氟乙氧基-、3-氟丙氧基-、2,2,2-三氟乙氧基-、3,3,3-三氟丙氧基-,特别是“ C_1 - C_2 -氟烷氧基-”基团。

[0145] 术语“烷基氨基-”应理解为优选意指具有如上文所定义的直链或支链的烷基的烷基氨基。例如,(C_1 - C_3)-烷基氨基-意指具有1、2或3个碳原子的单烷基氨基,(C_1 - C_6)-烷基氨基-具有1、2、3、4、5或6个碳原子。术语“烷基氨基-”包含例如甲基氨基-、乙基氨基-、正丙基

氨基-、异丙基氨基-、叔丁基氨基-、正戊基氨基-或正己基氨基-。

[0146] 术语“二烷基氨基-”应理解为优选意指具有两个彼此独立的如上所定义的直链或支链的烷基的烷基氨基。例如，(C₁-C₃)-二烷基氨基-代表具有两个烷基的二烷基氨基，它们中的每一个都具有1至3个碳原子/烷基。术语“二烷基氨基-”包含例如：N,N-二甲基氨基-、N,N-二乙基氨基-、N-乙基-N-甲基氨基-、N-甲基-N-正丙基氨基-、N-异丙基-N-正丙基氨基-、N-叔丁基-N-甲基氨基-、N-乙基-N-正戊基氨基-和N-正己基1-N-甲基氨基-。

[0147] 术语“环胺”应理解为优选意指环胺基团。优选地，环胺意指具有4至10个，优选4至7个环原子的饱和单环基团，其中至少一个环原子为氮原子。合适的环胺特别是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、1-甲基哌嗪、吗啉、硫代吗啉，其可以任选被1个或两个甲基取代。

[0148] 术语“卤代-C₁-C₃-烷基-”或以同义词使用的“C₁-C₃-卤代烷基-”应理解为优选意指直链或支链的、饱和的单价烃基，其中术语“C₁-C₃-烷基”如上定义，并且其中一个或多个氢原子相同地或不同地被卤素原子取代，即，卤素原子彼此独立。特别地，所述卤素原子为氟。优选的卤代-C₁-C₃-烷基-基团为氟-C₁-C₃-烷基-基团，例如为-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃或-CH₂CF₃，优选为-CF₃。

[0149] 术语“苯基-C₁-C₃-烷基-”应理解为优选意指苯基基团，其中氢原子之一被如上定义的C₁-C₃-烷基基团取代，其将苯基-C₁-C₃-烷基-基团连接到分子上。特别地，所述“苯基-C₁-C₃-烷基-”为苯基-C₁-C₂-烷基-，优选为苯甲基-基团。

[0150] 术语“杂芳基”应理解为优选意指具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子的单价的芳族环系（“5-至14-元杂芳基”基团），特别是5个环原子（“5元杂芳基”）或6个环原子（“6元杂芳基”）或9个环原子（“9元杂芳基”）或10个环原子（“10元杂芳基”），其含有可相同或不同的至少一个杂原子，所述杂原子为例如氧、氮或硫；并且可为单环、双环或三环的，此外在每种情况下可为苯并-缩合的。特别地，杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异唑基、异噻唑基、二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基等，及其苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并唑基、苯并异唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，及其苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或氮杂环辛四烯基、吡嗪基、嘌呤基等，及其苯并衍生物；或噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、茶啉基、蝶啉基、呋唑基、吡啶基、酚嗪基、酚噻嗪基、吩嗪基、咕吨基或氧杂环庚三烯基等。优选地，杂芳基选自单环杂芳基、5元杂芳基或6元杂芳基。

[0151] 术语“5元杂芳基”应理解为优选意指具有5个环原子的单价的芳族环系，并且其含有可相同或不同的至少一个杂原子，所述杂原子为例如氧、氮或硫。特别地，“5元杂芳基”选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、

[0152] 唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异唑基、异噻唑基、二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基。

[0153] 术语“6元杂芳基”应理解为优选意指具有6个环原子的单价芳族环系，并且其包含可相同或不同的至少一个杂原子，所述杂原子例如为氧、氮或硫。特别地，“6元杂芳基”选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基。

[0154] 术语“杂芳基-C₁-C₃-烷基-”应理解为优选意指杂芳基、5元杂芳基或6元杂芳基基团，各自如上所定义，其中氢原子之一被如上所定义的C₁-C₃-烷基基团取代，其将所述杂芳

基-C₁-C₃-烷基-基团连接到分子上。特别地,所述“杂芳基-C₁-C₃-烷基-”为杂芳基-C₁-C₂-烷基-、吡啶基-C₁-C₃-烷基-、吡啶基甲基-、吡啶基乙基-、吡啶基丙基-、嘧啶基-C₁-C₃-烷基-、嘧啶基甲基-、嘧啶基乙基-、嘧啶基丙基-,优选吡啶基甲基-或吡啶基乙基-或嘧啶基乙基-或嘧啶基丙基-基团。

[0155] 本文使用的术语“离去基团”是指带着其成键电子在化学反应中被取代为稳定种类的原子或原子团。优选地,离去基团选自包含如下的基团:卤素(特别是氯、溴或碘)、甲烷磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基、九氟丁磺酰氧基、(4-溴-苯)磺酰基氧基、(4-硝基-苯)磺酰基氧基、(2-硝基-苯)-磺酰基氧基、(4-异丙基-苯)磺酰基氧基、(2,4,6-三异丙基苯)-磺酰基氧基、(2,4,6-三甲基苯)磺酰基氧基、(4-叔丁基苯)磺酰基氧基、苯磺酰基氧基和(4-甲氧基-苯)磺酰基氧基。

[0156] 全文中(例如在“C₁-C₁₀-烷基”的定义的上下文中)使用的术语“C₁-C₁₀”应理解为意指具有1-10个有限数量的碳原子(即1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子)的烷基基团。还应理解,所述术语“C₁-C₁₀”应被解释为其中所包含的任意子范围,例如C₁-C₁₀、C₁-C₉、C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₁₀、C₂-C₉、C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₁₀、C₃-C₉、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₁₀、C₄-C₉、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉、C₉-C₁₀。

[0157] 类似地,全文中(例如在“C₁-C₆-烷基”、“C₁-C₆-烷氧基”的定义的上下文中)使用的术语“C₁-C₆”应理解为意指具有1至6个有限数量的碳原子(即1、2、3、4、5或6个碳原子)的烷基基团。还应理解,所述术语“C₁-C₆”应被解释为其中所包含的任意子范围,例如C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₆。

[0158] 类似地,全文中(例如在“C₁-C₃-烷基”、“C₁-C₃-烷氧基”或“C₁-C₃-氟烷氧基”的定义的上下文中)使用的术语“C₁-C₃”应理解为意指具有1至3个有限数量的碳原子(即1、2或3个碳原子)的烷基基团。还应理解,所述术语“C₁-C₃”应被解释为其中所包含的任意子范围,例如C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₃。

[0159] 此外,全文中(例如在“C₃-C₆-环烷基”的定义的上下文中)使用的术语“C₃-C₆”应理解为意指具有3至6个有限数量的碳原子(即3、4、5或6个碳原子)的环烷基基团。还应理解,所述术语“C₃-C₆”应被解释为其中所包含的任意子范围,例如C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₆。

[0160] 此外,全文中(例如在“C₃-C₇-环烷基”的定义的上下文中)使用的术语“C₃-C₇”应理解为意指具有3至7个有限数量的碳原子(即3、4、5、6或7个碳原子,特别是3、4、5或6个碳原子)的环烷基基团。还应理解,所述术语“C₃-C₇”应被解释为其中所包含的任意子范围,例如C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₇。

[0161] 在键处的符号  表示分子中的连接位点。

[0162] 本文(例如在本发明通式的化合物的取代基的定义中)使用的术语“一次或多次”应理解为意指1、2、3、4或5次,特别是1、2、3或4次,更特别是1、2或3次,甚至更特别是1或2次。

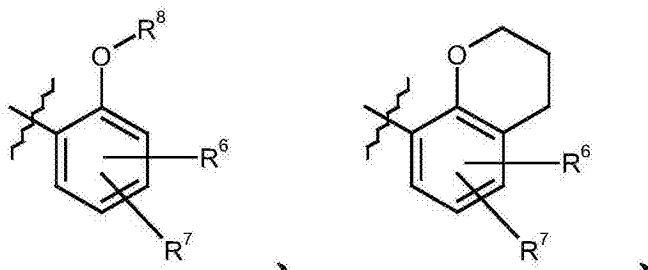
[0163] 当在本文中使用单词(化合物、盐、水合物、溶剂化物等)的复数形式时,也意指单一的化合物、盐、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0164] 在另一个实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

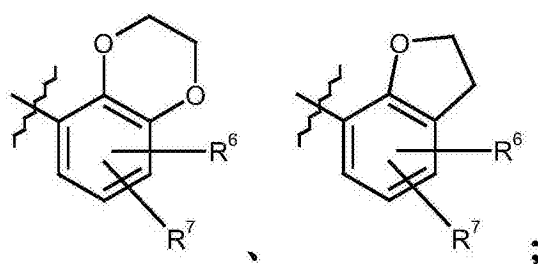
[0165] R^1 代表选自 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_5 -环烷基-的基团，

[0166] 其中所述基团任选被一个选自如下的取代基取代：羟基、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ ；

[0167] R^2 代表选自如下的基团：



[0168]



[0169] R^3 代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基

[0170] 或卤代- C_1 - C_3 -烷基；

[0171] R^4 代表氢原子、氟原子、氯原子或溴原子；

[0172] R^5 代表选自如下的基团：氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基，

[0173] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基基团任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、 N -甲基- N -乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0174] R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0175] R^8 代表选自如下的基团：

[0176] a) C_1 - C_6 -烷基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、 N -甲基- N -乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基基团任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、 N -甲基- N -乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0177] b) 苯基- C_1 - C_3 -烷基，其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、 N -甲基- N -乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0178] c) 杂芳基- C_1 - C_3 -烷基，其中杂芳基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基

相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

[0179] d) C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基，其中C₃-C₆-环烷基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

[0180] e) 杂环基-C₁-C₃-烷基，其中杂环基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

[0181] R⁹代表选自如下的基团：C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基，

[0182] 其中所述基团任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

[0183] R¹⁰、R¹¹彼此独立地代表选自如下的基团：氢、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯甲基、苯基或杂芳基，

[0184] 其中所述C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯甲基、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-，或

[0185] R¹⁰和R¹¹与它们连接的氮原子一起形成环胺；

[0186] R¹²代表选自氢或C₁-C₄-烷基的基团，

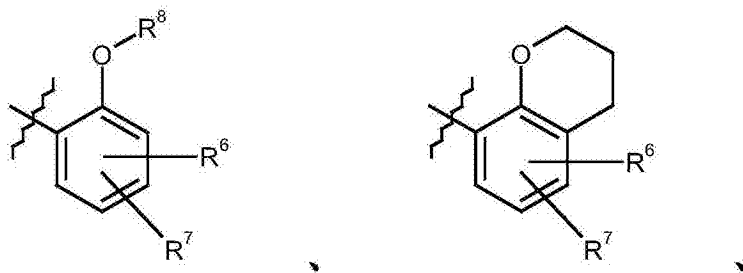
[0187] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0188] 在另一个实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

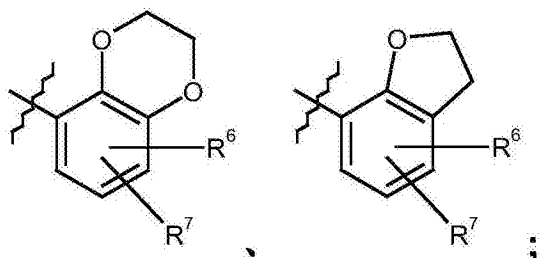
[0189] R¹代表选自C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-环烷基-的基团，

[0190] 其中所述基团任选被一个选自如下的取代基取代：羟基、C₁-C₂-烷氧基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂；

[0191] R²代表选自如下的基团：



[0192]



[0193] R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或 C_1 - C_3 -烷基基团；

[0194] R^4 代表氢原子或氟原子；

[0195] R^5 代表选自如下的基团：氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、 $-CH_2OP(OR)_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基，

[0196] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0197] R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0198] R^8 代表选自如下的基团：

[0199] a) C_1 - C_6 -烷基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基，其中所述 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0200] b) 苯基- C_1 - C_3 -烷基，其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0201] c) 杂芳基- C_1 - C_3 -烷基，其中杂芳基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0202] d) C_3 - C_6 -环烷基- C_1 - C_3 -烷基，其中 C_3 - C_6 -环烷基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0203] e) 杂环基- C_1 - C_3 -烷基，其中杂环基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0204] R^9 代表选自如下的基团： C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基，

[0205] 其中所述基团任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

[0206] R^{10} 、 R^{11} 彼此独立地代表选自如下的基团：氢、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯甲基、苯基或杂芳基，

[0207] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯甲基、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-，或

[0208] R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮原子一起形成环胺；

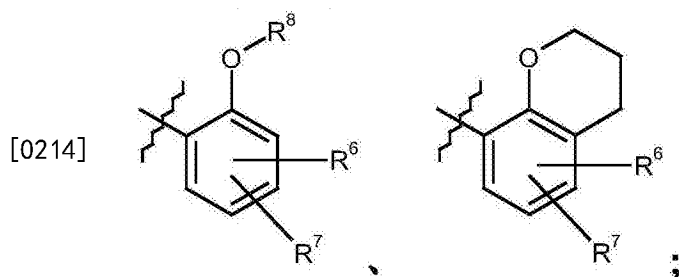
[0209] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0210] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0211] R^1 代表 C_1 - C_6 -烷基-或 C_3 - C_5 -环烷基基团，

[0212] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代：羟基、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、 $-OP(O)(OH)_2$ ；

[0213] R^2 代表选自如下的基团：



[0215] R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基或氟代- C_1 - C_3 -烷基基团；

[0216] R^4 代表氢原子、氟原子或溴原子；

[0217] R^5 代表选自如下的基团：氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(O)(OR^{12})_2$ 或 C_1 - C_3 -烷基-，

[0218] 其中所述 C_1 - C_3 -烷基基团任选被1个选自如下的取代基取代： $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺；

[0219] R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子或氯原子；

[0220] R^8 代表选自如下的基团：

[0221] a) C_1 - C_3 -烷基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、卤代- C_1 - C_3 -烷基-；

[0222] b) 苯基- C_1 - C_3 -烷基，其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0223] c) 杂芳基- C_1 - C_3 -烷基，其中杂芳基任选被1个或2个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

[0224] R^9 代表选自如下的基团： C_1 - C_3 -烷基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-或苯甲基，

[0225] 其中苯基任选被1个或2个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-；

[0226] R^{10} 、 R^{11} 彼此独立地代表选自如下的基团：氢、 C_1 - C_3 -烷基-、苯甲基，或

[0227] R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮原子一起形成环胺；

[0228] R^{12} 代表选自氢或 C_1 - C_2 -烷基的基团，

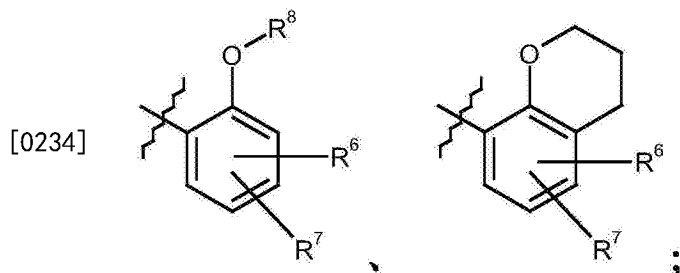
[0229] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0230] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0231] R^1 代表 C_1 - C_6 -烷基或 C_3 - C_5 -环烷基，

[0232] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代：羟基、C₁-C₆-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂；

[0233] R²代表选自如下的基团：



[0235] R³代表氢原子、氟原子或氯原子或C₁-C₃-烷基基团；

[0236] R⁴代表氢原子或氟原子；

[0237] R⁵代表选自如下的基团：氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(O)(OR)₂或C₁-C₃-烷基-，

[0238] 其中所述C₁-C₃-烷基任选被1个选自如下的取代基取代：-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺；

[0239] R⁶、R⁷彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子或氯原子；

[0240] R⁸代表选自如下的基团：

[0241] a) C₁-C₃-烷基，其任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、卤代-C₁-C₃-烷基-；

[0242] b) 苯基-C₁-C₃-烷基，其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

[0243] c) 杂芳基-C₁-C₃-烷基，其中杂芳基任选被1个或2个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

[0244] R⁹代表选自如下的基团：C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-卤代烷基或苯甲基，其中苯基任选被1个或2个取代基取代，所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-；

[0245] R¹⁰、R¹¹彼此独立地代表选自如下的基团：氢、C₁-C₃-烷基-、苯甲基，或

[0246] R¹⁰和R¹¹与它们连接的氮原子一起形成环胺；

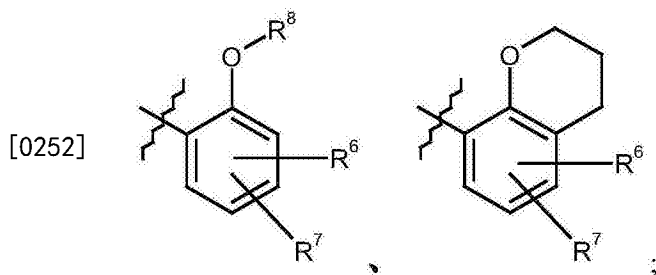
[0247] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0248] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0249] R¹代表C₁-C₆-烷基，

[0250] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代：羟基、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺；

[0251] R²代表选自如下的基团



[0253] R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基基团；

[0254] R^4 代表氢原子或溴原子；

[0255] R^5 代表选自如下的基团：氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

[0256] R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子或氯原子；

[0257] R^8 代表 C_1 - C_3 -烷基；

[0258] R^9 代表 C_1 - C_3 -烷基、苯甲基或三氟甲基；

[0259] R^{10} 、 R^{11} 彼此独立地代表选自氢、 C_1 - C_2 -烷基-的基团；

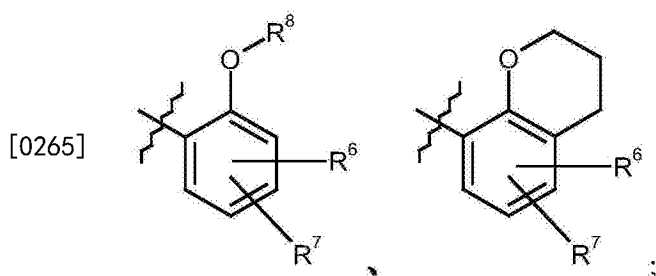
[0260] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0261] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0262] R^1 代表 C_1 - C_6 -烷基，

[0263] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代： C_1 - C_3 -烷氧基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺；

[0264] R^2 代表选自如下的基团：



[0266] R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子；

[0267] R^4 代表氢原子或氟原子；

[0268] R^5 代表选自如下的基团：氢原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

[0269] R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团：氢原子、氟原子或氯原子；

[0270] R^8 代表 C_1 - C_3 -烷基；

[0271] R^9 代表 C_1 - C_3 -烷基、苯甲基或三氟甲基；

[0272] R^{10} 、 R^{11} 彼此独立地代表选自氢、 C_1 - C_2 -烷基-的基团；

[0273] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

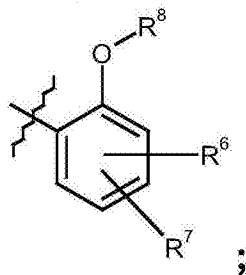
[0274] 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0275] R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基，

[0276] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代：羟基、 $-NH_2$ ；

[0277] R^2 代表如下的基团：

[0278]

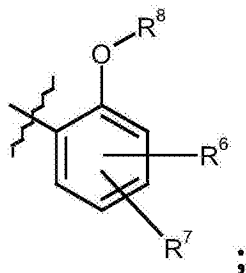
[0279] R³代表氢原子、氟原子或氯原子或甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基；[0280] R⁴代表氢原子或溴原子；[0281] R⁵代表选自如下的基团：氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹；[0282] R⁶代表氟原子；[0283] R⁷代表氢；[0284] R⁸代表甲基或乙基；[0285] R⁹代表甲基、乙基或三氟甲基；[0286] R¹⁰、R¹¹彼此独立地代表选自氢、C₁-C₂-烷基-的基团；

[0287] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0288] 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0289] R¹代表C₁-C₃-烷基；[0290] R²代表如下的基团：

[0291]

[0292] R³代表氢原子或氯原子；[0293] R⁴代表氢原子；[0294] R⁵代表选自氢原子、-C(O)R⁹的基团；[0295] R⁶代表氢、对位氟或对位氯，其中对位是指R²与分子的其余部分的连接点；[0296] R⁷代表氢；[0297] R⁸代表甲基；[0298] R⁹代表三氟甲基；

[0299] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0300] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0301] R¹代表甲基、乙基、2-羟基乙基或2-氨基乙基；[0302] R²代表4-氟-2-甲氧基苯基或4-氟-2-乙氧基苯基；[0303] R³代表氢原子、氟原子或氯原子或甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基；[0304] R⁴代表氢原子或溴原子；[0305] R⁵代表氢原子或选自如下的基团：氰基、-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)OC₂H₅、C(O)N(H)

C₂H₅;

[0306] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0307] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0308] R¹代表甲基;

[0309] R²代表4-氟-2-甲氧基苯基;

[0310] R³代表氢原子或氯原子;

[0311] R⁴代表氢原子;

[0312] R⁵代表氢原子;

[0313] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0314] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:
C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基、苯基-C₁-C₃-烷基-或杂芳基-C₁-C₃-烷基-,

[0315] 其中所述基团任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自羟基、氰基、卤素、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂。

[0316] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表C₁-C₃-烷基-、C₃-C₅-环烷基-、4至7元杂环、苯基、杂芳基、苯基-C₁-C₂-烷基-或杂芳基-C₁-C₂-烷基-,

[0317] 其中所述基团任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自羟基、氰基、卤素、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺。

[0318] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:
C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-环烷基-,

[0319] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基、C₁-C₂-烷氧基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂。

[0320] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:
C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-环烷基-,

[0321] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂。

[0322] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表苯基或杂芳基,

[0323] 其中所述基团任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自羟基、氰基、卤素、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺。

[0324] 在另一个实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:
C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-环烷基-,

[0325] 其中所述基团任选被1个或2个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自羟基、C₁-C₂-烷氧基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂。

[0326] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环己基或苯基,

[0327] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基或甲氧基。

[0328] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基或苯基-C₁-C₃-烷基,

[0329] 其中所述基团任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自羟基或C₁-C₆-烷氧基。

[0330] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:C₁-C₄-烷基-、C₃-C₆-环烷基或苯基-C₁-C₂-烷基-,

[0331] 其中所述基团任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自羟基或C₁-C₃-烷氧基。

[0332] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中R¹代表C₁-C₆-烷基-或C₃-C₅-环烷基基团,

[0333] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基、C₁-C₆-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂。

[0334] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中R¹代表C₁-C₆-烷基-或C₃-C₅-环烷基基团,

[0335] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、环胺、-OP(O)(OH)₂。

[0336] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表C₁-C₆-烷基基团,

[0337] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基、C₁-C₆-烷氧基-、-NH₂、-OP(O)(OH)₂。

[0338] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中R¹代表C₁-C₆-烷基基团,

[0339] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺。

[0340] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中R¹代表C₁-C₆-烷基基团,

[0341] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺。

[0342] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:甲基、乙基、异丙基、环丙基、叔丁基、环戊基、环己基或苯基,

[0343] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺。

[0344] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R¹代表选自如下的基团:甲基、乙基、异丙基、环丙基或叔丁基,

[0345] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺。

[0346] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 R^1 代表 C_1 - C_6 -烷基基团,

[0347] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基或 $-OP(O)(OH)_2$ 。

[0348] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基基团。

[0349] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基基团,

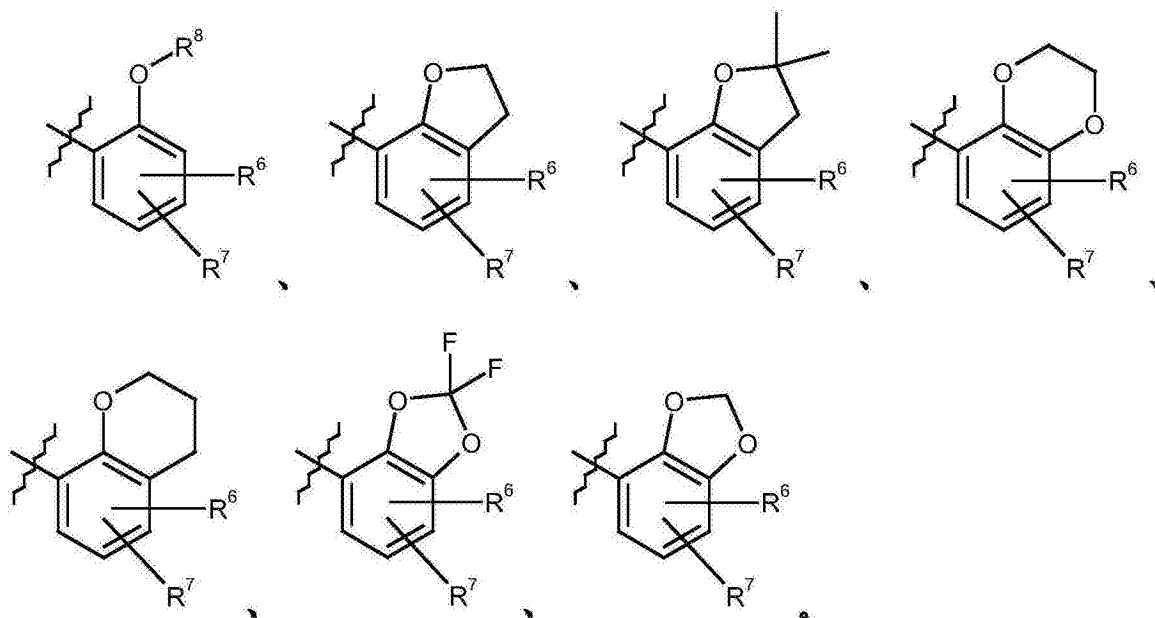
[0350] 其中所述基团任选被1个选自如下的取代基取代:羟基、 $-NH_2$ 。

[0351] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 R^1 代表甲基、乙基、2-羟基乙基或2-氨基乙基基团。

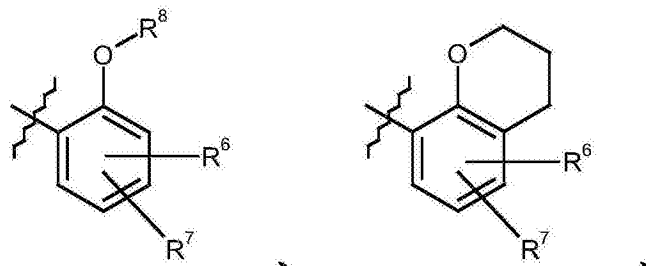
[0352] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中 R^1 代表甲基基团。

[0353] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 代表选自如下的基团:

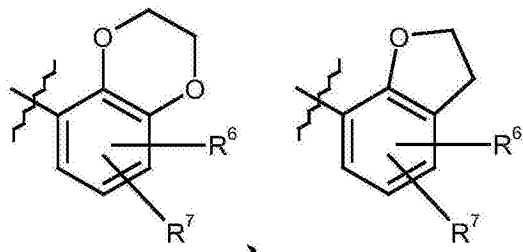
[0354]



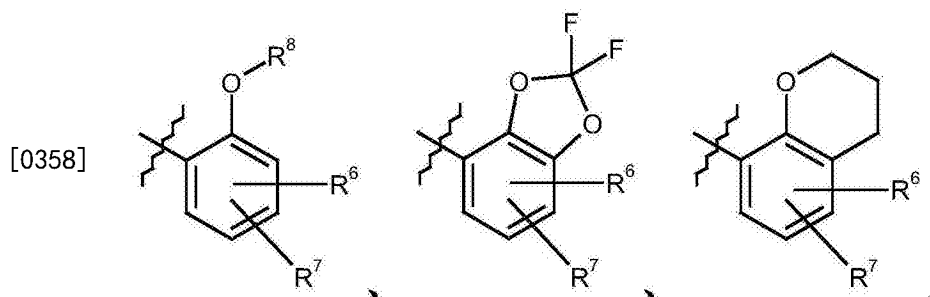
[0355] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 代表选自如下的基团:



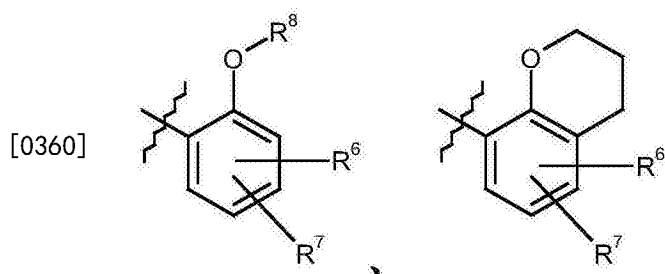
[0356]



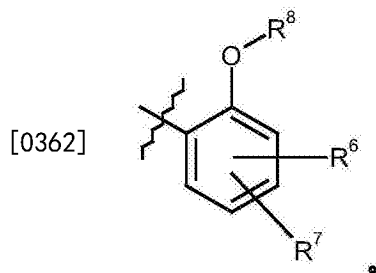
[0357] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 的化合物,其中 R^2 代表选自如下的基团:



[0359] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式 (I) 的化合物,其中 R^2 代表选自如下的基团:



[0361] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式 (I) 的化合物,其中 R^2 代表如下的基团:



[0363] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式 (I) 的化合物,其中 R^2 代表4-氟-2-甲氧基苯基-基团。

[0364] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 代表4-氟-2-甲氧基苯基-或4-氟-2-乙氧基苯基-基团。

[0365] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 代表4-氟-2-乙氧基苯基-基团。

[0366] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 和 R^4 彼此独立地代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

[0367] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或 C_1-C_3 -烷基基团,并且 R^4 代表氢原子或氟原子。

[0368] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基或卤代- C_1-C_3 -烷基基团,并且 R^4 代表氢原子、氟原子、氯原子或溴原子。

[0369] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基或氟代- C_1-C_3 -烷基基团,并且 R^4 代表氢原子、氟原子或溴原子。

[0370] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子,并且 R^4 代表氢原子或氟原子。

[0371] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢原子、氟原子或氯原子或甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基基团,并且 R^4 代表氢原子或溴原子。

[0372] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢原子或氯原子,并且 R^4 代表氢原子。

[0373] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

[0374] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

[0375] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、 C_1-C_2 -烷基-、 C_1-C_2 -烷氧基-、卤代- C_1-C_2 -烷基-、 C_1-C_2 -氟烷氧基-。

[0376] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基或卤代- C_1-C_3 -烷基基团。

[0377] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表如下的基团:氢原子、氟原子或氯原子或 C_1-C_3 -烷基-基团。

[0378] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基或卤代- C_1-C_3 -烷基基团。

[0379] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表 C_1-C_3 -烷基-基团。

[0380] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子或氯原子。

[0381] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢原子、氟

原子或氯原子或C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或氟代-C₁-C₃-烷基基团。

[0382] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子或C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或氟代-C₁-C₃-烷基基团。

[0383] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子或C₁-C₃-烷基或氟代-C₁-C₃-烷基基团。

[0384] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子或C₁-C₃-烷基基团。

[0385] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子或氟代-C₁-C₃-烷基基团。

[0386] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或氟代-C₁-C₃-烷基基团。

[0387] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氟代-C₁-C₃-烷基基团。

[0388] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子、氟原子或氯原子或甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基基团。

[0389] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表甲基、甲氧基、二氟甲基或三氟甲基基团。

[0390] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表二氟甲基或三氟甲基基团。

[0391] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表甲基基团。

[0392] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表甲氧基基团。

[0393] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表三氟甲基基团。

[0394] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表二氟甲基基团。

[0395] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氟原子或氯原子。

[0396] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子或氟原子。

[0397] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氟原子。

[0398] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子或氯原子。

[0399] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氢原子。

[0400] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R³代表氯原子。

[0401] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-

C₃-氟烷氧基-。

[0402] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0403] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-烷氧基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-。

[0404] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子、氟原子或氯原子。

[0405] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表氟原子或氯原子。

[0406] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子或溴原子。

[0407] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子、氟原子或溴原子。

[0408] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表溴原子。

[0409] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子或氟原子。

[0410] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表选自如下的基团:氢原子或溴原子。

[0411] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表氟原子。

[0412] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴代表氢原子。

[0413] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁵代表选自如下的基团:氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基,

[0414] 其中所述C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、氰基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0415] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁵代表选自如下的基团:氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)¹²₂、-CH₂OP(OR)¹²₂、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基,

[0416] 其中所述C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基基团任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、氰基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0417] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁵代表选自如下的基团:氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂或C₁-C₃-烷基-,

[0418] 其中所述C₁-C₃-烷基-任选被1个选自如下的取代基取代:-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺。

[0419] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁵代表选自如下的基团:氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)¹²₂、-CH₂OP(OR)¹²₂或C₁-C₃-

烷基-

[0420] 其中所述C₁-C₃-烷基任选被1个选自如下的取代基取代：-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-或环胺。

[0421] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂、甲基-

[0422] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR¹²)₂、-CH₂OP(OR¹²)₂、甲基-

[0423] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂、甲基-

[0424] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR¹²)₂、-CH₂OP(OR¹²)₂、甲基-

[0425] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂。

[0426] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氰基、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR¹²)₂、-CH₂OP(OR¹²)₂。

[0427] 在一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氢原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹。

[0428] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氰基、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹。

[0429] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氰基或-C(O)OR⁹。

[0430] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氢原子或氰基。

[0431] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自代表选自如下的基团：氢原子或-C(O)OR⁹。

[0432] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表-C(O)OR⁹。

[0433] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表-C(O)NR¹⁰R¹¹。

[0434] 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表氰基。

[0435] 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表选自如下的基团：氢原子或-C(O)R⁹。

[0436] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表-C(O)R⁹。

[0437] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表氢原子。

[0438] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表氢原子，或选自如下的基团：氰基、-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)OC₂H₅、-C(O)N(H)C₂H₅。

[0439] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R⁵代表氢原

子,或选自如下的基团: $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 。

[0440] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^5 代表选自如下的基团: $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 。

[0441] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 、 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

[0442] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 和 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团:氢原子或氟原子或 C_1 - C_3 -烷氧基-。

[0443] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 和 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团:氢原子、氟原子或氯原子。

[0444] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 和 R^7 彼此独立地代表选自如下的基团:氢原子或氟原子。

[0445] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表氢、对位氟或对位氯,其中对位是指 R^2 与分子其余部分的连接点,并且其中 R^7 代表氢原子。

[0446] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表对位氟,其中对位是指 R^2 与分子其余部分的连接点,并且其中 R^7 代表氢原子。

[0447] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表氟原子,并且其中 R^7 代表氢原子。

[0448] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

[0449] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-。

[0450] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子。

[0451] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表氢原子。

[0452] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表氟原子。

[0453] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表氯原子。

[0454] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表氢、对位氟或对位氯,其中对位是指 R^2 与分子其余部分的连接点。

[0455] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^6 代表对位氟,其中对位是指 R^2 与分子其余部分的连接点。

[0456] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^7 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

[0457] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^7 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -烷氧基-、卤代- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-。

[0458] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^7 代表选自如下的基团:氢原子、氟原子、氯原子。

[0459] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^7 代表氟原子。

[0460] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^7 代表氯原子。

[0461] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^7 代表氢原子。

[0462] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^8 代表 C_1-C_6 -烷基基团,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 C_2-C_3 -烯基-、 C_2-C_3 -炔基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基,

[0463] 其中所述 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

[0464] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^8 代表 C_1-C_6 -烷基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基,

[0465] 其中所述 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

[0466] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^8 代表 C_1-C_3 -烷基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 C_2-C_3 -烯基-、 C_2-C_3 -炔基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、杂芳基,

[0467] 其中所述 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

[0468] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^8 代表 C_1-C_6 -烷基-基团,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素原子、 C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_6 -环烷基-、 C_3-C_6 -杂环基-、苯基、杂芳基,

[0469] 其中所述 C_3-C_6 -环烷基-、 C_3-C_6 -杂环基-、苯基-或杂芳基任选被1个选自卤素的取代基取代。

[0470] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^8 代表 C_1-C_3 -烷基基团,

[0471] 其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、卤代- C_1-C_3 -烷基-。

[0472] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^8 代表 C_1-C_3 -烷基基团。

[0473] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^8 代表选自如下的基团:甲基、(2H_3)甲基。

[0474] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表甲基基团。

[0475] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表甲基或乙基基团。

[0476] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表乙基基团。

[0477] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表C₃-C₇-环烷基-基团,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-。

[0478] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表环戊基或环己基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自氟、氯、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-。

[0479] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂环基-基团,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-。

[0480] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表4至7元杂环,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-。

[0481] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0482] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

[0483] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、二烷基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0484] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂芳基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0485] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂芳基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,其中所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-

基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

[0486] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂芳基,其任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、二烷基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0487] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₃-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0488] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₂-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0489] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₂-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

[0490] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯甲基,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

[0491] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₃-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0492] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₃-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、氰基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺。

[0493] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₃-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0494] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₃-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素或C₁-C₃-烷氧基-。

[0495] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₃-烷基-基团。

[0496] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₂-烷基-基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素或C₁-C₃-烷氧基-。

[0497] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯基-C₁-C₂-烷基-基团。

[0498] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯甲基基团,其中苯基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素或C₁-C₃-烷氧基-。

[0499] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表苯甲基基团。

[0500] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂芳基-C₁-C₃-烷基-基团,其中杂芳基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0501] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂芳基-C₁-C₃-烷基-基团,其中杂芳基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-;

[0502] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂芳基-C₁-C₂-烷基-基团,其中杂芳基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

[0503] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表吡啶基-C₁-C₂-烷基-基团,其中吡啶基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

[0504] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂芳基-C₁-C₃-烷基-基团,其中杂芳基任选被1个或2个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、氰基、C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-;

[0505] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表吡啶基-C₁-C₃-烷基-基团,其中吡啶基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素或C₁-C₃-烷氧基-。

[0506] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表吡啶基-CH₂-基团,其中吡啶基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₂-烷基-、卤代-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

[0507] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表吡啶基-CH₂-基团,其中吡啶基任选被1个或2个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素或C₁-C₃-烷氧基-。

[0508] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表C₃-C₆-环烷基-C₁-C₃-烷基-基团,其中C₃-C₆-环烷基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-;

[0509] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表C₃-C₆-环烷基-CH₂-

基团,其中C₃-C₆-环烷基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0510] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表环己基-CH₂-或环戊基-CH₂-基团,其中环己基或环戊基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自氟、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、三氟甲基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0511] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂环基-C₁-C₃-烷基-基团,其中杂环基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0512] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁸代表杂环基-CH₂-基团,其中杂环基任选被1个或2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0513] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自如下的基团: C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0514] 其中所述基团任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0515] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自如下的基团: C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₃-C₇-环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0516] 其中所述基团任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0517] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自如下的基团: C₁-C₅-烷基-、C₃-C₆-环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0518] 其中所述基团任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

[0519] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自如下的基团: C₁-C₃-烷基-、卤代-C₁-C₃-烷基或苯甲基,其中苯基任选被1个或2个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-。

[0520] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自如下的基团: C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-卤代烷基-、苯甲基,其中苯基任选被1个或2个取代基取代,其中所述取代基相同或不同地选自卤素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基氨基-、二烷基氨基-。

[0521] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自C₁-C₆-烷基-的基团。

[0522] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自任选被C₁-C₃-烷氧基-取代的C₁-C₃-烷基-的基团。

[0523] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁹代表选自如下的基团: C₁-C₃-烷基-、苯甲基或三氟甲基。

[0524] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^9 代表 C_1 - C_3 -烷基-基团。

[0525] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^9 代表甲基、乙基或三氟甲基。

[0526] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^9 代表三氟甲基。

[0527] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^9 代表甲基。

[0528] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^9 代表乙基。

[0529] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 、 R^{11} 彼此独立地代表选自如下的基团:氢、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0530] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基基团任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-,或

[0531] R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮原子一起形成环胺。

[0532] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地代表选自如下的基团:氢、 C_1 - C_5 -烷基-、 C_3 - C_6 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基,

[0533] 其中所述 C_1 - C_5 -烷基-、 C_3 - C_6 -环烷基-、杂环基-、苯基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

[0534] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地代表选自如下的基团:氢、 C_1 - C_3 -烷基-、苯甲基,或

[0535] R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮原子一起形成环胺。

[0536] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地代表选自如下的基团:氢或 C_1 - C_2 -烷基-。

[0537] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地代表氢或 C_1 - C_6 -烷基-。

[0538] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 代表氢。

[0539] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 代表选自如下的基团:氢、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0540] 其中所述 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

[0541] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 代表选自如下的基团:氢、 C_1 - C_3 -烷基-、苯甲基。

[0542] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 代表选自如下的基团:氢、 C_1 - C_6 -烷基-。

[0543] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 代表选自如下的基团:氢或 C_1-C_2 -烷基-。

[0544] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 代表 C_1-C_2 -烷基-。

[0545] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{10} 代表氢。

[0546] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{11} 代表选自如下的基团:氢、 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基,

[0547] 其中所述 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -环烷基-、杂环基-、苯基、苯甲基或杂芳基任选被1个、2个或3个取代基取代,所述取代基相同或不同地选自卤素、羟基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基氨基-、二烷基氨基-、乙酰基氨基-、N-甲基-N-乙酰基氨基-、环胺、卤代- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

[0548] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{11} 代表选自如下的基团:氢、 C_1-C_3 -烷基-、苯甲基。

[0549] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{11} 代表选自如下的基团:氢、 C_1-C_6 -烷基-。

[0550] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{11} 代表选自如下的基团:氢或 C_1-C_2 -烷基-。

[0551] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{11} 代表 C_1-C_2 -烷基-。

[0552] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{11} 代表氢。

[0553] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{12} 代表选自如下的基团:氢、 C_1-C_4 -烷基或苯甲基。

[0554] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{12} 代表选自如下的基团:氢或 C_1-C_4 -烷基-。

[0555] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^{12} 代表选自如下的基团:氢或 C_1-C_2 -烷基-。

[0556] 应理解,本发明涉及以上本发明式(I)的化合物的任意实施方案中的任意子组合。

[0557] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物的一种特定的立体异构体,其特征在于,根据以下材料和方法部分中所述的方法1a所确定的与各个化合物的其他立体异构体相比的对CDK9的较低的 IC_{50} 。

[0558] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物的一种特定的立体异构体,其特征在于,根据以下材料和方法部分中所述的方法1b所确定的与各个化合物的其他立体异构体相比的在高ATP浓度下对CDK9的较低的 IC_{50} 。

[0559] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物的一种特定的立体异构体,其特征在于,根据以下材料和方法部分中所述的方法1a(CDK9)和2(CDK2)所确定的与各个化合物的其他立体异构体相比的相对于CDK2对CDK9的更高的选择性。

[0560] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物的一种特定的立体异构体,其特征在于,根据以下材料和方法部分中所述的方法3所确定的与各个化合物的其他立体异构体相比的在肿瘤细胞系(如HeLa)中的更高的抗增殖活性。

[0561] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物的一种特定的立体异构体,其特征在于,根据以下材料和方法部分中所述的方法4所确定的与各个化合物的其他立体异构体相比的水溶解度,例如在pH 6.5的水中的水溶解度。

[0562] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物的一种特定的立体异构体,其特征在于,根据以下材料和方法部分中所述的方法5所确定的与各个化合物的其他立体异构体相比的增加的穿过Caco-2细胞单层时的表观Caco-2渗透率(P_{app} A-B)。

[0563] 更特别地,本发明包含以下在本文实施例部分公开的式(I)的化合物。

[0564] 非常特别优选的是上述优选的实施方案中的两种或多种组合。

[0565] 特别地,本发明的优选主题是选自如下的化合物:

[0566] -(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基(sulfonimidoyl))甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

[0567] -(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

[0568] -(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

[0569] -(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

[0570] -(外消旋)-5-溴-N-[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-胺;

[0571] -(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲氧基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;

[0572] -(外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;

[0573] -(外消旋)-2-{S-[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]磺酰亚胺酰基}乙醇;

[0574] -(外消旋)-N-(4-{[S-(2-氨基乙基)磺酰亚胺酰基]甲基}吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;

[0575] -{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基(sulfanylidene)}氰胺;

[0576] -(外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸酯;

[0577] -(外消旋)-1-乙基-3-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}脲;

[0578] -(外消旋)-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}乙酰胺;

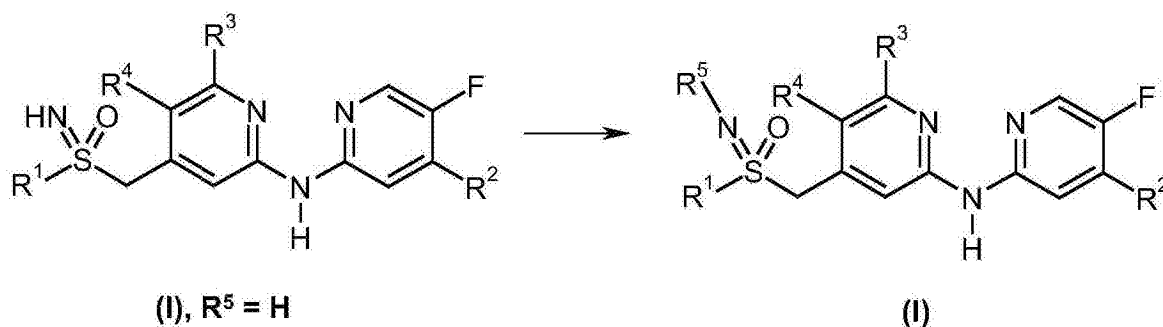
[0579] -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺盐酸盐;对映体2;

[0580] -(外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸酯;

- [0581] -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-氯化胺;对映体1;
- [0582] -(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0583] -(外消旋)-2,2,2-三氟-N-[[2-氟-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺;
- [0584] -(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0585] -(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0586] -(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0587] -(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0588] -(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0589] -(+)-2,2,2-三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)-吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺;
- [0590] -(-)-2,2,2-三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)-吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺;
- [0591] -(外消旋)-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0592] -(外消旋)-N-{[2-[[4-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-氟吡啶-2-基]氨基]-6-氟吡啶-4-基]甲基}-(甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺;
- [0593] -(+)-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0594] -(-)-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0595] -(外消旋)-N-{4-[(S-乙基磺酰亚胺酰基)-甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;
- [0596] -(外消旋)-N-{6-(二氟甲基)-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺;
- [0597] -(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0598] -(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺;
- [0599] 及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。
- [0600] 已在一般术语中或在优选范围内详述的基团的上述定义也适用于式(I)的终产物,并且类似地,适用于每种制备情况中所需的起始原料或中间体。

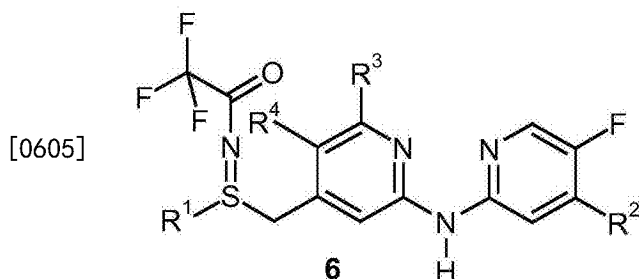
[0601] 本发明还涉及制备本发明式 (I) 的化合物的方法, 在所述方法中, 将式 (I) 的 N-未保护的磺亚胺 (其中 R^5 代表氢) 与合适的试剂反应以得到式 (I) 的 N-官能化的磺亚胺 (其中 R^5 如本发明式 (I) 的化合物所定义, 但不同于氢),

[0602]



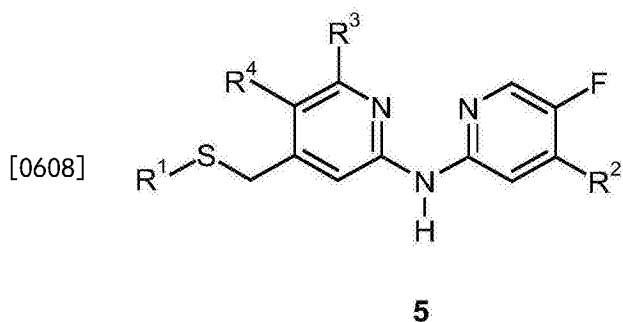
[0603] 并且在所述方法中, 如果合适的话, 任选用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所得的化合物转化为其溶剂化物、盐和/或盐的溶剂化物。

[0604] 本发明还涉及一种制备式 (6) 的化合物的方法,



[0606] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本发明式 (I) 的化合物所定义,

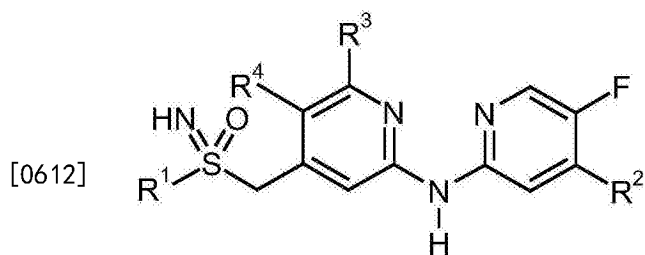
[0607] 在所述方法中, 在溶于作为溶剂的环醚的叔丁醇的碱金属盐的存在下, 将式 (5) 的化合物



[0609] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本发明式 (I) 的化合物所定义,

[0610] 与三氟乙酰胺和 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺反应, 得到式 (6) 的化合物, 并且在所述方法中, 如果合适的话, 任选用相应的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸将所得的化合物转化为其溶剂化物、盐和/或盐的溶剂化物。

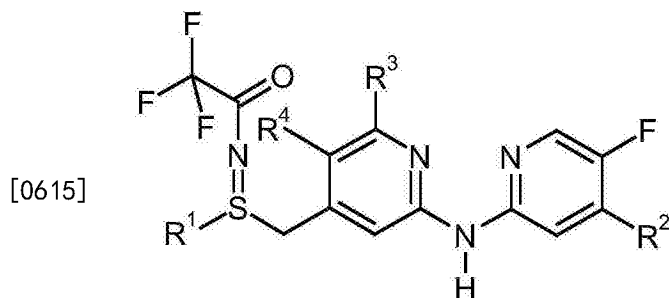
[0611] 本发明还涉及一种制备式 (I) 的化合物的方法,



(I); $R^5 = H$

[0613] 其中 R^5 为氢,

[0614] 在所述方法中,将式(6)的化合物

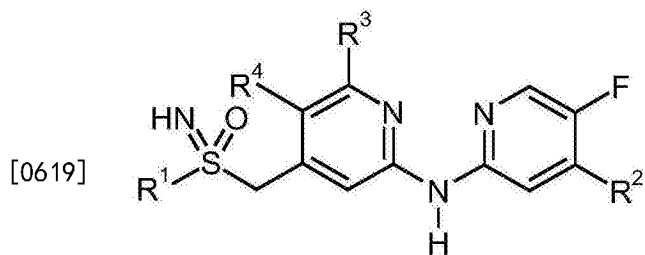


6

[0616] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 如本发明式(I)的化合物所定义,

[0617] 用溶于作为溶剂的式 $C_1-C_2-C(O)-C_1-C_2$ -烷基的脂肪酮的高锰酸的碱金属盐氧化,然后,如果存在于式(6)的化合物中的三氟乙酰基基团在上述氧化过程中没有被切除,则通过使用溶于醇溶剂的合适的碱处理所得的中间体来去除所述三氟乙酰基基团,得到式(I)的化合物,并且在所述方法中,如果合适的话,任选用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所得的化合物转化为其溶剂化物、盐和/或盐的溶剂化物。

[0618] 本发明还涉及一种制备式(I)的化合物的方法,

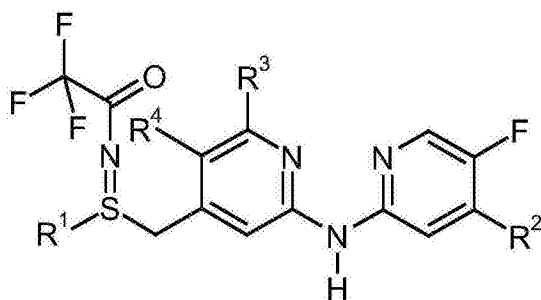


(I); $R^5 = H$

[0620] 其中 R^5 为氢,

[0621] 在所述方法中,在选自式 C_1-C_3 -烷基-OH的脂肪醇、水、和N,N-二甲基甲酰胺或其混合物的溶剂中,将式(6)的化合物

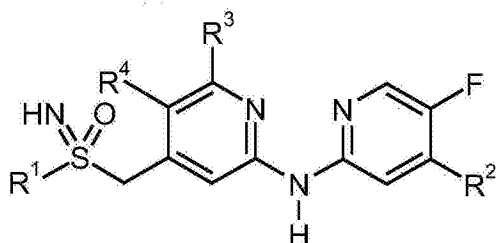
[0622]

**6**[0623] 其中R¹、R²、R³、和R⁴如本发明式(I)的化合物所定义，

[0624] 用基于过氧单磺酸盐的氧化剂氧化，得到式(I)的化合物，并且在所述方法中，如果合适的话，任选用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所得的化合物转化为其溶剂化物、盐和/或盐的溶剂化物。

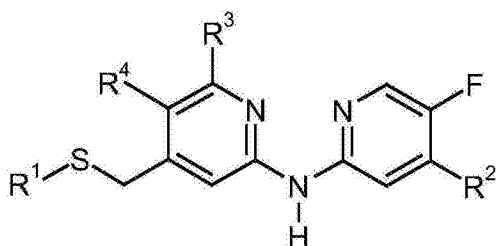
[0625] 本发明还涉及一种制备式(I)的化合物的方法，

[0626]

**(I); R⁵ = H**[0627] 其中R⁵为氢，

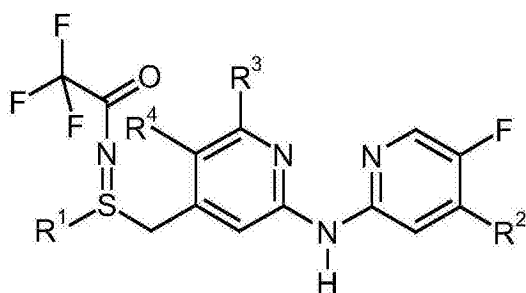
[0628] 在所述方法中，在溶于作为溶剂的环醚的叔丁醇的碱金属盐的存在下，将式(5)的化合物

[0629]

**5**[0630] 其中R¹、R²、R³、和R⁴如本发明式(I)的化合物所定义，

[0631] 与三氟乙酰胺和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲反应，得到式(6)的化合物，

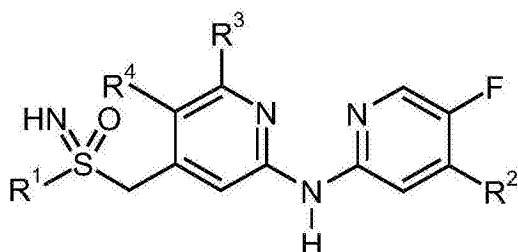
[0632]

**6**

[0633] 并且在所述方法中,随后,在选自式C₁-C₂-C(0)-C₁-C₂-烷基的脂肪酮、式C₁-C₃-烷基-OH的脂肪醇、水和N,N-二甲基甲酰胺或其混合物的溶剂中,将所述式(6)的化合物用选自高锰酸的碱金属盐和基于过氧单磺酸盐的合适的氧化剂氧化,得到式(I)的化合物,并且在所述方法中,如果合适的话,任选用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所得的化合物转化为其溶剂化物、盐和/或盐的溶剂化物。

[0634] 本发明还涉及一种制备式(I)的化合物的方法,

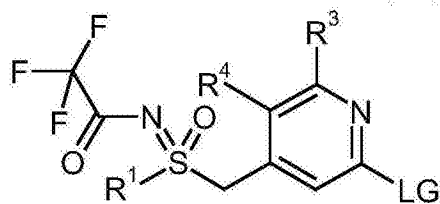
[0635]

**(I); R⁵ = H**

[0636] 其中R⁵为氢,

[0637] 在所述方法中,在作为溶剂的甲苯和N-甲基吡咯烷-2-酮的混合物中,在作为催化剂的氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基,和钯配体,以及作为碱的磷酸钾的存在下,在钯催化的C-N偶联反应中,将式(14)的化合物

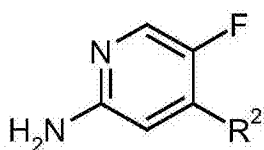
[0638]

**14**

[0639] 其中R¹、R³、和R⁴如本发明式(I)的化合物所定义,并且其中LG代表离去基团,

[0640] 与式(10)的化合物反应,

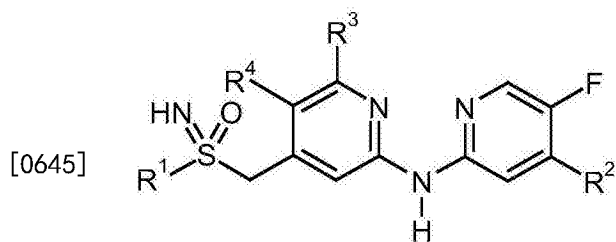
[0641]

**10**

[0642] 其中 R^2 如本发明式(I)的化合物所定义,

[0643] 得到式(I)的化合物,并且在所述方法中,如果合适的话,任选用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所得的化合物转化为其溶剂化物、盐和/或盐的溶剂化物。

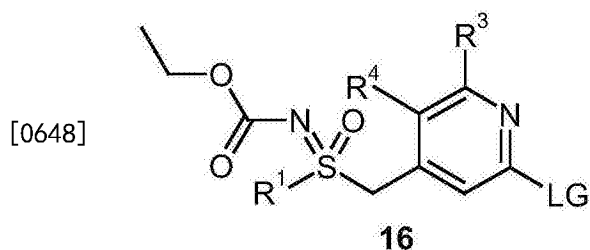
[0644] 本发明涉及一种制备式(I)的化合物的方法,



(I); $R^5 = H$

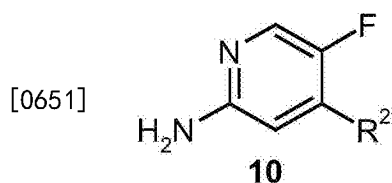
[0646] 其中 R^5 为氢,

[0647] 在所述方法中,在作为溶剂的甲苯和N-甲基吡咯烷-2-酮的混合物中,在作为催化剂的氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基,和钯配体,以及作为碱的磷酸钾的存在下,在钯催化的C-N偶联反应中,将式(16)的化合物



[0649] 其中 R^1 、 R^3 、和 R^4 如本发明式(I)的化合物所定义,并且其中LG代表离去基团,

[0650] 与式(10)的化合物反应,

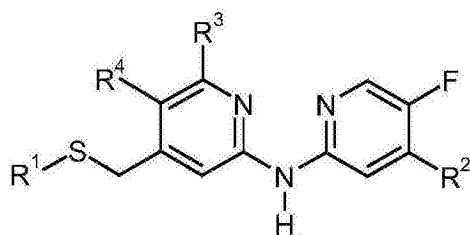


[0652] 其中 R^2 如本发明式(I)的化合物所定义,

[0653] 得到式(I)的化合物(其中 R^5 为C(O)OEt),接着通过所述式(I)的化合物(其中 R^5 为C(O)OEt)与溶于相应的脂肪醇的式 C_1 - C_4 -烷基-OH的脂肪醇的碱金属盐反应,得到式(I)的化合物(其中 R^5 为氢),并且在所述方法中,如果合适的话,任选用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所得的化合物转化为其溶剂化物、盐和/或盐的溶剂化物。

[0654] 本发明还涉及式(5)的化合物

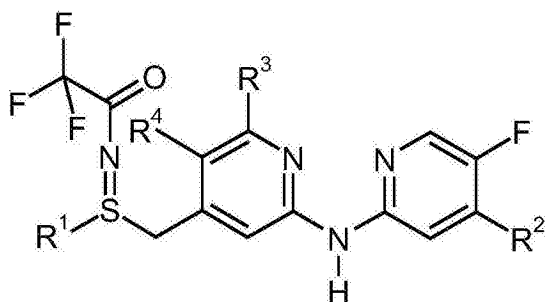
[0655]

**5**[0656] 其中R¹、R²、R³和R⁴如本发明式(I)的化合物所定义，

[0657] 及其盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0658] 本发明还涉及式(6)的化合物

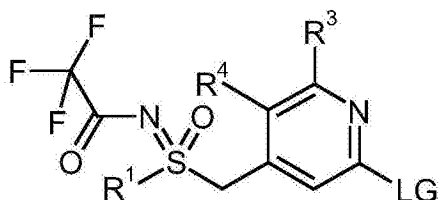
[0659]

**6**[0660] 其中R¹、R²、R³和R⁴如本发明式(I)的化合物所定义，

[0661] 及其盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0662] 本发明还涉及式(14)的化合物

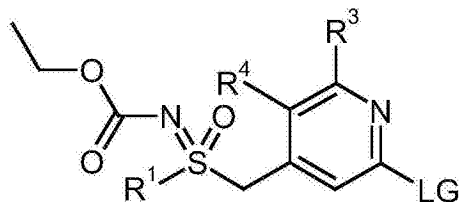
[0663]

**14**[0664] 其中R¹、R³和R⁴如本发明式(I)的化合物所定义，并且其中LG代表离去基团，

[0665] 及其盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0666] 本发明还涉及式(16)的化合物

[0667]

**16**[0668] 其中R¹、R³和R⁴如本发明式(I)的化合物所定义，并且其中LG代表离去基团，

[0669] 及其盐、溶剂化物或其溶剂化物的盐。

[0670] 本发明的化合物显示出有价值的药理学和药代动力学作用谱，这是无法预料的。

[0671] 因此,它们适合用作在人类和动物中治疗和/或预防疾病的药物。

[0672] 在本发明的范围内,术语“治疗”包括预防。

[0673] 本发明化合物的药理学活性可通过它们作为CDK9的抑制剂的作用来解释。因此,将通式(I)的化合物及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物和其溶剂化物的盐用作CDK9的抑制剂。另外,本发明的化合物显示出特别高的抑制CDK9活性的效力(通过CDK9/CycT1实验中的低IC₅₀值来证明)。

[0674] 在本发明的上下文中,CDK9的IC₅₀值可以通过以下方法部分中所述的方法测定。优选地,根据以下材料和方法部分中所述的方法1a(“CDK9/CycT1激酶实验”)测定。

[0675] 令人惊讶的是,结果证明与其他细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶相比,优选与CDK2相比,通式(I)的化合物及其对映体、非对映体、盐、溶剂化物和其溶剂化物的盐选择性地抑制CDK9。因此,通式(I)的化合物和其可药用的盐优选用作CDK9的选择性抑制剂。

[0676] 本发明的通式(I)的化合物显示出比对CDK2抑制显著更强的CDK9抑制。

[0677] 在本发明的上下文中,CDK2的IC₅₀值可以通过以下方法部分中所述的方法测定。优选地,其根据以下材料和方法部分中所述的方法2(“CDK2/CycE激酶实验”)测定。

[0678] 另外,与现有技术中记载的CDK9抑制剂相比,在高ATP浓度下,本发明的通式(I)的优选化合物显示出出乎意料的抑制CDK9活性的高效力,这可通过在CDK9/CycT1高ATP激酶实验中它们的低IC₅₀值来证明。因此,这些化合物较不可能由于高的细胞内ATP浓度而被竞争出CDK9/CycT1激酶的ATP结合口袋(R.Copeland et al., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739)。根据这个性质,与经典的ATP竞争性激酶抑制剂相比,本发明的化合物特别能够在细胞内持续较长时间地抑制CDK9/CycT1。这提高了在向患者或动物给药后药代动力学清除介导的抑制剂的降低的血清浓度下的抗肿瘤细胞功效。

[0679] 在本发明的上下文中,在高ATP浓度下的CDK9的IC₅₀值可以通过以下方法部分中所述的方法测定。优选地,其根据以下材料和方法部分中所述的方法1b(“CDK9/CycT1高ATP激酶实验”)测定。

[0680] 另外,与现有技术中记载的CDK9抑制剂相比,本发明的式(I)的优选化合物在肿瘤细胞系(如HeLa)中显示出提高的抗增殖活性。在本发明的上下文中,在肿瘤细胞系(如HeLa)中的抗增殖活性优选根据以下材料和方法部分中所述的方法3(“增殖实验”)来测定。

[0681] 另外,与现有技术中记载的化合物相比,本发明的式(I)的优选化合物出乎意料地显示出增加的在pH 6.5的水中的溶解度。

[0682] 在本发明的上下文中,优选根据以下材料和方法部分中所述的方法4a(“平衡摇瓶溶解度实验,水中热力学溶解度”)测定在pH 6.5的水中的溶解度。

[0683] 另外,本发明的式(I)的优选化合物的特征在于改善的药代动力学特性,如与现有技术中已知的化合物相比的增强的穿过Caco-2细胞单层时的表观Caco-2渗透率(P_{app}A-B)。

[0684] 另外,本发明的式(I)的优选化合物的特征在于改善的药代动力学特性,如与现有技术中已知的化合物相比的降低的穿过Caco-2细胞单层细胞时从基底部隔室到顶端隔室的外排率(外排率=P_{app}B-A/P_{app}A-B)。

[0685] 在本发明的上下文中,从基底部隔室到顶端隔室的表观Caco-2渗透率值(P_{app} A-B)或外排率(定义为比值(P_{app} B-A)/(P_{app} A-B))优选根据以下材料和方法部分中所述的方法5(“Caco-2渗透实验”)测定。

[0686] 另外,本发明的式(I)的优选化合物没有显示对碳酸酐酶-1或-2的显著抑制(IC_{50} 值大于 $10\mu M$),并因此显示出与现有技术中所述的那些抑制碳酸酐酶-1或-2的含磺酰胺基团的CDK抑制剂相比的改善的副作用特性。在本发明的上下文中,优选根据以下材料和方法部分中所述的方法6(“碳酸酐酶实验”)测定所述碳酸酐酶-1和-2抑制。

[0687] 本发明的另一个主题是本发明的通式(I)的化合物用于治疗 and/或预防疾病的用途,所述疾病优选为与CDK9活性相关的或由CDK9活性介导的疾病,特别是过度增殖性疾病、病毒诱导的感染性疾病和/或心血管疾病,更优选为过度增殖性疾病。

[0688] 本发明的化合物可用于抑制CDK9的活性或表达。因此,预期式(I)的化合物有作为治疗剂的价值。因此,在另一个实施方案中,本发明提供了在需要这种治疗的患者中治疗与CDK9活性相关的或由CDK9活性介导的疾病的方法,所述方法包括给予患者有效量的如上所定义的式(I)的化合物。在某些实施方案中,与CDK9活性相关的疾病是过度增殖性疾病、病毒诱导的感染性疾病和/或心血管疾病,更优选为过度增殖性疾病,特别是癌症。

[0689] 全文中所述的术语“处理(treating)”或“治疗(treatment)”按常规使用,例如,出于对抗、缓解、降低、减轻、改善疾病或病症(如癌)的病况的目的,对受试者进行的管理或护理。

[0690] 术语“受试者”或“患者”包括能够患有细胞增殖性疾病或与降低或不足的程序性细胞死亡(细胞凋亡)有关的疾病的有机体,或者原本能够从本发明的化合物的给药中受益的有机体,例如人和非人动物。优选的人包括患有或易于患有如本文所述的细胞增殖性疾病或相关状态的人患者。术语“非人动物”包括脊椎动物,例如哺乳动物,如非人灵长类动物、羊、牛、狗、猫和啮齿动物(例如,小鼠),以及非哺乳动物,如鸡、两栖类动物、爬行动物等。

[0691] 术语“与CDK9相关或由CDK9介导的疾病”应包括与CDK9活性(例如CDK9的过度活性)相关或涉及CDK9活性的疾病,以及伴随这些疾病的病况。“与CDK9相关或由CDK9介导的疾病”的实例包括由于调节CDK9活性的基因(如LARP7、HEXIM1/2或7sk snRNA)的突变导致的CDK9活性增加而引起的疾病,或者由于CDK9/细胞周期蛋白T/RNA聚合酶II复合物被病毒性蛋白(如HIV-TAT或HTLV-TAX)激活导致的CDK9活性增加而引起的疾病,或由于有丝分裂信号通路的激活导致的CDK9活性增加而引起的疾病。

[0692] 术语“CDK9的过度活性”是指与正常的非疾病细胞相比的增加的CDK9酶活性,或者其是指导致不需要的细胞增殖、或者降低的或不足的程序性细胞死亡(细胞凋亡)的增加的CDK9活性,或者是指导致CDK9的组成性激活的突变。

[0693] 术语“过度增殖性疾病”包括涉及细胞的不期望的或不受控制的增殖的疾病,并且其包括涉及降低的或不足的程序性细胞死亡(细胞凋亡)的疾病。本发明的化合物可用于预防、抑制、阻断、减少、降低、控制等细胞增殖和/或细胞分裂,和/或产生细胞凋亡。该方法包括对需要其的受试者(包含哺乳动物,包括人)给药有效治疗或预防所述疾病的一定量的本发明的化合物或其可药用的盐、水合物或溶剂化物。

[0694] 本发明上下文中的过度增殖性疾病包括但不限于,例如,牛皮癣、瘢痕疙瘩和其他影响皮肤的增生、子宫内膜异位症,骨骼障碍、血管生成或血管增殖性病症、肺动脉高压、纤维化疾病、系膜细胞增殖性疾病、结肠息肉、多囊性肾病、良性前列腺增生(BPH)和实体瘤,如乳腺、呼吸道、脑、生殖器官、消化道、泌尿道、眼、肝脏、皮肤、头和颈、甲状腺、甲状旁腺的

癌症以及它们的远端转移。那些疾病还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0695] 乳腺癌的实例包括但不限于,浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌,以及犬或猫乳腺癌。

[0696] 呼吸道癌的实例包括但不限于,小细胞肺癌和非小细胞肺癌、以及支气管腺瘤、胸膜肺母细胞瘤和间皮瘤。

[0697] 脑癌的实例包括但不限于,脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤、以及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[0698] 雄性生殖器官的肿瘤包括但不限于,前列腺癌和睾丸癌。雌性生殖器官的肿瘤包括但不限于,子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0699] 消化道的肿瘤包括但不限于,肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌、唾液腺癌,肛门腺腺癌和肥大细胞肿瘤。

[0700] 泌尿道的肿瘤包括但不限于,膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、尿管癌、尿道癌,以及遗传性和散发性乳头状肾癌。

[0701] 眼癌包括但不限于,眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0702] 肝癌的实例包括但不限于,肝细胞癌(具有或没有纤维板层变异体的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)和混合的肝细胞胆管癌。

[0703] 皮肤癌包括但不限于,鳞状细胞癌、卡波济(氏)肉瘤、恶性黑色素瘤、梅克尔细胞皮肤癌、非黑色素瘤皮肤癌、和肥大细胞肿瘤。

[0704] 头颈癌包括但不限于,喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌、鳞状细胞癌和口腔黑色素瘤。

[0705] 淋巴瘤包括但不限于,AIDS相关的淋巴瘤、非何杰金(氏)淋巴瘤、皮肤T淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、何杰金(氏)病、和中枢神经系统的淋巴瘤。

[0706] 肉瘤包括但不限于,软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性组织细胞增多症、纤维肉瘤、血管肉瘤、血管外皮细胞瘤、和平滑肌肉瘤。

[0707] 白血病包括但不限于,急性骨髓样白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病和多毛细胞白血病。

[0708] 可以使用本发明的化合物和方法治疗的纤维化增殖性疾病,即细胞外基质的异常形成,包括肺纤维化、动脉粥样硬化、再狭窄、肝硬化、和系膜细胞增殖性病症,包括肾病如血管球性肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合症、移植排斥和肾小球病。

[0709] 其他可以通过给药本发明的化合物治疗的人或其他哺乳动物中的病症包括肿瘤生长、视网膜病(包括糖尿病视网膜病、缺血性视网膜静脉堵塞、早产儿视网膜病和年龄相关性黄斑变性)、类风湿性关节炎、牛皮癣以及与表皮下水疱形成相关的大疱性病症,包括大疱性类天疱疮、多形红斑和疱疹性皮炎。

[0710] 本发明的化合物还可用于预防和治疗气道和肺部疾病、胃肠道疾病以及膀胱和胆管的疾病。

[0711] 上述病症在人类中已被很好地表征,但也在其他动物(包括哺乳动物)中以相似的病因存在,并且可以通过给药本发明的药物组合物治疗。

[0712] 在本发明的其他方面,将本发明的化合物用于预防和/或治疗感染性疾病,特别是病毒诱导的感染性疾病的方法中。所述病毒诱导的感染性疾病(包括机会性疾病)由逆转录

病毒、嗜肝DNA病毒、疱疹病毒、黄病毒和/或腺病毒导致。在该方法的其他优选的实施方案中,所述逆转录病毒选自慢病毒或肿瘤逆转录病毒,其中所述慢病毒选自HIV-1、HIV-2、FIV、BIV、SIVs、SHIV、CAEV、VMV或EIAV,优选HIV-1或HIV-2,并且其中所述肿瘤逆转录病毒选自HTLV-I、HTLV-II或BLV。在该方法的其他优选的实施方式中,所述嗜肝DNA病毒选自HBV、GSHV或WHV,优选HBV,所述疱疹病毒选自:HSV I、HSV II、EBV、VZV、HCMV或HHV8,优选HCMV,并且所述黄病毒选自HCV、西尼罗河病毒或黄热病病毒。

[0713] 通式(I)的化合物还可用于预防和/或治疗心血管疾病,所述心血管疾病例如心脏肥大、成人先天性心脏病、动脉瘤、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心绞痛、血管神经性水肿、主动脉瓣狭窄、主动脉瘤、心律失常、心律失常性右心室发育不良、动脉硬化、动静脉畸形、心房纤颤、贝赫切特综合症、心动过缓、心脏压塞、心脏扩大、充血性心肌病、肥厚型心肌病、限制性心肌病、心血管疾病预防、颈动脉狭窄、脑出血、变应性肉芽肿综合症、糖尿病、埃布斯坦氏异常、艾森门格氏复合症、胆固醇栓塞、细菌性心内膜炎、纤维肌性发育异常、先天性心脏缺损、心脏病、充血性心力衰竭、心脏瓣膜疾病、心脏病发作、硬脑膜外血肿、硬膜下血肿、希-林二氏病、充血、高血压、肺动脉高压、肥厚性增长、左心室肥大、右心室肥大、左心发育不全综合症、低血压、间歇性跛行、缺血性心脏病、血管-骨肥大综合症、侧髓综合症、长QT综合症二尖瓣脱垂、烟雾病、粘膜皮肤淋巴结综合症、心肌梗塞、心肌缺血、心肌炎、心包炎、外周血管疾病、静脉炎、结节性多动脉炎、肺动脉瓣闭锁、雷诺病、再狭窄、Sneddon综合症、狭窄、上腔静脉综合症、综合征X、心动过速、高安动脉炎、遗传性出血性毛细血管扩张症、毛细血管扩张症、颞动脉炎、法乐(氏)四联症、血栓闭塞性血管炎、血栓形成、血栓栓塞、三尖瓣闭锁、静脉曲张、血管疾病、血管炎、血管痉挛、心室纤颤、威廉斯综合症、外周血管疾病、静脉曲张和腿部溃疡、深静脉血栓形成、沃-帕-怀综合症。

[0714] 优选为心脏肥大、成人先天性心脏病、动脉瘤、咽峡炎、心绞痛、心律失常、心血管疾病预防、心肌病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、肺动脉高压、肥厚性增长、再狭窄、狭窄、血栓形成和动脉硬化。

[0715] 本发明的另一主题是本发明的通式(I)的化合物用于治疗 and/或预防疾病(特别是上述疾病)的用途。

[0716] 本发明的另一主题是本发明的通式(I)化合物用于治疗 and/或预防疾病的用途,所述疾病特别是肺癌(特别是非小细胞肺癌)、前列腺癌(特别是激素非依赖性人前列腺癌)、宫颈癌(包括多重耐药的人宫颈癌)、结直肠癌、黑素瘤、卵巢癌或白血病(特别是急性髓性白血病)。

[0717] 本发明的另一主题是用于治疗 and/或预防上述疾病的方法中的本发明的化合物。

[0718] 本发明的一个优选主题是本发明的化合物,其用于治疗 and/或预防肺癌(特别是非小细胞肺癌)、前列腺癌(特别是激素非依赖性人前列腺癌)、宫颈癌(包括多重耐药的人宫颈癌)、结直肠癌、黑素瘤、卵巢癌或白血病(特别是急性髓性白血病)的方法中。

[0719] 本发明的另一主题是本发明的化合物在制备用于治疗 and/或预防疾病(特别是上述疾病)的药物中的用途。

[0720] 本发明的一个优选主题是本发明的化合物在制备用于治疗 and/或预防肺癌(特别是非小细胞肺癌)、前列腺癌(特别是激素非依赖性人前列腺癌)、宫颈癌(包括多重耐药的人宫颈癌)、结直肠癌、黑素瘤、卵巢癌或白血病(特别是急性髓性白血病)的药物中的用途。

[0721] 本发明的另一主题是使用有效量的本发明的化合物治疗和/或预防疾病(特别是上述疾病)的方法。

[0722] 本发明的一个优选主题是治疗和/或预防肺癌(特别是非小细胞肺癌)、前列腺癌(特别是是激素非依赖性人前列腺癌)、宫颈癌(包括多重耐药的人宫颈癌)、结直肠癌、黑素瘤、卵巢癌或白血病(特别是急性髓性白血病)的方法。

[0723] 本发明的另一方面涉及药物组合,其包含本发明通式(I)的化合物与至少一种或多种其他活性成分的组合。

[0724] 本文使用的术语“药物组合”是指至少一种作为活性成分的本发明通式(I)的化合物和至少一种其他活性成分的组合,其具有或不具有其他成分、载体、稀释剂和/或溶剂。

[0725] 本发明的另一方面涉及药物组合物,其包含本发明通式(I)的化合物与惰性的、非毒性的、药学上合适的佐剂的组合。

[0726] 本文使用的术语“药物组合物”是指至少一种药物活性剂以及至少一种其他成分、载体、稀释剂和/或溶剂的盖仑制剂。

[0727] 本发明的另一方面涉及本发明的药物组合和/或药物组合物用于治疗 and/或预防疾病(特别是上述疾病)的用途。

[0728] 式(I)的化合物可作为单独的药物制剂给药,或与一种或多种其他治疗剂联合给药,其中所述联合不引起不可接受的副作用。这种药物组合疗法包括给药的含式(I)的化合物和一种或多种其他治疗剂的单一药物剂量制剂,以及给药在其各自的分开药物剂量制剂中的式(I)的化合物和每一种其他治疗剂。例如,式(I)的化合物和治疗剂可以单一口服剂量组合物(如片剂或胶囊剂)一起给药至患者,或者每种试剂可以分开的剂量制剂给药。

[0729] 当使用分开的剂量制剂时,式(I)的化合物和一种或多种其他治疗剂可基本同时(例如,并行)给药或在分别错开的时间(例如,依次)给药。

[0730] 具体地,可与其他抗肿瘤剂以固定组合或分开组合使用本发明的化合物,所述其他抗肿瘤剂例如烷化剂、代谢拮抗物、源自植物的抗肿瘤剂、激素治疗剂、拓扑异构酶抑制剂、喜树碱衍生物、激酶抑制剂、靶向药物、抗体、干扰素和/或生物学应答调节剂,抗血管生成化合物和其他抗肿瘤药物。在这点上,以下是可与本发明的化合物联合使用的第二试剂的实例的非限制性列表:

[0731] • 烷化剂,包括但不限于,氮芥N-氧化物、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、塞替派(thiotepa)、雷莫司汀(ranimustine)、尼莫司汀(nimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、六甲密胺(altretamine)、阿帕齐醌(apaziquone)、溴他利星(brostallicin)、苯达莫司汀(bendamustine)、卡莫司汀(carmustine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷酰胺(glufosfamide)、马磷酰胺(mafosfamide)、苯达莫司汀(bendamustin)和二溴卫矛醇(mitolactol);铂配位的烷基化合物,包括但不限于,顺铂、卡铂、依铂、洛铂、奈达铂、奥沙利铂、和沙铂;

[0732] • 代谢拮抗剂,包括但不限于,氨甲蝶呤(methotrexate)、6-巯基嘌呤核糖苷(6-mercaptopurine riboside)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、单独或与甲酰四氢叶酸(leucovorin)组合的5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、替加氟(tegafur)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(cytarabine ocfosphate)、伊诺他滨(enocitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、氟达拉滨

(fludarabin)、5-阿扎胞苷(5-azacitidine)、卡培他滨(capecitabine)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、地西他滨(decitabine)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙炔基胞嘧啶核苷(ethynylcytidine)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、羟基脲(hydroxyurea)、美法仑(melphalan)、奈拉滨(nelarabine)、诺拉曲塞(nolatrexed)、ocfosfite、培美曲塞二钠(disodium pemetrexed)、喷司他丁(pentostatin)、吡利曲索(pelitrexol)、雷替曲塞(raltitrexed)、triapine、三甲曲沙(trimetrexate)、阿糖腺苷(vidarabine)、长春新碱(vincristine)和长春瑞滨(vinorelbine);

[0733] • 激素治疗剂,包括但不限于,依西美坦(exemestane)、醋酸亮丙瑞林(Lupron)、阿那曲唑(anastrozole)、度骨化醇(doxercalciferol)、法罗唑(fadrozole)、福美坦(formestane)、11- β 羟基类固醇脱氢酶1抑制剂、17- α 羟化酶/17,20裂解酶抑制剂如醋酸阿比特龙(abiraterone acetate)、5- α 还原酶抑制剂如非那雄胺(finasteride)和爱普列特(epristeride)、抗雌激素类如枸橼酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)和氟维司群(fulvestrant)、曲普瑞林(Trelstar)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、拉索昔芬(lasofexifene)、来曲唑(letrozole)、抗雄激素类如比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、米非司酮(mifepristone)、尼鲁米特(nilutamide)、康士得(Casodex)以及抗孕酮类及其组合;

[0734] • 源自植物的抗肿瘤物质,包括例如选自有丝分裂抑制剂的那些,例如埃博霉素类(如沙戈匹隆(sagopilone)、伊沙匹隆(ixabepilone)和埃博霉素B(epothilone B))、长春碱(vinblastine)、长春氟宁(vinflunine)、多西他赛(docetaxel)和紫杉醇(paclitaxel);

[0735] • 细胞毒性拓扑异构酶抑制剂,包括但不限于阿柔比星(aclarubicin)、多柔比星(doxorubicin)、氨茶非特(amonafide)、贝洛替康(belotecan)、喜树碱(camptothecin)、10-羟基喜树碱(10-hydroxy camptothecin)、9-氨基喜树碱(9-aminocamptothecin)、二氟替康(diflomotecan)、依立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、艾特唑林(edotecarin)、表阿霉素(epimycin)、依托泊苷(etoposide)、依沙替康(exatecan)、吉马替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星(pirarubicin)、匹克生琼(pixantrone)、卢比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、他氟泊苷(tafluposide)及其组合;

[0736] • 免疫学药物,包括干扰素类,如干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 β 、干扰素 γ -1a和干扰素 γ -n1以及其他免疫增强剂,如L19-IL2和其他IL2衍生物、非格司亭(filgrastim)、香菇多糖(lentinan)、西佐喃(sizofilan)、TheraCys、乌苯美司(ubenimex)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、BAM-002、达卡巴嗪(dacarbazine)、达利珠单抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、奥佐米星(ozogamicin)、替伊莫单抗(ibritumomab)、咪喹莫特(imiquimod)、来格司亭(lenograstim)、香菇多糖(lentinan)、黑色素瘤疫苗(melanomavaccine(Corixa))、莫拉司亭(molgramostim)、沙格司亭(sargramostim)、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(tecleukin)、胸腺法新(thymalasin)、托西莫单抗(tositumomab)、Vimlizin、依帕珠单抗(epratuzumab)、米妥莫单抗(mitumomab)、奥戈伏单

抗(oregovomab)、帕尼单抗(pemtumomab)和普罗文奇(Provenge);Merial黑素瘤疫苗;

[0737] • 生物学反应调节剂为改变有机体的防御机制或改变生物反应如组织细胞的存活、生长或分化以使它们具有抗肿瘤活性的试剂,这类试剂包括,例如,云芝胞内糖肽、香菇多糖、西佐喃、毕西巴尼(picibanil)、ProMune、和乌苯美司(ubenimex);

[0738] • 抗血管生成化合物,包括但不限于,阿维A(acitretin)、阿柏西普(aflibercept)、血管抑制素(angiostatin)、脱氢膜海鞘素B(aplidine)、asentar、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(recentin)、贝伐单抗(bevacizumab)、brivanib alaninat、西仑吉肽(cilengtide)、康普立停(combretastatin)、DAST、内皮抑制素(endostatin)、维甲酚酰胺(fenretinide)、卤夫酮(halofuginone)、帕唑帕尼(pazopanib)、兰尼单抗(ranibizumab)、rebimastat、removab、来那度胺(revlimid)、索拉非尼(sorafenib)、瓦他拉尼(vatalanib)、角鲨胺(squalamine)、舒尼替尼(sunitinib)、替拉替尼(telatinib)、沙利度胺(thalidomide)、ukrain和vitaxin;

[0739] • 抗体,包括但不限于,曲妥珠单抗(trastuzumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、贝伐单抗(bevacizumab)、利妥昔单抗(rituximab)、ticilimumab、易普利姆玛(ipilimumab)、鲁昔单抗(lumiliximab)、卡妥索单抗(catumaxomab)、阿塞西普(atacicept)、奥戈伏单抗(oregovomab)和阿仑单抗(alemtuzumab);

[0740] • VEGF抑制剂,例如索拉非尼(sorafenib)、DAST、贝伐单抗(bevacizumab)、舒尼替尼(sunitinib)、西地尼布(recentin)、阿西替尼(axitinib)、阿柏西普(aflibercept)、替拉替尼(telatinib)、丙氨酸布立尼布(brivanib alaninate)、瓦他拉尼(vatalanib)、帕唑帕尼(pazopanib)和兰尼单抗(ranibizumab);帕拉底奥(Palladia)

[0741] • EGFR(HER1)抑制剂,例如西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、维克替比(vectibix)、吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)和凡德他尼(Zactima);

[0742] • HER2抑制剂,例如拉帕替尼(lapatinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)和帕妥珠单抗(pertuzumab);

[0743] • mTOR抑制剂,例如替西罗莫司(temsirolimus)、雷帕霉素(sirolimus)/雷帕霉素(Rapamycin)和依维莫司(everolimus);

[0744] • c-Met抑制剂;

[0745] • PI3K和AKT抑制剂;

[0746] • CDK抑制剂,如roscovitine和夫拉平度(flavopiridol);

[0747] • 纺锤体组装检查点抑制剂和靶向有丝分裂剂,例如PLK抑制剂、极光激酶抑制剂(例如橙皮素)、检查点激酶抑制剂和KSP抑制剂;

[0748] • HDAC抑制剂,例如帕比司他(panobinostat)、伏立诺他(vorinostat)、MS275、贝利司他(belinostat)和LBH589;

[0749] • HSP90和HSP70抑制剂;

[0750] • 蛋白酶体抑制剂,例如硼替佐米(bortezomib)和卡非佐米(carfilzomib);

[0751] • 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,包括MEK抑制剂(例如RDEA119)和Raf抑制剂,如索拉非尼(sorafenib);

[0752] • 法尼基转移酶抑制剂,例如替吡法尼(tipifarnib);

[0753] • 酪氨酸激酶抑制剂,包括例如达沙替尼(dasatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、

DAST、博舒替尼(bosutinib)、索拉非尼(sorafenib)、贝伐单抗(bevacizumab)、舒尼替尼(sunitinib)、AZD2171、阿西替尼(axitinib)、阿柏西普(aflibercept)、替拉替尼(telatinib)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、丙氨酸布立尼布(brivanibalaninate)、帕唑帕尼(pazopanib)、兰尼单抗(ranibizumab)、瓦他拉尼(vatalanib)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、维克替比(vectibix)、吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)和c-Kit抑制剂;帕拉底奥(Palladia)、马赛替尼(masitinib)

[0754] • 维生素D受体激动剂;

[0755] • Bcl-2蛋白抑制剂,例如奥巴克拉(obatoclax)、奥利默森钠(oblimersen sodium)、和棉酚(gossypol);

[0756] • 分化簇20受体拮抗剂,例如利妥昔单抗;

[0757] • 核糖核苷酸还原酶抑制剂,例如吉西他滨(gemcitabine);

[0758] • 肿瘤坏死细胞凋亡诱导配体受体1激动剂,例如,马帕木单抗(mapatumumab);

[0759] • 5-羟色胺受体拮抗剂,例如rEV598、扎利罗登(xaliprode)、盐酸帕洛诺司琼(palonosetron hydrochloride)、格拉司琼(granisetron)、Zindol和AB-1001;

[0760] • 整联蛋白抑制剂,包括 $\alpha 5-\beta 1$ 整联蛋白抑制剂,例如E7820、JSM6425、伏洛昔单抗(volociximab)和内皮他丁(endostatin);

[0761] • 雄激素受体拮抗剂,包括例如,癸酸诺龙(nandrolone decanoate)、氟甲睾酮(flu氧基mesterone)、Android、Prost-aid、andromustine、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、阿普环丙孕酮(apo-cyproterone)、阿普氟他胺(apo-flutamide)、醋酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、色普龙(Androcur)、Tabi、环丙孕酮(cyproterone acetate)和尼鲁米特(nilutamide);

[0762] • 芳香酶抑制剂,例如阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、睾内酯(testolactone)、依西美坦(exemestane)、氨基格鲁米特(aminogluthethimide)和福美坦(formestane);

[0763] • 基质金属蛋白酶抑制剂;

[0764] • 其他抗癌剂,包括例如阿利维A酸(alitretinoin)、聚肌胞(ampligen)、阿曲生坦贝沙罗汀(atrasentan bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、波生坦(bosentan)、骨化三醇(calcitriol)、依昔舒林(exisulind)、福莫司汀(fotemustine)、伊班膦酸(ibandronic acid)、米替福新(miltefosine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、I-门冬酰胺酶(I-asparaginase)、丙卡巴肼(procarbazine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、羟基脲(hydroxycarbamide)、培门冬酶(pegaspargase)、喷司他丁(pentostatin)、他扎罗汀(tazaroten)、万珂(velcade)、硝酸镓(gallium nitrate)、坎磷酰胺(canfosfamide)、达雷那新(darinaparsin)和维生素A酸(tretinoin)。

[0765] 本发明的化合物也可与放射疗法和/或手术介入联合用于癌症治疗。

[0766] 一般而言,将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与本发明的化合物或组合物联合使用会起到以下作用:

[0767] (1) 与单独给药一种试剂相比,在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤上产生更好的

功效,

[0768] (2) 提供更少量的所给予的化疗试剂的给药,

[0769] (3) 提供这样的化疗治疗——其被患者很好地耐受,并且比使用单一试剂化疗和某些其他结合的治疗所观察到的具有更少的有害药物并发症,

[0770] (4) 提供在哺乳动物(特别是人)中治疗更广范围的不同癌症类型,

[0771] (5) 在受治疗的患者中提供更高的响应率,

[0772] (6) 与标准的化疗治疗相比,在受治疗的患者中提供更长的存活时间,

[0773] (7) 为肿瘤进展提供更长的时间,和/或

[0774] (8) 与其他癌症试剂组合产生拮抗效应的已知情况相比,产生至少与单独使用的试剂的功效和耐受性一样好的功效和耐受性。

[0775] 另外,式(I)的化合物可照这样使用,或用于组合物中、用于研究和诊断中或作为分析参照标准品等,这都是本领域公知的。

[0776] 本发明的化合物可全身和/或局部起作用。为此目的,其可以适合的方式给药,例如,通过口服、胃肠外、肺部、鼻内、舌下、舌、口腔、直肠、真皮、透皮、结膜或耳部途径给药或作为植入物或支架给药。

[0777] 对于这些给药途径,本发明的化合物可以适合的施用形式给药。

[0778] 适于口服给药的剂型为,如现有技术中所述起作用,并快速和/或以修饰形式递送本发明的化合物的剂型,其包含晶体和/或无定形化的和/或溶解的形式的水合物,例如,片剂(包衣片剂或未包衣片剂,例如具有肠溶包衣或溶解延缓的包衣或不溶性包衣和控制本发明的化合物的释放的包衣)、在口腔中快速崩解的片剂、或膜剂/压片剂、膜剂/冻干剂、胶囊剂(例如硬明胶胶囊剂或软明胶胶囊剂)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬液剂、气溶胶或溶液剂。

[0779] 可进行胃肠外给药,同时避免吸收步骤(例如静脉内、动脉内、心脏内、椎内或腰髓内)或包含吸收(例如肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)。尤其适于胃肠外给药的剂型为溶液剂、悬液剂、乳剂、冻干剂和无菌粉剂形式的注射和输注制品。

[0780] 适于其他给药途径的实例为用于吸入的药物形式(尤其是粉末吸入剂、喷雾剂)、滴鼻剂/溶液剂/喷雾剂;待经舌、舌下或颊给药的片剂、膜剂/压片剂或胶囊剂、栓剂、用于眼或耳的制品、阴道胶囊剂、水性混悬剂(洗剂、振荡合剂)、亲脂性悬液剂、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗系统(例如硬膏剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、扑粉剂、植入物或支架。

[0781] 本发明的化合物可被转化为所述的剂型。这可用本身已知的方式,通过与惰性的、非毒性的、药学上合适的佐剂混合来进行。这些佐剂尤其包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或湿润剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧基山梨聚糖油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机色素,例如铁氧化物)以及调味剂和/或矫味剂。

[0782] 此外,本发明提供包含至少一种本发明的化合物,通常连同一种或多种惰性的、非毒性的、药学上合适的佐剂的药品,以及它们用于上述目的的用途。

[0783] 当本发明的化合物被作为药物给药至人类或动物时,它们本身可给药或者可作为包含例如0.1%–99.5%(更优选地,0.5%–90%)的活性成分以及一种或多种惰性的、非毒

性的、药学上合适的佐剂的药物组合物给药。

[0784] 无论选择何种给药途径,本发明的通式(I)的化合物和/或本发明的药物组合物可通过本领域技术人员已知的常规方法配制成可药用的剂型。

[0785] 可改变本发明的药物组合物中的活性成分给药的剂量水平和时间过程,以获得可有效实现特定患者的所需治疗响应而不会对所述患者产生毒性的活性成分的量。

[0786] 材料和方法:

[0787] 除非另有说明,以下测试和实施例中的百分比数据是重量百分比;份是重量份。各情况中的液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据均基于体积计。

[0788] 在所选的生物实验中对实施例进行了一次或多次测试。当进行一次以上的测试时,数据被报告为平均值或中位值,其中

[0789] • 所述平均值——也称算术平均值——表示所获得的值之和除以所测试的次数,以及

[0790] • 所述中位值表示一组值以升序或降序排列时的中间数。如果数据集中的值的数目为奇数,则中位值为中间值。如果数据集中的值的数目为偶数,则中位值为两个中间值的算术平均值。

[0791] 对实施例进行了一次或多次合成。当进行一次以上的合成时,生物实验的数据表示使用来自一个或多个合成组的测试的数据集计算的平均值或中位值。

[0792] 化合物的体外药理学性质可以根据以下实验和方法测定。

[0793] 1a.CDK9/CycT1激酶实验:

[0794] 使用以下段落中所述的CDK9/CycT1TR-FRET实验对本发明化合物的CDK9/CycT1抑制活性进行定量:

[0795] 在昆虫细胞中表达并通过Ni-NTA亲和色谱法纯化的重组全长His标记的人CDK9和CycT1购自Invitrogen(产品编号PV4131)。使用生物素化的肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG(以酰胺形式的C-末端)作为用于激酶反应的底物,其可购自例如JERINI Peptide Technologies公司(柏林,德国)。

[0796] 对于测定,将50nL的溶于DMSO的测试化合物的100倍浓缩溶液用移液管移入黑色低容量的384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国)中,加入2 μ L溶于测定缓冲水溶液[50mM Tris/HCl pH 8.0, 10mM MgCl₂, 1.0mM 二硫苏糖醇, 0.1mM 原钒酸钠, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中的CDK9/CycT1的溶液,并将混合物在22°C下孵育15分钟,以使所述测试化合物在激酶反应开始前与酶预结合。然后通过添加3 μ L溶于测定缓冲液的三磷酸腺苷(ATP, 16.7 μ M=>在5 μ L测定体积中的终浓度为10 μ M)和底物(1.67 μ M=>在5 μ L测定体积中的终浓度为1 μ M)的溶液来起始激酶反应,并将所得的混合物在22°C下孵育25分钟以进行反应。根据酶批次的活性调节CDK9/CycT1的浓度,并进行适当地选择以使测定处于线性范围内,一般的浓度在1 μ g/mL的范围内。通过添加5 μ L的溶于EDTA水溶液(溶于100mM HEPES/NaOH pH 7.0的100mM EDTA、0.2% (w/v) 牛血清蛋白)的TR-FRET检测试剂(0.2 μ M 链霉菌抗生物素蛋白-XL665[Cisbio Bioassays, Codolet, 法国]和1nM的来自BD Pharmingen的抗-RB(pSer807/pSer811)-抗体[#558389]以及1.2nM LANCE EU-W1024标记的抗小鼠IgG抗体[Perkin-Elmer, 产品编号AD0077])的溶液来终止反应。

[0797] 将所得混合物在22°C下孵育1小时以使在磷酸化的生物素化的肽和检测试剂之间

形成复合物。接着通过测量从Eu-螯合物到链霉抗生物素蛋白-XL的共振能量转移来评估磷酸化的底物的量。因此,在HTRF读数仪(例如Rubystar (BMG Labtechnologies, 奥芬堡, 德国) 或Viewlux (Perkin-Elmer)) 中测量了在350nm处激发之后,在620nm处和在665nm处的荧光发射。将在665nm处和622nm处的发射的比率作为磷酸化的底物的量的量度。将数据标准化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分但没有酶=100%抑制)。通常,在同一微量滴定板上对20 μ M-0.1nM范围内的11个不同浓度(20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前在溶于DMSO的100倍浓缩溶液的水平上通过连续的1:3.4稀释分别制备得到所述稀释系列)的测试化合物进行测试,各浓度测试两个值,并使用内部软件通过4参数拟合计算IC₅₀值。

[0798] 1b. CDK9/CycT1高ATP激酶实验

[0799] 使用以下段落中所述的CDK9/CycT1TR-FRET实验对本发明的化合物在酶和测试化合物预孵育后于高ATP浓度下的CDK9/CycT1抑制活性进行定量。

[0800] 在昆虫细胞中表达且通过Ni-NTA亲和色谱法纯化的重组全长His标记的人CDK9和CycT1购自Invitrogen(商品编号PV4131)。使用生物素化的肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG(以酰胺形式存在的C-末端)作为用于激酶反应的底物,其可购自例如公司JERINI peptide technologies(柏林,德国)。

[0801] 对于测定,将50nL的溶于DMSO的测试化合物的100倍浓缩溶液用移液管移入黑色低容量的384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国),加入2 μ L溶于测定缓冲水溶液[50mM Tris/HCl pH 8.0, 10mM MgCl₂, 1.0mM二硫苏糖醇, 0.1mM原钒酸钠, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]的CDK9/CycT1的溶液,并将混合物在22 $^{\circ}$ C下孵育15分钟,以使所述测试化合物在激酶反应开始前与酶预结合。然后通过添加3 μ L溶于测定缓冲液的三磷酸腺苷(ATP, 3.3mM=>在5 μ L测定体积中的终浓度为2mM)和底物(1.67 μ M=>在5 μ L测定体积中的终浓度为1 μ M)的溶液来起始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C下孵育25分钟以进行反应。根据酶批次的活性调节CDK9/CycT1的浓度,并进行适当地选择以使测定处于线性范围内,一般的浓度在0.5 μ g/mL的范围内。通过添加5 μ L的溶于EDTA水溶液(溶于100mM HEPES/NaOH pH 7.0的100mM EDTA、0.2% (w/v) 牛血清白蛋白)的TR-FRET检测试剂(0.2 μ M链霉抗生物素蛋白-XL665[Cisbio Bioassays, Codolet, 法国]和1nM的来自BD Pharmingen的抗-RB(pSer807/pSer811)-抗体[#558389]以及1.2nM LANCE EU-W1024标记的抗小鼠IgG抗体[Perkin-Elmer, 产品编号AD0077])的溶液来终止反应。

[0802] 将所得混合物在22 $^{\circ}$ C下孵育1小时,以使在磷酸化的生物素化的肽和检测试剂之间形成复合物。接着通过测量从Eu-螯合物到链霉抗生物素蛋白-XL的共振能量转移来评估磷酸化的底物的量。因此,在HTRF读数仪(例如Rubystar (BMG Labtechnologies, 奥芬堡, 德国) 或Viewlux (Perkin-Elmer)) 中测量了在350nm处激发之后,在620nm处和在665nm处的荧光发射。将在665nm处和在622nm处的发射的比率作为磷酸化的底物的量的量度。将数据标准化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分但没有酶=100%抑制)。通常,在同一微量滴定板上对20 μ M-0.1nM范围内的11个不同浓度(20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前在溶于DMSO中的100倍浓缩溶液的水平上通过连续的1:3.4稀释分别制备得到所述稀释系列)的测试化合物进行测试,各浓度测试两个值,并使用内部软件通过4参数拟合计算IC₅₀值。

[0803] 2a.CDK2/CycE激酶实验:

[0804] 使用以下段落中所述的CDK2/CycE TR-FRET实验对本发明化合物的CDK2/CycE抑制活性进行定量:

[0805] 在昆虫细胞(Sf9)中表达且通过谷胱甘肽-琼脂糖凝胶亲和色谱法纯化的GST和人CDK2的重组融合蛋白以及GST和人CycE的重组融合蛋白购自ProQinase GmbH(Freiburg,德国)。使用生物素化的肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG(以酰胺形式存在的C-末端)作为用于激酶反应的底物,其可购自例如公司JERINI Peptide Technologies(柏林,德国)。

[0806] 对于测定,将50n1的溶于DMSO的测试化合物的100倍浓缩溶液用移液管移入黑色低容量的384孔微量滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,德国),加入2μl溶于测定缓冲水溶液[50mM Tris/HCl pH 8.0,10mM MgCl₂,1.0mM二硫苏糖醇,0.1mM原钒酸钠,0.01%(v/v)Nonidet-P40(Sigma)]的CDK2/CycE的溶液,并将混合物在22℃下孵育15分钟,以使所述测试化合物在激酶反应开始前与酶预结合。然后通过添加3μl溶于测定缓冲液的三磷酸腺苷(ATP,16.7μM=>在5μl测定体积中的终浓度为10μM)和底物(1.25μM=>在5μl测定体积中的终浓度为0.75μM)的溶液来起始激酶反应,并将所得的混合物在22℃下孵育25分钟以进行反应。根据酶批次的活性调节CDK2/CycE的浓度,并进行适当地选择以使测定处于线性范围内,一般的浓度在130ng/mL的范围内。通过添加5μl的溶于EDTA水溶液(溶于100mM HEPES/NaOH pH 7.0的100mM EDTA、0.2%(w/v)牛血清蛋白)TR-FRET检测试剂(0.2μM链酶抗生物素蛋白-XL665[Cisbio Bioassays,Codolet,法国]和1nM的来自BD Pharmingen的抗-RB(pSer807/pSer811)-抗体[#558389]以及1.2nM LANCE EU-W1024标记的抗小鼠IgG抗体[Perkin-Elmer,产品编号AD0077])的溶液来终止反应。

[0807] 将所得混合物在22℃下孵育1小时,以使在磷酸化的生物素化的肽和检测试剂之间形成复合物。接着通过测量从Eu-螯合物到链酶抗生物素蛋白-XL的共振能量转移来评估磷酸化的底物的量。因此,在TE-FRET读数仪(例如Rubystar(BMG Labtechnologies,奥芬堡,德国)或Viewlux(Perkin-Elmer))中测量了在350nm处激发之后,在620nm处和在665nm处的荧光发射。将在665nm处和622nm处的发射的比率作为磷酸化的底物的量的量度。将数据标准化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分但没有酶=100%抑制)。通常,在同一微量滴定板上在对20μM-0.1nM范围内的11个不同的浓度(20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前在溶于DMSO的100倍浓缩溶液的水平上通过连续的1:3.4稀释分别制备得到所述稀释系列)的测试化合物进行测试,各浓度测试两个值,并使用内部软件通过4参数拟合计算IC₅₀值。

[0808] 2b.CDK2/CycE高ATP激酶实验:

[0809] 使用以下段落中所述的CDK2/CycE TR-FRET(TR-FRET=时间分辨荧光能量转移)实验对本发明的化合物在2mM三磷酸腺苷(ATP)下的CDK2/CycE抑制活性进行定量。

[0810] 在昆虫细胞(Sf9)中表达且通过谷胱甘肽-琼脂糖凝胶亲和色谱法纯化的GST和人CDK2的重组融合蛋白以及GST和人CycE的重组融合蛋白购自ProQinase GmbH(Freiburg,德国)。使用生物素化的肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG(以酰胺形式存在的C-末端)作为用于激酶反应的底物,其可购自例如公司JERINI Peptide Technologies(柏林,德国)。

[0811] 对于测定,将50n1的溶于DMSO的测试化合物的100倍浓缩溶液用移液管移入黑色低容量的384孔微量滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,德国)中,加入2μl溶于测定

缓冲水溶液[50mM Tris/HCl pH 8.0, 10mM MgCl₂, 1.0mM 二硫苏糖醇, 0.1mM 原钒酸钠, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]的CDK2/CycE的溶液, 并将混合物在22℃下孵育15分钟, 以使所述测试化合物在激酶反应开始前与酶预结合。然后通过添加3μl溶于测定缓冲液的ATP (3.3mM=>在5μl测定体积中的终浓度为2mM) 和底物 (1.25μM=>在5μl测定体积中的终浓度为0.75μM) 的溶液来起始激酶反应, 并将所得混合物在22℃下孵育25分钟以进行反应。根据酶批次的活性调节CDK2/CycE的浓度, 并进行适当地选择以使测定处于线性范围内, 一般的浓度在15ng/mL的范围内。通过添加5μl的溶于EDTA水溶液 (溶于100mM HEPES/NaOH pH 7.0的100mM EDTA, 0.2% (w/v) 牛血清蛋白) 的TR-FRET检测试剂 (0.2μM 链酶抗生物素蛋白-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, 法国] 和1nM的来自BD Pharmingen的抗-RB (pSer807/pSer811)-抗体 [#558389] 和1.2nM LANCE EU-W1024标记的抗小鼠IgG抗体 [Perkin-Elmer, 产品编号AD0077, 或者可使用来自Cisbio Bioassays的钽穴合物标记的抗小鼠IgG抗体]) 的溶液来终止反应。

[0812] 将所得混合物在22℃下孵育1小时, 以使在磷酸化的生物素化的肽和检测试剂之间形成复合物。接着通过测量从Eu-螯合物到链酶抗生物素蛋白-XL的共振能量转移来评估磷酸化的底物的量。因此, 在TE-FRET读数仪 (例如Rubystar (BMG Labtechnologies, 奥芬堡, 德国) 或Viewlux (Perkin-Elmer)) 中测量在350nm处激发之后, 在620nm处和在665nm处的荧光发射。将在665nm处和在622nm处的发射的比率作为磷酸化的底物的量的量度。将数据标准化 (没有抑制剂的酶反应=0%抑制, 具有所有其他测定组分但没有酶=100%抑制)。通常, 在同一微量滴定板上对20μM-0.1nM范围内的11个不同的浓度 (20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM, 在测定前在溶于DMSO的100倍浓缩溶液的水平上通过连续的1:3.4稀释分别制备得到所述稀释系列) 的测试化合物进行测试, 各浓度测试两个值, 并使用内部软件通过4参数拟合计算IC₅₀值。

[0813] 3. 增殖实验:

[0814] 将经培养的肿瘤细胞 (HeLa, 人宫颈肿瘤细胞, ATCC CCL-2; NCI-H460, 人非小细胞肺癌细胞, ATCC HTB-177; A2780, 人卵巢癌细胞, ECACC#93112519; DU145, 激素非依赖性人前列腺癌细胞, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, 多重耐药性的人宫颈癌细胞, EPO-GmbH Berlin; Caco-2, 人结肠直肠癌细胞, ATCC HTB-37; B16F10, 小鼠黑色素瘤细胞, ATCC CRL-6475) 以5,000个细胞/孔 (DU145, HeLa-MaTu-ADR)、3,000个细胞/孔 (NCI-H460, HeLa)、2,500个细胞/孔 (A2780)、1,500个细胞/孔 (Caco-2)、或1,000个细胞/孔 (B16F10) 的密度铺板于96孔多滴定板中的200μL补充有10%胎牛血清的各自生长培养基中。24小时后, 将一个板 (零点板) 的细胞用结晶紫染色 (参见下文), 同时将其他板的培养基用新鲜的培养基 (200μl) 替换, 向其中加入不同浓度 (0μM, 以及0.001-10μM范围内的浓度; 溶剂二甲基亚砜的终浓度为0.5%) 的测试物质。将细胞在测试物质的存在下孵育4天。通过用结晶紫对细胞进行染色测定细胞增殖: 通过在室温下添加20μl/测量点的11%戊二醛溶液将细胞固定15分钟。在将所固定的细胞用水洗涤三个循环后, 将板在室温下干燥。通过添加100μl/测量点的0.1%结晶紫溶液 (pH 3.0) 对细胞进行染色。在将经染色的细胞用水洗涤三个循环后, 将板在室温下干燥。通过添加100μl/测量点的10%乙酸溶液将染料溶解。使用光度法在595nm波长下测定消光值。通过将所测量的值标准化为零点板的消光值 (=0%) 和未处理的 (0μM) 细胞的消光值 (=100%) 来计算以百分比计的细胞数目的变化。通过4参数拟合来测定IC₅₀值 (在

50%最大效应时的抑制浓度)。

[0815] 将非粘附性MOLM-13人急性髓系白血病细胞(DSMZ ACC 554)以5,000个细胞/孔的密度铺板于96孔多滴定板中的100μL补充有10%胎牛血清的生长培养基中。24小时后,使用Cell Titre-Glo发光法细胞活力检测试剂盒(Promega)测定一个板(零点板)中的细胞存活率,同时将50μL含基质的测试化合物加入其他板的孔中(终浓度范围为0.001-10μM,用DMSO来控制;溶剂二甲基亚砜的终浓度为0.5%)。在暴露72小时后使用Cell Titre-Glo发光法细胞活力检测试剂盒(Promega)评估细胞存活率。通过对测量数据进行4参数拟合来测定IC₅₀值(在50%最大效应时的抑制浓度),其被标准化为经赋形剂(DMSO)处理的细胞(=100%)和在化合物暴露之前立即获取的测量读数(=0%)。

[0816] 4. 平衡摇瓶溶解度测定:

[0817] 4a) 水中热力学溶解度

[0818] 通过平衡摇瓶方法测定化合物在水中的热力学溶解度(参见例如:E.H.Kerns, L.Di:Drug-like Properties:Concepts,Structure Design and Methods,276-286, Burlington,MA,Academic Press,2008)。制备药物的饱和溶液并将所述溶液混合24小时以确保达到平衡。将所述溶液离心以除去不溶部分,使用标准校正曲线测定溶液中化合物的浓度。为制备样品,称量2mg固体化合物于4mL的玻璃小瓶中。加入1mL pH 6.5的磷酸盐缓冲液。将该悬浮液在室温下搅拌24小时。然后离心所得溶液。为制备用于标准校正的样品,将2mg固体样品溶解于30mL乙腈中。超声后,用水将所得溶液稀释至50mL。使用UV-检测通过HPLC对样品和标准品进行定量。对于每个样品,制备一式三份的两个注射体积(5μl和50μl)。对于标准品,制备三个注射体积(5μl、10μl和20μl)。

[0819] 色谱条件:

[0820] HPLC柱:Xterra MSC182.5μm 4.6×30mm

[0821] 注射体积:样品:3×5μl和3×50μl

[0822] 标准品:5μl、10μl、20μl

[0823] 流速:1.5mL/min

[0824] 流动相:酸性梯度:

[0825] A:水/0.01%TFA

[0826] B:乙腈/0.01%TFA

[0827] 0min→95%A 5%B

[0828] 0-3min→35%A 65%B,线性梯度

[0829] 3-5min→35%A 65%B,等度

[0830] 5-6min→95%A 5%B,等度

[0831] UV检测器:最大吸收附近的波长(200nm至400nm之间)

[0832] 样品和标准品的峰面积以及溶解度值(以mg/l计)的计算使用HPLC软件(Waters Empower 2FR)确定。

[0833] 4b) 在pH4的柠檬酸盐缓冲液中的热力学溶解度

[0834] 通过平衡摇瓶方法测定热力学溶解度[文献:Edward H.Kerns and Li Di (2008) Solubility Methods in:Drug-like Properties:Concepts,Structure Design and Methods,p276-286.Burlington,MA:Academic Press]。

[0835] 制备药物的饱和溶液并将所述溶液混合24小时以确保达到平衡。将所述溶液离心以除去不溶部分,用标准校正曲线测定溶液中化合物的浓度。

[0836] 为制备样品,称量1.5mg固体化合物于4mL的玻璃小瓶中。加入1mL pH 4的柠檬酸盐缓冲液。将该悬浮液放在搅拌器上并在室温下混合24小时。然后将所得溶液离心。为制备用于标准校正的样品,将0.6mg固体样品溶解于19mL 1:1的乙腈/水中。超声后,用1:1的乙腈/水将该溶液定容至20mL。

[0837] 用UV-检测通过HPLC对样品和标准品进行定量。对于每个样品,制备一式三份的两个注射体积(5 μ L和50 μ L)。对于标准品,制备三个注射体积(5 μ L、10 μ L和20 μ L)。

[0838] 化学药品:

[0839] pH 4的柠檬酸盐缓冲液(MERCK Art.109435;由11,768g柠檬酸、4,480g氢氧化钠、1,604g氯化氢组成的1L缓冲液)

[0840] 色谱条件如下:

[0841] HPLC柱:Xterra MSC182.5 μ m 4.6 $\times$ 30mm

[0842] 注射体积:样品:3 $\times$ 5 μ L和3 $\times$ 50 μ L

[0843] 标准品:5 μ L、10 μ L、20 μ L

[0844] 流速:1.5mL/min

[0845] 流动相:酸性梯度:

[0846] A:水/0.01%TFA

[0847] B:乙腈/0.01%TFA

[0848] 0min:95%A 5%B

[0849] 0-3min:35%A 65%B,线性梯度

[0850] 3-5min:35%A 65%B,等度

[0851] 5-6min:95%A 5%B,等度

[0852] UV检测器:最大吸收附近的波长(200nm至400nm之间)

[0853] 样品和标准品的峰面积以及溶解度值(以mg/L计)的计算使用HPLC软件(Waters Empower 2FR)确定。

[0854] 样品和标准品的峰面积以及溶解度值(以mg/L计)的计算使用HPLC软件(Waters Empower 2FR)确定。

[0855] 5.Caco-2渗透实验:

[0856] 将Caco-2细胞(购自DSMZ Braunschweig,德国)以 4.5×10^4 个细胞/孔的密度接种在24孔插入板(0.4 μ m孔径)上,并使其在补充有10%胎牛血清、1%GlutaMAX(100x,GIBCO)、100U/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素(GIBCO)和1%非必需氨基酸(100x)的DMEM培养基中生长15天。将细胞保持在37 $^{\circ}$ C,潮湿的5%CO₂气氛中。每2-3天换一次培养基。在进行渗透实验之前,将培养基用不含FCS的hepes-碳酸盐转运缓冲液(pH 7.2)替换。测量跨膜电阻(TEER)以评估单层的完整性。将测试化合物预先溶解于DMSO,并将其以在转运缓冲液中的2 μ M的终浓度加入到顶端隔室或基底外侧隔室。在37 $^{\circ}$ C下孵育2个小时之前和之后,从两个隔室中取样。在用甲醇沉淀后,通过LC/MS/MS分析法进行化合物含量的分析。计算顶端到基底外侧(A $\rightarrow$ B)方向和基底外侧到顶端(B $\rightarrow$ A)方向的渗透率(P_{app})。使用以下方程式计算表观渗透率:

[0857] $P_{app} = (V_r/P_o) (1/S) (P_2/t)$

[0858] 其中 V_r 是接收室中的培养基的体积, P_o 是在 $t=0$ 时,所测量的供给室中的测试药物的峰面积或峰高, S 是单层的表面积, P_2 是在孵育2小时后,所测量的接收室中的测试药物的峰面积,并且 t 是孵育时间。通过将 $P_{app} B-A$ 除以 $P_{app} A-B$ 计算基底外侧(B)到顶端(A)的外排率。另外,计算了化合物回收率。将以下参照化合物用于渗透性级别的分类:安替比林(Antipyrine)、吡嗪嗪(Pyrazosin)、维拉帕米(Verapamil)、氟伐他氟伐他汀(Fluvastatin)、西咪替丁(Cimetidine)、雷尼替丁(Ranitidine)、阿替洛尔(Atenolol)、柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine)。

[0859] 6. 碳酸酐酶实验

[0860] 该实验的原理是基于通过碳酸酐酶水解4-硝基苯基乙酸酯(Pocker&Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668),然后用96-通道分光光度计在400nm下对染色产物4-硝基苯酚盐进行光度测定。

[0861] 将2 μ L溶于DMSO(100倍终浓度)的浓度范围为0.03-10 μ mol/L(最终)的测试化合物,用移液管(一式四份)移入到96-孔微量滴定板的孔中。将含有溶剂而不含测试化合物的孔作为参照值(1. 不含碳酸酐酶的孔用于校正底物的非酶促水解,2. 含碳酸酐酶的孔用于测定非抑制的酶的活性)。

[0862] 将188 μ L测定缓冲液(10mmol/L Tris/HCl, pH 7.4, 80mmol/L NaCl)——其含或不含有用于测定碳酸酐酶-1抑制的3单位/孔的碳酸酐酶-1[=人碳酸酐酶-1(Sigma, #C4396)]、或用于测定碳酸酐酶-2抑制的3单位/孔的碳酸酐酶-2[=人碳酸酐酶-2(Sigma, #C6165)]——用移液管移入到所述微量滴定板的孔中。通过加入10 μ L的底物溶液(1mmol/L 4-硝基苯基乙酸酯(Fluka#4602),溶于无水乙腈(最终的底物浓度:50 μ mol/L))起始酶促反应。将板在室温下孵育15分钟。使用光度法在400nm的波长下测量吸收值。将所测的值标准化为不含酶(=100%抑制)的孔中的反应物的吸收值以及含非抑制的酶(=0%抑制)的孔中的反应物的吸收值之后,计算酶抑制。使用公司自己的软件通过4参数拟合测定了 IC_{50} 值。

[0863] 制备实施例

[0864] 化合物的合成

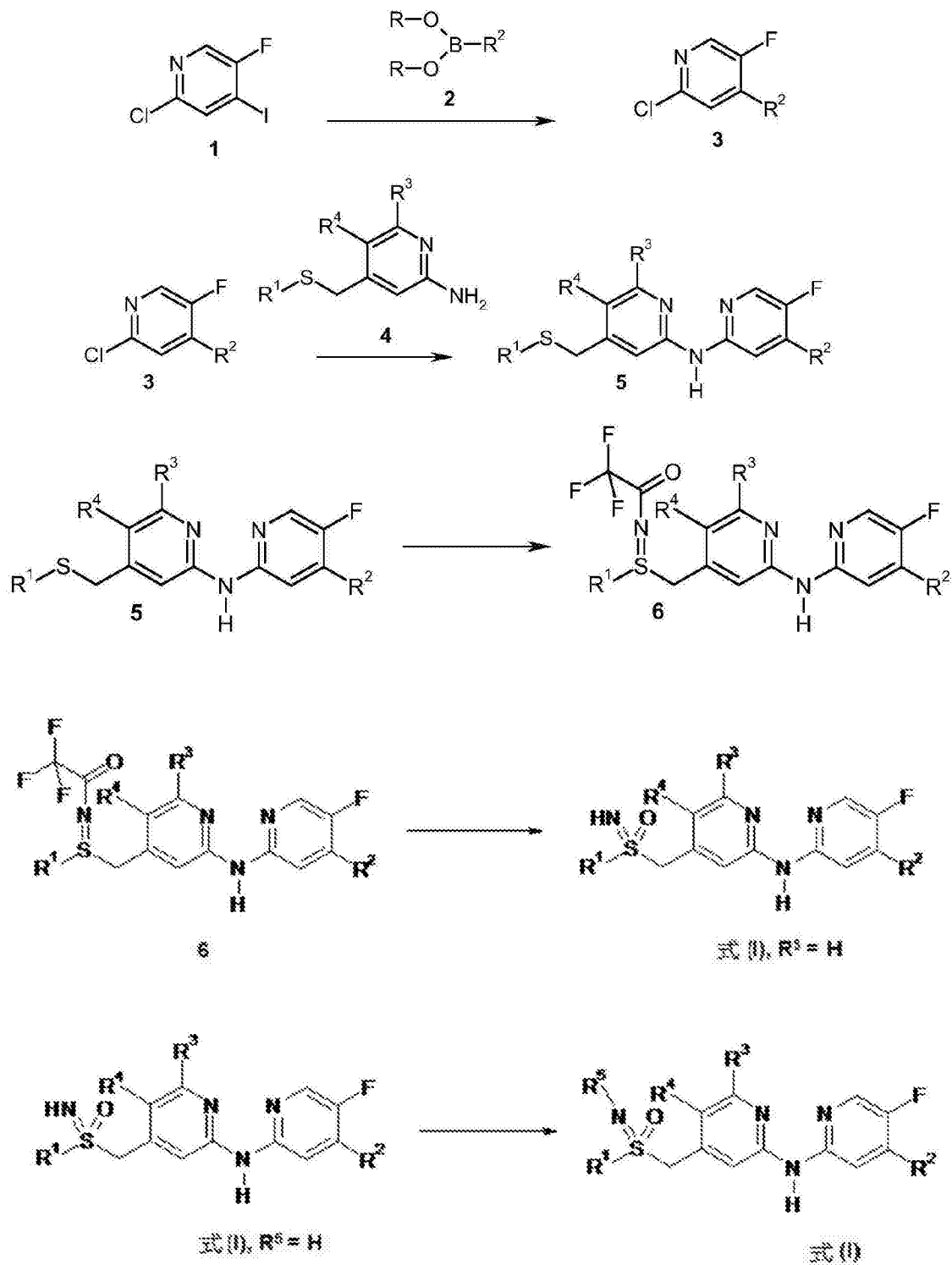
[0865] 优选根据方案1-6所示的一般合成顺序进行本发明式(I)的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物的合成。

[0866] 除了以下描述的所述路线外,也可根据有机合成领域技术人员的公知常识使用其他路线来合成所述靶化合物。因此,以下方案中所示例的转换顺序并不意在进行限制,并且可结合各种方案中的合适的合成步骤以形成另外的合成顺序。另外,可在所示例的转换之前和/或之后实现任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和/或 R^5 的互换。这些修饰可以是例如保护基团的引入、保护基团的裂解、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、金属催化的偶联反应、置换或本领域技术人员已知的其他反应。这些转换包括引入允许取代基的进一步互换的官能度的那些。适当的保护基团及其引入和裂解是本领域技术人员公知的(参见例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999)。随后的段落中描述了具体的实施例。另外,如本领域技术人员所公知的,可能的是,可进行两个或多个连续的步骤而在所述步骤之间不进行分离净化(后处理),例如,

“一锅法”反应。

[0867] 磺亚胺部分的几何结构使通式(I)的化合物具有手性。将外消旋磺亚胺分离成其对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法实现,优选通过在手性固定相上的制备型HPLC。

[0868]



方案 1

[0869] 方案1示出了通式(I)的化合物的优选的合成方法。在第一步中,将2-氯-5-氟-4-

碘吡啶 (1; CAS#884494-49-9) 与式 (2) 的硼酸衍生物 $R^2-B(OR)_2$ (其中 R^2 如通式 (I) 的化合物所定义) 反应, 得到式 (3) 的化合物。所述硼酸衍生物 (2) 可以是硼酸 ($R=-H$) 或硼酸的酯, 例如硼酸的异丙酯 ($R=-CH(CH_3)_2$), 优选为衍生自频哪醇的酯, 其中所述硼酸中间体形成 2-芳基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷 ($R-R=-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$)。

[0870] 所述偶联反应通过钯催化剂催化, 例如通过 Pd (0) 催化剂如四 (三苯基膦) 钯 (0) [$Pd(PPh_3)_4$]、三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) [$Pd_2(dba)_3$] 催化, 或通过 Pd (II) 催化剂如二氯二 (三苯基膦) 钯 (II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$]、乙酸钯 (II) 和三苯基膦钯 (II) 催化, 或通过 [1,1'-二 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯催化。

[0871] 该反应优选在如 1,2-二甲氧基乙烷、二氧六环、DMF、DME、THF 或异丙醇的溶剂和水的混合物中, 在如碳酸钾、碳酸氢钠或磷酸钾的碱的存在下进行。

[0872] (综述: D.G.Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 及其引用的参考文献)。

[0873] 所述反应在从室温 (即, 约 20°C) 到各个溶剂的沸点的温度范围内进行。此外, 所述反应可使用压力管和微波炉在沸点以上的温度下进行。所述反应优选在反应 1-36 小时后完成。

[0874] 在第二步中, 式 (3) 的化合物与合适的式 (4) 的吡啶-2-胺 (其中 R^1 、 R^3 和 R^4 如通式 (I) 的化合物所定义) 反应, 得到式 (5) 的化合物。所述偶联反应可通过钯催化的 C-N 交叉偶联反应进行 (关于 C-N 交叉偶联反应的综述参见例如: a) L.Jiang, S.L.Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 第二版.: A.de Meijere, F.Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004)。

[0875] 优选本文所述的二氧六环使用溶于二氧六环的三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基) 双 (二苯基膦) 和碳酸铯。所述反应优选在微波炉或油浴中于 100°C, 在氩气气氛下进行 3-48 小时。

[0876] 在第三步中, 式 (5) 的化合物的亚胺化得到了相应的式 (6) 的硫亚胺 (参见例如: a) C.Bolm et al, *Organic Letters*, 2004, 6, 1305; b) J.Krüger et al, WO 2012/038411)。优选在溶于作为溶剂的环醚 (如四氢呋喃和二氧六环或其混合物) 的叔丁醇的碱金属盐 (如叔丁醇钠) 的存在下, 使式 (5) 的化合物与三氟乙酰胺及合适的氧化剂 (如 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲) 反应来进行所述亚胺化。

[0877] 将式 (6) 的硫亚胺氧化后, 接着将三氟乙酰基基团去保护, 得到式 (I) 的 N-未保护的磺亚胺 ($R^5=H$) (参见例如: a) A.Plant et al, WO2006/037945; b) J.Krüger et al, WO 2012/038411)。优选通过使式 (6) 的化合物与高锰酸的碱金属盐 (如高锰酸钾) 在作为溶剂的式 $C_1-C_2-C(O)-C_1-C_2$ -烷基的脂肪酮 (如丙酮) 中反应来进行所述氧化。如果存在于式 (6) 的化合物中的三氟乙酰基基团还未在上述氧化过程中被切除, 则可通过在合适的醇 (如脂肪醇 C_1-C_6 -烷基-OH, 优选甲醇) 中用合适的碱 (如碱金属或碱土金属的碳酸盐, 优选碳酸钾) 处理所得的中间体来将所述三氟乙酰基基团去除。还优选通过使式 (6) 的化合物和基于过氧单磺酸盐的氧化剂 (如 **Oxone®** (CAS No. 37222-66-5)) 在合适的溶剂混合物 (如甲醇/水以及 (根据情况需要) 额外的 DMF) 中反应, 同时用氢氧化钾水溶液控制反应混合物的 pH 来进行所述氧化, 以得到式 (I) ($R^5=H$) 的 N-未保护的磺亚胺。

[0878] 式 (4) 的吡啶-2-胺在某些情况下是市售可得的, 或可以通过本领域技术人员已知

的方法制备,例如,由相应的4-羟基甲基吡啶-2-胺通过将包含于其中的羟基基团转化为合适的离去基团(如氯或溴),然后用通式 R^1-SH (其中 R^1 如通式(I)的化合物所定义)中的巯基进行亲核置换来制备。如果需要的话,可通过合适的保护基团将存在于所述4-羟基甲基吡啶-2-胺中的氨基基团进行保护。存在于类似物中的氨基基团的保护基团以及它们的引入和去除的方法是本领域技术人员已知的,参见例如T.W.Greene and P.G.M.Wuts in: *Protective Groups in Organic Synthesis*,第三版,Wiley (1999)。式 R^1-SH 的硫醇是本领域技术人员已知的,并且可以多种形式进行商购。

[0879] 可将式(I) ($R^5=H$)的N-未保护的磺亚胺基进行反应以得到式(I)的N-官能化的衍生物。有多种通过磺亚胺基团的氮的官能化来制备N-官能化的磺亚胺的方法:

[0880] -烷基化:参见例如:a) U.Lücking et al, US 2007/0232632; b) C.R.Johnson, J.Org.Chem.1993,58,1922; c) C.Bolm et al, Synthesis 2009,10,1601。

[0881] -酰化:参见例如:a) C.Bolm et al, Chem.Europ.J.2004,10,2942; b) C.Bolm et al, Synthesis 2002,7,879; c) C.Bolm et al, Chem.Europ.J.2001,7,1118。

[0882] -芳基化:参见例如:a) C.Bolm et al, Tet.Lett.1998,39,5731; b) C.Bolm et al., J.Org.Chem.2000,65,169; c) C.Bolm et al, Synthesis 2000,7,911; d) C.Bolm et al, J.Org.Chem.2005,70,2346; e) U.Lücking et al, W02007/71455。

[0883] -与异氰酸酯的反应:参见例如:a) V.J.Bauer et al, J.Org.Chem.1966,31,3440; b) C.R.Johnson et al, J.Am.Chem.Soc.1970,92,6594; c) S.Allenmark et al, Acta Chem.Scand.Ser.B1983,325; d) U.Lücking et al, US2007/0191393。

[0884] -与磺酰氯的反应:参见例如:a) D.J.Cram et al, J.Am.Chem.Soc.1970,92,7369; b) C.R.Johnson et al, J.Org.Chem.1978,43,4136; c) A.C.Barnes, J.Med.Chem.1979,22,418; d) D.Craig et al, Tet.1995,51,6071; e) U.Lücking et al, US2007/191393。

[0885] -与氯甲酸酯的反应:参见例如:a) P.B.Kirby et al, DE2129678; b) D.J.Cram et al, J.Am.Chem.Soc.1974,96,2183; c) P.Stoss et al, Chem.Ber.1978,111,1453; d) U.Lücking et al, W02005/37800。

[0886] -与溴氰(bromocyan)的反应:参见例如:a) D.T.Sauer et al, Inorganic Chemistry 1972,11,238; b) C.Bolm et al, Org.Lett.2007,9,2951; c) U.Lücking et al, W02011/29537。

[0887] 本发明式(I)的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物的替代合成方法描述于方案2中。

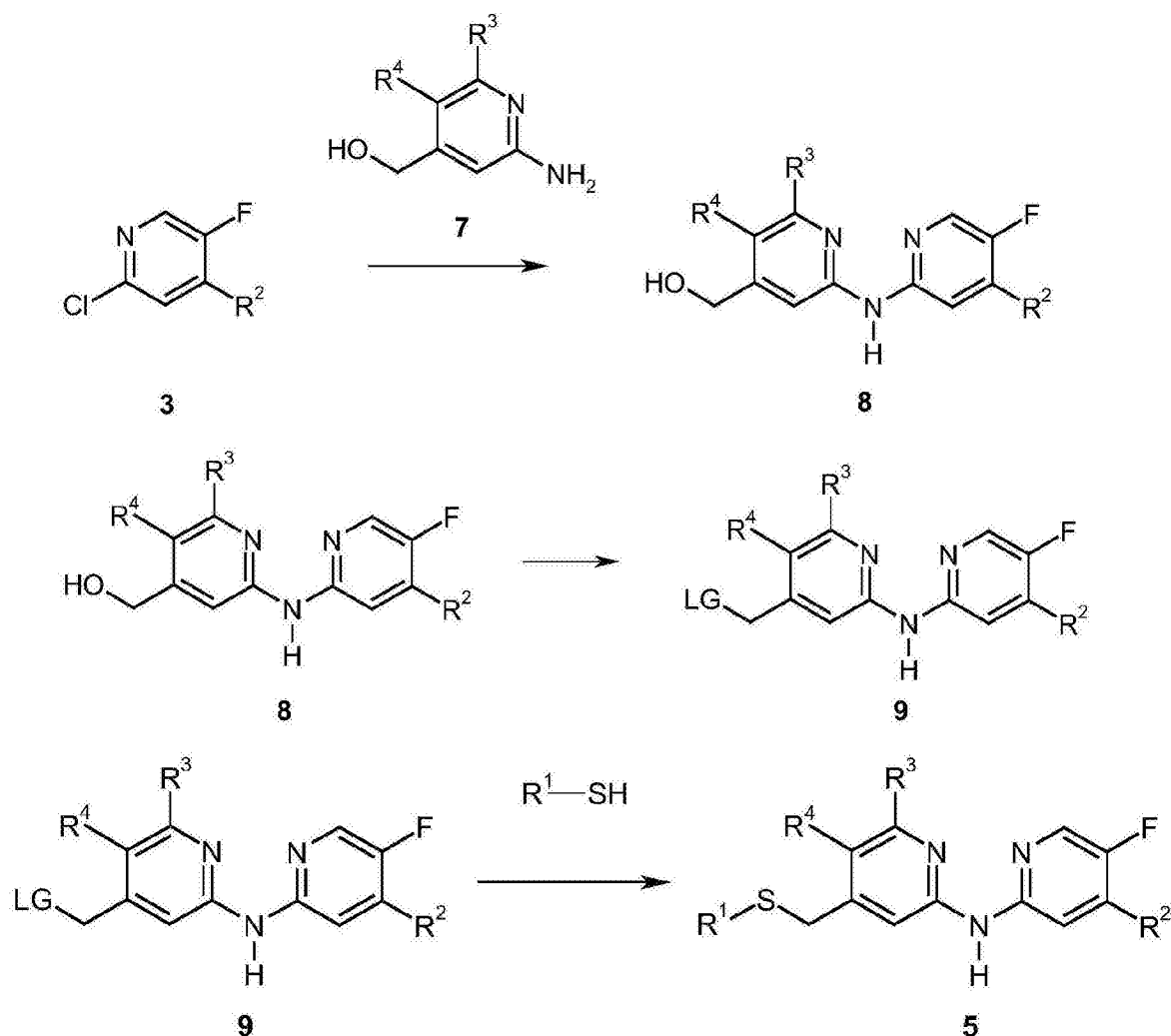
[0888] 在第一步中,将式(3)的化合物(其中 R^2 如通式(I)的化合物所定义)与合适的式(7)的吡啶-2-胺(其中 R^3 和 R^4 如通式(I)的化合物所定义)反应,得到式(8)的化合物。该偶联反应可通过钯催化的C-N交叉偶联反应进行(关于C-N交叉偶联反应的综述参见例如:a) L.Jiang, S.L.Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 第二版:A.de Meijere, F.Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004)。

[0889] 优选本文所述的使用溶于二氧六环的三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)和碳酸铯。所述反应优选在微波炉或油浴中于100℃,在氩气氛下进行3-48小时。

[0890] 式(7)的吡啶-2-胺在某些情况下是市售可得的,或可通过本领域技术人员已知的

方法制备,例如通过还原其相应的羧酸或酯。

[0891]



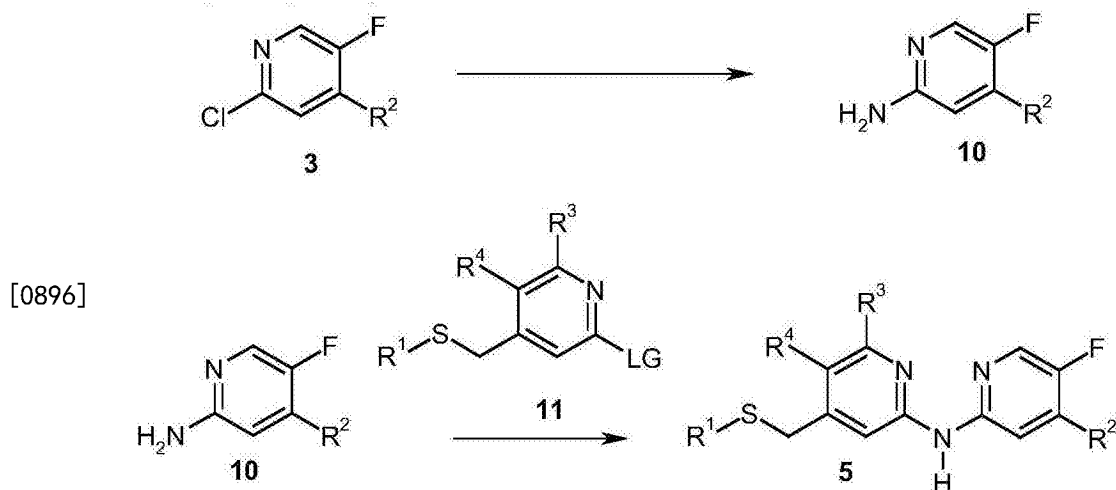
方案 2

[0892] 在第二步中,将式(8)的化合物(其中R²、R³和R⁴如通式(I)的化合物所定义)转化为式(9)的化合物(其中R²、R³和R⁴如通式(I)的化合物所定义,并且其中LG代表离去基团,优选氯或溴)。优选本文所述的,将溶于NMP或DMF和DCM的氯化亚砷用于形成苄基氯衍生物(LG=Cl)。可使用溶于DCM的四溴甲烷和三苯基膦形成苄基溴衍生物(LG=Br)(参见例如:Polla et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 1151)。

[0893] 在第三步中,在碱性条件下,通过与式R¹SH的合适的硫醇(其中R¹如式(I)的化合物所定义)反应,式(9)的化合物被转化为式(5)的硫醚(其中R¹、R²、R³和R⁴如通式(I)的化合物所定义),得到了相应的式(5)的硫醚(参见例如:Sammond et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519)。式R¹-SH的硫醇是本领域技术人员已知的,并且可以多种形式进行商购。

[0894] 在最后一步中,如方案1中所述,将式(5)的硫醚转化为相应的式(I)磺胺。

[0895] 本发明式(I)的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物的另一替代合成方法描述于方案3中。



方案 3

[0897] 在第一步中,将式(3)的化合物(其中R²如通式(I)的化合物所定义)转化为式(10)的5-氟-吡啶-2-胺。该反应可以通过钯催化的C-N交叉偶联反应进行(关于C-N交叉偶联反应的综述参见例如:a) L.Jiang, S.L.Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 第二版:A.de Meijere, F.Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004)。

[0898] 优选本文所述的使用溶于THF的双(三甲基硅基)氨基锂、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基。所述反应优选在油浴中于60℃在氩气气氛下进行3-24小时。

[0899] 在第二步中,将式(10)的化合物与式(11)的合适的吡啶衍生物(其中R¹、R³和R⁴如通式(I)的化合物所定义,并且其中LG代表离去基团,优选氯)反应,得到式(5)的化合物。该偶联反应可以通过钯催化的C-N交叉偶联反应进行(关于C-N交叉偶联反应的综述参见例如:a) L.Jiang, S.L.Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 第二版:A.de Meijere, F.Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004)。

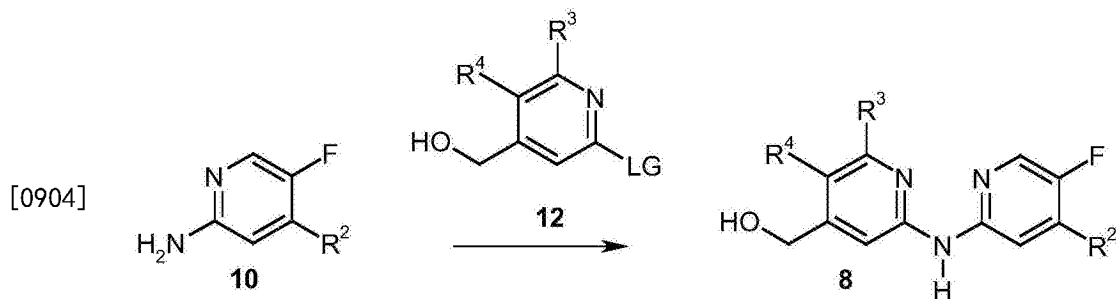
[0900] 优选本文所述的使用溶于二氧六环的三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)和碳酸铯。所述反应优选在微波炉或油浴中于100℃,在氩气气氛下进行3-48小时。还优选本文所述的使用溶于甲苯和NMP的氯(2-二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基和磷酸钾。所述反应优选在微波炉或油浴中于100-130℃,在氩气气氛下进行2-24小时。

[0901] 在最后一步中,如方案1中所述,将式(5)的硫醚转化为相应的式(I)的磺亚胺。

[0902] 式(11)的吡啶衍生物可根据本领域技术人员已知的方法制备,例如以与上述用于式(4)的吡啶胺和方案2中用于将式(9)的中间体转化为式(5)的硫醚的类似的方式,使用式R¹-SH的硫醇(其中R¹如通式(I)的化合物所定义)将卤代甲基基团转化为存在于式(11)的化合物中的硫醚。所述卤代甲基吡啶前体是本领域技术人员已知的,并且在某些情况下是市售可得的。

[0903] 本发明式(I)的化合物的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物的另一替代合成

方法描述于方案4中。



方案 4

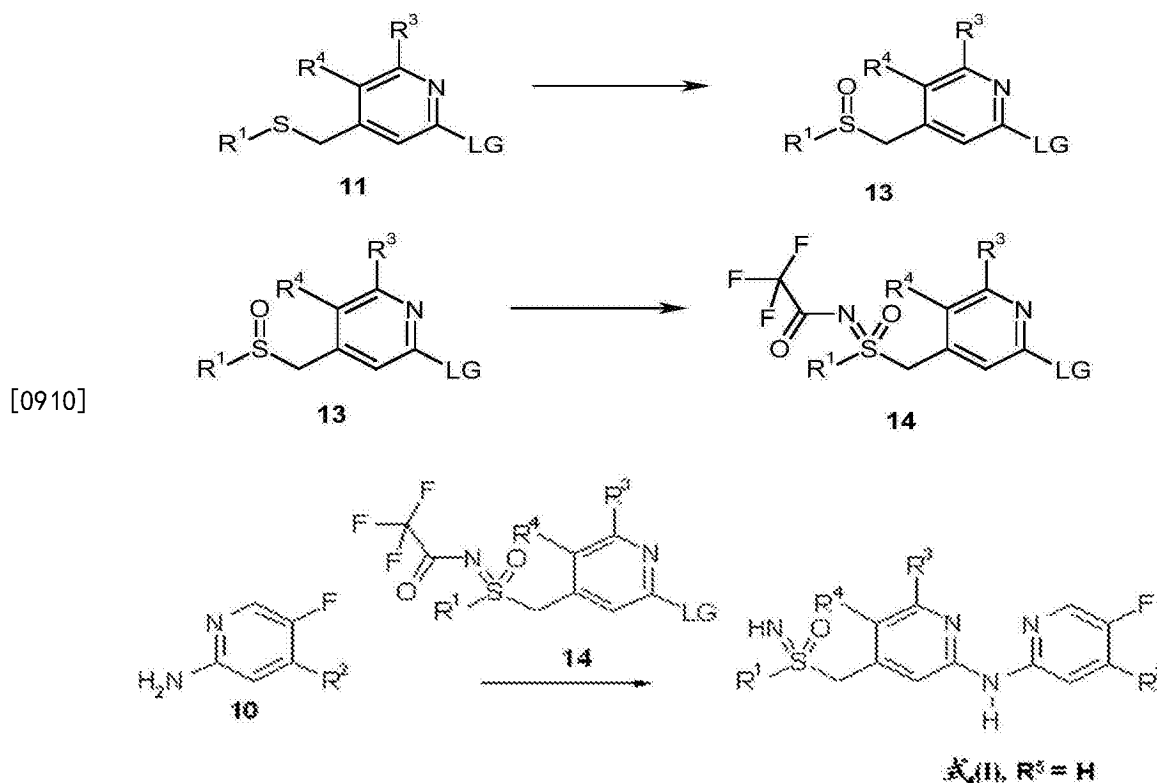
[0905] 在第一步中,将式(10)的化合物(其中 R^2 如通式(I)的化合物所定义)与式(12)的合适的吡啶衍生物(其中 R^3 和 R^4 如通式(I)的化合物所定义,且其中LG代表离去基团,优选氯)反应,得到式(8)的化合物。该偶联反应可以通过钯催化的C-N交叉偶联反应进行(关于C-N交叉偶联反应的综述参见例如:a)L.Jiang,S.L.Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions',第二版:A.de Meijere,F.Diederich,Eds.:Wiley-VCH: Weinheim,Germany,2004)。

[0906] 优选本文所述的使用溶于甲苯和NMP的氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基和磷酸钾。所述反应优选在微波炉或油浴中于100-130℃,在氩气氛下进行2-24小时。

[0907] 在随后的步骤中,首先如方案2中所述将式(8)的苯甲醇转化为相应的式(5)的硫醚,然后如方案1所述转化为相应的式(I)的磺亚胺。

[0908] 式(12)的吡啶衍生物是本领域技术人员已知的,并且可以多种形式进行商购。

[0909] 本发明式(I)的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物的另一替代合成方法描述于方案5中。



[0911]

方案 5

[0912] 在第一步中,将式(11)的硫醚(其中 R^1 、 R^3 和 R^4 如通式(I)的化合物所定义,且其中LG代表离去基团,优选氯)氧化成相应的式(13)的亚砷。有许多将硫醚氧化成相应的亚砷的方法(参见例如:(a) M.H.Ali et al, Synthesis 1997, 764; (b) M.C.Carreno, Chem.Rev.1995, 95, 1717; (c) I.Patel et al, Org.Proc.Res.Dev.2002, 6, 225; (d) N.Khiar et al, Chem.Rev.2003, 103, 3651)。优选本文所述的使用过碘酸和氯化铁(III)。

[0913] 在第二步中,铈-催化的式(13)的亚砷的亚胺化得到相应的式(14)的磺亚胺(参见例如: Bolm et al, Org.Lett.2004, 6, 1305)。

[0914] 在第三步中,将式(10)的化合物(其中 R^2 如通式(I)的化合物所定义)与式(14)的磺亚胺反应,得到式(I)的未保护的磺亚胺($R^3 = H$)。该偶联反应可通过钯催化的C-N交叉偶联反应进行(关于C-N交叉偶联反应的综述参见例如:a) L.Jiang, S.L.Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 第二版.: A.de Meijere, F.Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004)。

[0915] 优选本文所述的使用溶于甲苯和NMP的氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基和磷酸钾。所述反应优选在微波炉或油浴中于100-130℃,在氩气氛下进行1-24小时。

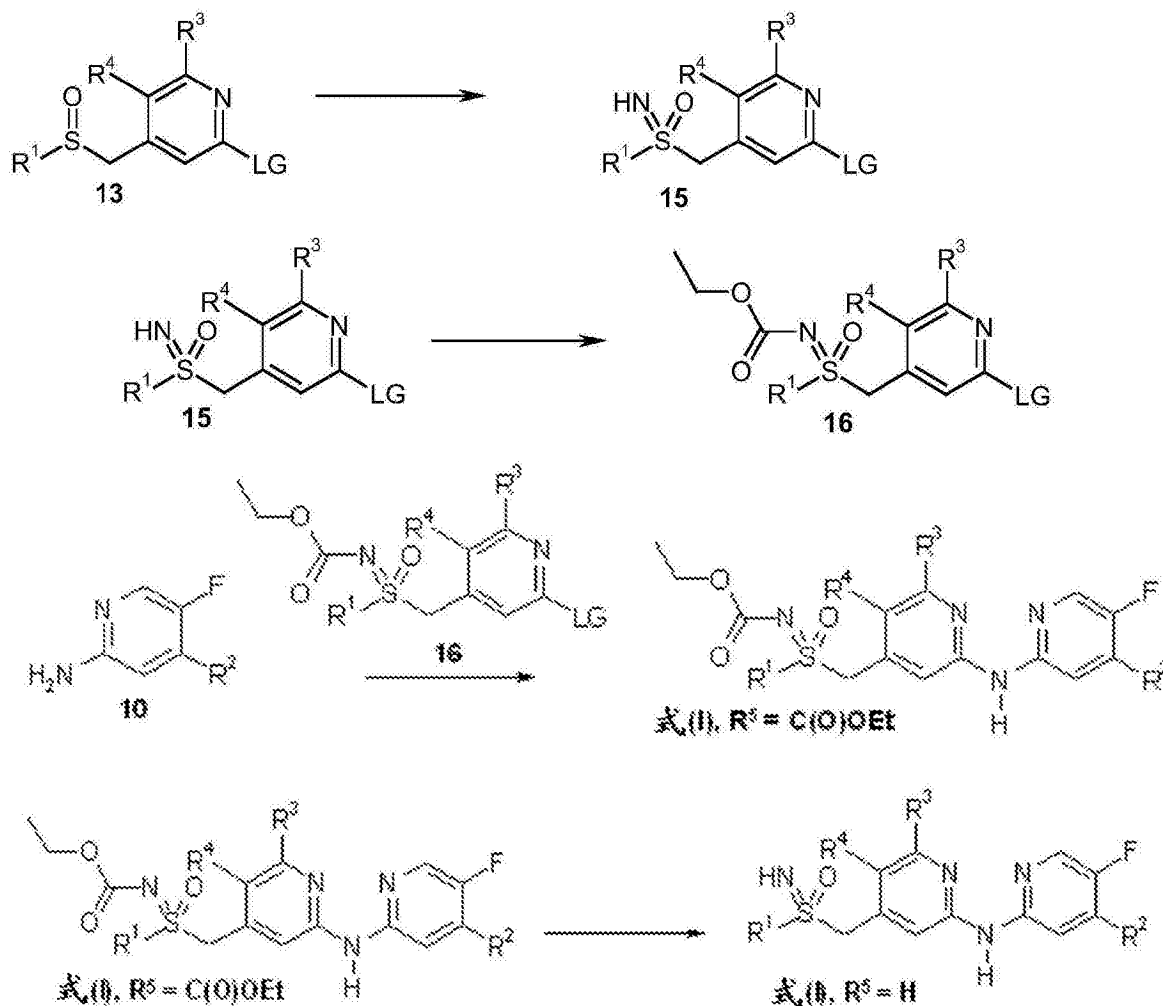
[0916] 本发明的式(I)的5-氟-N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺衍生物的另一替代合成方法描述于方案6中。

[0917] 在第一步中,通过铈催化的亚胺化,然后在碱性条件下去保护,将式(13)的亚砷(其中 R^1 、 R^3 和 R^4 如通式(I)的化合物所定义,且其中LG代表离去基团,优选氯)转化为式(15)的未保护的磺亚胺(参见例如: Bolm et al, Org.Lett.2004, 6, 1305)。

[0918] 在第二步中,将式(15)的未保护的磺亚胺(其中 R^1 、 R^3 和 R^4 如通式(I)化合物所定义)通过与溶于吡啶的氯甲酸乙酯反应转化为式(16)的经保护的磺亚胺(参见例如:a) P.B.Kirby et al,DE2129678;b) D.J.Cram et al,J.Am.Chem.Soc.1974,96,2183;c) P.Stoss et al,Chem.

[0919] Ber.1978,111,1453;d) U.Lücking et al,W02005/37800)。

[0920]



方案 6

[0921] 在第三步中,将式(10)的化合物(其中 R^2 如通式(I)的化合物所定义)与式(16)的磺亚胺反应,得到式(I)的经保护的磺亚胺($R^5 = C(O)OEt$)。该偶联反应可通过钯催化的C-N交叉偶联反应进行(关于C-N交叉偶联反应的综述参见例如:a) L.Jiang, S.L.Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions' 第二版:A.de Meijere, F.Diederich, Eds.:Wiley-VCH:Weinheim, Germany, 2004)。

[0922] 优选本文所述的使用溶于甲苯和NMP的氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基和磷酸钾。所述反应优选在微波炉或油浴中于100-130℃,在氩气气氛下进行1-24小时。

[0923] 在最后一步中,将式(I)的经保护的磺亚胺($R^5 = C(O)OEt$)通过与溶于相应的脂肪

醇的式C₁-C₄-烷基-OH的脂肪醇的碱金属盐反应转化为式(I)的未保护的磺亚胺(R⁵=H)。优选本文所述的在60℃下使用溶于乙醇的乙醇钠。

[0924] 化合物的制备:

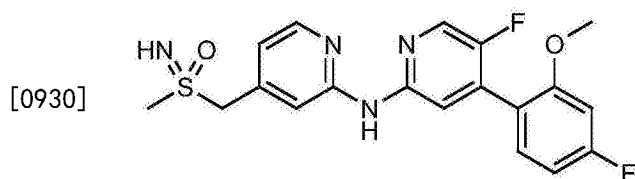
[0925] 在化学品的描述中以及在以下实施例中使用的缩写为:

[0926] br(宽峰);CDCl₃(氘化氯仿);cHex(环己烷);d(双峰);dd(双二重峰);dtr(双三重峰);DCM(二氯甲烷);DIPEA(二异丙基乙胺);DME(1,2-二甲氧基乙烷);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);DMSO(二甲基亚砜);eq(当量);ES(质谱);EtOAc(乙酸乙酯);EtOH(乙醇);iPrOH(异丙醇);mCPBA(间氯过氧苯甲酸);MeCN(乙腈);MeOH(甲醇);MS(质谱);NMP(N-甲基吡咯烷-2-酮);NBS(N-溴代琥珀酰亚胺);NMR(核磁共振);**Oxone®**(三合盐2KHSO₅*KHSO₄*K₂SO₄);p(五重峰);Pd(dppf)Cl₂([1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物);q(四重峰);RT(室温);s(单峰);sat.aq.(饱和水溶液);SiO₂(硅胶);TFA(三氟乙酸);TFAA(三氟乙酸酐);THF(四氢呋喃);tr(三重峰);trd(三重双峰)。

[0927] 实施例的IUPAC名称使用来自ACD LABS的程序'ACD/Name batch version12.01'生成。

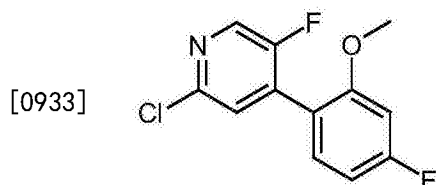
[0928] 实施例1:

[0929] (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



[0931] 中间体1.1的制备:

[0932] 2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶



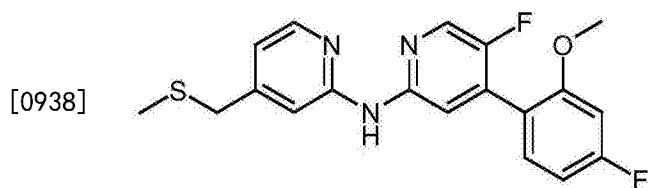
[0934] 将溶于1,2-二甲氧基乙烷(10.0mL)和2M碳酸钾水溶液(5.8mL)的2-氯-5-氟-4-碘吡啶(1000mg;3.88mmol;APAC Pharmaceutical,LLC)、(4-氟-2-甲氧基苯基)硼酸(660mg;3.88mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)和四(三苯基膦)钯(0)(449mg;0.38mmol)的混合物用氩气进行脱气。在氩气气氛下,将混合物在100℃下搅拌4小时。冷却后,将混合物用乙酸乙酯和THF稀释并用饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用柱色谱法纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(50%)),得到所需产物(947mg;3.70mmol)。

[0935] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃,300K) δ=8.27(m,1H),7.33(m,1H),7.24(m,1H),6.75(m,2H),3.83(s,3H)。

[0936] 中间体1.2的制备:

[0937] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲硫基(methylsulfonyl))甲基]吡啶-2-

基}吡啶-2-胺



[0939] 将含有溶于二氧六环 (6.0mL) 的2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶 (400mg; 1.57mmol)、4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-胺 (483mg; 3.13mmol; UkrOrgSynthesis Ltd.)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦) (40mg; 0.07mmol) 和碳酸铯 (765mg; 2.35mmol) 的混合物用氩气进行脱气。在氩气气氛下,加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (21mg; 0.02mmol) 并将混合物在密封的压力管中在100℃下搅拌5小时。冷却后,将该混合物用氯化钠水溶液稀释并用DCM (3x) 萃取。将合并的有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯 (30%)),得到所需产物 (556mg; 1.48mmol)。

[0940] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.15 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[0941] 终产物的制备:

[0942] 在氩气下,将溶于二氧六环 (0.5mL) 的2,2,2-三氟乙酰胺 (195mg; 1.73mmol) 的溶液逐滴加至溶于二氧六环 (0.6mL) 的叔丁醇钠 (111mg; 1.15mmol) 的溶液中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于二氧六环 (0.6mL) /THF (1.0mL) 的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (247mg; 0.86mmol) 的溶液逐滴加至搅拌的混合物中,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后,将溶于二氧六环 (1.0mL) 的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺 (430mg; 1.15mmol) 的溶液逐滴加至搅拌的混合物中,以使混合物的温度维持在10℃以下。将混合物在10℃下搅拌60分钟。在冷却条件下将混合物用甲苯 (2.0mL) 稀释并加入亚硫酸钠水溶液 (145mg; 溶于2.0mL水的1.15mmol) 以使混合物的温度维持在15℃以下。加入氯化钠的水溶液并且用乙酸乙酯 (3x) 萃取该混合物。将合并的有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩以得到粗2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基] (甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺,其没有经过进一步纯化而使用。

[0943] 将丙酮 (6.0mL) 和高锰酸钾 (814mg; 5.15mmol) 加至所得残留物并且将混合物在50℃下搅拌90分钟。加入额外的高锰酸钾 (223mg; 1.42mmol) 并在50℃下继续搅拌4小时。最后,加入额外的高锰酸钾 (305mg; 1.93mmol) 并在50℃下继续搅拌150分钟。冷却后,过滤该混合物,将残留物用丙酮洗涤并将合并的滤液浓缩。

[0944] 将所得残留物溶解于MeOH (60mL) 中,加入碳酸钾 (182mg; 1.32mmol),并将反应混合物在室温下搅拌20分钟。将该混合物用氯化钠水溶液稀释并用DCM (3x) 萃取。将合并的有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用制备型HPLC纯化,得到所需产物 (50mg; 0.12mmol)。

[0945]

系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 254, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100
柱:	XBrigdeC185 μ m100 $\times$ 30 mm
溶剂:	A = H ₂ O + 0.2% NH ₃ (32%)
	B = MeCN
梯度:	0-8 min15-50% B
流速:	50 mL/min
温度:	RT

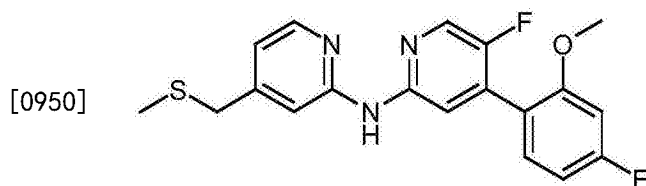
[0946]

溶液:	132 mg/2 mL DMF/MeOH1:1
注射:	2 $\times$ 1 mL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z
保留时间	3.39 - 3.88 min
MS(ES+):	m/z = 404

[0947] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9.80 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.88 (s, 3H)。

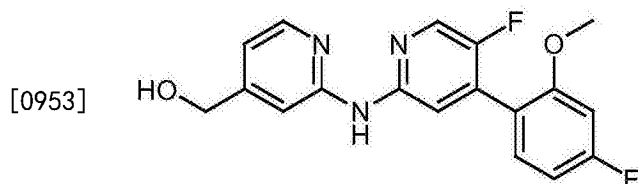
[0948] 制备中间体1.2的替代方法:

[0949] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



[0951] 中间体1.3的制备:

[0952] (2-{{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基}甲醇



[0954] 将含有溶于二氧六环 (8.0mL) 的2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶 (411mg; 1.61mmol)、(2-氨基吡啶-4-基) 甲醇 (200mg; 1.61mmol; ABCR GmbH&CO.KG)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基) 双(二苯基膦) (418mg; 0.72mmol) 和碳酸铯 (784mg; 2.41mmol) 的混合物用氩气基进行脱气。在氩气气氛下, 加入三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (147mg; 0.16mmol) 并

将该混合物在100℃下搅拌29小时。冷却后,加入额外的(2-氨基吡啶-4-基)甲醇(100mg; 0.81mmol)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)(118mg;0.20mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(74mg;0.08mmol),并且将该混合物在100℃下搅拌19小时。冷却后,将该混合物用乙酸乙酯稀释并用氯化钠的水溶液洗涤。将有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱纯化(DCM/EtOH9:1),得到所需产物(389mg;1.13mmol)。

[0955] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 9.66 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.31 (tr, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.76 (s, 3H)。

[0956] 终产物的制备(中间体1.2的替代制备):

[0957] 在0℃下,将亚硫酸氯(0.19ml;2.55mmol)逐滴加至溶于DCM(4.0ml)和NMP(0.4ml)的(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲醇(350mg; 1.01mmol)的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌7小时。将混合物用氯化钠水溶液稀释并用DCM(3x)萃取。将合并的有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩,得到粗N-[4-(氯甲基)吡啶-2-基]-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺,其没有经过进一步纯化而被用于下一步骤中。

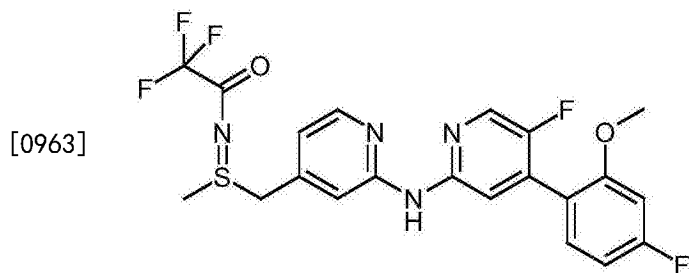
[0958] 将残留物重新溶于EtOH(12.0ml),并将所得溶液冷却至0℃。在0℃下将甲硫醇钠(158mg;2.26mmol)分批加入至搅拌的溶液中。将混合物在室温下搅拌4小时后,将其用DCM稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱纯化(DCM/EtOH 95:5),得到所需产物(301mg;0.81mmol)。

[0959] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.15 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.40 (br, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[0960] 实施例1的替代制备方法:

[0961] 中间体1.4的制备:

[0962] (外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺



[0964] 在氩气氛下,将溶于THF(10.0mL)的2,2,2-三氟乙酰胺(2.53g;22.4mmol)的溶液逐滴加至溶于THF(12.0mL)的叔丁醇钠(1.43g;14.9mmol)的溶液中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于THF(12.0mL)的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(3.20g;11.2mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后,将溶于二氧六环(12.0mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(5.57g;14.9mmol;中间体1.2)的溶液滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。将混合物在10℃下搅拌60分钟。在冷却条件下将该混合物用甲苯(40.0mL)稀释并加入亚硫酸钠的水溶液(1.88g;

14.9mmol于40.0mL水中)以使混合物的温度维持在15℃以下。将该混合物用乙酸乙酯萃取3次(3x)。将合并的有机层用氯化钠水溶液洗涤,用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(DCM至DCM/EtOH 95:5),得到所需产物(4.71g;9.72mmol)。

[0965] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.29 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 4.52 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

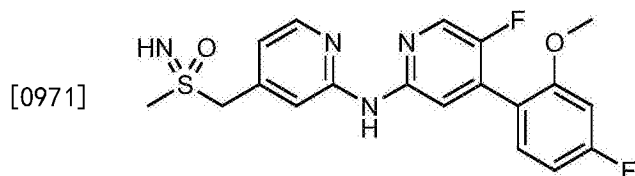
[0966] 终产物的替代制备(实施例1):

[0967] 将氢氧化钾的水溶液(25%)逐滴加至溶于DMF (350mL)、甲醇(100mL)和水(100mL)的2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺(4.64g;9.58mmol)的溶液中,以将pH调节至10.5。加入Oxone[®](5.00g;8.14mmol)并且将混合物在室温下搅拌4.5小时。在此期间,如果需要的话,通过逐滴加入氢氧化钾的水溶液(25%)使pH保持在10-11之间。将混合物过滤,并将滤饼用大量的DCM洗涤。用盐酸的水溶液(15%)将滤液的pH调至6-7。将滤液用氯化钠水溶液洗涤,然后用硫代硫酸钠水溶液(10%)洗涤。在使用旋转蒸发器蒸发溶剂的过程中,固体物质从溶液中沉淀出来。通过抽滤将沉淀的固体物质分离,并用DCM和二异丙酯洗涤并干燥,得到所需产物(2.61g;6.43mmol)。

[0968] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ =9.82 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.87 (s, 3H)。

[0969] 实施例2和3:

[0970] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺的对映异构体



[0972] 通过制备型手性HPLC将(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(3.47g)分离成单个对映异构体。

[0973]

系统:	Sepiatec: Prep SFC100,			
柱:	Chiralpak IC 5 μ m 250 × 30 mm			
溶剂:	CO ₂ /2-异丙醇 70/30 +0.4 % DEA			
流速:	100 mL/min			
压力(出口)	150 bar			
温度:	40℃			
溶液:	3,468 g/55 mL DCM/MeOH 2:1			
注射:	112 × 0.49 mL			
检测:	UV 254 nm			
	保留时间 (min)	纯度 (%)	产量	比旋度:
实施例 2 对映异构体 1	7.0 – 8.1	99.15	1.31 g(3.24 mmol)	$[\alpha]_D^{20}$ =12.0°+/-0.15°(DMSO, 589 nm, 20℃).
实施例 3 对映异构体 2	8.5 –10.5	96.98	1.32 g(3.26 mmol)	$[\alpha]_D^{20}$ =-13.8°+/-0.25°(DMSO, 589 nm, 20℃).

[0974] 实施例2: (+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

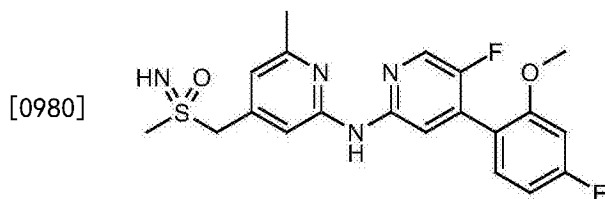
[0975] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, 300K): δ [ppm] = 9.80 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.87 (s, 3H)。

[0976] 实施例3: (-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

[0977] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, 300K): δ [ppm] = 9.80 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.87 (s, 3H)。

[0978] 实施例4:

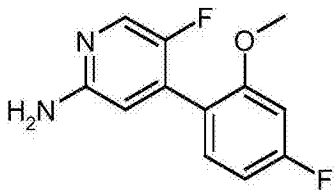
[0979] (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



[0981] 中间体4.1的制备:

[0982] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

[0983]



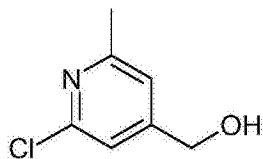
[0984] 在室温下,在氩气气氛下,将溶于THF的双(三甲基硅基)氨基锂(1M;20.5mL;20.53mmol;AldrichChemicalCompany Inc.)的溶液加入至溶于THF(16.3mL)的2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶(2.50g;9.78mmol;中间体1.1)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.18g;0.20mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基(0.19g;0.39mmol;Aldrich ChemicalCompany Inc.)的混合物中。将混合物在60℃下搅拌6小时。将混合物冷却至-40℃并加入水(10ml)。将混合物在搅拌下缓慢加热至室温,加入固体氯化钠并将混合物用乙酸乙酯萃取两次(2x)。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯60%),得到所需产物(2.04g;8.64mmol)。

[0985] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7.95 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.33 (br, 2H), 3.61 (s, 3H)。

[0986] 中间体4.2的制备:

[0987] (2-氯-6-甲基吡啶-4-基) 甲醇

[0988]



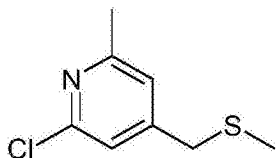
[0989] 在0℃下,将1M溶于THF(221.5mL;221.5mmol)的硼烷四氢呋喃络合物溶液加入至溶于THF(100mL)的2-氯-6-甲基吡啶-4-羧酸(10.00g;55.4mmol;Maybridge)的搅拌溶液中。使混合物在室温下过夜反应。然后,将MeOH(22mL)小心地加入至搅拌的混合物,同时用冰浴冷却。将该混合物用乙酸乙酯稀释并用氢氧化钠水溶液(1N)和饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(DCM/EtOH 95:5),得到纯产物(7.24g;45.9mmol)。

[0990] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.72 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.17 (tr, 1H)。

[0991] 中间体4.3的制备:

[0992] 2-氯-6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶

[0993]



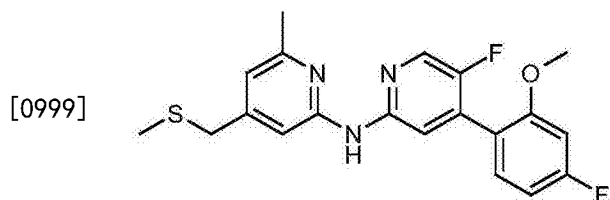
[0994] 在0℃下,将亚硫酸酐(8.3mL;114.2mmol)逐滴加至溶于DMF(200mL)的(2-氯-6-甲基吡啶-4-基) 甲醇(7.20g;45.7mmol)的搅拌溶液中。使混合物在10℃下反应2小时。然后,将混合物浓缩以得到粗产物2-氯-4-(氯甲基)-6-甲基吡啶(17.08g)。

[0995] 将粗2-氯-4-(氯甲基)-6-甲基吡啶(8.04g)溶解于丙酮(250mL),并在搅拌下逐滴加入甲硫醇钠水溶液(21%,18.3mL,54.8mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)。将混合物在室温下搅拌3小时,然后加入额外的甲硫醇钠水溶液(21%,15.3mL,45.7mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)并且将混合物在室温下搅拌过夜。最后,加入额外的甲硫醇钠水溶液(21%,15.3mL,45.7mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)并在室温下将混合物搅拌6小时。将该混合物用乙酸乙酯和氯化钠水溶液稀释。将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(20%)),得到所需产物(7.05g;37.6mmol)。

[0996] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =7.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[0997] 中间体4.4的制备:

[0998] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



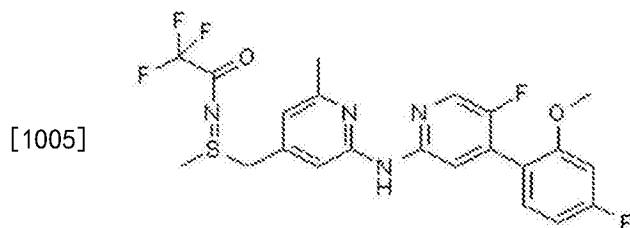
[1000] 将含有溶于二氧六环(8.3mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(852mg; 3.61mmol)、2-氯-6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶(677mg; 3.61mmol)和碳酸铯(1410mg; 4.33mmol)的混合物用氩气脱气。在氩气气氛下,加入(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)(81mg; 0.14mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(69mg; 0.08mmol),并将该混合物在密封的压力管中于100℃下搅拌3小时。在氩气气氛下,加入额外的(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)(81mg; 0.14mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(69mg; 0.08mmol),并将该混合物在密封的压力管中于100℃下再搅拌20小时。

[1001] 冷却后,将混合物用乙酸乙酯稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(50%)),得到所需产物(628mg; 1.62mmol)。

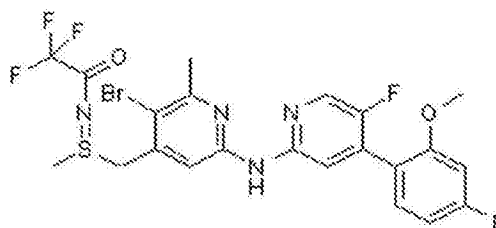
[1002] 中间体4.5和4.6的制备:

[1003] (外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺和

[1004] (外消旋)-N-{[(3-溴-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺



中间体 4.5



中间体 4.6

[1006] 在氩气气氛下,将溶于THF (1.0mL) 的2,2,2-三氟乙酰胺(125mg;1.11mmol) 的溶液逐滴加至溶于THF (1.0mL) 的叔丁醇钠(71mg;0.74mmol) 的溶液中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于THF (1.0mL) 的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(158mg;0.55mmol) 的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后,将溶于THF (1.5mL) 的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(286mg;0.74mmol) 的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。将混合物在10℃下搅拌60分钟。将该混合物在冷却条件下用甲苯(4.0mL) 稀释并加入亚硫酸钠水溶液(93mg;0.74mmol于7.0mL水中),以使混合物的温度维持在15℃以下。将该混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用氯化钠水溶液洗涤,用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(100%)),得到所需产物2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺(134mg;0.27mmol) 和副产物N-{[(3-溴-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺(110mg;0.19mmol)。

[1007] 中间体4.5:

[1008] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.18 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (br, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[1009] 中间体4.6:

[1010] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

[1011] 终产物的制备:

[1012] 将氢氧化钾(25%)的水溶液逐滴加至溶于甲醇(5.0mL) 和水(1.8mL) 的2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺(126mg;0.25mmol) 的搅拌溶液中,以将pH调节至10.5。加入**Oxone®**(132mg;0.22mmol) 并将混合物在室温下搅拌4.5小时。在此期间,如果需要的话,通过逐滴加入氢氧化钾的水溶液(25%) 将pH保持在10-11之间。4.5小时后,加入额外的**Oxone®**(33mg;0.05mmol) 并将混合物在室温下再搅拌2.5小时。如果需要的话,通过逐滴加入氢氧化钾的水溶液(25%) 将PH保持在10-11之间。将混合物过滤,并用大量的DCM洗涤滤饼。将滤液用氯化钠水溶液洗涤,然后用硫代硫酸钠水溶液(10%) 洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱纯化(DCM至DCM/乙醇(10%)),得到所需产物(38mg;0.09mmol)。

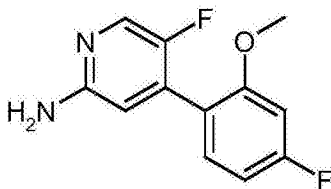
[1013] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 4.34 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (br, 1H), 2.48 (s, 3H)。

[1014] 实施例4的替代制备方法:

[1015] 中间体4.1的制备:

[1016] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

[1017]



[1018] 将溶于无水THF (200mL) 的2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶 (20.00g; 78.23mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (1.433g; 1.563mmol) 和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基 (1.492g; 3.129mmol) 的溶液用氩气脱气三次。在室温下搅拌10分钟后, 加入双(三甲基硅基)氨基锂 (156.5mL; 1.0M; THF) 的溶液, 并将反应混合物用氩气脱气3次以上。将反应混合物在60℃下搅拌2.5小时。

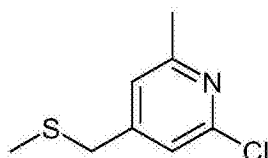
[1019] 将反应混合物冷却至-20℃。加入稀释的盐酸水溶液 (1.0M) 以使pH调至约5。使反应混合物达到室温并在此温度下搅拌10分钟。然后, 用氢氧化钠水溶液 (5.0M) 将pH调节至10-11。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用半饱和的氯化钠溶液洗涤两次。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(梯度: 己烷至乙酸乙酯100%, 在开始4个柱体积期间用5%二氯甲烷, 之后用10%二氯甲烷), 得到所需化合物 (12.04g; 50.97mmol)。

[1020] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K): δ [ppm] = 7.85 (d, 1H), 7.25 (tr, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.84 (s, 2H)。

[1021] 中间体4.3的制备:

[1022] 2-氯-6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶

[1023]



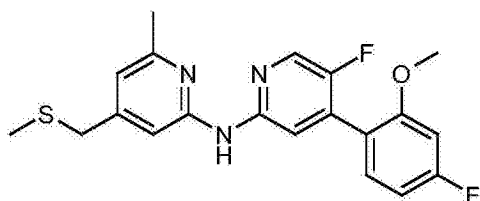
[1024] 在室温下将甲硫醇钠的水溶液 (21%, 13.15mL, 39.38mmol) 逐滴加至溶于丙酮 (100mL) 的盐酸4-(溴甲基)-2-氯-6-甲基吡啶 (4.60g; 17.90mmol; Aldlab Chemicals, LLC; 对于游离碱参见CAS1227588-90-0) 的搅拌溶液中, 同时用水浴冷却。将混合物在室温下搅拌过夜。加入EtOAc, 使层分离。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤、用硫酸镁干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(梯度: 己烷至己烷/EtOAc 8:2), 得到所需产物 (2.60g, 13.85mmol)。

[1025] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K): δ [ppm] = 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

[1026] 中间体4.4的制备:

[1027] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

[1028]



[1029] 将含有溶于二氧六环 (15mL) 的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

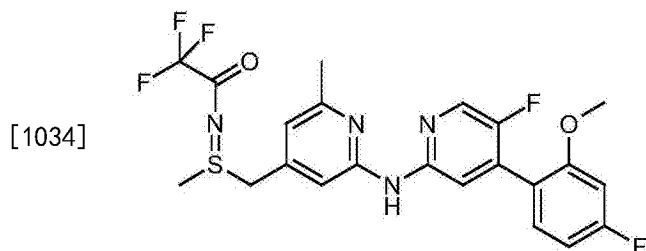
(692.2mg; 2.93mmol)、2-氯-6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶(500mg; 2.66mmol)和碳酸铯(1302mg; 4.00mmol)的批料用氩气脱气。在氩气氛下加入(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)(67.8mg; 0.117mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(36.6mg; 0.04mmol),并将该批料在密闭的压力管中在100℃下搅拌10小时。

[1030] 将五批这样的批料合并,并用EtOAc稀释。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤两次、用硫酸镁干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(梯度:己烷至己烷/EtOAc 1:1),得到所需的产物(3.75g; 9.68mmol)。

[1031] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , 300K): δ [ppm] = 8.16 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.85-6.73 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

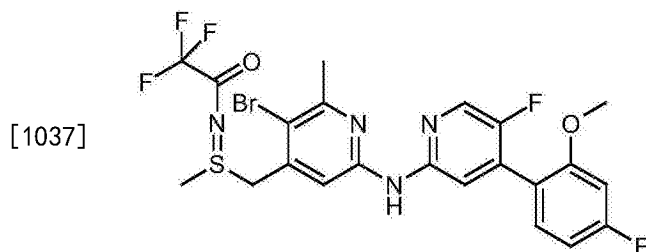
[1032] 中间体4.5的制备:

[1033] (外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺



[1035] 中间体4.6的制备:

[1036] (外消旋)-N-{[(3-溴-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺



[1038] 在氩气氛下,将溶于无水THF (2.0mL)的2,2,2-三氟乙酰胺(450.7mg; 3.99mmol)的溶液逐滴加至溶于无水THF (3.0mL)的叔丁醇钠(255.5mg; 2.60mmol)中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于无水THF (3.0mL)的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(456.1mg; 1.60mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后,将溶于无水THF (3.0mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(1030mg; 2.66mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。将混合物在10℃下搅拌1小时。将该批料在冷却条件下用甲苯(8.0mL)稀释并在冷却条件下加入亚硫酸钠的水溶液(335mg; 2.66mmol于15.0mL水中),以使混合物的温度维持在15℃以下。10分钟后,将该批料用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(梯度:己烷至乙酸乙酯(100%)),得到所需产物2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)-

λ^4 -硫烷基亚基} 乙酰胺 (1202mg; 2.41mmol; 含5,5-二甲基乙内酰脲) 和副产物N-{[(3-溴-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺 (7mg; 0.012mmol)。

[1039] 为了去除5,5-二甲基乙内酰脲,通过硅胶柱色谱(梯度:二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇95:5)将3.76g来自四个批料的产物纯化,得到所需产物(3.39g; 6.80mmol)。

[1040] 中间体4.5:

[1041] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K): δ [ppm] = 9.85 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.96–6.87 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.56–4.48 (m, 1H), 4.42–4.33 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[1042] 中间体4.6: ($^1\text{H-NMR}$ 取自不同批料):

[1043] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K): δ [ppm] = 10.02 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.13–7.06 (m, 1H), 6.96–6.87 (s, 1H), 4.67–4.55 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.51 (br. s., 3H)。

[1044] 中间体4.7和4.8的制备:

[1045] 通过手性HPLC将3.76g外消旋2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基} 乙酰胺分离:

[1046]

系统:	安捷伦: Prep1200, 2×Prep 系, DLA, MWD, Prep FC
柱:	Chiralpak IA 5 μm 250×30 mm Nr.:010
溶剂:	己烷/乙醇/二乙胺 50:50:0.1(v/v/v)
流速:	45 mL/min
温度:	RT
溶液:	3760 mg/30.4 mL DCM/MeOH
注射:	38 × 0.8 mL

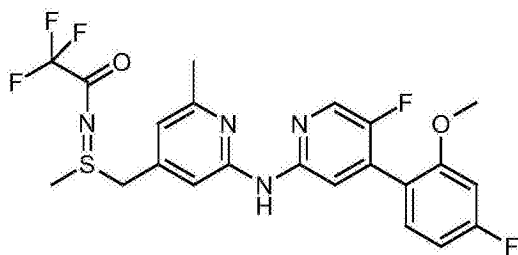
[1047]

检测:	UV 280 nm			
部分	保留时间(min)	纯度(%)	产量	比旋度
中间体 4.7	5.3 – 6.8 min	95.5 %; ee: 100%	1520 mg (3.05 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = +113.4^\circ$ (1.00, DMSO)
中间体 4.8	7.2 – 10.5 min	97.1 %; ee: 98.7%	1480 mg (2.97 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = -112.1^\circ$ (1.00, DMSO)

[1048] 中间体4.7:

[1049] (+)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基} 乙酰胺

[1050]

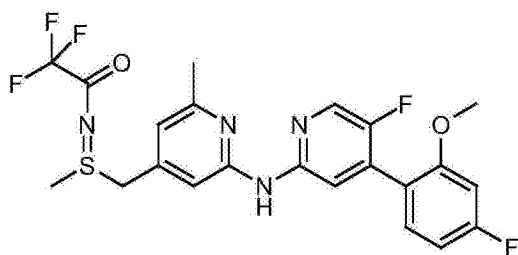


[1051] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) : δ [ppm] = 9.83 (s, 1H) , 8.17 (d, 1H) , 7.63–7.59 (m, 2H) , 7.34 (dd, 1H) , 7.09 (dd, 1H) , 6.94–6.88 (m, 1H) , 6.66 (s, 1H) , 4.52 (d, 1H) , 4.37 (d, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 2.77 (s, 3H) , 2.34 (s, 3H) 。

[1052] 中间体4.8:

[1053] (–)-2,2,2-三氟-N- {[(2- {[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基} -6-甲基吡啶-4-基) 甲基] (甲基) - λ^4 -硫烷基亚基} 乙酰胺

[1054]

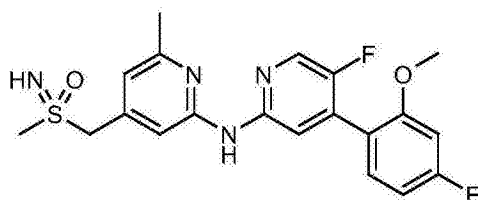


[1055] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) : δ [ppm] = 9.83 (s, 1H) , 8.17 (d, 1H) , 7.63–7.59 (m, 2H) , 7.34 (dd, 1H) , 7.09 (dd, 1H) , 6.94–6.88 (m, 1H) , 6.66 (s, 1H) , 4.52 (d, 1H) , 4.37 (d, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 2.77 (s, 3H) , 2.34 (s, 3H) 。

[1056] 终产物的替代制备(实施例4):

[1057] (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N- {6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基) 甲基]吡啶-2-基} 吡啶-2-胺

[1058]



[1059] 将(外消旋)-2,2,2-三氟-N- {[(2- {[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基} -6-甲基吡啶-4-基) 甲基] (甲基) - λ^4 -硫烷基亚基} 乙酰胺 (150mg; 0.301mmol) 溶解于甲醇 (18.0mL) 和水 (9.0mL) 中。在0–5℃下用氢氧化钾的水溶液 (15%) 将pH调节至9–10。在该温度下分若干份加入 **Oxone®** (157.0mg; 0.256mmol) 并将pH保持在9–10。将混合物在0–5℃下搅拌1小时并将pH保持在9–10。

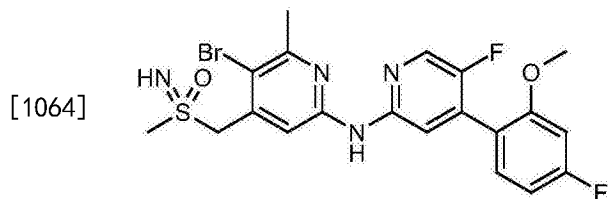
[1060] 用2.0M盐酸将反应混合物调节至pH6–7。加入饱和的氯化钠水溶液,并将反应混合物用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机相用硫代硫酸钠水溶液 (10%) 洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(梯度:二氯甲烷至二氯甲烷/乙醇9:1),得到所需产物 (100mg; 0.239mmol) 。

[1061] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K) : δ [ppm] = 9.76 (s, 1H) , 8.18 (d, 1H) , 7.67 (d, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.38–7.30 (m, 1H) , 7.13–7.06 (m, 1H) , 6.96–6.87 (m, 1H) , 6.77 (s, 1H) , 4.37–

4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[1062] 实施例5:

[1063] (外消旋)-5-溴-N-[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-胺

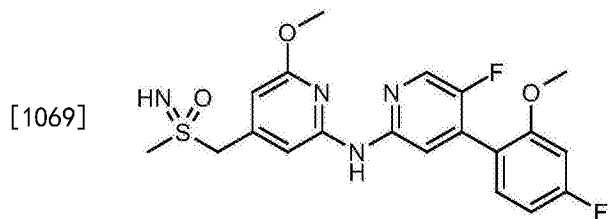


[1065] 将氢氧化钾的水溶液 (25%) 逐滴加至溶于甲醇 (15.0mL) 和水 (5.0mL) 的N- {[(3-溴-6- {[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲基吡啶-4-基)甲基] (甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺 (161mg; 0.28mmol, 中间体4.6) 的搅拌溶液中, 以使pH调节至10.5。加入 **Oxone®** (146mg; 0.24mmol) 并将混合物在室温下搅拌4小时。在此期间, 如果需要的话, 通过逐滴加入氢氧化钾的水溶液 (25%) 将pH保持在10-11之间。4小时后, 加入额外部分的 **Oxone®** (50mg; 0.08mmol), 并将混合物在室温下再搅拌2.5小时。如果需要的话, 通过逐滴加入氢氧化钾的水溶液 (25%) 将pH保持在10-11之间。将混合物过滤并用大量的DCM/MeOH (2:1) 洗涤滤饼。用盐酸水溶液 (15%) 将滤液的pH调至pH 6.5, 用DCM稀释并用氯化钠水溶液洗涤。最后将有机层用硫代硫酸钠水溶液 (10%) 洗涤。将有机相使用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱纯化 (DCM to DCM/乙醇 (5%)), 得到所需产物 (44mg; 0.09mmol)。

[1066] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.14 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (br, 1H), 2.62 (s, 3H)。

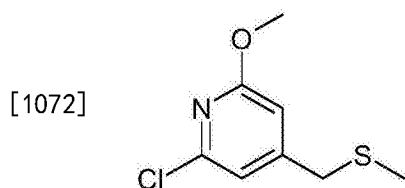
[1067] 实施例6:

[1068] (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲氧基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



[1070] 中间体6.1的制备:

[1071] 2-氯-6-甲氧基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶



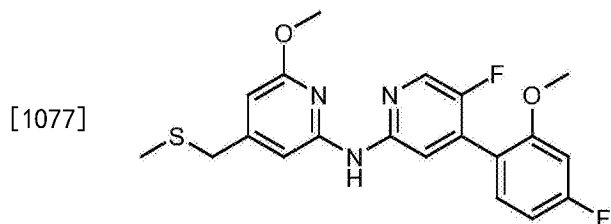
[1073] 在室温下将甲硫醇钠的水溶液 (21%, 1.4mL, 4.2mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) 逐滴加至溶于丙酮 (50mL) 的4-(溴甲基)-2-氯-6-甲氧基吡啶 (1000mg;

4.2mmol, ZereneX Molecular Limited) 的搅拌溶液中, 同时用水浴冷却。将混合物在室温下搅拌3小时。将该批料用乙酸乙酯和氯化钠水溶液稀释。将混合物用乙酸乙酯萃取2次(2x)。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(10%)), 得到所需产物(738mg; 3.6mmol)。

[1074] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =6.92 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[1075] 中间体6.2的制备:

[1076] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲氧基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

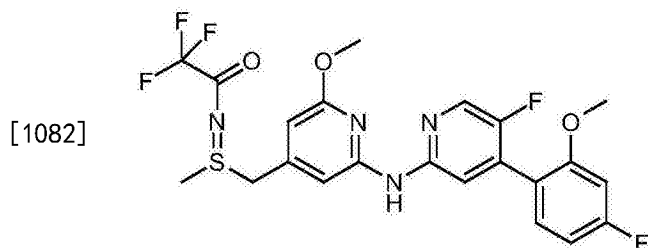


[1078] 将溶于甲苯(84ml)和NMP(10mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(1281mg; 5.4mmol, 中间体4.1)、2-氯-6-甲氧基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶(724mg; 3.6mmol)、氯(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物(294mg; 0.36mmol; ABCR GmbH & CO. KG)和2-(二环己基膦基)-2', 4', 6'-三异丙基二苯基(170mg; 0.36mmol; Aldrich Chemical Company Inc.)和磷酸钾(3773mg; 17.77mmol)的混合物在密闭容器中于130℃在氩气气氛下搅拌4小时。冷却后, 将该批料用DCM稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(35%)), 得到纯产物(1212mg; 3.00mmol)。

[1079] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.15 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.77 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[1080] 中间体6.3的制备:

[1081] (外消旋)-2, 2, 2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺



[1083] 在氩气气氛下, 将溶于THF(2.0mL)的2, 2, 2-三氟乙酰胺(252mg; 2.23mmol)的溶液逐滴加至溶于THF(2.0mL)的叔丁醇钠(143mg; 1.49mmol)的溶液中, 以使混合物的温度维持在10℃以下。接着, 将新鲜制备的溶于THF(2.0mL)的1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲(255mg; 0.89mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物, 以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后, 将溶于THF(3.0mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲氧基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(600mg; 1.49mmol)的溶液逐滴

加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。将混合物在10℃下搅拌3.5小时。将该批料在冷却条件下用甲苯(8.0mL)稀释并加入亚硫酸钠水溶液(187mg;1.49mmol于14.0mL水中),以使混合物的温度维持在15℃以下。将该批料用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用氯化钠的水溶液洗涤,用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(DCM至DCM/乙醇(5%)),得到所需产物(37mg;0.07mmol)。

[1084] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.18 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

[1085] 终产物的制备:

[1086] 将氢氧化钾的水溶液(25%)逐滴加至溶于甲醇(1.0mL)和水(0.6mL)的2,2,2-三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-甲氧基吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]乙酰胺(32mg;0.06mmol)的搅拌溶液中,以将pH调至10.5。加入Oxone®(32mg;0.05mmol),并将混合物在常温下搅拌2.5小时。在此期间,如果需要的话,通过逐滴加入氢氧化钾的水溶液(25%)将pH保持在10-11之间。将混合物过滤并用大量的DCM洗涤滤饼。将滤液用氯化钠水溶液洗涤,然后用硫代硫酸钠水溶液(10%)洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用制备型HPLC纯化,得到所需产物(9mg;0.02mmol)。

[1087]

系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 2545, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
柱:	XBrigdeC18 5 μ m100 $\times$ 30 mm
溶剂:	A = H_2O +0.1% HCOOH
	B = MeCN
梯度:	0-1 min1% B, 1-8 min1-99% B, 8-10 min 99% B

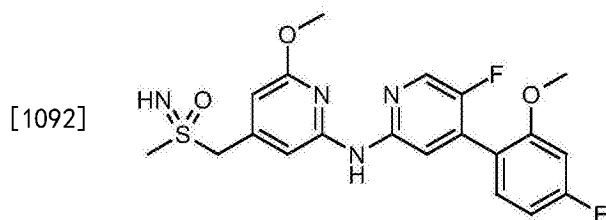
[1088]

流速:	50 mL/min
温度:	RT
溶液:	Max. 250 mg/max. 2.5 mL DMSO 或 DMF
注射:	1 $\times$ 2.5 mL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z

[1089] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.16 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (br, 1H)。

[1090] 实施例6的替代制备方法:

[1091] (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲氧基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

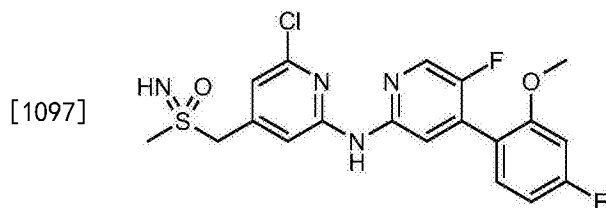


[1093] 在氩气气氛下,将新鲜制备的溶于乙醇(1.5mL;2.25mmol)的1.5M乙醇钠的溶液加入至溶于乙醇(6.3mL)的(外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯(290mg;0.57mmol;实施例15)的溶液中。将该批料在60℃下搅拌4小时。冷却后,将该批料用氯化钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩,得到所需产物(257mg;0.059mmol)。

[1094] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.16 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (br, 1H)。

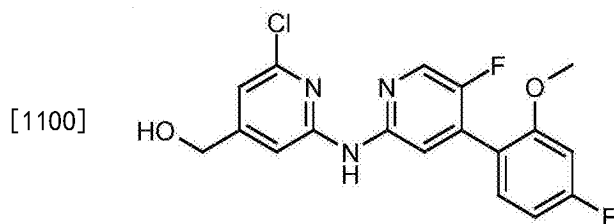
[1095] 实施例7:

[1096] (外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺酰亚胺基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺



[1098] 中间体7.1的制备:

[1099] -氯-6-甲氧基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶



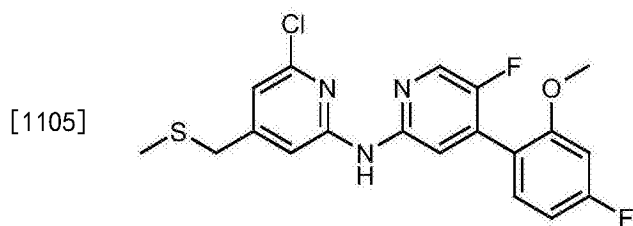
[1101] 在氩气气氛下将溶于甲苯(40mL)和NMP(4mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(2000mg;8.47mmol,中间体4.1)、(2,6-二氯吡啶-4-基)甲醇(1507mg;8.47mmol; ABCR GmbH&CO.KG)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物(700mg;0.85mmol;ABCR GmbH&CO.KG)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基(404mg;0.85mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)和磷酸钾(8986mg;42.33mmol)的混合物在110℃下搅拌135分钟。冷却后,将该批料用乙酸乙酯稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(50%)),得到纯产物(1350mg;3.57mmol)。

[1102] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ =10.06 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.47 (tr, 1H), 4.49 (d, 2H),

3.81 (s, 3H)。

[1103] 中间体7.2的制备:

[1104] N-{6-氯-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺



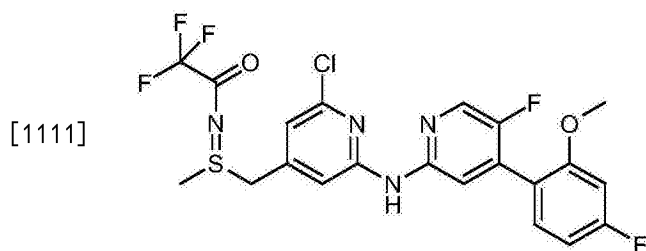
[1106] 在0℃下,将亚硫酰氯(0.71mL;9.73mmol)逐滴加至溶于DMF(43mL)的(2-氯-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲醇(1.47g;3.89mmol)的搅拌溶液中。使混合物在室温下反应2小时。然后,将混合物浓缩以得到粗N-[6-氯-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(2.85g)。

[1107] 将粗N-[6-氯-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(2.85g)溶解于丙酮(87mL)并在搅拌下逐滴加入甲硫醇钠水溶液(21%,5.2mL,15.58mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)。将混合物在室温下搅拌6小时。将混合物用氯化钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(20%)),得到所需产物(1.24g;3.04mmol)。

[1108] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.17 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[1109] 中间体7.3的制备:

[1110] (外消旋)-N-{[(2-氯-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺



[1112] 在氩气气氛下将溶于THF(2.0mL)的2,2,2-三氟乙酰胺(312mg;2.76mmol)的溶液逐滴加至溶于THF(2.0mL)的叔丁醇钠(176mg;1.84mmol)的溶液中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于THF(3.0mL)的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(394mg;1.38mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后,将溶于THF(3.0mL)的N-[6-氯-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基]-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(750mg;1.84mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在5℃以下。将混合物在5℃下搅拌3小时。将该批料在冷却条件下用甲苯(5.0mL)稀释并加入亚硫酸钠水溶液(232mg;1.84mmol于5.0mL水中),以使混合物的温度维持在15℃以下。将该批料用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用氯化钠水溶液洗涤,用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸

乙酯(85%)),得到所需产物(363mg;0.70mmol)。

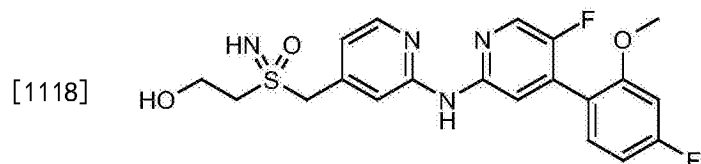
[1113] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.18 (s, 1H), 8.12 (br, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

[1114] 终产物的制备:

[1115] 将氢氧化钾的水溶液(25%)逐滴加至溶于甲醇(15.0mL)和水(6.7mL)的N-{[(2-氯-6-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺(495mg;0.95mmol)的搅拌溶液中,以将pH调节至10.5。加入 **Oxone®** (498mg;0.81mmol) 并将混合物在室温下搅拌90分钟。在此期间,如果需要的话,通过逐滴加入氢氧化钾的水溶液(25%)将pH保持在10-11之间。将混合物过滤并用大量的DCM和甲醇洗涤滤饼。用盐酸水溶液(15%)将滤液的pH调至6-7。将滤液用氯化钠水溶液洗涤,然后用硫代硫酸钠水溶液(10%)洗涤。将有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱法纯化(DCM至DCM/乙醇(50%)),得到所需产物(118mg;0.27mmol)。

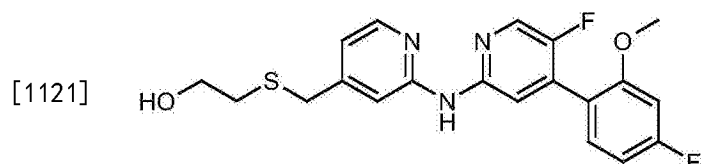
[1116] 实施例8:

[1117] (外消旋)-2-{S-[(2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]吡啶-4-基)甲基]磺酰亚胺酰基}乙醇



[1119] 中间体8.1的制备:

[1120] 2-[[[(2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]吡啶-4-基)甲基]硫烷基]乙醇

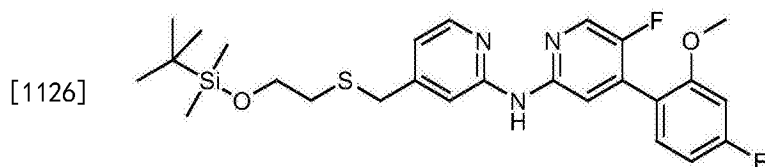


[1122] 将含有溶于二氧六环(14.2mL)的2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶(1387mg;5.43mmol, 中间体1.1)、2-[[[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]硫烷基]乙醇(2000mg;10.85mmol;UkrOrgSynthesis Ltd.)、(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦)(138mg;0.24mmol)和碳酸铯(2652mg;8.14mmol)的批料用氩气进行脱气。在氩气气氛下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(75mg;0.08mmol),并将该批料在密闭容器中在100℃下搅拌23小时。冷却后,将该批料用DCM稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(DCM至DCM/EtOH 5%),最终用DCM/二异丙酯结晶,得到所需产物(1500mg;3.72mmol)。

[1123] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.15 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.76 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (tr, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.66 (tr, 2H)。

[1124] 中间体8.2的制备:

[1125] N-(4-[[[(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)硫烷基]甲基]吡啶-2-基]-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

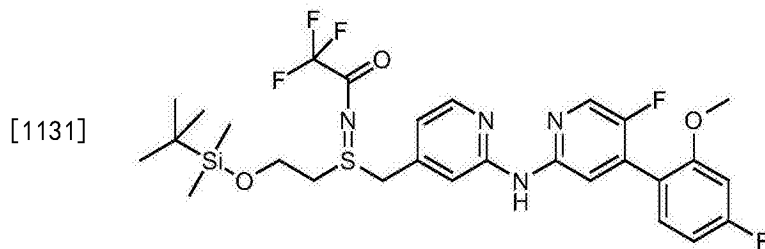


[1127] 将叔丁基二甲基氯硅烷(556mg;3.69mmol)在室温下加入至溶于DCM(16mL)的2-[[(2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]吡啶-4-基)甲基]硫烷基]乙醇(1490mg;3.69mmol)和咪唑(254mg;3.73mmol)的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌21小时后,加入额外的咪唑(51mg;0.74mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(111mg;0.74mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌30小时。将混合物用水稀释并用DCM萃取3次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(DCM至DCM/EtOH 5%),得到所需产物(1358mg;2.62mmol)。

[1128] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.17 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (tr, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.62 (tr, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

[1129] 中间体8.3的制备:

[1130] (外消旋)-N-{(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)[(2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]吡啶-4-基)甲基]- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺



[1132] 在氩气气氛下,将溶于THF(4.0mL)的2,2,2-三氟乙酰胺(184mg;1.63mmol)的溶液逐滴加至溶于THF(5.0mL)的叔丁醇钠(104mg;1.09mmol)的溶液中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于THF(4.0mL)的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(186mg;0.65mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后,将溶于THF(5.0mL)的N-(4-[[(2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)硫烷基]甲基]吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(562mg;1.09mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在5℃以下。将混合物在5℃下搅拌5小时。将该批料在冷却条件下用甲苯(5.0mL)稀释并加入亚硫酸钠水溶液(137mg;1.09mmol于4.0mL水中),以使混合物的温度维持在15℃以下。该批料用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机相用氯化钠水溶液洗涤,用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱法纯化(DCM至ECM/EtOH 5%),得到所需产物(293mg;0.47mmol)。

[1133] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.27 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 4.50 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)。

[1134] 终产物的制备:

[1135] 将氢氧化钾的水溶液(25%)逐滴加至溶于甲醇(45.0mL)和水(10.0mL)的N-{(2-

{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺(188mg;0.30mmol)的搅拌混合物中,以使pH调至10.5。加入 **Oxone®** (156mg;0.25mmol) 并将混合物在室温下搅拌17小时。在此期间,如果需要的话,通过逐滴加入氢氧化钾水溶液(25%)将pH保持在10-11之间。将混合物过滤并用大量的DCM和甲醇洗涤滤饼。用盐酸水溶液(15%)将滤液的pH调至6-7。将滤液用氯化钠水溶液洗涤,然后用硫代硫酸钠水溶液(10%)洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用制备型HPLC纯化,得到所需产物(50mg;0.12mmol)。

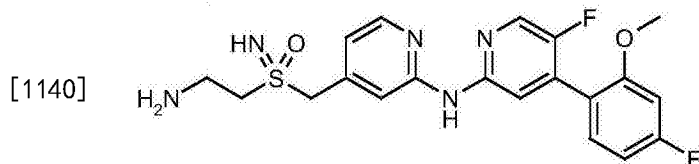
[1136]

系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 2545, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
柱:	XBridgeC18 5 μ m100 × 30 mm
溶剂:	A = H ₂ O +0.1% HCOOH B = MeCN
梯度:	0-1 min1% B, 1-8 min1-99% B, 8-10 min 99% B
流速:	50 mL/min
温度:	RT
溶液:	Max. 250 mg/max. 2.5 mL DMSO 或 DMF
注射:	1 × 2.5 mL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z

[1137] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9.89 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.30 (tr, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H)。

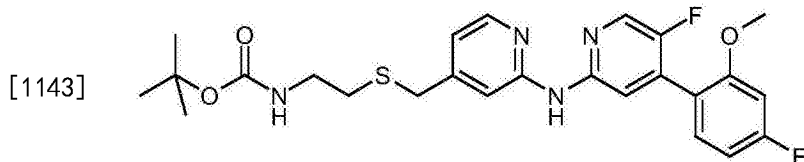
[1138] 实施例9:

[1139] (外消旋)-N-(4-{[S-(2-氨基乙基)磺酰亚胺酰基]甲基}吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺



[1141] 中间体9.1的制备:

[1142] (2-{S-[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]-N-(三氟乙酰基)亚磺酰亚胺酰基(sulfinimidoyl)}乙基)氨基甲酸叔丁酯



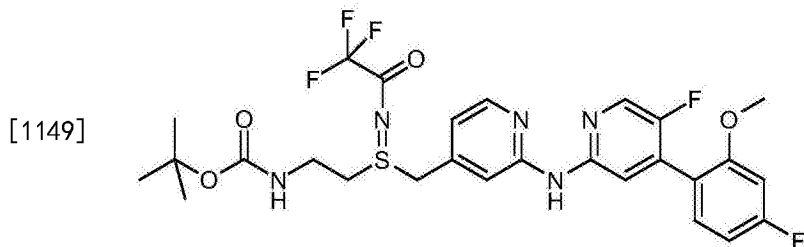
[1144] 在0℃下,将亚硫酸氯(1.06ml;14.56mmol)逐滴加至溶于DMF(60ml)的(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲醇(2000mg;5.83mmol,中间体1.3)的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌2.5小时。将该批料用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液稀释并用DCM萃取5次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩,得到粗N-[4-(氯甲基)吡啶-2-基]-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(1730mg),其没有经过进一步纯化而被用于下一步骤中。

[1145] 将残留物溶解于DMF(12.5ml)中,并在搅拌下加入碳酸铯(3116mg;9.56mmol)和叔丁基(2-硫烷基乙基)氨基甲酸酯(874mg;4.78mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)。将混合物在室温下搅拌16小时后,将其用氯化钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(50%)),得到所需产物(1260mg;2.51mmol)。

[1146] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.18(m, 2H), 7.59(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.75(m, 2H), 4.93(br, 1H), 3.85(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.32(m, 2H), 2.61(tr, 2H), 1.47(s, 9H)。

[1147] 中间体9.2的制备:

[1148] (外消旋)-(2-{S-[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基]甲基]-N-(三氟乙酰基)亚磺酰亚胺酰基}乙基)氨基甲酸叔丁酯



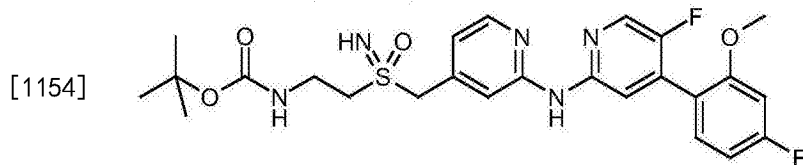
[1150] 在氩气气氛下,将溶于THF(0.6mL)的2,2,2-三氟乙酰胺(202mg;1.79mmol)的溶液逐滴加至溶于THF(1.0mL)的叔丁醇钠(115mg;1.19mmol)的溶液中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于THF(1.0mL)的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(222mg;0.78mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在10℃下搅拌10分钟。最后,将溶于THF(1.0mL)的(2-{[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基]甲基}硫烷基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(600mg;1.19mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。将混合物在10℃下搅拌80分钟。该批料在冷却条件下用甲苯(3.0mL)稀释并加入亚硫酸钠水溶液(150mg;1.19mmol于4.5mL水中),以使混合物的温度维持在15℃以下。将该批料用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用氯化钠水溶液洗涤,用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷至己烷/乙酸乙酯(30%/70%)),得到所需产物(579mg;0.94mmol)。

[1151] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 300K) δ =8.48(br, 1H), 8.25(m, 1H), 8.18(m, 1H), 7.77(br,

1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 5.77 (br, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[1152] 中间体9.3的制备:

[1153] (外消旋) (2-{S-[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]磺酰亚胺酰基}乙基)氨基甲酸叔丁酯



[1155] 将氢氧化钾水溶液 (25%) 逐滴加至溶于甲醇 (14.0mL) 和水 (5.0mL) 的 (2-{S-[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]-N-(三氟乙酰基)亚磺酰亚胺酰基}乙基)氨基甲酸叔丁酯 (438mg; 0.71mmol) 的搅拌的混合物中, 以使pH调至 10.5。加入 **Oxone®** (373mg; 0.61mmol) 并将混合物在室温下搅拌2小时。在此期间, 如果需要的话, 通过逐滴加入氢氧化钾水溶液 (25%) 将pH保持在10-11之间。将混合物过滤并用大量的DCM洗涤滤饼。用盐酸水溶液 (15%) 将滤液的pH调至6-7。将滤液用氯化钠水溶液洗涤, 然后用硫代硫酸钠水溶液 (10%) 洗涤。将有机相用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用色谱法纯化 (己烷至乙酸乙酯), 得到所需产物 (139mg; 0.26mmol)。

[1156] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.26 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.55 (br, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[1157] 终产物的制备:

[1158] 将三氟乙酸 (0.59mL; 7.65mmol) 加入至溶于DCM (10.7mL) 的 (外消旋) (2-{S-[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]磺酰亚胺酰基}乙基)氨基甲酸叔丁酯 (136mg; 0.26mmol) 的搅拌溶液中, 并将混合物在室温下搅拌过夜。将该批料浓缩并将残留物用制备型HPLC纯化, 得到所需产物 (38mg; 0.09mmol)。

[1159]

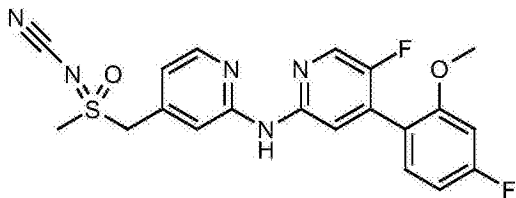
系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 254, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100	
柱:	XBridgeC18 5 μ m100 $\times$ 30 mm	
溶剂:	A = H ₂ O +0.2% Vol. NH ₃ (32%)	
	B = MeCN	
梯度:	0.5 min 入口 (12% B, 25 mL/min); 0.5 – 5.5 min 25-50% B	
流速:	70 mL/min	
温度:	RT	
溶液:	182 mg /1.7 mL DMSO	
注射:	4 $\times$ 0.425 mL	
检测:	DAD 扫描范围 210–400 nm	
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z	
	保留时间(min)	纯度(%)
	4.6 – 4.9	99

[1160] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8.24 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.40 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H)。

[1161] 实施例10:

[1162] {[(2- {[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基] (甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氰胺

[1163]



[1164] 在室温下将溴化氰(39mg; 0.37mmol)加入至溶于DCM(1.0mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(75mg; 0.19mmol; 实施例3; 对映异构体2)和4-二甲基氨基吡啶的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌24小时后, 将其在减压下浓缩。残留物用制备型HPLC纯化, 得到所需产物(36mg; 0.08mmol)。

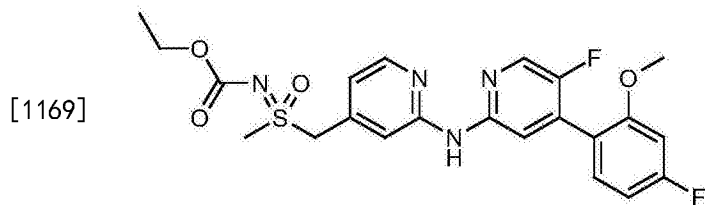
[1165]

系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 2545, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
柱:	XBridgeC18 5 μ m100 $\times$ 30 mm
溶剂:	A = H ₂ O +0.1% HCOOH
	B = MeCN
梯度:	0-1 min1% B, 1-8 min1-99% B, 8-10 min 99% B
流速:	50 mL/min
温度:	RT
溶液:	Max. 250 mg/max. 2.5 mL DMSO 或 DMF
注射:	1 $\times$ 2.5 mL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z

[1166] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9.98 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

[1167] 实施例11:

[1168] (外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯



[1170] 在0℃下将氯甲酸乙酯(26mg;0.24mmol)逐滴加至溶于吡啶(2.0mL)的(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(75mg;0.19mmol;实施例1)的搅拌溶液中。移去冰浴且将混合物在室温下搅拌5小时后,将其在减压下浓缩。将残留物溶解于乙酸乙酯并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用制备型HPLC纯化,得到所需产物(24mg;0.05mmol)。

[1171]

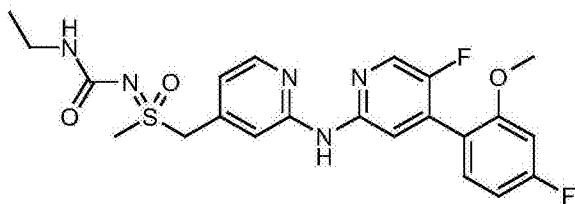
系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 254, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100	
柱:	XBrigdeC18 5 μ m100 $\times$ 30 mm	
溶剂:	A = H ₂ O +0.2% Vol. NH ₃ (32%)	
	B = MeCN	
梯度:	0-8 min 30-90% B	
流速:	70 mL/min	
温度:	RT	
溶液:	59.0 mg /1.5 mL DMSO	
注射:	3 $\times$ 0.5 mL	
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm	
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z	
	保留时间 (min)	纯度(%)
	4.6 – 5.0	> 99

[1172] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9.90 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.85 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.13 (tr, 3H)。

[1173] 实施例12:

[1174] (外消旋)-1-乙基-3-[[(2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}脲

[1175]



[1176] 在室温下将异氰酸乙酯 (13mg; 0.19mmol) 加入至溶于DMF (2.0mL) 的 (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺 (75mg; 0.19mmol; 实施例1) 和三乙胺 (19mg; 0.19mmol) 的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌7小时后, 将其用氯化钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用制备型HPLC纯化, 得到所需产物 (24mg; 0.05mmol)。

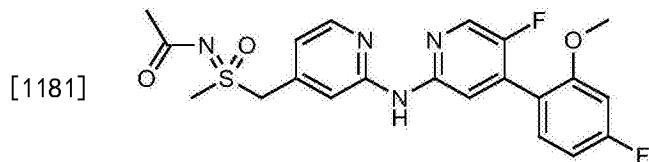
[1177]

系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 254, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100	
柱:	XBrigdeC18 5 μ m100 $\times$ 30 mm	
溶剂:	A = H ₂ O +0.2% Vol. NH ₃ (32%)	
	B = MeOH	
梯度:	0-5.5 min 54-59% B	
流速:	70 mL/min	
温度:	RT	
溶液:	78 mg/2 mL DMSO/MeOH1:1	
注射:	2 $\times$ 1 mL	
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm	
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z	
	保留时间(min)	纯度(%)
	3.97 – 4.75	97

[1178] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9.83 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.76 (tr, 1H), 4.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 0.96 (tr, 3H)。

[1179] 实施例13:

[1180] (外消旋) -N- {[(2- {[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基) 吡啶-2-基] 氨基} 吡啶-4-基) 甲基] (甲基) 氧代- λ^6 -硫烷基亚基} 乙酰胺



[1182] 在0℃下将乙酰氯 (16mg; 0.20mmol) 逐滴加至溶于DCM (2.0mL) 的 (外消旋) -5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基) -N- {4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基) 甲基] 吡啶-2-基} 吡啶-2-胺 (75mg; 0.19mmol; 实施例1) 和三乙胺 (19mg; 0.19mmol) 的搅拌溶液中。移去冰浴并将混合物在常温下搅拌16小时后, 将其用水稀释并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用制备型HPLC纯化, 得到所需产物 (8mg; 0.02mmol)。

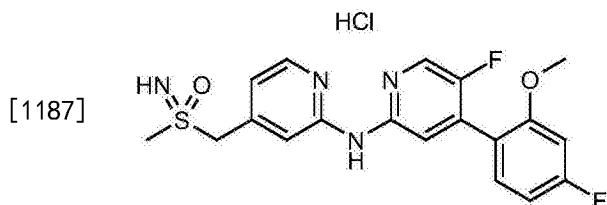
[1183]

系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 254, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100	
柱:	XBrigdeC18 5 μ m100 $\times$ 30 mm	
溶剂:	A = H ₂ O +0.1% Vol. HCOOH(99%)	
	B = MeCN	
梯度:	0-8 min 25-45% B	
流速:	70 mL/min	
温度:	RT	
溶液:	68.0mg /1.5 mL DMSO	
注射:	6 $\times$ 0.25 mL	
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm	
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z	
	保留时间(min)	纯度(%)
	3.10 – 4.50	>99

[1184] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9.90 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

[1185] 实施例14:

[1186] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺盐酸盐;对映异构体2



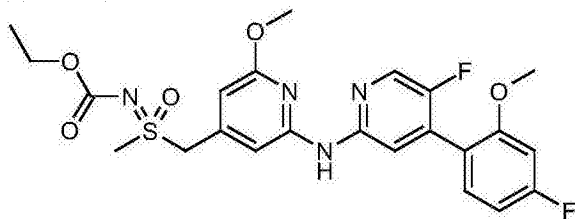
[1188] 将溶于二氧六环 (4N, 0.03mL; 0.12mmol) 的盐酸溶液加入至溶于MeCN (6.0mL) 的实施例3 (50mg; 0.12mmol) 的搅拌溶液中, 并将该批料在室温下搅拌1小时。将该批料浓缩, 得到所需产物 (50mg; 0.11mmol)。

[1189] ¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 8.34 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

[1190] 实施例15:

[1191] (外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯

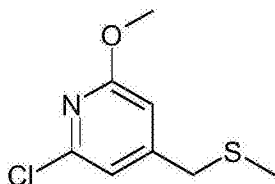
[1192]



[1193] 中间体15.1的制备:

[1194] 2-氯-6-甲氧基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶

[1195]



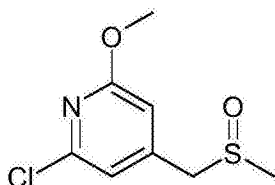
[1196] 在室温下将甲硫醇钠水溶液(21%, 7.06mL, 21.1mmol)逐滴加至溶于丙酮(250mL)的4-(溴甲基)-2-氯-6-甲氧基吡啶(5.00g; 21.4mmol)的搅拌溶液中,同时用水浴冷却。将混合物在室温下搅拌150分钟。加入EtOAc,将各层分离。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(梯度:己烷至己烷/EtOAc 9:1),得到所需产物(4.06g, 19.9mmol)。

[1197] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , 300K): δ [ppm] = 6.92 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[1198] 中间体15.2的制备:

[1199] (外消旋)-2-氯-6-甲氧基-4-[(甲基亚磺酰基)甲基]吡啶

[1200]



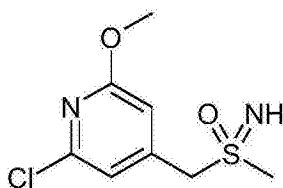
[1201] 将氯化铁(III) (12mg; 0.07mmol) 加入至溶于乙腈(6.0mL)的2-氯-6-甲氧基-4-[(甲硫基)甲基]吡啶(500mg; 2.46mmol)的溶液中,并将该批料在0℃下搅拌10分钟。一次性加入过碘酸(599mg; 2.63mmol)并将混合物在0℃下搅拌60分钟后,将其加入至溶于冰水(71mL)的硫代硫酸钠五水合物(3.41g; 13.75mmol)的搅拌溶液中。将该批料用固体氯化钠饱和并用乙酸乙酯和DCM萃取。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩,得到所需产物(533mg; 2.43mmol)。

[1202] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

[1203] 中间体15.3的制备:

[1204] (外消旋)-2-氯-6-甲氧基-4-[(S-甲基磺酰亚胺基)甲基]吡啶

[1205]

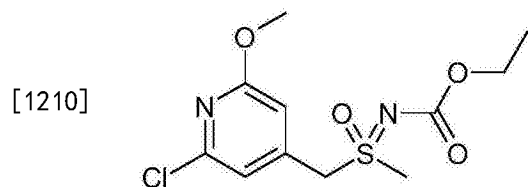


[1206] 在室温下将碘苯二乙酸 (9.46g; 29.36mmol) 加入至溶于DCM (146mL) 的 (外消旋)-2-氯-6-甲氧基-4-[(甲基亚磺酰基)甲基]吡啶 (4.30g; 19.57mmol)、三氟乙酰胺 (4.43g; 39.15mmol)、氧化镁 (3.16g; 78.30mmol) 和醋酸铈(II)二聚体 (0.22g; 0.49mmol) 的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌18小时。将悬浮液通过硅藻土垫过滤,将滤液在减压下浓缩。将残留物溶解于MeOH (1694mL) 并加入碳酸钾 (5.41g; 39.15mmol)。将混合物搅拌90分钟后,将其在减压下浓缩至大约150mL。将该批料用大量THF/EE (1:1) 稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物重新溶于EtOAc/MeOH (1:1), 过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯 (50%)) 至纯乙酸乙酯, 得到所需产物 (2.715g; 11.55mmol)。

[1207] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[1208] 中间体15.4的制备:

[1209] (外消旋)-{[(2-氯-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基] (甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯



[1211] 在0℃下将氯甲酸乙酯 (0.265mL; 2.77mmol) 逐滴加至溶于吡啶 (10.0mL) 的 (外消旋)-2-氯-6-甲氧基-4-[(S-甲基磺酰亚胺基)甲基]吡啶 (500mg; 2.13mmol) 的搅拌溶液中。移去冰浴并将混合物在室温下搅拌过夜后,将其在减压下浓缩。将残留物溶解于乙酸乙酯并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩,得到粗产物 (660mg), 其没有经过进一步纯化而使用。

[1212] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7.00 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.34 (tr, 3H)。

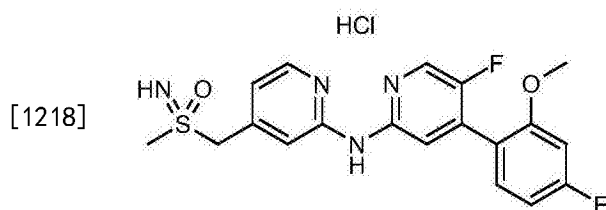
[1213] 终产物的制备:

[1214] 在氩气气氛下将溶于甲苯 (25mL) 和NMP (3mL) 的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺 (381mg; 1.61mmol)、(外消旋)-{[(2-氯-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基] (甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯 (330mg; 1.08mmol)、氯(2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钪(II)甲基-叔丁基醚加合物 (89mg; 0.11mmol; ABCR GmbH & CO. KG) 和2-(二环己基膦基)-2', 4', 6'-三异丙基二苯基 (51mg; 0.11mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) 和磷酸钾 (1142mg; 5.38mmol) 的混合物在130℃下搅拌2小时。冷却后,将该批料用乙酸乙酯/THF (1:1) 稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化 (己烷至己烷/乙酸乙酯 (80%)), 得到纯产物 (292mg; 0.57mmol)。

[1215] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 8.17 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.33 (tr, 3H)。

[1216] 实施例16:

[1217] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺盐酸盐;对映异构体1

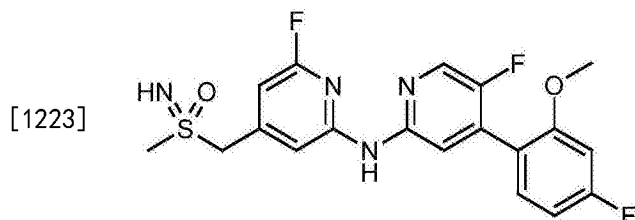


[1219] 在室温下将溶于二氧六环 (4N, 0.06mL; 0.25mmol) 的盐酸溶液加入至溶于MeCN (12.0mL) 的实施例2 (100mg; 0.25mmol) 的搅拌溶液中。将该批料用超声处理5分钟然后浓缩, 得到所需产物 (112mg; 0.25mmol)。

[1220] ^1H NMR (500MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 8.34 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

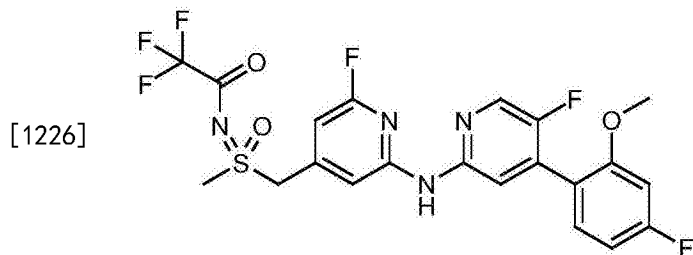
[1221] 实施例17:

[1222] (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



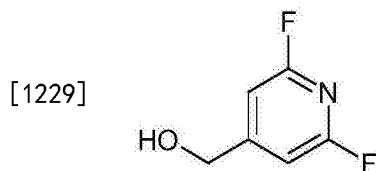
[1224] 实施例18:

[1225] (外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-氟-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}乙酰胺



[1227] 中间体17.1的制备:

[1228] (2,6-二氟吡啶-4-基) 甲醇



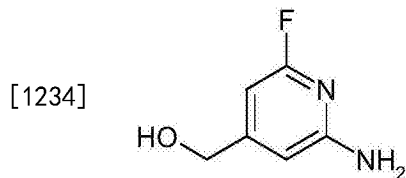
[1230] 在0℃下将溶于THF (13.2mL; 131.2mmol) 的1M硼烷四氢呋喃络合物的溶液加入至溶于THF (85mL) 的2,6-二氟吡啶-4-羧酸 (5.32g; 32.8mmol; Matrix Scientific, CAS# 88912-23-6) 的搅拌溶液中。使混合物在室温反应过夜。然后, 小心地将MeOH (15.9mL) 加入至搅拌的混合物, 同时用冰浴冷却。将该批料用乙酸乙酯稀释并用氢氧化钠水溶液 (1N) 和

饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩,得到标题化合物(4.85g),其没有经过进一步纯化而使用。

[1231] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.06 (s, 2H), 5.68 (t, 1H), 4.62 (d, 2H)。

[1232] 中间体17.2的制备:

[1233] (2-氨基-6-氟吡啶-4-基) 甲醇

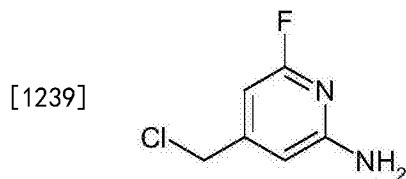


[1235] 将(2,6-二氟吡啶-4-基) 甲醇(330mg; 2.27mmol) 和33%w/w氨水溶液(19.8ml) 的混合物放入到微波管中。在微波辐射下使混合物在密封管中于110℃反应6小时。然后,将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸钠干燥。蒸发后,将残留物用硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇),得到标题化合物(209mg, 1.41mmol)。

[1236] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 6.28 (dd, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.37 (d, 2H)。

[1237] 中间体17.3的制备:

[1238] 4-(氯甲基)-6-氟吡啶-2-胺

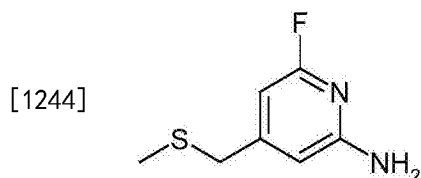


[1240] 在0℃下将亚硫酸氯(0.25mL; 3.41mmol) 逐滴加至溶于DCM(6.6ml) 和NMP(0.44ml) 的(2-氨基-6-氟吡啶-4-基) 甲醇(194mg; 1.36mmol,) 的搅拌溶液中。使混合物在室温下反应过夜。将该批料用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液稀释并用DCM萃取3次。将合并的有机层过滤,用硫酸钠干燥并浓缩。将粗材料用硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇),得到所需产物(161mg; 0.94mmol)。

[1241] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 6.45 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.61 (s, 2H)。

[1242] 中间体17.4的制备:

[1243] 6-氟-4-[(甲硫基) 甲基]吡啶-2-胺



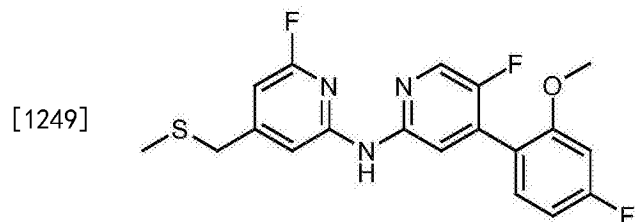
[1245] 在0℃下将甲硫醇钠(99mg; 1.34mmol) 加入至溶于乙醇(5.5mL) 的4-(氯甲基)-6-氟吡啶-2-胺(110mg; 0.67mmol) 的搅拌溶液中。移去冰水浴并将该批料在室温下搅拌3小时。将该批料用饱和氯化钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机层用水洗涤、

干燥、(硫酸钠)、过滤并浓缩,得到所需产物(117mg)。

[1246] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 6.29 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 1.97 (s, 3H)。

[1247] 中间体17.5的制备:

[1248] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

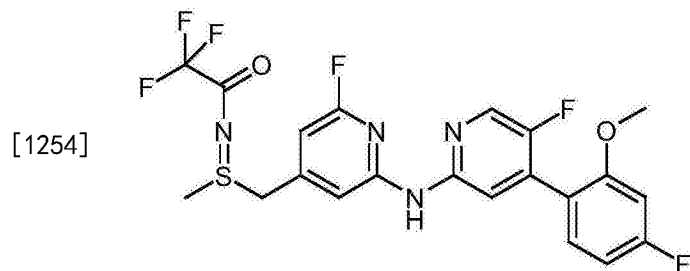


[1250] 在氩气气氛下将溶于甲苯(12.1ml)和NMP(0.94mL)的6-氟-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-胺(95mg;0.57mmol)、2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶(217mg;0.8mmol;中间体1.1)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物(44mg;0.054mmol;ABCR GmbH&Co.KG)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基(25.6mg;0.054mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)和磷酸钾(570mg;2.68mmol)的混合物在130℃下搅拌3小时。冷却后,将该批料用乙酸乙酯稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(174mg;0.44mmol)。

[1251] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.02 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (trd, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.02 (s, 3H)。

[1252] 中间体17.6的制备:

[1253] (外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-氟-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺



[1255] 在氩气气氛下,将溶于二氧六环(1mL)的2,2,2-三氟乙酰胺(60mg;0.51mmol)的溶液逐滴加至溶于二氧六环(1mL)的叔丁醇钠(25.3mg;0.25mmol)的溶液中,以使混合物的温度维持在10℃以下。接着,将新鲜制备的溶于二氧六环(1mL)的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(55mg;0.19mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物,以使混合物的温度维持在10℃以下。然后将混合物在环境温度下搅拌10分钟。最后,将溶于二氧六环(1mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(100mg;0.25mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物。将混合物搅拌30分钟。将该批料用乙酸乙酯稀释并加入亚硫酸钠水溶液(10%)。将该批料用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用氯化钠水溶液洗涤、用硫

酸钠干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(52mg; 0.1mmol)。

[1256] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.65-4.43 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

[1257] 终产物的制备:

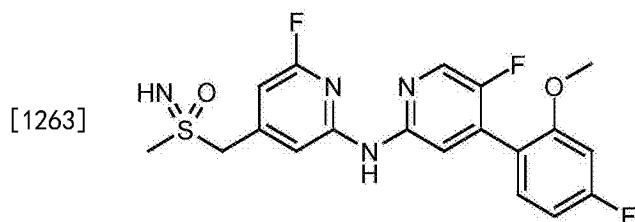
[1258] 将(外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-氟-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺(318mg; 0.63mmol)溶解于甲醇(25ml)。向该溶液中加入水(0.66ml)。将溶于水(2ml)的 **Oxone®** (331mg; 0.538mmol) 溶液加入至第一溶液并搅拌所得混合物。通过加入氢氧化钾水溶液(5%)使PH保持在6.8-7.2之间。在反应100分钟后,加入额外量的 **Oxone®** (156mg; 0.253mmol)。将PH保持在7.8-8.2之间。在再搅拌20分钟后,将该批料用水稀释(300ml)。将悬浮液用乙酸乙酯萃取。将有机层用亚硫酸钠水溶液(10%)洗涤,用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/甲醇),得到(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(66mg; 0.16mmol; 实施例17)和(外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-氟-6-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}乙酰胺(126mg; 0.24mmol; 实施例18)。

[1259] 实施例17: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.09 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (trd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

[1260] 实施例18: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.24 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (trd, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

[1261] 实施例19和20:

[1262] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)-甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺的对映异构体



[1264] 通过制备型手性HPLC将(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)-甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(实施例17, 178mg)分离成单个对映异构体。

[1265]

系统:	安捷伦: Prep1200, 2 × Prep 泵, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215
柱:	Chiralpak IA 5μm 250 × 20 mm
溶剂:	MeCN/乙醇/二乙胺 90:10:0.1(v/v/v)
流速:	25 mL/min
温度:	RT
溶液:	178 mg/6 mL DCM/MeOH
注射:	10 × 0.6 mL

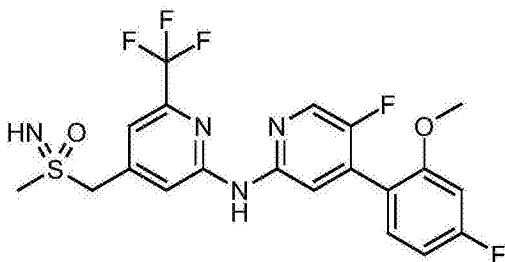
[1266]

检测:	UV 254 nm			
	保留时间(min)	纯度(%)	产量	比旋度:
实施例 19 对映异构体 1	4.4 – 5.7	82.5	32 mg (0.07 mmol)	$[\alpha]_D^{20}$ =12.6°/+/-0.15°(DMSO, 589 nm, 20℃).
实施例 20 对映异构体 2	5.7 – 8.4	97.2	70 mg (0.16 mmol)	$[\alpha]_D^{20}$ =-12.9°/+/-0.25°(DMSO, 589 nm, 20℃).

[1267] 实施例21:

[1268] (外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺

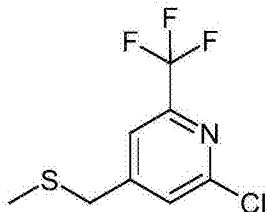
[1269]



[1270] 中间体21.1的制备:

[1271] 2-氯-4-[(甲硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶

[1272]



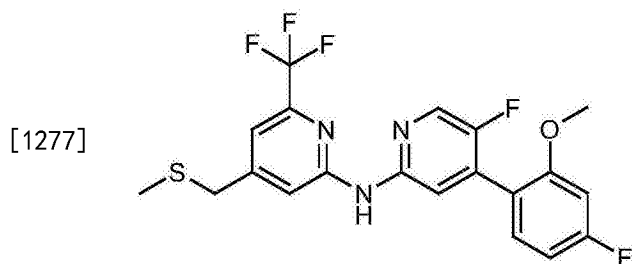
[1273] 在0℃下将甲硫醇钠(254mg;3.6mmol)加入至溶于乙醇(15mL)的2-氯-4-(氯甲基)-6-(三氟甲基)吡啶(490mg;1.18mmol;Anichem LLC;CAS#1196154-47-8)的搅拌溶液

中。移去冰水浴并将该批料在室温下搅拌3小时。将该批料用饱和氯化钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机层用水洗涤、干燥(硫酸钠)、过滤并浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯)得到标题化合物(446mg;1.68mmol)。

[1274] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 1.97 (s, 3H)。

[1275] 中间体21.2的制备:

[1276] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺

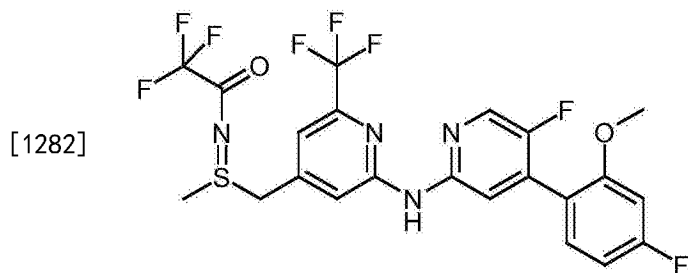


[1278] 在氩气气氛下将溶于甲苯(10mL)和NMP(1mL)的2-氯-4-[(甲硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶(246mg;0.38mmol)、5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(157mg;0.66mmol;中间体4.1)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物(31.1mg;0.038mmol;ABCR GmbH&CO.KG)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基(17.9mg;0.038mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)和磷酸钾(400mg;1.88mmol)的混合物在130℃下搅拌180分钟。冷却后,将该批料用乙酸乙酯稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(160mg;0.36mmol)。

[1279] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.23 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (trd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.01 (s, 3H)。

[1280] 中间体21.3的制备:

[1281] (外消旋)-2,2,2-三氟-N-[[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]乙酰胺



[1283] 将溶于二氧六环(1.5mL)的2,2,2-三氟乙酰胺(99.8mg;0.86mmol)的溶液逐滴加至溶于二氧六环(1.5mL)的叔丁醇钠(42.4mg;0.42mmol)的溶液中。接着,将新鲜制备的溶于二氧六环(2mL)的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(122.4mg;0.43mmol)的溶液逐滴加至搅拌的混合物。然后将混合物在环境温度下搅拌10分钟。最后,将溶于二氧六环(2mL)的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺

(225mg;0.43mmol) 的溶液逐滴加至搅拌的混合物。将混合物搅拌1小时。将该批料用乙酸乙酯稀释并加入亚硫酸钠水溶液(10%)。将该批料用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用氯化钠水溶液洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(123mg;0.22mmol)。

[1284] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.40 (s, 1H) , 8.26 (d, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.71 (d, 1H) , 7.35 (dd, 1H) , 7.23 (d, 1H) , 7.11 (dd, 1H) , 6.93 (trd, 1H) , 4.80-4.45 (m, 2H) , 3.80 (s, 3H) , 2.82 (s, 3H) 。

[1285] 中间体21.4和21.5:

[1286] (外消旋) -2,2,2-三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基] (甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]乙酰胺的对映异构体

[1287] 通过制备型手性HPLC将(外消旋) -2,2,2-三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基] (甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]乙酰胺(638mg)分离成单个对映异构体。

[1288]

系统:	安捷伦: Prep1200, 2×Prep 泵, DLA, MWD, Prep FC,			
柱:	Chiralpak AD-H 5 μm 250×30 mm			
溶剂:	己烷 /乙醇 70:30(v/v)			
流速:	50 mL/min			
温度:	RT			
溶液:	638 mg/8 mL MeOH,			
注射:	23 × 0.35 mL			
检测:	UV 254 nm			
	保留时间 (min)	纯度(%)	产量	比旋度:
中间体 21.4 对映异构体 1	10.26 –11.50	98.59	178mg(0.31 mmol)	$[\alpha]_D^{20}$ =110.1°/+0.13°(DMSO, 589 nm, 20℃)。
中间体 21.5. 对映异构体 2	12.63 –14.15	97.27	137mg(0.25 mmol)	$[\alpha]_D^{20}$ =-116.3°/-0.08°(DMSO, 589 nm, 20℃)。

[1289] 中间体21.4, 中间体21.3的(+)-对映异构体:

[1290] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.40 (s, 1H) , 8.26 (d, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.71 (d, 1H) , 7.35 (dd, 1H) , 7.23 (s, 1H) , 7.11 (dd, 1H) , 6.93 (trd, 1H) , 4.76-4.47 (m, 2H) , 3.80 (s, 3H) , 2.82 (s, 3H) , 2.08 (s, 2H) 。

[1291] 中间体21.5, 中间体21.3的(-)-对映异构体:

[1292] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.40 (s, 1H) , 8.26 (d, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.71

(d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (trd, 1H), 4.77–4.46 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (s, 3H)。

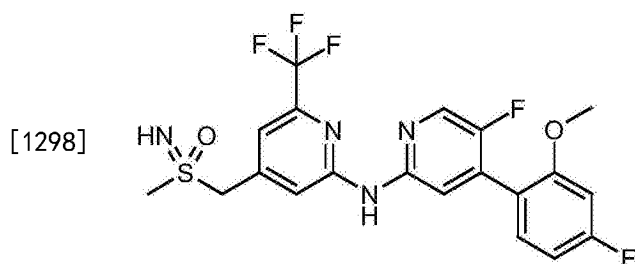
[1293] 终产物的制备:

[1294] 通过加入氢氧化钾水溶液(10%)将溶于甲醇(3.6ml)/水(0.32ml)的(外消旋)-2, 2,2-三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]乙酰胺(122mg;0.22mmol;中间体21.3)的溶液调至pH 10.5。加入**Oxone®**(115mg;0.187mmol)。将所得混合物搅拌90分钟。如果需要的话,通过加入氢氧化钾的水溶液(10%)将PH保持在10–11之间。加入额外量的**Oxone®**(34mg; 0.055mmol)并将混合物在pH 10–11下搅拌60分钟。然后,将该批料中和,用水(40ml)稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用亚硫酸钠水溶液(10%)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/甲醇),得到标题化合物(43mg;0.09mmol)。

[1295] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。

[1296] 实施例22和23:

[1297] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺的对映异构体



[1299] 通过制备型手性HPLC将(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺(实施例21)分离成单个对映异构体。

[1300]

系统:	安捷伦: Prep1200, 2 × Prep 泵, DLA, MWD, Prep FC			
柱:	Chiralpak ID 5μm 250 × 30 mm Nr.:022			
溶剂:	己烷/2-异丙醇/二乙胺 70:30:0.1(v/v/v)			
流速:	50 mL/min			
温度:	RT			
溶液:	380 mg/5.6 mL DCM/MeOH1:1			
注射:	6 × 0.93 mL			
检测:	UV 280 nm			
	保留时间(min)	纯度(%)	产量	比旋度:
实施例 22 对映异构体 1	10.5 –12.8	> 99.9 %	105 mg (0.21 mmol)	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 16.6^{\circ}$ +/-0.15°(DMSO, 589 nm, 20℃).
实施例 23 对映异构体 2	13.1 –16.7	98.9 %	115 mg (0.23 mmol)	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.7^{\circ}$ +/-0.15°(DMSO, 589 nm, 20℃).

[1301] 实施例22, (+)-对映异构体:

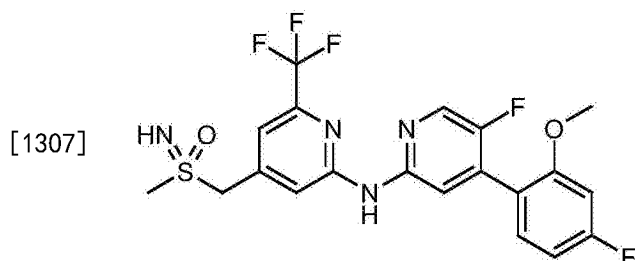
[1302] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。

[1303] 实施例23, (-)-对映异构体:

[1304] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。

[1305] 实施例22的替代制备:

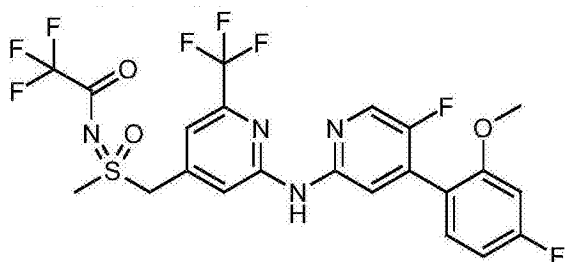
[1306] (+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺



[1308] 实施例24:

[1309] (+)-2,2,2-三氟-N-[[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺

[1310]



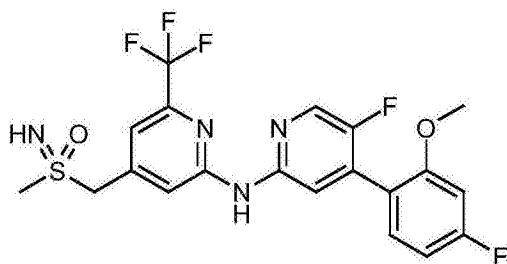
[1311] 使用 (+)-2,2,2-三氟-N-[[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]乙酰胺 (175mg; 0.3mmol; 中间体21.4), 在如实施例17和18的制备中所述的类似条件下, 制备实施例22和24。硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/甲醇) 得到 (+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺 (94mg; 0.2mmol; 实施例22) 和 (+)-2,2,2-三氟-N-[[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺 (20mg; 0.03mmol 实施例24)。

[1312] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.46 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (trd, 1H), 5.29-5.20 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。

[1313] 实施例23的替代制备

[1314] (-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺

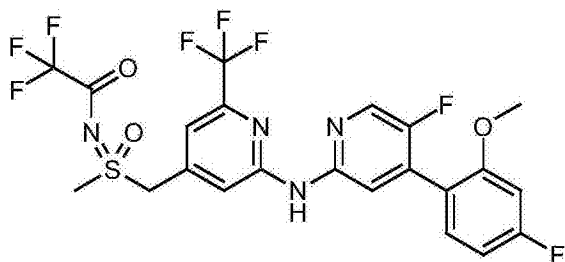
[1315]



[1316] 实施例25:

[1317] (-)-2,2,2-三氟-N-[[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺

[1318]



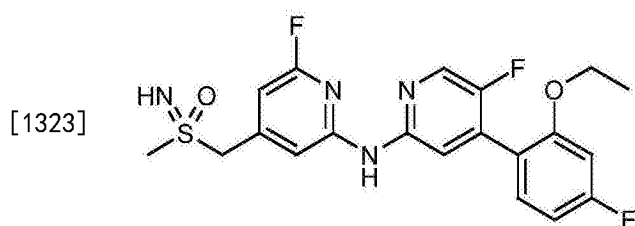
[1319] 使用 (-)-2,2,2-三氟-N-[[[2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]乙酰胺 (165mg; 0.295mmol; 中间体21.5), 在如实施例17和18的制备中所述的类似条件下, 制备实施例23和25。硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/甲醇) 得到 (-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺 (85mg; 0.18mmol; 实施例23) 和 (-)-2,2,2-

三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺 (5mg;0.008mmol 实施例25)。

[1320] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.46 (s, 1H) , 8.26 (d, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.72 (d, 1H) , 7.38-7.31 (m, 2H) , 7.11 (dd, 1H) , 6.93 (trd, 1H) , 5.28-5.19 (m, 2H) , 3.80 (s, 4H) , 3.59 (s, 3H)。

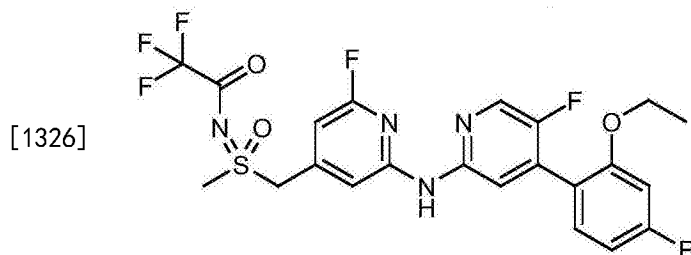
[1321] 实施例26:

[1322] (外消旋) -4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



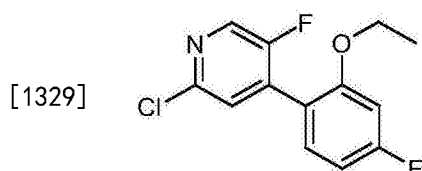
[1324] 实施例27:

[1325] (外消旋) -N-[[2-[[4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]氨基]-6-氟吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺



[1327] 中间体26.1的制备:

[1328] 2-氯-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟吡啶

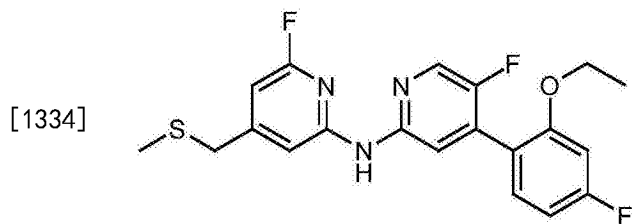


[1330] 使用2-氯-5-氟-4-碘吡啶 (Manchester Organics, CAS#884494-49-9) 和 (2-乙氧基-4-氟苯基) 硼酸 (ABCR, CAS#480438-58-2), 在如中间体1.1的制备中所述的类似条件下, 制备中间体26.1。

[1331] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 8.49 (d, 1H) , 7.61 (d, 1H) , 7.42 (dd, 1H) , 7.10 (dd, 1H) , 6.92 (trd, 1H) , 4.10 (q, 2H) , 1.23 (tr, 3H)。

[1332] 中间体26.2的制备:

[1333] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

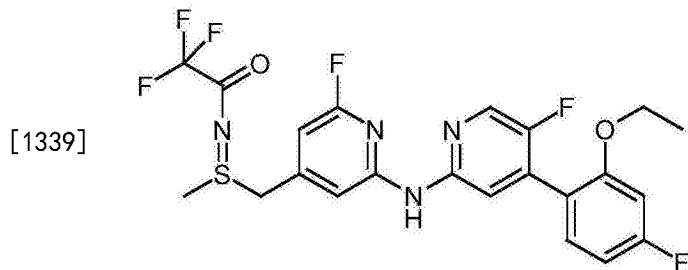


[1335] 使用6-氟-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-胺(中间体17.4)和2-氯-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟吡啶,在如中间体17.5的制备中所述的类似条件下,制备中间体26.2。

[1336] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.03 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.91 (trd, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.24 (tr, 3H)。

[1337] 中间体26.3的制备:

[1338] (外消旋)-N-[[2-{{4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟吡啶-2-基}氨基}-6-氟吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺



[1340] 使用5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(甲硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺,在如中间体17.6的制备中所述的类似条件下,制备中间体26.3。

[1341] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.91 (trd, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.66-4.44 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 5H)。

[1342] 终产物的制备:

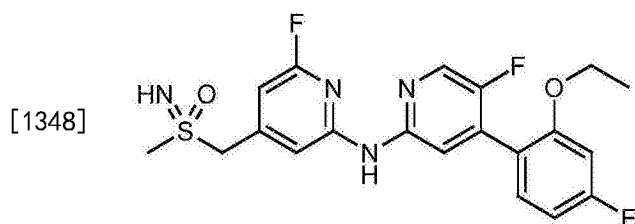
[1343] 使用(外消旋)-N-[[2-{{4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟吡啶-2-基}氨基}-6-氟吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺,在如实施例17和18的制备中所述的类似条件下,制备实施例26和27。

[1344] 实施例26: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.10 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.91 (trd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.25 (tr, 3H)。

[1345] 实施例27: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.25 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.91 (trd, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.24 (tr, 3H)。

[1346] 实施例28和29:

[1347] 4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)-甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺的对映异构体



[1349] 通过制备型手性HPLC将(外消旋)-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-(6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)-甲基]吡啶-2-基)吡啶-2-胺(95mg,实施例26)分离成单个对映异构体。

[1350]

系统:	安捷伦: Prep1200, 2 × Prep 泵, DLA, MWD, Prep FC,
柱:	Chiralpak IA 5μm 250 × 20 mm
溶剂:	乙腈/乙醇 90:10(v/v) +0.1% DEA
流速:	31 mL/min

[1351]

温度:	RT			
溶液:	95 mg/2 mL MeOH			
注射:	7 × 0.3 mL			
检测:	UV 254 nm			
	保留时间 (min)	纯度(%)	产量	比旋光度:
实施例 28 对映异构体 1	3.0 –6.0	96.1	35 mg(0.08 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = 6.3^\circ$ (DMSO, 589 nm, 20℃).
实施例 29 对映异构体 2	8.0 –16.0	96.5	25 mg(0.06 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = -10.7^\circ$ (DMSO, 589 nm, 20℃).

[1352] 实施例28, (+)-对映异构体:

[1353] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 7.36 (tr, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.91 (trd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.85 (br.s., 1H), 2.90 (s, 3H), 1.24 (tr, 3H)。

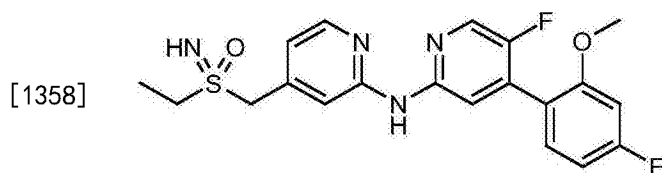
[1354] 实施例29, (-)-对映异构体:

[1355] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.10 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.91 (trd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.24 (tr, 3H)。

[1356] 实施例30:

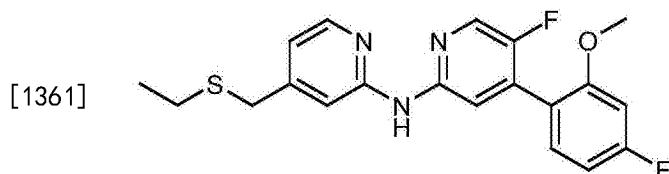
[1357] (外消旋)-N-(4-[(S-乙基磺酰亚胺酰基) 甲基]吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-2-甲

氧基苯基)吡啶-2-胺



[1359] 中间体30.1的制备:

[1360] N-{4-[(乙基硫烷基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

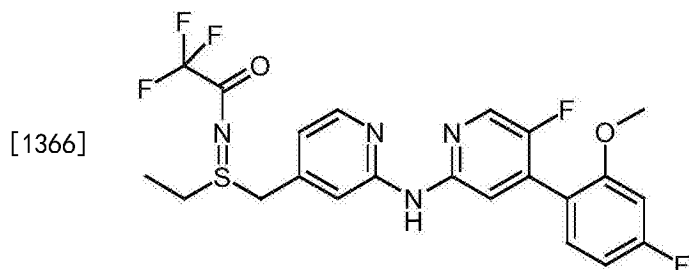


[1362] 使用4-[(乙基硫烷基)甲基]吡啶-2-胺(购自Enamine)和2-氯-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶(中间体1.1),在如中间体17.5的制备中所述的类似条件下,制备中间体30.1。

[1363] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.73 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.45 (q, 2H), 1.18 (tr, 3H)。

[1364] 中间体30.2的制备:

[1365] (外消旋)-N-{乙基[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺



[1367] 使用N-{4-[(乙基硫烷基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺,在如中间体17.6的制备中所述的类似条件下,制备中间体30.2。

[1368] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.90 (s, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.92 (trd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.58-4.37 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 1.27 (tr, 3H)。

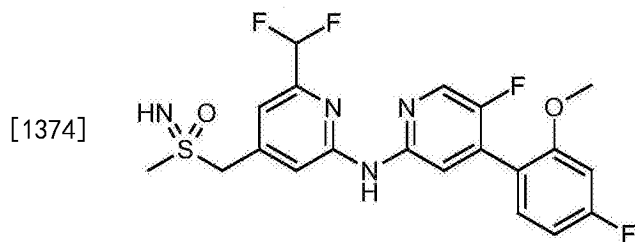
[1369] 终产物的制备:

[1370] 使用(外消旋)-N-{乙基[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]- λ^4 -硫烷基亚基}-2,2,2-三氟乙酰胺,在如实施例21的制备中所述的类似条件下,制备实施例30。

[1371] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.80 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.97 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)。

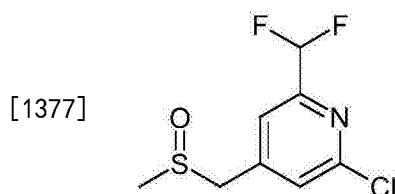
[1372] 实施例31:

[1373] (外消旋)-N-{6-(二氟甲基)-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺



[1375] 中间体31.1的制备:

[1376] (外消旋)-2-氯-6-(二氟甲基)-4-[(甲基亚磺酰基)甲基]吡啶

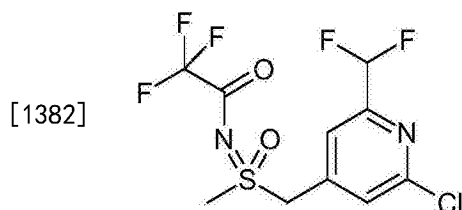


[1378] 在室温下将三氟乙酸(0.22mL;2.88mmol)加入到溶于DCM(10.0mL)和水(4.0mL)的2-氯-4-[(甲硫基)甲基]吡啶(500mg,2.88mmol;UkrOrgSynthesis Ltd.)和二氟甲基亚磺酸锌(DFMS;Baran et al,J.Am.Chem.Soc.2012,134,1494)(1702mg;5.76mmol)的溶液中,然后在剧烈搅拌下缓慢加入叔丁基过氧化氢(70%水溶液;1.23mL;8.64mmol)。24小时后,第二次加入DFMS(1702mg;5.76mmol)和叔丁基过氧化氢(70%水溶液;1.23mL;8.64mmol),并将该批料在室温下搅拌22小时。将反应在DCM和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层,将水层用DCM萃取2次。将合并的有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用硅胶柱色谱(DCM/EtOH 95:5)纯化,得到所需产物(130mg;0.54mmol)。

[1379] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 7.53$ (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.82 (tr, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.60 (s, 3H)。

[1380] 中间体31.2的制备:

[1381] (外消旋)-N-[[{2-氯-6-(二氟甲基)吡啶-4-基}甲基}(甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺



[1383] 在室温下将碘苯二乙酸(250mg;0.78mmol)加入到溶于DCM(3mL)的(外消旋)-2-氯-6-(二氟甲基)-4-[(甲基亚磺酰基)甲基]吡啶(124mg;0.52mmol)、三氟乙酰胺(117mg;1.04mmol)、氧化镁(83mg;2.07mmol)和乙酸铈(II)二聚体(6mg;0.01mmol)的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌18小时。将悬浮液通过硅藻土垫过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化(DCM至DCM/EtOH 95:5),得到所需产物(77mg;0.22mmol)。

[1384] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 300K) $\delta = 7.65$ (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.64 (tr, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.35 (s, 3H)。

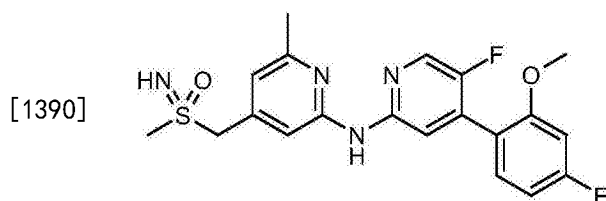
[1385] 终产物的制备:

[1386] 在氩气气氛下,将溶于甲苯(4.8ml)和NMP(0.6mL)的(外消旋)-N-[[2-氯-6-(二氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺(72.0mg;0.21mmol;)、5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(72.7mg;0.31mmol;中间体4.1)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基-叔丁基醚加合物(17.0mg;0.02mmol;ABCR GmbH&CO.KG)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基二苯基(9.8mg;0.02mmol;Aldrich Chemical Company Inc.)和磷酸钾(218mg;1.03mmol)的混合物在130℃下搅拌2小时。冷却后,将该批料用DCM稀释并用氯化钠水溶液洗涤。将有机层用Whatman滤纸过滤并浓缩。将残留物用制备型TLC纯化,得到所需产品(3.4mg;0.01mmol)。

[1387] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.18 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.51 (tr, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.87 (br, 1H)。

[1388] 实施例32和33:

[1389] 5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺的对映异构体



[1391] 通过制备型手性HPLC将86mg外消旋的5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺(实施例4)分离:

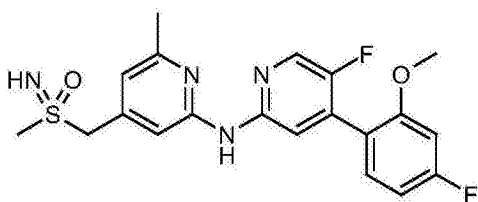
[1392]

系统:	安捷伦: Prep1200, 2 × Prep 系, DLA, MWD, Prep FC			
柱:	Chiralpak IC 5 μ m 250 × 30 mm Nr.:009			
溶剂:	己烷/2-异丙醇/二乙胺 70:30:0.1(v/v/v)			
流速:	50 mL/min			
温度:	RT			
溶液:	86 mg/2 mL DCM/MeOH1:1			
注射:	2 × 1.0 mL			
检测:	UV 280 nm			
部分	保留时间 (min)	纯度(%)	产量	比旋度
实施例 32 对映异构体 1	17.0 – 18.8 min	> 99.9 %	28 mg (0.067 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = +15.1^\circ(1.00,$ DMSO)
实施例 33 对映异构体 2	20.8 – 23.0 min	> 99.9 %	30 mg(0.072 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = -11.6^\circ(1.00,$ DMSO)

[1393] 实施例32:

[1394] (+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-(6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

[1395]

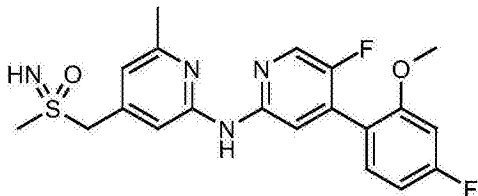


[1396] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K) : δ [ppm] = 9.73 (s, 1H) , 8.18 (d, 1H) , 7.67 (d, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.38–7.30 (m, 1H) , 7.12–7.05 (m, 1H) , 6.95–6.87 (m, 1H) , 6.77 (s, 1H) , 4.37–4.25 (m, 2H) , 3.80 (s, 3H) , 3.69 (s, 1H) , 2.87 (s, 3H) , 2.35 (s, 3H) 。

[1397] 实施例33:

[1398] (–)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-(6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基)吡啶-2-胺

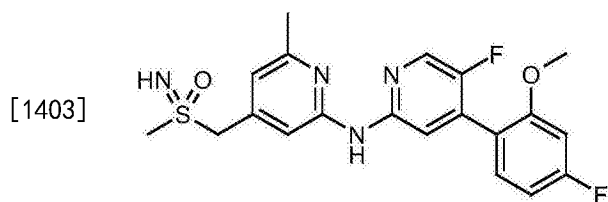
[1399]



[1400] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K) : δ [ppm] = 9.73 (s, 1H) , 8.18 (d, 1H) , 7.67 (d, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.37–7.31 (m, 1H) , 7.12–7.06 (m, 1H) , 6.95–6.87 (m, 1H) , 6.77 (s, 1H) , 4.37–4.25 (m, 2H) , 3.80 (s, 3H) , 3.69 (d, 1H) , 2.87 (s, 3H) , 2.35 (s, 3H) 。

[1401] 实施例32的替代:

[1402] (+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



[1404] 将(+)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺(300mg;0.602mmol;中间体4.7)溶解于甲醇(36.0mL)和水(18.0mL)中。在0-5℃下用氢氧化钾的水溶液(15%)将pH调节至9-10。在该温度下,分若干份加入**Oxone®**(315.0mg;0.512mmol)并使pH保持在9-10。将混合物在0-5℃下搅拌1小时,并使pH保持在9-10。

[1405] 用2.0M盐酸将反应混合物调节至pH6-7。加入饱和氯化钠水溶液,并将反应混合物用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层用硫代硫酸钠水溶液(10%)洗涤、用硫酸镁干燥并浓缩。

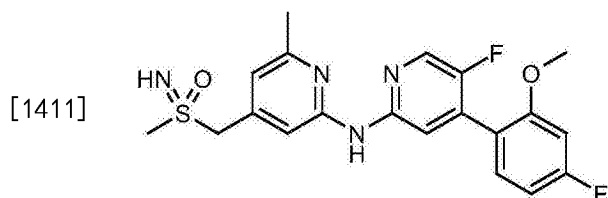
[1406] 将五批这样的批料合并并用硅胶柱色谱纯化(梯度:二氯甲烷至二氯甲烷/乙醇9:1),得到所需产品(800mg;1.91mmol)。

[1407] $[\alpha]_D^{20} + 11.4^\circ$ (1.00, DMSO)

[1408] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , 300K): δ [ppm] = 9.75 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[1409] 实施例33的替代:

[1410] (-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



[1412] 将(-)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -硫烷基亚基}乙酰胺(296mg;0.594mmol;中间体4.8)溶解于甲醇(35.5mL)和水(17.8mL)中。在0-5℃下用氢氧化钾的水溶液(15%)将pH调节至9-10。在该温度下分若干份加入**Oxone®**(310.0mg;0.505mmol)并使pH保持在9-10。在0-5℃,将混合物搅拌1小时,并使pH保持在9-10。

[1413] 用2.0M盐酸将反应混合物调节至pH6-7。加入饱和氯化钠水溶液,并将反应混合物用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层用硫代硫酸钠水溶液(10%)洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。

[1414] 将五批这样的批料合并并用硅胶柱色谱纯化(梯度:二氯甲烷至二氯甲烷/乙醇9:1),得到所需产物(800mg;1.91mmol)。

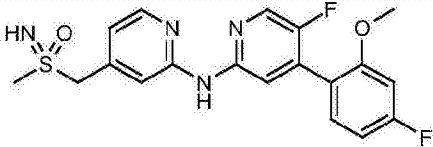
[1415] $[\alpha]_D^{20} = -14.0^\circ$ (1.00, DMSO)

[1416] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) : δ [ppm] = 9.75 (s, 1H) , 8.19 (d, 1H) , 7.68 (d, 1H) , 7.58 (s, 1H) , 7.35 (dd, 1H) , 7.09 (dd, 1H) , 6.92 (dtr, 1H) , 6.78 (s, 1H) , 4.38-4.27 (m, 2H) , 3.81 (s, 3H) , 3.71 (s, 1H) , 2.88 (s, 3H) , 2.36 (s, 3H) 。

[1417] 下表1提供了关于实施例部分所述的化合物的概述：

[1418] 表1

[1419]

实施例编号	结构	化合物名称
1		(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

[1420]

实施例编号	结构	化合物名称
2		(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
3		(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
4		(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
5		(外消旋)-5-溴-N-[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-胺
6		(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲氧基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
7		(外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺
8		(外消旋)-2-{S-[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基]磺酰亚胺酰基}乙醇
9		(外消旋)-N-(4-{[S-(2-氨基乙基)磺酰亚胺酰基]甲基}吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

[1421]

实施例编号	结构	化合物名称
10		{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氟胺(单个立体异构体);
11		(外消旋)-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸乙酯
12		(外消旋)-1-乙基-3-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}脲
13		(外消旋)-N-{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}乙酰胺
14		5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺盐酸盐; 对映异构体 2
15		(外消旋)-乙基{[(2-{[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基}-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基}氨基甲酸酯
16		5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺盐酸盐; 对映异构体 1
17		(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

[1422]

实施例编号	结构	化合物名称
18		(外消旋)-2,2,2-三氟-N-[[2-氟-6-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺
19		(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
20		(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
21		(外消旋)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺
22		(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺
23		(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}吡啶-2-胺
24		(+)-2,2,2-三氟-N-[[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)-吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺

[1423]

实施例编号	结构	化合物名称
25		(-)-2,2,2-三氟-N-[[2-[[5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]氨基]-6-(三氟甲基)-吡啶-4-基]甲基](甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]乙酰胺
26		(外消旋)-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
27		(外消旋)-N-[[2-[[4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟吡啶-2-基]氨基]-6-氟吡啶-4-基]甲基]-(甲基)氧代- λ^6 -硫烷基亚基]-2,2,2-三氟乙酰胺
28		(+)-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
29		(-)-4-(2-乙氧基-4-氟苯基)-5-氟-N-{6-氟-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺
30		(外消旋)-N-{4-[(S-乙基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺
31		(外消旋)-N-{6-(二氟甲基)-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺
32		(+)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰亚胺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

[1424]

实施例编号	结构	化合物名称
33		(-)-5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺酰基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺

[1425] 结果:

[1426] 表2:本发明的化合物对CDK9和CDK2的抑制

[1427] IC₅₀ (在50%最大效应时的抑制浓度) 值以nM表示,“n.t.”意指在该测定中未对所述化合物进行测试。

[1428] ①:实施例编号

[1429] ②:如材料和方法中的方法1a所述的CDK9:CDK9/CycT1激酶实验

[1430] ③:如材料和方法中的方法2所述的CDK2:CDK2/CycE激酶实验

[1431] ④:如材料和方法中的方法1b所述的高ATPCDK9:CDK9/CycT1激酶实验

[1432] ⑤:如材料和方法中的方法2b所述的高CDK2:CDK2/CycE激酶实验

[1433] 表2

[1434]

①	结构	②	③	④	⑤
1		4	410	10	5860
2		3	360	4	2920
3		2	240	3	2490

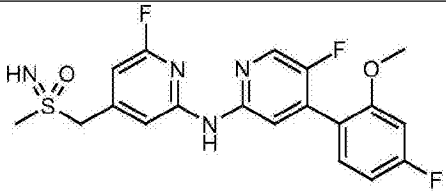
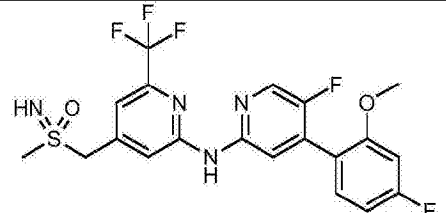
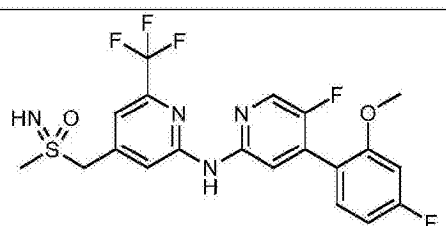
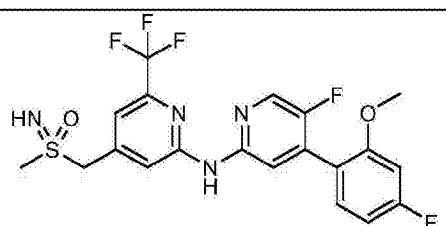
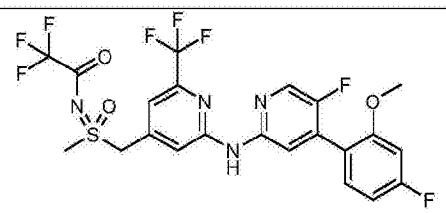
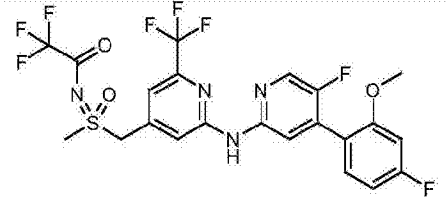
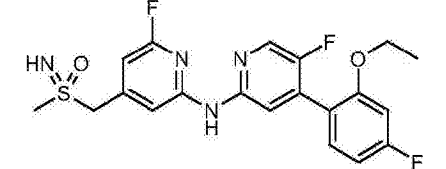
[1435]

①	结构	②	③	④	⑤
4		4	120	2	1010
5		5	140	3	1770
6		2	4	1	84
7		2	44	2	630
8		13	430	14	4190
9		8	240	6	4230
10		4	72	1	1420
11		1	170	1	2920

[1436]

①	结构	②	③	④	⑤
12		2	140	2	3070
13		1	130	1	3690
14		3	200	1	3410
15		2	10	1	123
16		3	430	8	5150
17		0.9	49	1.8	886
18		3	39	4	n.t.
19		5	94	19	1370

[1437]

①	结构	②	③	④	⑤
20		2	72	1	815
21		2	11	2	133
22		2	18	1	233
23		2	22	2	283
24		18	250	27	4000
25		15	110	13	2640
26		3	110	4	1200

[1438]

①	结构	②	③	④	⑤
27		9	1200	22	20000
28		5	120	4	1170
29		3	98	4	1710
30		3	210	5	300
31		3	10	1	229
32		n.t.	120	2	1120
33		n.t.	67	1	680

[1439] 表3a和表3b:按照材料和方法中的方法3所述测定的本发明的化合物对HeLa、HeLa-MaTu-ADR、NCI-H460、DU145、Caco-2、B16F10、A2780和MOLM-13细胞增殖的抑制。所有IC₅₀ (在50%最大效应时的抑制浓度) 值以nM表示,“n.t.”意指在该测定中未对所述化合物进行测试。

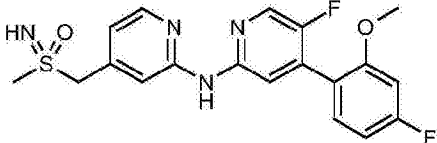
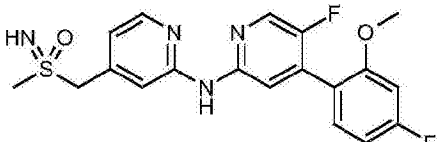
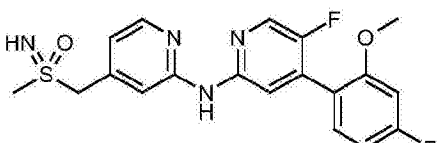
[1440] ①:实施例编号

- [1441] ②:HeLa细胞增殖的抑制
 [1442] ③:HeLa-MaTu-ADR细胞增殖的抑制
 [1443] ④:NCI-H460细胞增殖的抑制
 [1444] ⑤:DU145细胞增殖的抑制
 [1445] ⑥:Caco-2细胞增殖的抑制
 [1446] ⑦:B16F10细胞增殖的抑制
 [1447] ⑧:A2780细胞增殖的抑制
 [1448] ⑨:MOLM-13细胞增殖的抑制
 [1449] 表3a:由细胞系表示的适应症
 [1450]

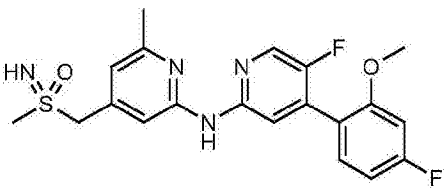
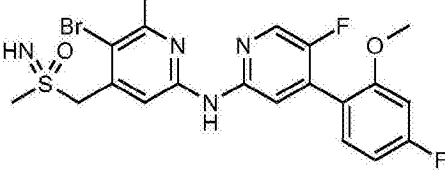
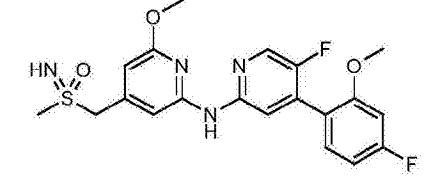
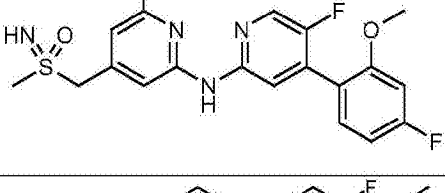
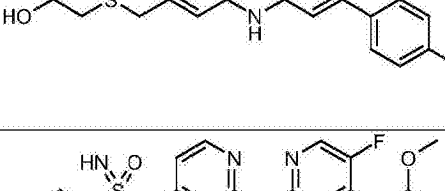
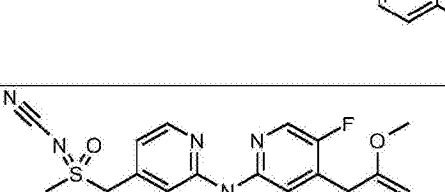
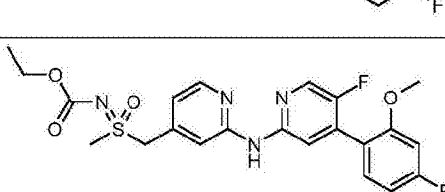
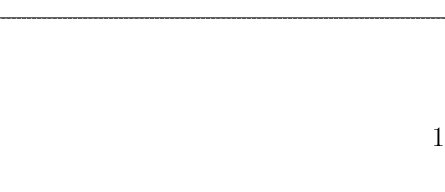
细胞系	来源	适应症
HeLa	ATCC	人子宫颈肿瘤
NCI-H460	ATCC	人非小细胞肺癌
A2780	ECACC	人卵巢癌
DU145	ATCC	激素非依赖性人前列腺癌
HeLa-MaTu-A DR	EPO-GmbH 柏林	多重耐药人子宫颈癌
Caco-2	ATCC	人结肠直肠癌
B16F10	ATCC	小鼠黑色素瘤
MOLM-13	DSMZ	人急性髓性白血病

[1451] 表3b:增殖的抑制

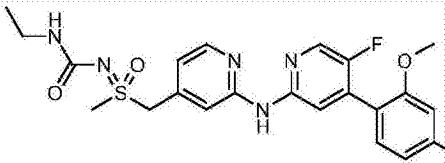
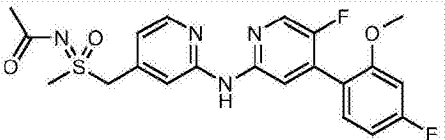
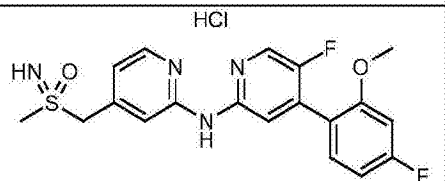
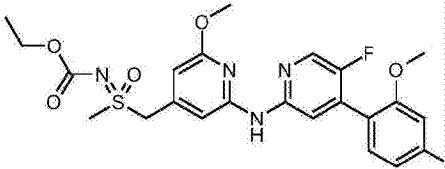
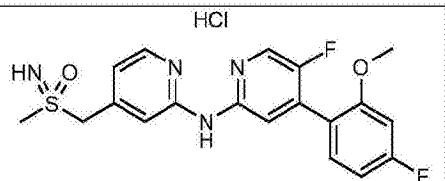
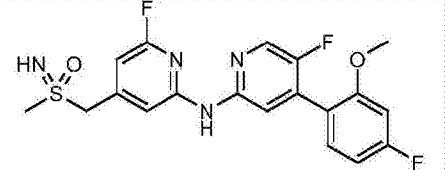
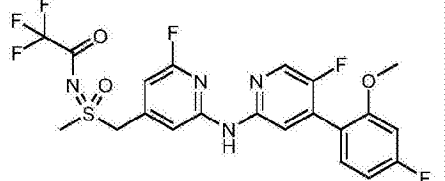
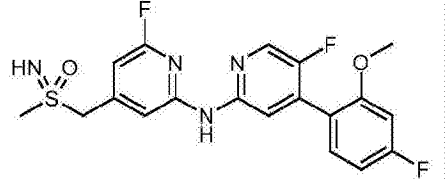
[1452]

①	结构	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		95	61	62	37	45	110	26	19
2		110	33	75	33	62	240	110	29
3		100	37	65	37	58	310	52	40

[1453]

①	结构	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
4		35	34	97	67	68	100	37	35
5		93	n.t.	120	110	110	120	n.t.	n.t.
6		21	30	33	30	31	33	11	11
7		32	32	47	37	41	34	27	28
8		140	200	290	110	160	186	45	55
9		410	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	210	120
10		31	32	39	34	38	63	10	12
11		72	100	110	110	110	180	23	42

[1454]

①	结构	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
12		34	100	100	77	98	130	26	29
13		100	110	110	110	120	180	23	29
14		42	46	30	33	37	73	n.t.	n.t.
15		40	31	32	31	39	45	n.t.	n.t.
16		63	110	130	120	120	150	n.t.	n.t.
17		46	33	45	48	57	67	14	20
18		61	35	110	41	43	68	n.t.	n.t.
19		n.t.	64	110	58	n.t.	95	n.t.	n.t.

[1455]

①	结构	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
20		30	38	100	58	45	54	n.t.	n.t.
21		29	30	33	30	32	38	17	17
22		30	30	34	32	38	51	12	10
23		30	30	35	34	34	47	11	10
24		32	30	33	33	41	43	n.t.	n.t.
25		35	30	36	37	45	50	n.t.	n.t.
26		43	49	120	110	86	150	36	44
27		100	110	120	110	130	150	n.t.	n.t.

[1456]

①	结构	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
28		99	120	190	120	120	150	n.t.	n.t.
29		110	81	150	110	100	110	n.t.	n.t.
30		100	74	120	82	52	120	n.t.	n.t.
31		8	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
32		31	53	100	38	40	98	10	17
33		19	27	30	31	30	54	10	23

[1457] 表4:按照材料和方法中的方法4所述的平衡摇瓶法方法测定的本发明化合物在pH6.5的水中以及在pH4的柠檬酸盐缓冲水溶液中的热力学溶解度,其为静脉施用的临床标准制剂。

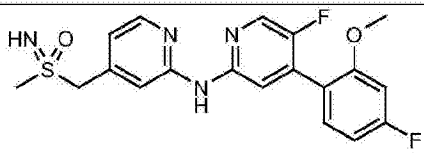
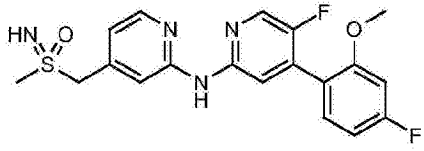
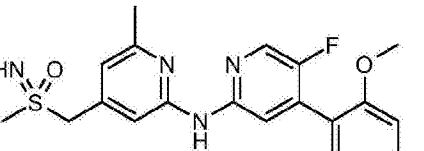
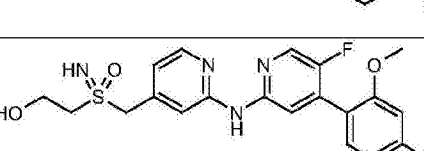
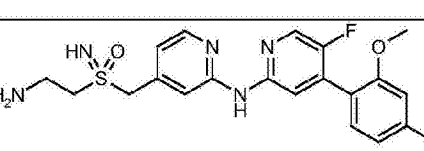
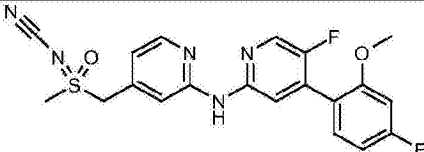
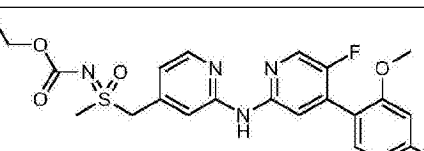
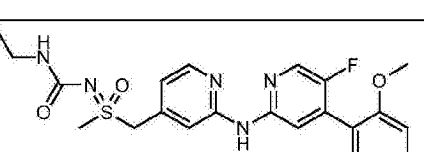
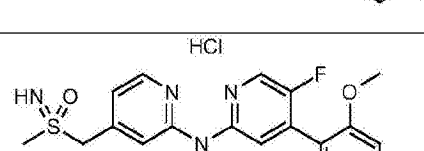
[1458] ①:实施例编号

[1459] ②:在pH 6.5的水中的溶解度 (mg/l)

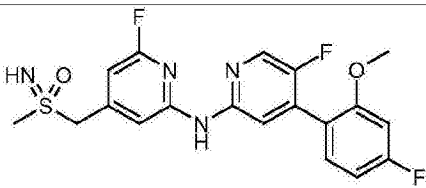
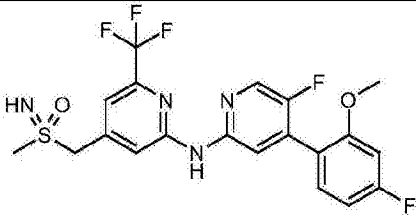
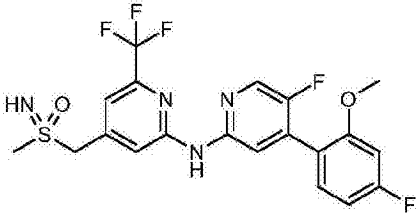
[1460] ③:在pH 4的柠檬酸盐缓冲水溶液中的溶解度 (mg/l)

①	化合物的结构	②	③
1		13	489

[1462]

①	化合物的结构	②	③
2		25	n.t.
3		27	699
4		n.t.	470
8		n.t.	730
9		n.t.	660
10		n.t.	102
11		n.t.	185
12		n.t.	34
14		n.t.	600

[1463]

①	化合物的结构	②	③
17		n.t	3
22		n.t.	52
23		n.t	45

[1464] 表5:按照材料和方法中的方法5所述测定的本发明化合物的Caco-2渗透。

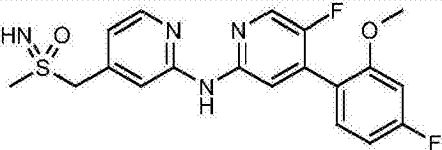
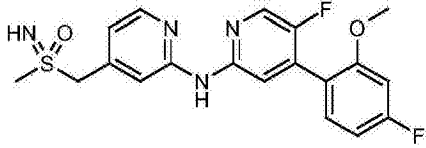
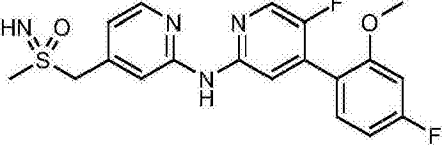
[1465] ①:实施例编号

[1466] ②:以 μM 表示的测试化合物的浓度[1467] ③:以 $[\text{nm}/\text{s}]$ 表示的 $P_{\text{appA-B}}(\text{Mari})$ [1468] ④:以 $[\text{nm}/\text{s}]$ 表示的 $P_{\text{appB-A}}(\text{Mari})$

[1469] ⑤:外排率

[1470] 表5

[1471]

①	化合物的结构	②	③	④	⑤
1		2	155	180	1.16
2		2	166	186	1.12
3		2	133	197	1.48

[1472]

①	化合物的结构	②	③	④	⑤
4		2	196	149	0.76
8		2	41	246	6
17		2	141	135	0.96
21		2	51	33	0.64
22		2	48	53	1.1
23		2	47	62	1.3
30		2	186	172	0.92

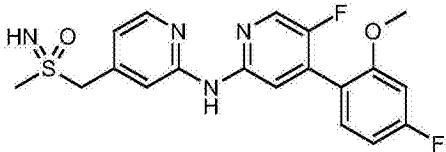
[1473] 表6:按照材料和方法中的方法6所述测定的碳酸酐酶-1和碳酸酐酶-2的抑制。

[1474] ①:化合物编号

[1475] ②:碳酸酐酶-1的抑制:以nM表示的IC₅₀ (在50%最大效应时的抑制浓度) 值。[1476] ③:碳酸酐酶-2的抑制:以nM表示的IC₅₀ (在50%最大效应时的抑制浓度) 值。

[1477] 表6

[1478]

①	化合物结构	②	③
1	 <chem>COc1cc(F)ccc1-c2cc(N=Cc3cc(CS(=O)(=O)N)ccn3)nc(F)n2</chem>	>10000	>10000