



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105683166 B

(45)授权公告日 2020.06.16

(21)申请号 201380080643.5

(22)申请日 2013.11.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105683166 A

(43)申请公布日 2016.06.15

(30)优先权数据

61/872091 2013.08.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/071216 2013.11.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/030847 EN 2015.03.05

(73)专利权人 PTC医疗公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 W.杜 R.拜亚齐托夫 C.李

Y-C.蒙 S.D.佩奇 H.任

N.塞多伦科 R.G.维尔德

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 初明明 林森

(51)Int.Cl.

C07D 239/48(2006.01)

(56)对比文件

CN 101918404 A,2010.12.15,

WO 2012/115478 A2,2012.08.30,

CN 1420884 A,2003.05.28,

US 2011/0039873 A1,2011.02.17,

US 2011/0190239 A1,2011.08.04,

审查员 李虎强

权利要求书9页 说明书110页

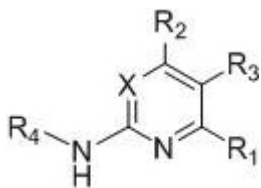
(54)发明名称

取代的嘧啶Bmi-1抑制剂

(57)摘要

本文中描述了抑制B细胞特异性莫罗尼鼠白血病病毒整合位点1(Bmi 1)蛋白功能并降低其水平的胺取代的嘧啶化合物和其形式和其用于抑制Bmi 1功能并降低Bmi 1水平以治疗由Bmi 1介导的癌症的方法。

1. 式 (I) 化合物或其形式:



(I)

其中

X为N或被氧原子取代基取代以形成N-氧化物的N;

R₁为选自1H-吡啶基、2H-吡啶基、1H-苯并咪唑基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、吡啶并[1,5-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、7H-嘌呤基和喹啉基的二环杂芳基,其中所述二环杂芳基在碳原子环成员上被一个、两个、三个或四个R₅取代基取代或在氮原子环成员上被氧原子取代基取代以形成N-氧化物;

R₂为羟基、硝基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、羟基-氨基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基、或P(O)(R₇)₂-氨基;

R₃为氢或卤素;

R₄为苯基、吡啶基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯,各自任选被一个、两个、三个或四个R₆取代基取代;

R₅独立地选自氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、C₁₋₈烷基、氰基-C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷氧基、C₂₋₈烯基、C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈炔基、羧基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、氨基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、C₁₋₈烷硫基、C₁₋₈烷基-羰基、C₁₋₈烷基-羰基-氨基、C₁₋₈烷基-羰基-氧基、C₁₋₈烷基-羰基-氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-羰基、C₁₋₈烷氧基-羰基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基、C₁₋₈烷基-磺酰基或C₃₋₁₄环烷基,其中C₃₋₁₄环烷基任选被一个、两个、三个或四个卤素、C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、卤素-C₁₋₈烷氧基、羟基-C₁₋₈烷氧基或羧基取代基取代;

R₆独立地选自氰基、卤素、羟基、硝基、C₁₋₈烷基、卤素-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、卤素-C₁₋₈烷氧基、C₂₋₈烯基、C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈炔基、羧基、甲酰基、甲酰基-氧基、C₁₋₈烷基-羰基、卤素-C₁₋₈烷基-羰基、C₁₋₈烷硫基、卤素-C₁₋₈烷硫基、氨基、C₁₋₈烷基-氨基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基、C₁₋₈烷基-羰基、C₁₋₈烷基-羰基-氧基、C₁₋₈烷基-羰基-氧基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-羰基、卤素-C₁₋₈烷氧基-羰基、C₁₋₈烷氧基-羰基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基、C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基-C₁₋₈烷基、氨基-羰基、C₁₋₈烷基-氨基-羰基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基、C₁₋₈烷基-羰基-氨基、C₁₋₈烷基-羰基-氨基-C₁₋₈烷基、氨基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基、羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基、亚氨基-C₁₋₈烷基、羟基-亚氨基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基-亚氨基-C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基-磺酰基、卤素-C₁₋₈烷基-磺酰基、氨基-磺酰基、C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基、(C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基、B(OR₈)₂或C₃₋₁₄环烷基,其中C₃₋₁₄环烷基任选被一个、两个、三个或四个卤素或C₁₋₈烷基取代基取代;

R₇独立地为羟基或(C₁₋₈烷氧基)_n,其中n代表1至5的整数;和

R₈独立地为氢或C₁₋₈烷基;

其中所述化合物的形式选自其盐。

2. 权利要求1的化合物,其中R₁是取代的杂芳基,其选自1H-苯并咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、或喹啉基。

3. 选自以下的化合物或其形式:

6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(三氟甲基)苯基]-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

2-{{6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}嘧啶-4-基}氨基}乙醇

2-{{2-{{3-氟-4-(三氟甲基)苯基}氨基}-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-4-基}氨基}乙醇

2-{{2-{{4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基}氨基}-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-4-基}氨基}乙醇

6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

2-{{6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}嘧啶-4-基}氨基}乙醇

N⁴-羟基-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(喹啉-4-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

[3-(6-氨基-2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲醇

[3-(6-氨基-2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

基]甲醇

6-(6-氯-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氯-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-[2-(二氟甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基]-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-溴-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-醇

6-(5-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,7-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-[6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺

5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-5-氟-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

5-氟-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-5-氟-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

5-氟-6-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-[2-(二氟甲基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-甲腈

6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-甲腈

6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(二氟甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺

6-[2-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-[2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

3-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲酰胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[5-氟-2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]-6-[2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
[6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基]氨基磷酸

6-(6-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N^2 -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N^2 -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基-5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氟-2-甲基-4-氧化-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物

6-(2-乙基-5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物

6-(5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

N^2 -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺3-氧化物

6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物

3-(6-氨基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-2,5,6-三甲基吡唑并[1,5-c]嘧啶-7(6H)-酮

6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物

6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物

6-(5-氨基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-[2-(甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑-1-基]- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氯-2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(5-氯-2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-溴苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
4-[[4-氨基-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基]苯甲腈
6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-苯基嘧啶-2,4-二胺
N²-[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
4-[[4-氨基-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基]苯甲腈
6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
N²-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(2-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-苯基嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氯苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺

6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
4- {[4-氨基-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基} 苯甲腈
6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-(4-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
5-氟-N²-(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-甲基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N²-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯-3-氟苯基)-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(3-氯苯基)-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
5-氯-N²-(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
N²-(4-氯苯基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺; 和
6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化
物,

其中所述化合物的形式选自其盐。

4. 权利要求3的化合物或其形式,其选自:

6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺甲磺酸盐

6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐
6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺甲磺酸盐
6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐
6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺氢溴酸
6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺硫酸盐(2:1);
和

[6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基]氨基磷酸二钠。

5. 权利要求1的化合物在制备用于抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平以对有此需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症的药物中的用途,其包括对该对象给予有效量的所述药物。

6. 权利要求5的用途,其进一步包括使来自所述对象的具有升高的Bmi-1水平的细胞与一定量的所述化合物接触,其中所述细胞选自癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞、或肿瘤干细胞,确定所述化合物抑制细胞中Bmi-1功能的有效量,和随后对所述对象给予该有效量的所述化合物。

7. 权利要求6的用途,其中被确定为抑制接触的细胞中Bmi-1功能的有效量的所述化合物降低了所述接触的细胞中Bmi-1水平。

8. 权利要求7的用途,其中所述化合物的有效量为0.001 mg/Kg/天至500 mg/Kg/天。

9. 权利要求7的用途,其中所述化合物或其形式的有效量为0.1 ng至3500 mg。

10. 权利要求5的用途,包括给予所述化合物和一种或多种选自如下的附加试剂的组合:抗癌剂、抗增殖剂、免疫调节剂、抗血管生成剂、抗炎剂、烷基化剂、镇痛剂、白三烯拮抗剂、β2-激动剂、抗胆碱能剂、激素试剂、生物制剂、微管蛋白结合剂、皮质甾类试剂、抗菌剂、抗组胺药、抗疟疾试剂、抗病毒剂和抗生素;并任选与放射疗法组合。

11. 权利要求3的化合物在制备用于抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平以对有此需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症的药物中的用途,包括对该对象给予有效量的所述药物。

12. 权利要求11的用途,还包括使来自所述对象的具有升高的Bmi-1水平的细胞与一定量的所述化合物接触,其中所述细胞选自癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞,确定所述化合物抑制细胞中Bmi-1功能的有效量,和随后给予该对象该有效量的所述化合物。

13. 权利要求12的用途,其中被确定为抑制接触的细胞中Bmi-1功能的有效量的化合物降低了该接触的细胞中Bmi-1水平。

14. 权利要求13的用途,其中所述化合物的有效量为0.001 mg/Kg/天至500 mg/Kg/天。

15. 权利要求13的用途,其中所述化合物的有效量为0.1 ng至3500 mg。

16. 权利要求11的用途,包括给予所述化合物与一种或多种选自如下的附加试剂的组合:抗癌剂、抗增殖剂、免疫调节剂、抗血管生成剂、抗炎剂、烷基化剂、镇痛剂、白三烯拮抗剂、β2-激动剂、抗胆碱能剂、激素试剂、生物制剂、微管蛋白结合剂、皮质甾类试剂、抗菌剂、抗组胺药、抗疟疾试剂、抗病毒剂和抗生素;并任选与放射疗法组合。

17. 用于治疗由Bmi-1介导的癌症的药物组合物,其包含有效量的权利要求1的化合物和药学上可接受的赋形剂的混合物。

18. 用于治疗由Bmi-1介导的癌症的药物组合物,其包含有效量的权利要求3的化合物和药学上可接受的赋形剂的混合物。

19. 选自以下的化合物或其形式：

- 4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺
4-氯-N-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-胺
4-氯-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺
4-氯-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺
4-氯-N-[4-(三氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-胺
4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺
4-氯-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺
4-氯-6-(5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺

其中所述化合物的形式选自其盐。

20. 权利要求10的用途,其中所述一种或多种附加试剂选自化疗剂、甾族和非甾族抗炎剂和糖皮质激素。

21. 权利要求16的用途,其中所述一种或多种附加试剂选自化疗剂、甾族和非甾族抗炎剂和糖皮质激素。

取代的嘧啶Bmi-1抑制剂

[0001] 简介

[0002] 描述了抑制B-细胞特异性莫罗尼鼠白血病病毒整合位点1 (Bmi-1) 蛋白的功能和降低其水平的取代的嘧啶化合物和使用此类化合物治疗由Bmi-1介导的癌症的方法。更具体地,抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平的胺取代的嘧啶化合物可用于治疗由Bmi-1介导的癌症。

[0003] 背景

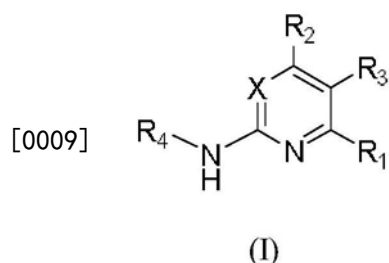
[0004] Bmi-1最初由其在各种白血病和淋巴瘤中的过度表达识别。随后,Bmi-1已经示出在正常细胞中过度表达时具有致癌活性并在维护癌症干细胞群体中起作用。Bmi-1在很多肿瘤类型中增加并且在血液系统癌症和很多实体瘤包括脑癌中是重要的。由siRNA导致的在肿瘤细胞中Bmi-1水平的减少导致细胞凋亡和/或细胞衰老并提高对细胞毒素剂的敏感性。Bmi-1充当PRC1复合体(多梳抑制复合体-1)的关键调节组分,但没有酶活性。因此,由传统药物发现方法靶向Bmi-1是有问题的。

[0005] 由于细胞内Bmi-1水平通过转录和转录后机制紧密调节,能够利用该调节靶向该重要蛋白。因此,仍然需要提供抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平以治疗由Bmi-1介导的癌症的化合物。

[0006] 概述

[0007] 本文中描述了抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平的某些胺取代的嘧啶化合物和它们用于治疗由Bmi-1介导的癌症的方法。

[0008] 描述了式(I)化合物:

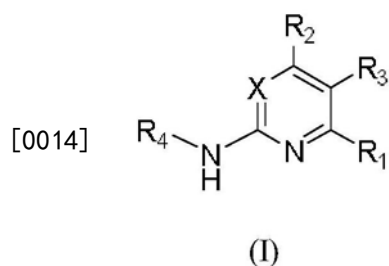


[0010] 其中X, R₁, R₂, R₃和R₄如上文定义,包括其形式和药物组合物,和使用此类化合物、其形式或组合物对有此需要的人类对象治疗由Bmi-1介导的癌症的方法。

[0011] 详述

[0012] 在此描述了用于抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平的胺取代的嘧啶化合物和用于治疗由Bmi-1介导的癌症的方法。

[0013] 在一种实施方案中为式(I)化合物:



[0015] 或其形式,其中

[0016] X为N或被氧原子取代基取代以形成N-氧化物的N;

[0017] R_1 为任选在碳原子环成员上被一个、两个、三个或四个 R_5 取代基取代或在氮原子环成员上被氧原子取代基取代以形成N-氧化物的杂芳基或杂环基;

[0018] R_2 为氢,氰基,卤素,羟基,硝基, C_{1-8} 烷基,羟基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基,氨基, C_{1-8} 烷基-氨基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基,羟基-氨基,羟基- C_{1-8} 烷基-氨基, C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基-氨基, C_{1-8} 烷硫基, C_{1-8} 烷基-羰基, C_{1-8} 烷基-羰基-氨基,氨基-羰基, C_{1-8} 烷基-氨基-羰基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基-羰基,氨基-羰基-氨基, C_{1-8} 烷基-氨基-羰基-氨基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基-羰基-氨基, C_{1-8} 烷氧基-羰基, C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基,氨基-磺酰基, C_{1-8} 烷基-氨基-磺酰基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基-磺酰基,氨基-磺酰基-氨基, C_{1-8} 烷基-氨基-磺酰基-氨基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基-磺酰基-氨基,P(O)(R_7) $_2$ -氨基或杂芳基,其中杂芳基任选被一个、两个、三个或四个 C_{1-8} 烷基取代基取代;

[0019] R_3 为氢,氰基,卤素或 C_{1-8} 烷基,氨基, C_{1-8} 烷基-氨基或(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基;

[0020] R_4 为 C_{3-14} 环烷基,芳基,杂芳基或杂环基,各自任选被一个、两个、三个或四个 R_6 取代基取代;

[0021] R_5 独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基,氧代, C_{1-8} 烷基,氰基- C_{1-8} 烷基,卤素- C_{1-8} 烷基,羟基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基, C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基,卤素- C_{1-8} 烷氧基, C_{2-8} 烯基, C_{1-8} 烷氧基- C_{2-8} 烯基, C_{2-8} 炔基, C_{1-8} 烷氧基- C_{2-8} 炔基,羧基,氨基, C_{1-8} 烷基-氨基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基,氨基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基- C_{1-8} 烷基,羟基- C_{1-8} 烷基-氨基,羟基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基,羟基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基, C_{1-8} 烷硫基, C_{1-8} 烷基-羰基, C_{1-8} 烷基-羰基-氨基, C_{1-8} 烷基-羰基-氧基, C_{1-8} 烷基-羰基-氧基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基-羰基, C_{1-8} 烷氧基-羰基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基, C_{1-8} 烷基-磺酰基, C_{3-14} 环烷基,芳基,芳基- C_{1-8} 烷基,芳基-氨基,芳基- C_{1-8} 烷基-氨基,杂芳基,杂芳基- C_{1-8} 烷基或杂环基,其中 C_{3-14} 环烷基,芳基,杂芳基或杂环基和芳基- C_{1-8} 烷基,芳基-氨基,芳基- C_{1-8} 烷基-氨基和杂芳基- C_{1-8} 烷基的芳基和杂芳基部分各自任选被一个、两个、三个或四个卤素, C_{1-8} 烷基,卤素- C_{1-8} 烷基,羟基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基,卤素- C_{1-8} 烷氧基,羟基- C_{1-8} 烷氧基或羧基取代基取代;

[0022] R_6 独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基, C_{1-8} 烷基,卤素- C_{1-8} 烷基,羟基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基,卤素- C_{1-8} 烷氧基, C_{2-8} 烯基, C_{1-8} 烷氧基- C_{2-8} 烯基, C_{2-8} 炔基, C_{1-8} 烷氧基- C_{2-8} 炔基,羧基,甲酰基,甲酰基-氧基, C_{1-8} 烷基-羰基,卤素- C_{1-8} 烷基-羰基, C_{1-8} 烷硫基,卤素- C_{1-8} 烷硫基,氨基, C_{1-8} 烷基-氨基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基, C_{1-8} 烷基-羰基, C_{1-8} 烷基-羰基-氧基, C_{1-8} 烷基-羰基-氧基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基-羰基,卤素- C_{1-8} 烷氧基-羰基, C_{1-8} 烷氧基-羰基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基, C_{1-8} 烷氧基-羰基-氨基- C_{1-8} 烷基,氨基-羰基, C_{1-8} 烷基-氨基-羰基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基-羰基, C_{1-8} 烷基-羰基-氨基, C_{1-8} 烷基-羰基-氨基- C_{1-8} 烷基,氨基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基- C_{1-8} 烷基,氨基- C_{1-8} 烷基-氨基, C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基- C_{1-8} 烷基-氨基,羟基- C_{1-8} 烷基-氨基,羟基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基,羟基- C_{1-8} 烷基-氨基- C_{1-8} 烷基-氨基,亚氨基- C_{1-8} 烷基,羟基-亚氨基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷氧基-亚氨基- C_{1-8} 烷基, C_{1-8} 烷基-磺酰基,卤素- C_{1-8} 烷基-磺酰基,氨基-磺酰基, C_{1-8} 烷基-氨基-磺酰基,(C_{1-8} 烷基) $_2$ -氨基-磺酰基, $B(OR_8)_2$, C_{3-14} 环烷基,杂环基,芳基或杂

芳基,其中C₃₋₁₄环烷基,杂环基,芳基和杂芳基各自任选被一个、两个、三个或四个卤素或C₁₋₈烷基取代基取代;

[0023] R₇独立地为羟基或(C₁₋₈烷氧基)_n,其中n代表1至5的整数;和,

[0024] R₈独立地为氢或C₁₋₈烷基,其中C₁₋₈烷基与连接的氧原子任选形成杂环基环系统。

[0025] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中X是N。

[0026] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中X是被氧原子取代基取代以形成N-氧化物的N。

[0027] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基或杂环基,其选自1H-吡唑基,1H-咪唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,1H-吡咯基,2H-吡咯基,4,5,6,7-四氢-2H-吡咯基,1H-苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,吡唑并[1,5-c]嘧啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基,7H-嘌呤基或喹啉基。

[0028] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基或杂环基,其选自1H-吡唑基,1H-咪唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,1H-吡咯基,2H-吡咯基,4,5,6,7-四氢-2H-吡咯基,1H-苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基,7H-嘌呤基或喹啉基。

[0029] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基或杂环基,其选自1H-吡唑-4-基,1H-咪唑-1-基,1H-咪唑-5-基,1,2-噁唑-4-基,1,2-噁唑-5-基,吡啶-4-基,1H-吡咯-1-基,1H-吡咯-3-基,1H-吡咯-4-基,2H-吡咯-3-基,4,5,6,7-四氢-2H-吡咯-3-基,1H-苯并咪唑-1-基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基,吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基,5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基,4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基,咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基,7H-嘌呤-7-基或喹啉-4-基。

[0030] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基或杂环基,其选自1H-吡唑-4-基,1H-咪唑-1-基,1H-咪唑-5-基,1,2-噁唑-4-基,1,2-噁唑-5-基,吡啶-4-基,1H-吡咯-1-基,1H-吡咯-4-基,2H-吡咯-3-基,4,5,6,7-四氢-2H-吡咯-3-基,1H-苯并咪唑-1-基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基,5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基,4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基,咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基,7H-嘌呤-7-基或喹啉-4-基。

[0031] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基或杂环基,其选自1H-吡唑-4-基,1H-咪唑-1-基,1H-咪唑-5-基,1,2-噁唑-4-基,1,2-噁唑-5-基,吡啶-4-基,1H-吡咯-1-基,1H-吡咯-4-基,2H-吡咯-3-基,4,5,6,7-四氢-2H-吡咯-3-基,1H-苯并咪唑-

1-基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基,5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基,4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基,7H-嘌呤-7-基或喹啉-4-基。

[0032] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑基,1H-咪唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,1H-吡啶基,2H-吡啶基,1H-苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,吡唑并[1,5-c]嘧啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基,7H-嘌呤基或喹啉基。

[0033] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑基,1H-咪唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,1H-吡啶基,2H-吡啶基,1H-苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基,7H-嘌呤基或喹啉基。

[0034] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑基,1H-咪唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,1H-吡啶基,2H-吡啶基,1H-苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,7H-嘌呤基或喹啉基。

[0035] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑基,1H-吡啶基,1H-苯并咪唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基或咪唑并[1,2-a]嘧啶基。

[0036] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑基,1,2-噁唑基,1H-苯并咪唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,吡唑并[1,5-c]嘧啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基或喹啉基。

[0037] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑基,1H-吡啶基,1H-苯并咪唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基。

[0038] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自咪唑并[1,2-a]吡啶基或咪唑并[1,2-a]嘧啶基。

[0039] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的咪唑并[1,2-a]吡啶基。

[0040] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的咪唑并[1,2-a]嘧啶基。

[0041] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑-4-基,1H-咪唑-1-基,1H-咪唑-5-基,1,2-噁唑-4-基,1,2-噁唑-5-基,吡啶-4-基,1H-吡啶-1-基,1H-吡啶-3-基,1H-吡啶-4-基,2H-吡啶-3-基,1H-苯并咪唑-1-基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基,吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基,吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基,咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基,咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基,7H-嘌呤-7-基或喹啉-4-基。

[0042] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₁是任选取代的杂芳基,其选自1H-吡唑-4-

基, 1H-咪唑-1-基, 1H-咪唑-5-基, 1,2-噁唑-4-基, 1,2-噁唑-5-基, 吡啶-4-基, 1H-吡啶-1-基, 1H-吡啶-4-基, 2H-吡啶-3-基, 1H-苯并咪唑-1-基, 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基, 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基, 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基, 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,2-a]噻唑-3-基, 7H-嘌呤-7-基或喹啉-4-基。

[0043] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的杂芳基, 其选自1H-吡啶-4-基, 1H-咪唑-1-基, 1H-咪唑-5-基, 1,2-噁唑-4-基, 1,2-噁唑-5-基, 吡啶-4-基, 1H-吡啶-1-基, 1H-吡啶-4-基, 2H-吡啶-3-基, 1H-苯并咪唑-1-基, 咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基, 吡啶并[1,5-a]吡啶-7-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基, 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基, 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,2-a]噻唑-3-基, 7H-嘌呤-7-基或喹啉-4-基。

[0044] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的杂芳基, 其选自1H-吡啶-4-基, 1H-吡啶-1-基, 1H-吡啶-3-基, 1H-吡啶-4-基, 1H-苯并咪唑-1-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基, 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-a]噻唑-3-基。

[0045] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的杂芳基, 其选自1H-吡啶-4-基, 1,2-噁唑-4-基, 1,2-噁唑-5-基, 1H-苯并咪唑-1-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基, 咪唑并[1,5-c]噻唑-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基, 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基, 咪唑并[1,2-a]噻唑-3-基或喹啉-4-基。

[0046] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的杂芳基, 其选自1H-吡啶-4-基, 1H-吡啶-3-基, 1H-苯并咪唑-1-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基, 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基, 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基, 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或咪唑并[1,2-a]噻唑-3-基。

[0047] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

[0048] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的咪唑并[1,2-a]噻唑-3-基。

[0049] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的杂环基, 其选自4,5,6,7-四氢-2H-吡啶基, 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基或4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基。

[0050] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₁是任选取代的杂环基, 其选自4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-3-基, 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基或4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基。

[0051] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₂为氰基, 卤素, 羟基, 硝基, C₁₋₈烷基, 羟基-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷氧基, 氨基, C₁₋₈烷基-氨基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基, 羟基-氨基, 羟基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷硫基, C₁₋₈烷基-羰基, C₁₋₈烷基-羰基-氨基, 氨基-羰基, C₁₋₈烷基-氨基-羰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基, 氨基-羰基-氨基, C₁₋₈烷基-氨基-羰基-氨基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基-氨基, C₁₋₈烷氧基-羰基, C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基, 氨基-磺酰基, C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基, 氨基-磺酰基-氨基, C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基-

氨基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基-氨基, P(O)(R₇)₂-氨基或杂芳基, 其中杂芳基任选被一个、两个、三个、或四个C₁₋₈烷基取代基取代。

[0052] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₂为氰基, 卤素, 硝基, C₁₋₈烷基, 羟基-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷氧基, 氨基, 羟基-氨基, 羟基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷硫基, 氨基-羰基, 氨基-羰基-氨基, C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基, 氨基-磺酰基-氨基或杂芳基, 其中杂芳基任选被一个、两个、三个或四个C₁₋₈烷基取代基取代。

[0053] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₂为氰基, 卤素, 羟基, 硝基, C₁₋₈烷基, 羟基-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷氧基, 氨基, C₁₋₈烷基-氨基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基, 羟基-氨基, 羟基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷硫基, C₁₋₈烷基-羰基, C₁₋₈烷基-羰基-氨基, 氨基-羰基, C₁₋₈烷基-氨基-羰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基, 氨基-羰基-氨基, C₁₋₈烷基-氨基-羰基-氨基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基-氨基, C₁₋₈烷氧基-羰基, C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基, 氨基-磺酰基, C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基, 氨基-磺酰基-氨基, C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基-氨基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基-氨基或P(O)(R₇)₂-氨基。

[0054] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₂为氰基, 卤素, 硝基, C₁₋₈烷基, 羟基-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷氧基, 氨基, 羟基-氨基, 羟基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基, C₁₋₈烷硫基, 氨基-羰基, 氨基-羰基-氨基, C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基或氨基-磺酰基-氨基。

[0055] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₂为杂芳基, 其中杂芳基任选被一个、两个、三个或四个C₁₋₈烷基取代基取代。

[0056] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₂杂芳基是任选取代的1H-吡咯基。

[0057] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₂杂芳基是任选取代的1H-吡咯-1-基。

[0058] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₃为氢。

[0059] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₃为氰基, 卤素, C₁₋₈烷基, 氨基, C₁₋₈烷基-氨基或(C₁₋₈烷基)₂-氨基。

[0060] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₃为氰基, 卤素, C₁₋₈烷基或氨基。

[0061] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₃为卤素。

[0062] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₃为C₁₋₈烷基。

[0063] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₄是任选取代的C₃₋₁₄环烷基, 其选自2,3-二氢-1H-茛基;或,任选取代的芳基,其选自苯基或萘基;或,任选取代的杂芳基,其选自1,3-噻唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,嘧啶基,1H-吡啶基,苯并呋喃基,苯并噁唑基,1,3-苯并噻唑基,喹啉基或异喹啉基;或,任选取代的杂环基,其选自1,3-苯并二氧杂环戊烯基或2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯基。

[0064] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₄是任选取代的C₃₋₁₄环烷基, 其选自2,3-二氢-1H-茛基。

[0065] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₄是任选取代的C₃₋₁₄环烷基, 其选自2,3-二氢-1H-茛-2-基。

[0066] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₄是任选取代的芳基, 其选自苯基或萘基。

[0067] 另一实施方案包括式(I)化合物, 其中R₄是任选取代的杂芳基, 其选自1,3-噻唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,嘧啶基,1H-吡啶基,苯并呋喃基,苯并噁唑基,1,3-苯并噻唑基,喹啉基或异喹啉基;或,任选取代的杂环基,其选自1,3-苯并二氧杂环戊烯基或2,3-二氢-1,

4-苯并二氧杂环己二烯基。

[0068] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₄是任选取代的杂芳基,其选自1,3-噻唑-2-基,1,2-噁唑-5-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-5-基,1H-吡啶-5-基,苯并呋喃-5-基,苯并噁唑-5-基,1,3-苯并噻唑-2-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基或异喹啉-3-基;或,任选取代的杂环基,其选自1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基或2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯-6-基。

[0069] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₄是任选取代的杂芳基,其选自1,3-噻唑基,1,2-噁唑基,吡啶基,吡啶基,嘧啶基,1H-吡啶基,苯并呋喃基,苯并噁唑基,1,3-苯并噻唑基,喹啉基或异喹啉基。

[0070] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₄是任选取代的杂芳基,其选自1,3-噻唑-2-基,1,2-噁唑-5-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,嘧啶-5-基,1H-吡啶-5-基,苯并呋喃-5-基,苯并噁唑-5-基,1,3-苯并噻唑-2-基,喹啉-3-基,喹啉-6-基或异喹啉-3-基。

[0071] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₄是任选取代的杂环基,其选自1,3-苯并二氧杂环戊烯基或2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯基。

[0072] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₄是任选取代的杂环基,其选自1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基或2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯-6-基。

[0073] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基,C₁₋₈烷基,氰基-C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷氧基,C₂₋₈烯基,C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈烯基,羧基,氨基,C₁₋₈烷基-氨基,C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基,C₁₋₈烷硫基,C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷基-羰基-氧基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-羰基,C₁₋₈烷基-磺酰基,C₃₋₁₄环烷基,芳基-C₁₋₈烷基,芳基-氨基,芳基-C₁₋₈烷基-氨基,杂芳基或杂芳基-C₁₋₈烷基,其中杂芳基和芳基-C₁₋₈烷基,芳基-氨基,芳基-C₁₋₈烷基-氨基和杂芳基-C₁₋₈烷基的芳基和杂芳基部分各自任选被一个、两个、三个或四个卤素或卤素-C₁₋₈烷氧基取代基取代。

[0074] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基,氧代,C₁₋₈烷基,氰基-C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷氧基,C₂₋₈烯基,C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基,C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈炔基,羧基,氨基,C₁₋₈烷基-氨基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基,氨基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基,C₁₋₈烷硫基,C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷基-羰基-氨基,C₁₋₈烷基-羰基-氧基,C₁₋₈烷基-羰基-氧基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-羰基,C₁₋₈烷氧基-羰基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基或C₁₋₈烷基-磺酰基。

[0075] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基,C₁₋₈烷基,氰基-C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷氧基,C₂₋₈烯基,C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈烯基,羧基,氨基,C₁₋₈烷基-氨基,C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基,C₁₋₈烷硫基,C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷基-羰基-氧基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-羰基或C₁₋₈烷基-磺酰基。

[0076] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自任选取代的C₃₋₁₄环烷基,其选自环丙基或环丁基;或在芳基和芳基部分上被任选取代的芳基,芳基-C₁₋₈烷基,芳基-氨基

或芳基-C₁₋₈烷基-氨基,其中芳基选自苯基;和,其中在C₃₋₁₄环烷基,芳基和芳基部分上的任选取代基选自一个、两个、三个或四个卤素,C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,卤素-C₁₋₈烷氧基,羟基-C₁₋₈烷基或羧基取代基;或,在杂芳基和杂芳基部分上被任选取代的杂芳基或杂芳基-C₁₋₈烷基,其中杂芳基选自四唑基或吡啶基;和,其中杂芳基和杂芳基部分上的任选取代基选自一个、两个、三个或四个卤素,C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,卤素-C₁₋₈烷氧基,羟基-C₁₋₈烷基或羧基取代基。

[0077] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自任选取代的C₃₋₁₄环烷基,其选自环丙基或环丁基;或,在芳基部分上被任选取代的芳基-C₁₋₈烷基,芳基-氨基或芳基-C₁₋₈烷基-氨基,其中芳基选自苯基;和,其中在C₃₋₁₄环烷基和芳基部分上的任选取代基选自一个、两个、三个或四个卤素或卤素-C₁₋₈烷氧基取代基;或,在杂芳基和杂芳基部分上被任选取代的杂芳基或杂芳基-C₁₋₈烷基,其中杂芳基选自四唑基或吡啶基;和,其中在杂芳基和杂芳基部分上的任选取代基选自一个、两个、三个或四个卤素或卤素-C₁₋₈烷氧基取代基。

[0078] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自任选取代的C₃₋₁₄环烷基,其选自环丙基或环丁基。

[0079] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自在芳基和芳基部分上被任选取代的芳基,芳基-C₁₋₈烷基,芳基-氨基或芳基-C₁₋₈烷基-氨基,其中芳基选自苯基;和,其中所述任选的取代基选自一个、两个、三个或四个卤素,C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,卤素-C₁₋₈烷氧基,羟基-C₁₋₈烷基或羧基取代基。

[0080] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自在芳基部分被任选取代的芳基-C₁₋₈烷基,芳基-氨基或芳基-C₁₋₈烷基-氨基,其中芳基选自苯基;和,其中所述任选的取代基选自一个、两个、三个或四个卤素或卤素-C₁₋₈烷氧基取代基。

[0081] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自在杂芳基和杂芳基部分上被任选取代的杂芳基或杂芳基-C₁₋₈烷基,其中杂芳基选自四唑基或吡啶基;和,其中所述任选的取代基选自一个、两个、三个或四个卤素,C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,卤素-C₁₋₈烷氧基,羟基-C₁₋₈烷基或羧基取代基。

[0082] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自在杂芳基和杂芳基部分上被任选取代的杂芳基或杂芳基-C₁₋₈烷基,其中杂芳基选自四唑基或吡啶基;和,其中所述任选的取代基选自一个、两个、三个或四个卤素或卤素-C₁₋₈烷氧基取代基。

[0083] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₅独立地选自在杂芳基和杂芳基部分上被任选取代的杂芳基或杂芳基-C₁₋₈烷基,其中杂芳基选自2H-四唑-2-基,四唑-1-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基或吡啶-4-基;和,其中所述任选的取代基选自一个、两个、三个或四个卤素或卤素-C₁₋₈烷氧基取代基。

[0084] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基,C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,卤素-C₁₋₈烷氧基,C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基,甲酰基,甲酰基-氧基,C₁₋₈烷基-羰基,卤素-C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷硫基,卤素-C₁₋₈烷硫基,氨基,C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷氧基-羰基,氨基-羰基,C₁₋₈烷基-氨基-羰基,氨基-C₁₋₈烷基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基,羟基-亚氨基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷基-磺酰基,B(OR)₂,C₃₋₁₄环烷基,杂环基,芳基或杂芳基,其中C₃₋₁₄环烷基,杂环基,芳基和杂芳基各自任选被一个、两个、三个或四个卤素或C₁₋₈烷基取代基取代。

[0085] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基,C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,卤素-C₁₋₈烷氧基,C₂₋₈烯基,C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基,C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈炔基,羧基,甲酰基,甲酰基-氧基,C₁₋₈烷基-羰基,卤素-C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷硫基,卤素-C₁₋₈烷硫基,氨基,C₁₋₈烷基-氨基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基,C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷基-羰基-氧基,C₁₋₈烷基-羰基-氧基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-羰基,卤素-C₁₋₈烷氧基-羰基,C₁₋₈烷氧基-羰基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基,C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基-C₁₋₈烷基,氨基-羰基,C₁₋₈烷基-氨基-羰基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基,C₁₋₈烷基-羰基-氨基,C₁₋₈烷基-羰基-氨基-C₁₋₈烷基,氨基-C₁₋₈烷基,氨基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基,氨基-C₁₋₈烷基-氨基,C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基,亚氨基-C₁₋₈烷基,羟基-亚氨基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-亚氨基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷基-磺酰基,卤素-C₁₋₈烷基-磺酰基,氨基-磺酰基,C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基或B(OR₈)₂。

[0086] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆独立地选自氰基,卤素,羟基,硝基,C₁₋₈烷基,卤素-C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基,卤素-C₁₋₈烷氧基,C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基,甲酰基,甲酰基-氧基,C₁₋₈烷基-羰基,卤素-C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷硫基,卤素-C₁₋₈烷硫基,氨基,C₁₋₈烷基-羰基,C₁₋₈烷氧基-羰基,氨基-羰基,C₁₋₈烷基-氨基-羰基,氨基-C₁₋₈烷基,(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基,羟基-C₁₋₈烷基-氨基,羟基-亚氨基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷基-磺酰基,C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基或B(OR₈)₂。

[0087] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆独立地选自C₃₋₁₄环烷基,杂环基,芳基或杂芳基,其中C₃₋₁₄环烷基,杂环基,芳基和杂芳基各自任选被一个、两个、三个或四个卤素或C₁₋₈烷基取代基取代。

[0088] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆独立地选自C₃₋₁₄环烷基或杂环基,其中C₃₋₁₄环烷基和杂环基各自任选被两个C₁₋₈烷基取代基取代。

[0089] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的C₃₋₁₄环烷基选自环丙基;任选取代的杂环基选自吗啉基或1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷基;任选取代的芳基选自苯基;或,任选取代的杂芳基选自1H-吡唑基。

[0090] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的C₃₋₁₄环烷基选自环丙基。

[0091] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的杂环基选自吗啉基或1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷基。

[0092] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的杂环基选自吗啉-4-基或1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基。

[0093] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的杂环基为任选被一个、两个、三个或四个卤素或C₁₋₈烷基取代基取代的1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷基。

[0094] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的杂环基为任选被一个、两个、三个或四个卤素或C₁₋₈烷基取代基取代的1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基。

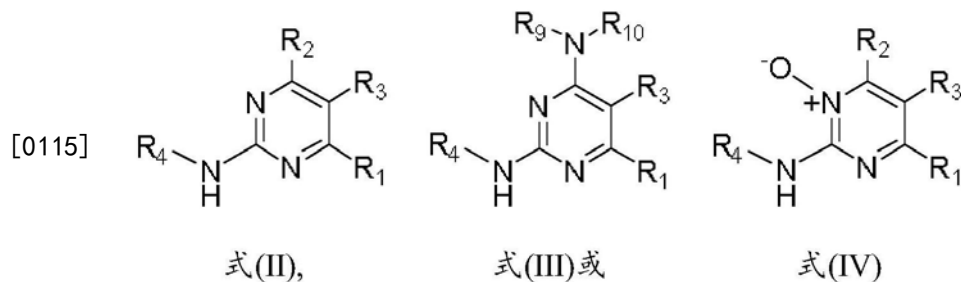
[0095] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的芳基选自苯基。

[0096] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的杂芳基选自1H-吡唑基。

[0097] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₆任选取代的杂芳基选自1H-吡唑-1-基。

[0098] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₇为羟基。

- [0099] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₇为(C₁₋₈烷氧基)_n,其中n代表1至5的整数。
- [0100] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₈为氢。
- [0101] 另一实施方案包括式(I)化合物,其中R₈为C₁₋₈烷基。
- [0102] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其游离酸、有机碱、盐、酯、水合物、溶剂合物、螯合物、包合物、多晶型物、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对应异构体或互变异构体。
- [0103] 另一实施方案包含式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其游离酸、游离碱、盐、酯、水合物、溶剂合物、或多晶型物。
- [0104] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其盐、酯、水合物、溶剂合物、螯合物、包合物、多晶型物、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对应异构体或互变异构体。
- [0105] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其游离酸、游离碱、盐、水合物、或多晶型物。
- [0106] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其游离酸、游离碱、水合物、溶剂合物或多晶型物。
- [0107] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。
- [0108] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其游离酸、游离碱或盐。
- [0109] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其游离酸或游离碱。
- [0110] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其盐。
- [0111] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式选自其多晶型物。
- [0112] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式为药学上可接受的。
- [0113] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述式(I)化合物的形式是分离的。
- [0114] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式,其中所述化合物为式(II)、式(III)或式(IV)化合物:



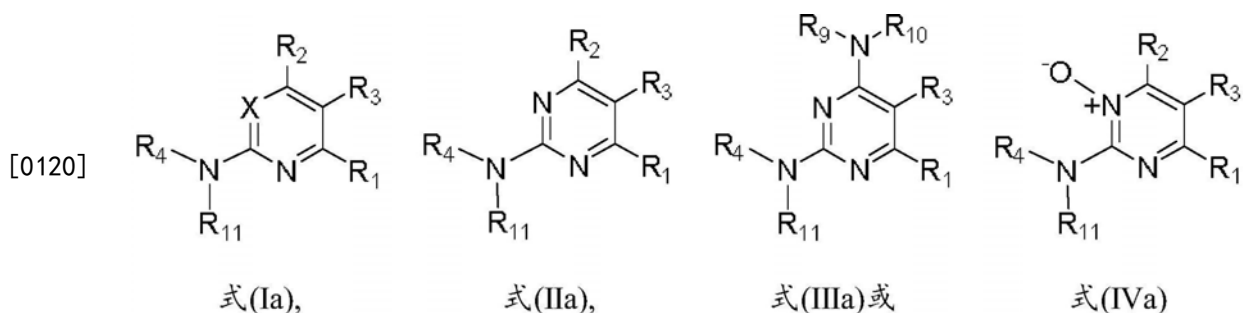
[0116] 或其形式,其中:

[0117] R₉和R₁₀独立地为氢,羟基,C₁₋₈烷基,羟基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基,C₁₋₈烷基-

羰基, 氨基-羰基, C₁₋₈烷基-氨基-羰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基, C₁₋₈烷氧基-羰基, 氨基-磺酰基, C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基或P(O)(R₇)₂。

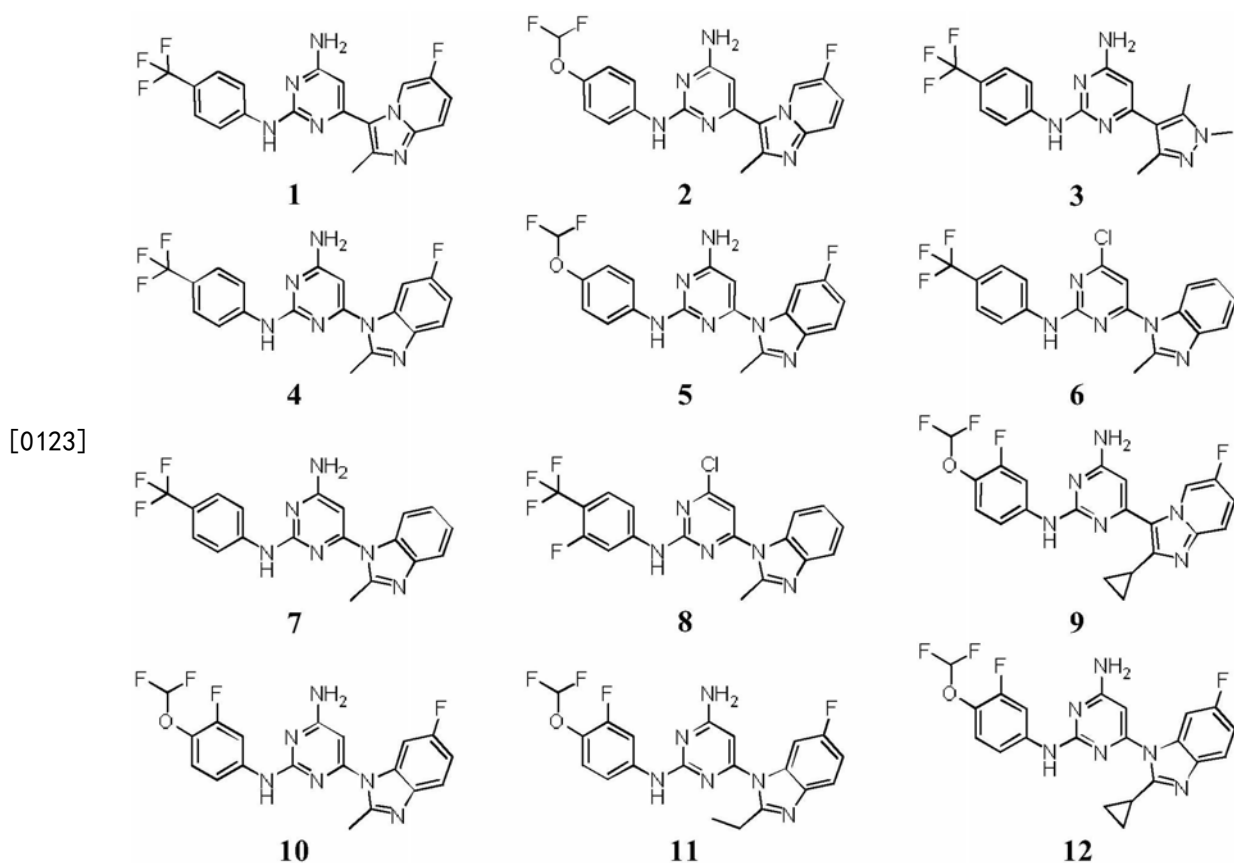
[0118] 另一实施方案包括式(III)化合物, 其中R₉和R₁₀之一为氢, 另一个为羟基, C₁₋₈烷基, 羟基-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基, C₁₋₈烷基-羰基, 氨基-羰基, C₁₋₈烷基-氨基-羰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基, C₁₋₈烷氧基-羰基, 氨基-磺酰基, C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基, (C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基或P(O)(R₇)₂。

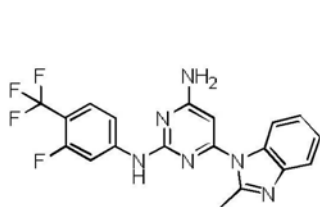
[0119] 另一实施方案包括式(I)化合物或其形式, 其中该化合物为式(Ia)、式(IIa)、式(IIIa)或式(IVa)化合物:



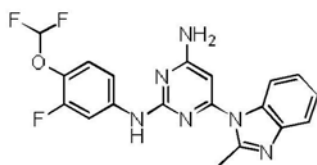
[0121] 或其形式, 其中R₂, R₃, R₉, R₁₀或R₁₁独立地为氘。

[0122] 式(I)化合物或其形式选自:

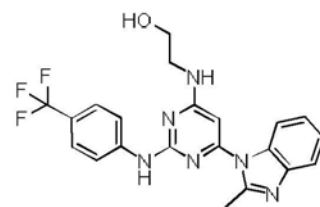




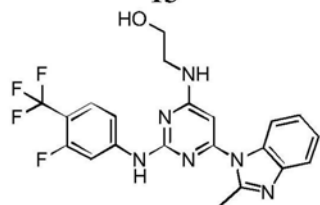
13



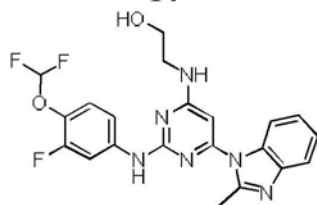
14



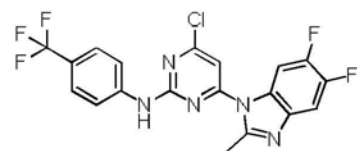
15



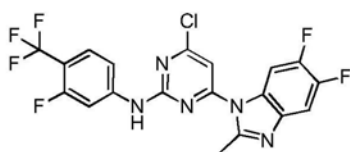
16



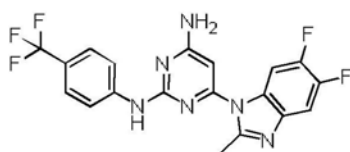
17



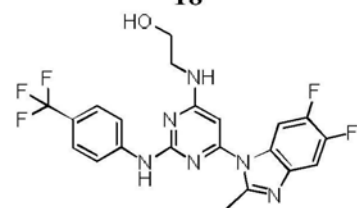
18



19

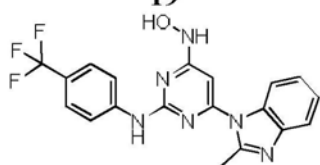


20

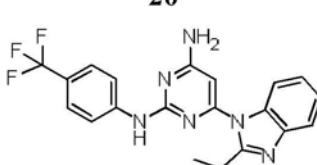


21

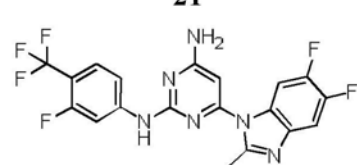
[0124]



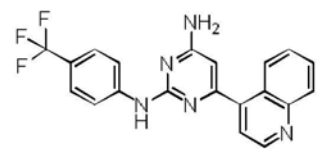
22



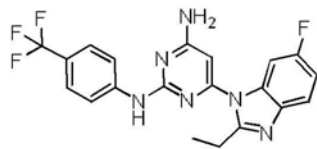
23



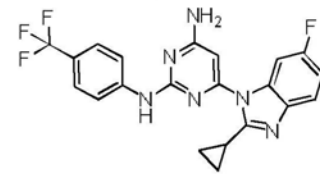
24



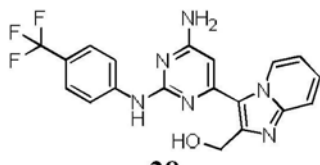
25



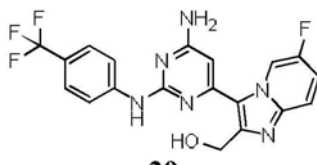
26



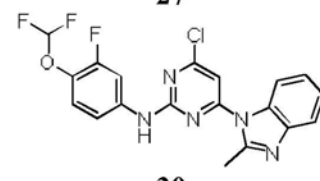
27



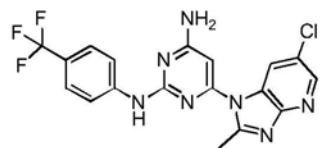
28



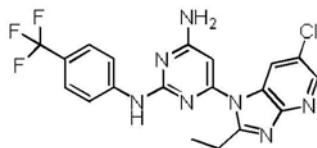
29



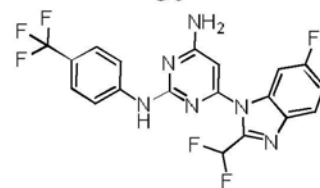
30



31

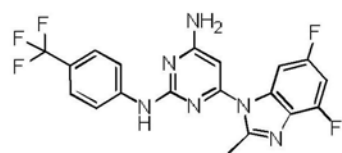


32

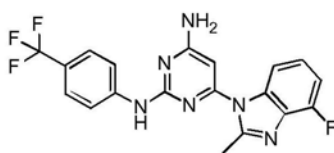


33

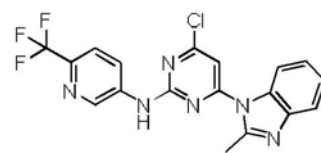
[0125]



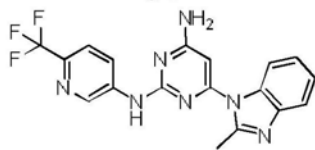
34



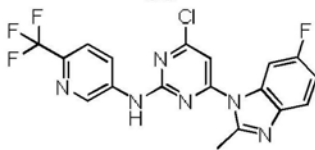
35



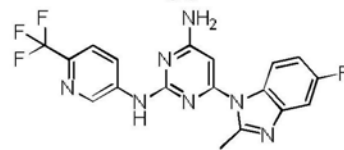
36



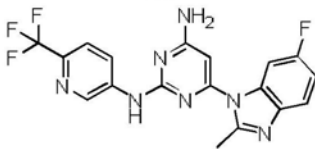
37



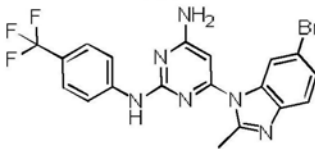
38



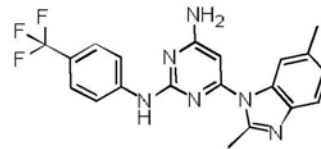
39



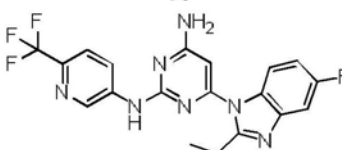
40



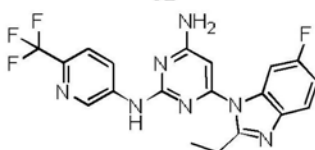
41



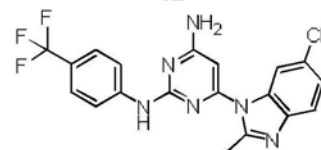
42



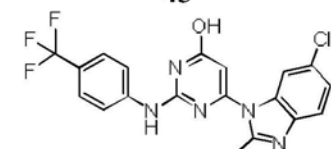
43



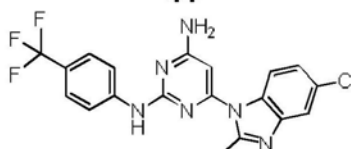
44



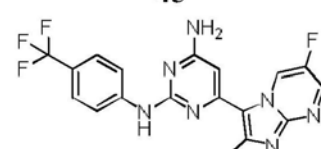
45



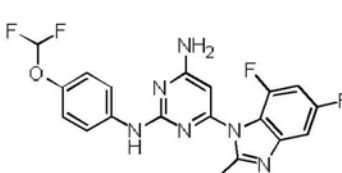
46



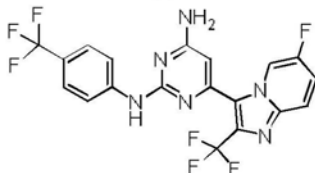
47



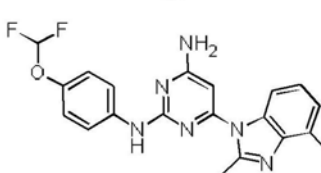
48



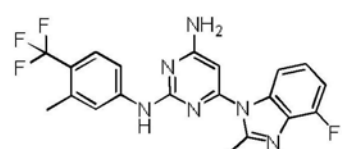
49



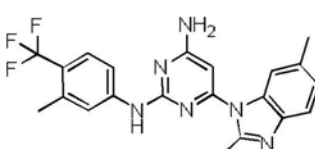
50



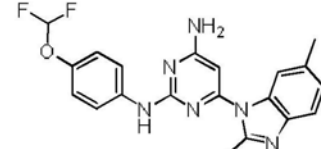
51



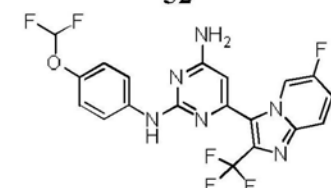
52



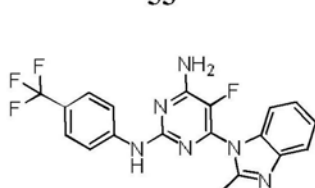
53



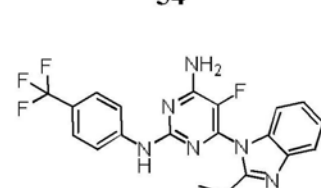
54



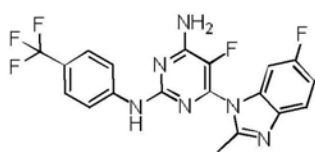
55



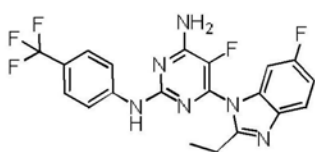
56



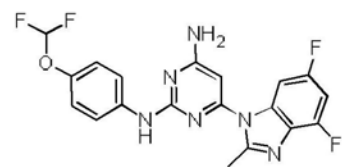
57



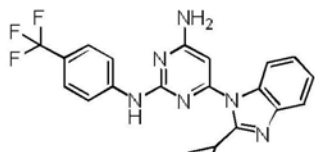
58



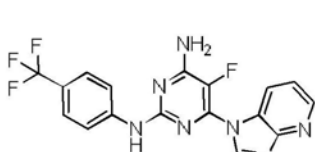
59



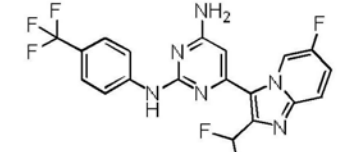
60



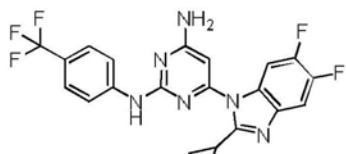
61



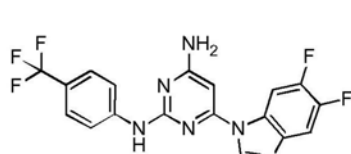
62



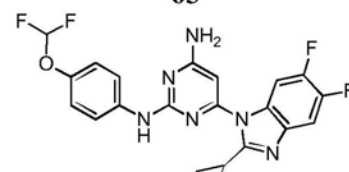
63



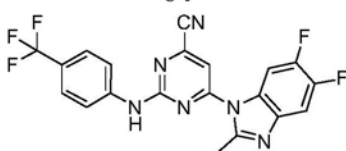
64



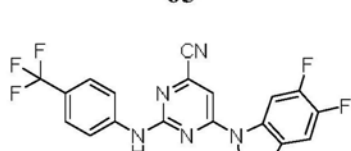
65



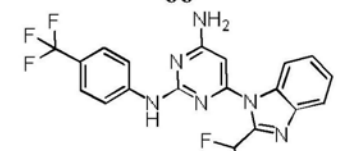
66



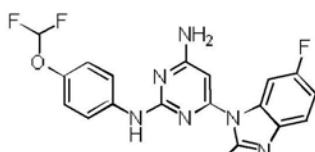
67



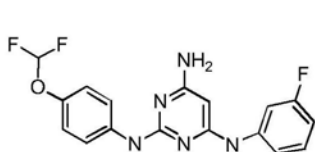
68



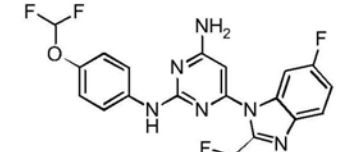
69



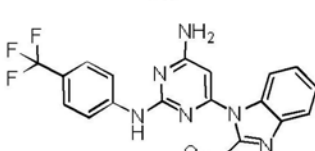
70



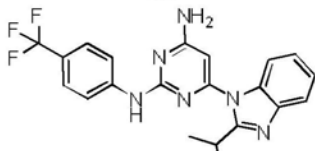
71



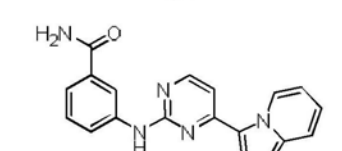
52



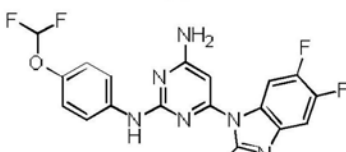
73



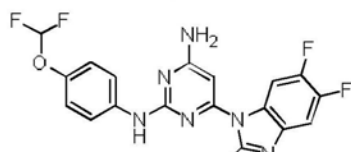
74



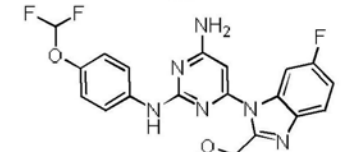
75



76

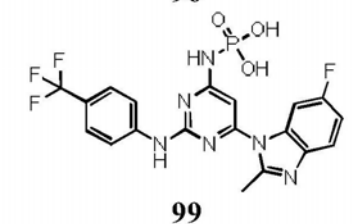
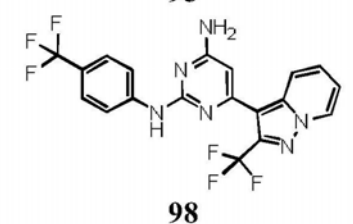
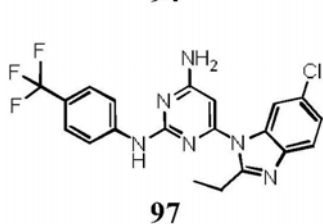
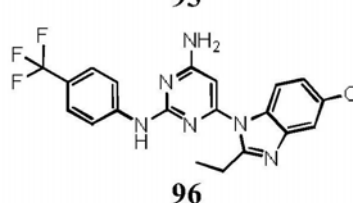
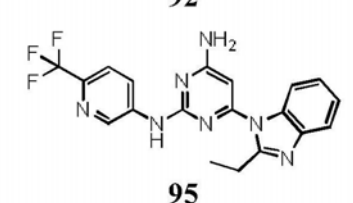
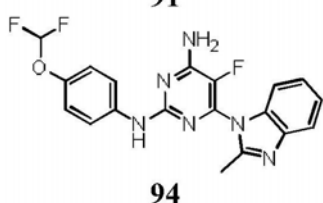
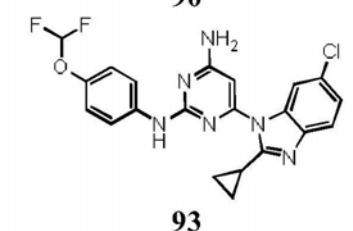
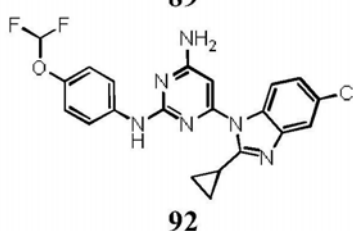
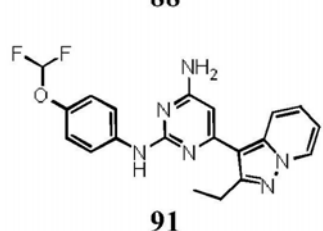
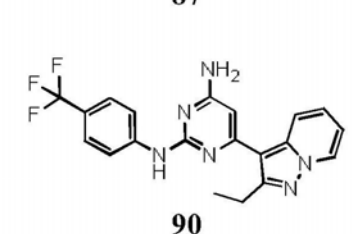
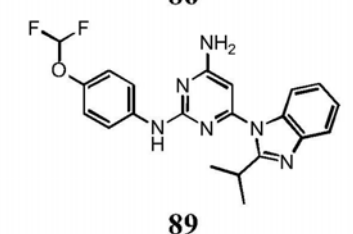
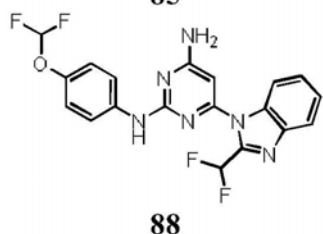
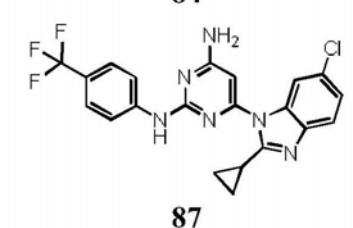
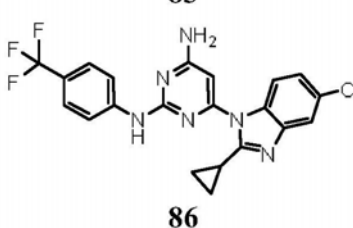
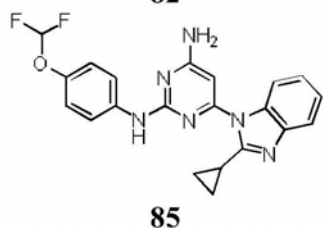
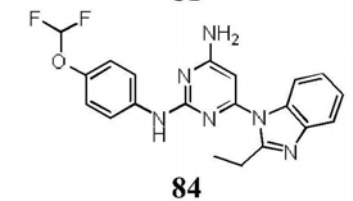
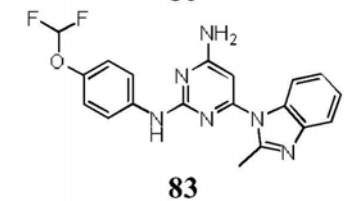
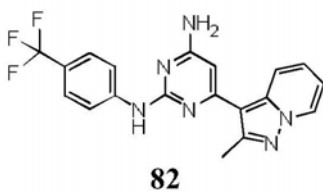
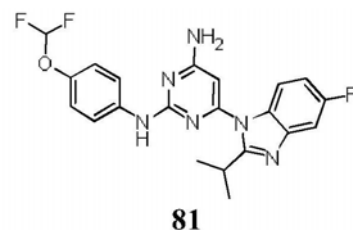
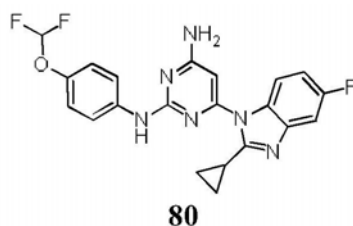
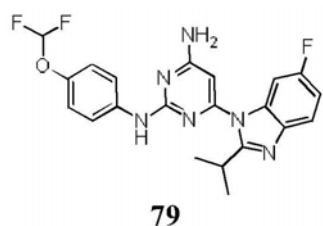


77



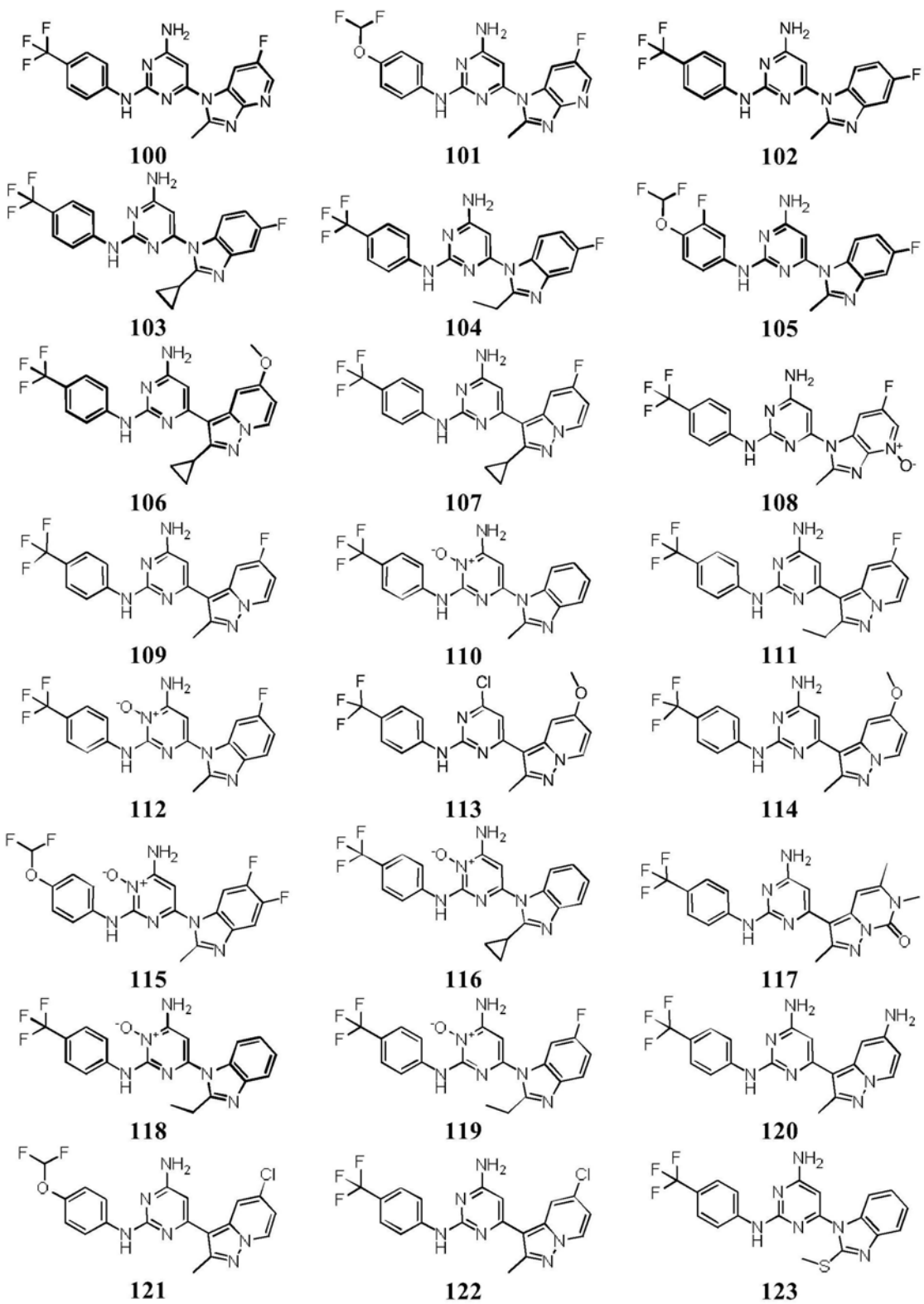
78

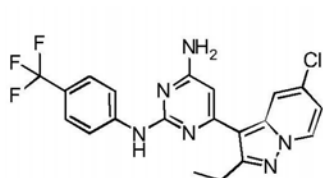
[0126]



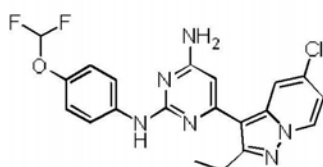
[0127]

[0128]

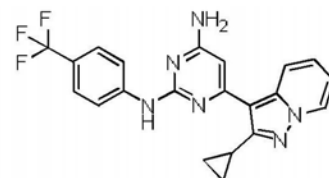




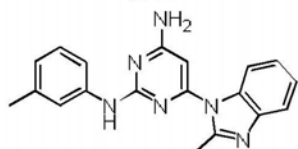
124



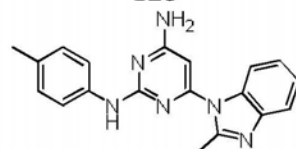
125



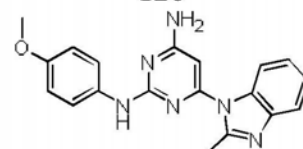
126



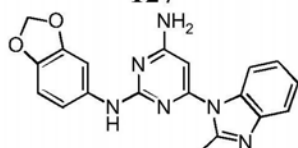
127



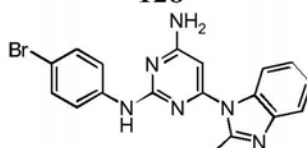
128



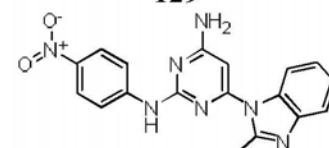
129



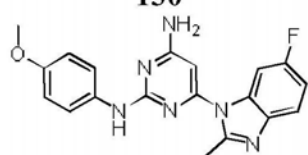
130



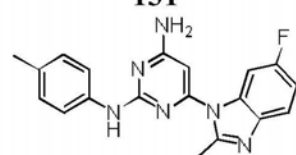
131



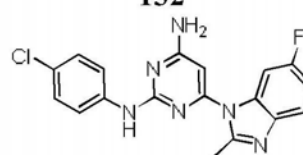
132



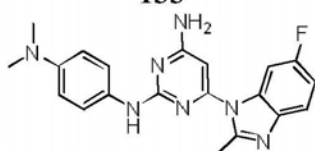
133



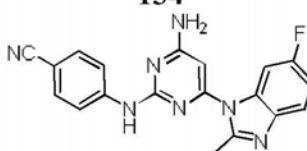
134



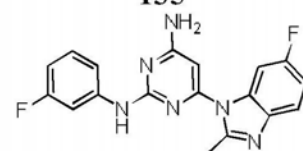
135



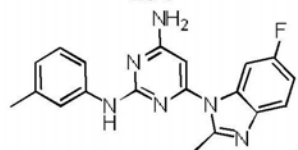
136



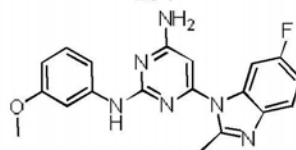
137



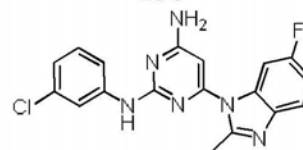
138



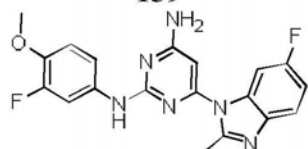
139



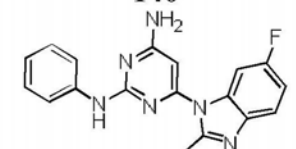
140



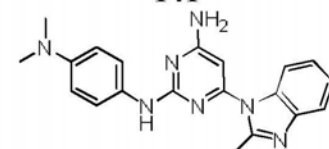
141



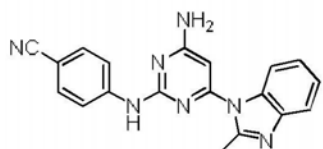
142



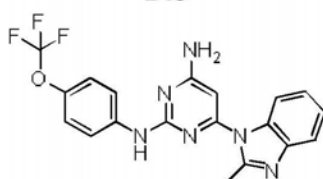
143



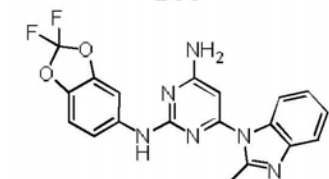
144



145



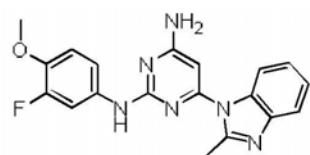
146



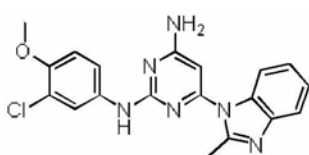
147

[0129]

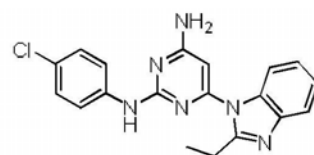
[0130]



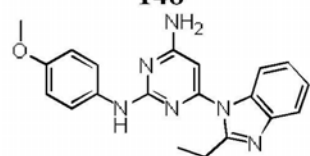
148



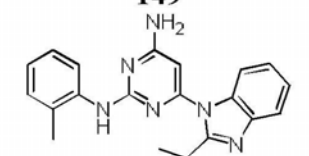
149



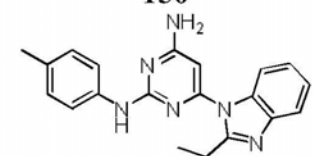
150



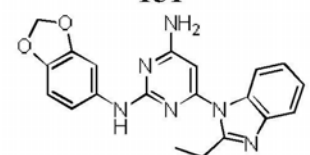
151



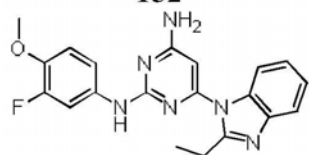
152



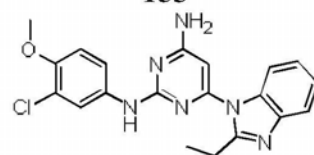
153



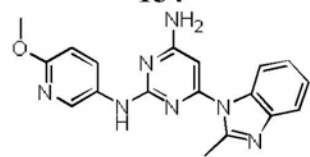
154



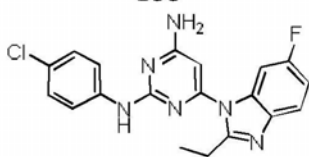
155



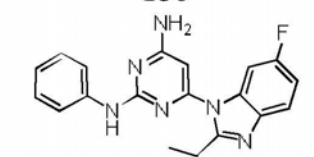
156



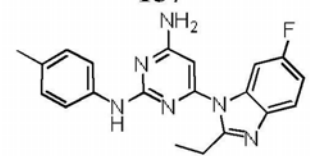
157



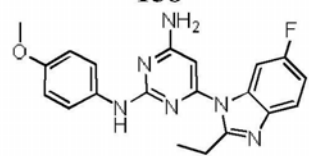
158



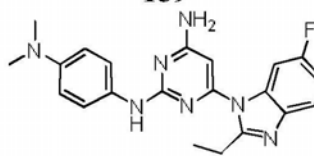
159



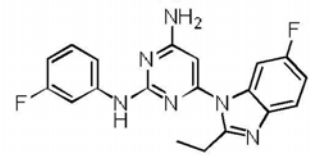
160



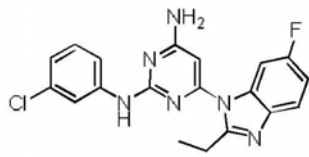
161



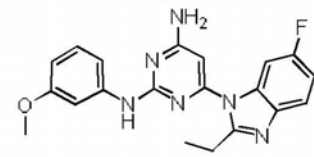
162



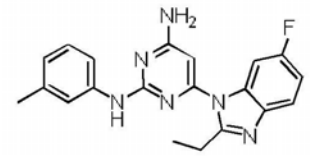
163



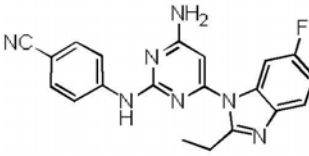
164



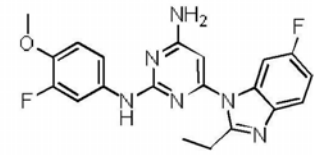
165



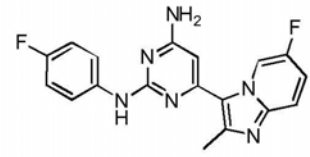
166



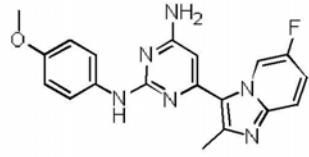
167



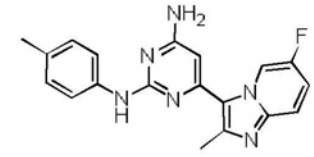
168



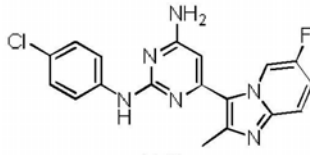
169



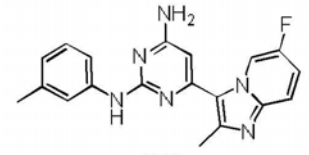
170



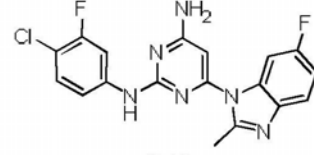
171



172

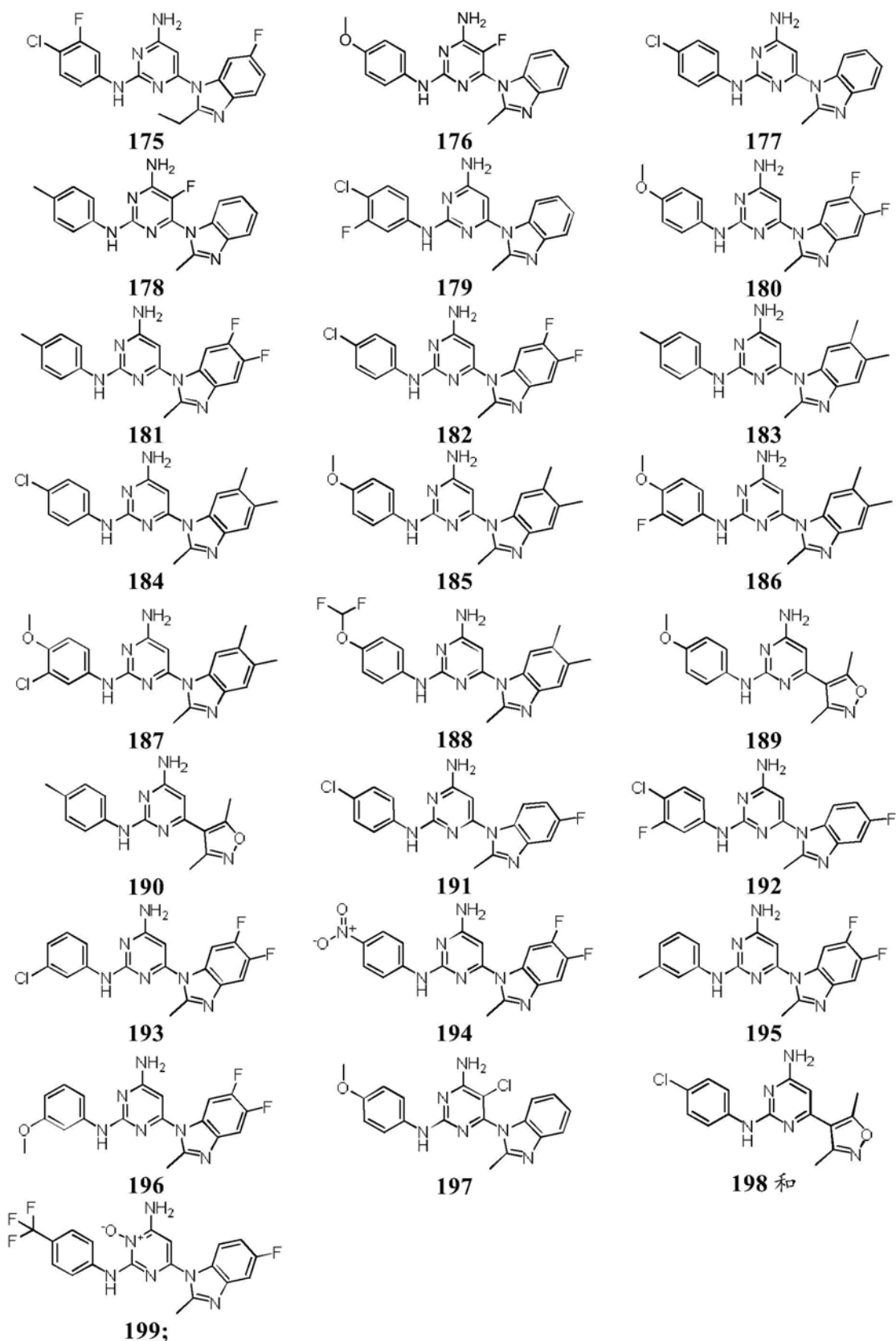


173



174

[0131]



[0132] 其中式(I)化合物的形式选自其盐、酯、水合物、溶剂合物、螯合剂、包合物、多晶型物、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对应异构体或互变异构体。

[0133] 式(I)化合物或其形式选自：

Cpd	名称
1	6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
2	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺
3	N ² -[4-(三氟甲基)苯基]-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺
4	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
5	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
6	4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺
7	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
8	4-氯-N-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-胺
9	6-(2-环丙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]嘧啶-2,4-二胺
10	N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
11	N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
12	6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]嘧啶-2,4-二胺
13	N ² -[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
14	N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
15	2-[[6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基]氨基}乙醇
[0134] 16	2-[[2-[[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]氨基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-4-基]氨基}乙醇
17	2-[[2-[[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]氨基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-4-基]氨基}乙醇
18	4-氯-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺
19	4-氯-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺
20	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
21	2-[[6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基]氨基}乙醇
22	N ⁴ -羟基-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
23	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
24	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
25	6-(喹啉-4-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
26	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
27	6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
28	[3-(6-氨基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲醇
29	[3-(6-氨基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲醇
30	4-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-胺
31	6-(6-氯-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
32	6-(6-氯-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

Cpd	名称
33	6-[2-(二氟甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
34	6-(4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
35	6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
36	4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺
37	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
38	4-氯-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺
39	6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
40	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
41	6-(6-溴-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
42	6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
43	6-(2-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
44	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
45	6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
46	6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-醇
47	6-(5-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
48	6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
49	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,7-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
50	6-[6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
51	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
52	6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
53	6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
54	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
55	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
56	5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
57	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-5-氟-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
58	5-氟-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
59	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-5-氟-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
60	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
61	6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
62	5-氟-6-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
63	6-[2-(二氟甲基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
64	6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
65	6-(2-乙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
66	6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
67	6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-甲腈
68	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-甲腈
69	6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
70	6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
71	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
72	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(二氟甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺
73	6-[2-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
74	6-[2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

[0135]

Cpd	名称
75	3-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲酰胺
76	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
77	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
78	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺
79	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺
80	6-(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
81	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[5-氟-2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺
82	6-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
83	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
84	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
85	6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
86	6-(5-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
87	6-(6-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
88	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺
89	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺
90	6-(2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
91	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺
92	6-(5-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
93	6-(6-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
94	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
95	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
96	6-(5-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
97	6-(6-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
98	N ² -[4-(三氟甲基)苯基]-6-[2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺
99	[6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基]氨基磷酸
100	6-(6-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
101	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)嘧啶-2,4-二胺
102	6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
103	6-(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
104	6-(2-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
105	N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
106	6-(2-环丙基-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
107	6-(2-环丙基-5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
108	6-(6-氟-2-甲基-4-氧化-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
109	6-(5-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
110	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物
111	6-(2-乙基-5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
112	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物
113	4-氯-6-(5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺
114	6-(5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺

[0136]

Cpd	名称
115	N^2 -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物
116	6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物
117	3-(6-氨基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-2,5,6-三甲基吡唑并[1,5-c]嘧啶-7(6H)-酮
118	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物
119	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物
120	6-(5-氨基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
121	6-(5-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
122	6-(5-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
123	6-[2-(甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑-1-基]- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
124	6-(5-氯-2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
125	6-(5-氯-2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
126	6-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)- N^2 -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
127	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
128	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
129	N^2 -(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
130	N^2 -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
131	N^2 -(4-溴苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
132	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(4-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺
[0137] 133	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
134	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
135	N^2 -(4-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
136	N^2 -[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
137	4-{[4-氨基-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲腈
138	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(3-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺
139	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
140	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
141	N^2 -(3-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
142	N^2 -(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
143	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -苯基嘧啶-2,4-二胺
144	N^2 -[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
145	4-{[4-氨基-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲腈
146	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
147	N^2 -(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
148	N^2 -(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
149	N^2 -(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
150	N^2 -(4-氯苯基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
151	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
152	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(2-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
153	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)- N^2 -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺

Cpd	名称
154	N ² -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
155	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
156	N ² -(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
157	N ² -(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
158	N ² -(4-氯苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
159	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -苯基嘧啶-2,4-二胺
160	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
161	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
162	N ² -[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
163	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺
164	N ² -(3-氯苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
165	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
166	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
167	4-{[4-氨基-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲腈
168	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
169	6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -(4-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺
170	6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
171	6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
172	N ² -(4-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺
173	6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
[0138] 174	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
175	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
176	5-氟-N ² -(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
177	N ² -(4-氯苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
178	5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
179	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
180	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
181	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
182	N ² -(4-氯苯基)-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
183	N ² -(4-甲基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
184	N ² -(4-氯苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
185	N ² -(4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
186	N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
187	N ² -(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
188	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
189	6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
190	6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
191	N ² -(4-氯苯基)-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
192	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
193	N ² -(3-氯苯基)-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
194	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺
195	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺
Cpd	名称
196	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺
[0139] 197	5-氟-N ² -(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺
198	N ² -(4-氯苯基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺; 和,
199	6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物;

[0140] 其中式(I)化合物的形式选自其盐、酯、水合物、溶剂合物、螯合物、包合物、多晶型物、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对应异构体或互变异构体。

[0141] 式(I)化合物或其形式选自:

Cpd	名称
4a	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺甲磺酸盐
7a	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐
7b	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺甲磺酸盐
7c	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐
7d	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺氢溴酸
7e	和,
99a	[6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基]氨基磷酸二钠;

[0143] 其中式(I)化合物的形式选自其游离酸、游离碱、酯、水合物、溶剂合物、螯合物、包合物、多晶型物、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对应异构体或互变异构体。

[0144] 术语

[0145] 上述和贯穿本文说明书使用的化学术语,除非另外具体定义,否则应该被本领域普通技术人员理解为具有以下指定含义。

[0146] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基”是指在直链或支链构型中具有一至八个碳原子的饱和烃基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。在一些实施方案中,C₁₋₈烷基包括C₁₋₆烷基,C₁₋₄烷基等。C₁₋₈烷基基团可以在允许有效化合价的位置被任选取代。

[0147] 本文中使用的术语“C₂₋₈烯基”是指在直链或支链构型中具有二至八个碳原子和其中的一个或多个碳碳双键的部分不饱和的烃基,包括但不限于乙烯基、烯丙基、丙烯基等。在一些实施方案中,C₂₋₈烯基包括C₂₋₆烯基,C₂₋₄烯基等。C₂₋₈烯基基团可以在允许有效化合价的位置被任选取代的。

[0148] 本文中使用的术语“C₂₋₈炔基”是指在直链或支链构型中具有二至八个碳原子和其中的一个或多个碳碳三键的部分不饱和烃基,包括但不限于乙炔基、丙炔基等。在一些实施方案中,C₂₋₈炔基包括C₂₋₆炔基炔基、C₂₋₄炔基等。C₂₋₈炔基基团可以在允许有效化合价的位置被任选取代。

[0149] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基”是指具有下式的直链或支链构型的一至八个碳原子的饱和烃基:-O-C₁₋₈烷基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。在一些实施方案中,C₁₋₈烷氧基包括C₁₋₆烷氧基,C₁₋₄烷氧基等。C₁₋₈烷氧基基团可以在允许有效化合价的位置被任选取代。

[0150] 本文中使用的术语“C₃₋₁₄环烷基”是指饱和单环、双环或多环烃基,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1H-茛满基、茛基、2,3-二氢-1H-茛基、四氢-萘基等。在一些实施方案中,C₃₋₁₄环烷基包括C₃₋₈环烷基,C₅₋₈环烷基,C₃₋₁₀环烷基等。C₃₋₁₄环烷基基团可以在允许有效化合价的位置被任选取代。

[0151] 本文中使用的术语“芳基”是指单环、双环或多环芳族碳原子环结构基团,包括但不限于苯基,萘基(还称为萘基团)、蒽基、茱基、萘基、菲基等。芳基基团可以在允许有效化合价的位置被任选取代。

[0152] 本文中使用的术语“杂芳基”是指单环、双环或多环芳族碳原子环结构基团,其中

一个或多个碳原子环成员已经在允许结构稳定性的位置被一个或多个杂原子例如O、S或N原子替代,包括但不限于呋喃基、噻吩基(还称为噻吩基团),吡咯基,吡唑基(还称为1H-吡唑基),咪唑基(还称为1H-咪唑基),异噁唑基(还称为1,2-噁唑基),异噻唑基,噁唑基,噻唑基,三唑基,噁二唑基,噻二唑基,四唑基,吡喃基,噻喃基,吡啶基(还称为吡啶基团),嘧啶基,吡嗪基,哒嗪基,三嗪基,吡啶基(还称为1H-吡啶基),氮杂吡啶基,吡唑基(还称为2H-吡唑基),氮杂吡唑基,异吡啶基,吡啶嗪基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并咪唑基(还称为1H-苯并咪唑基),苯并噻唑基,苯并噁唑基,咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑基,吡唑并[1,5-a]吡啶基,吡唑并[1,5-c]嘧啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基,7H-嘌呤基,9H-嘌呤基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,喹喔啉基,吡啶基等和其相关类似物和区域异构体。杂芳基可以在允许有效化合价的碳或氮原子环成员上被任选取代。

[0153] 本文中使用的术语“杂环基”是指饱和或部分不饱和单环、双环、或多环碳原子环结构基团,其中一个或多个碳原子环成员已经在允许结构稳定性的位置被杂原子例如O,S或N原子替代,包括但不限于氧杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、吡咯啉基、吡咯烷基、二氢吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、二氢咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、三唑啉基、三唑烷基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、四唑啉基、四唑烷基、1,3-二氧戊环基、二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-吡喃基、二氢-吡啶基、四氢-吡啶基、二氢-嘧啶基、四氢-嘧啶基、二氢-吡嗪基、四氢-吡嗪基、二氢-哒嗪基、四氢-哒嗪基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢-三嗪基、四氢-三嗪基、六氢三嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、二氢-吡啶基、二吡啶基、四氢-吡啶基、二氢-吡唑基、四氢-吡唑基、二氢-异吡啶基、二氢-苯并呋喃基、四氢-苯并呋喃基、二氢-苯并噻吩基、四氢-苯并噻吩基、二氢-苯并咪唑基、四氢-苯并咪唑基、二氢-苯并噁唑基、四氢-苯并噁唑基、二氢-苯并噁嗪基、四氢-苯并噁嗪基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯(还称为1,3-苯并二氧杂环戊烯基团)、苯并[1,4]二氧杂环己烷基(还称为1,4-苯并二氧杂环己烷基或2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯基)、苯并[1,4]二氧杂环己二烯基(还称为1,4-苯并二氧杂环己二烯基)、4,5,6,7-四氢-2H-吡唑基、5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基、4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、二氢-嘌呤基、四氢-嘌呤基、二氢-喹啉基、四氢-喹啉基、二氢-异喹啉基、四氢-异喹啉基、二氢-喹唑啉基、四氢-喹唑啉基、二氢-喹喔啉基、四氢-喹唑啉基等和其相关类似物。杂环基可以在允许有效化合价的碳或氮原子环成员上被任选取代。

[0154] 本文中使用的术语“B(OR₈)₂”是指下式基团：当R₈为氢时-B[(-OH)(-OH)]；或，当R₈独立地为氢或C₁₋₈烷基时-B[(-OH)(-O-C₁₋₈烷基)]；或，当R₈为C₁₋₈烷基时-B[(-O-C₁₋₈烷基)(-O-C₁₋₈烷基)]；或当C₁₋₈烷基与连接的氧原子任选形成杂环基环时杂环基环系统。

[0155] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基”是指下式基团：-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基。

[156] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基。

[0157] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈烯基”是指具有下式的基团：-C₂₋₈烯基-O-C₁₋₈烷基。

- [0158] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-C₂₋₈炔基”是指具有下式的基团：-C₂₋₈炔基-O-C₁₋₈烷基。
- [0159] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-羰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-O-C₁₋₈烷基。
- [0160] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-羰基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-C(=O)-O-C₁₋₈烷基。
- [0161] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C(=O)-O-C₁₋₈烷基。
- [0162] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-羰基-氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-NH-C(=O)-O-C₁₋₈烷基。
- [0163] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷氧基-亚氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基(=N-O-C₁₋₈烷基)。
- [0164] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基。
- [0165] 本文中使用的术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基”是指具有下式的基团：-N(C₁₋₈烷基)₂。
- [0166] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基。
- [0167] 本文中使用的术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂。
- [0168] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基。
- [0169] 本文中使用的术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂。
- [0170] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-氨基-羰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基。
- [0171] 本文中使用的术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-N(C₁₋₈烷基)₂。
- [0172] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-氨基-羰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基。
- [0173] 本文中使用的术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-羰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C(=O)-N(C₁₋₈烷基)₂。
- [0174] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基”是指具有下式的基团：-SO₂-NH-C₁₋₈烷基。
- [0175] 本文中使用的术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基”是指具有下式的基团：-SO₂-N(C₁₋₈烷基)₂。
- [0176] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-氨基-磺酰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-SO₂-NH-C₁₋₈烷基。
- [0177] 本文中使用的术语“(C₁₋₈烷基)₂-氨基-磺酰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-SO₂-N(C₁₋₈烷基)₂。
- [0178] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-羰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-C₁₋₈烷基。
- [0179] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-羰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C(=O)-C₁₋₈烷基。

基。

[0180] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-羰基-氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-C(=O)-NH-C₁₋₈烷基。

[0181] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-羰基-氧基”是指具有下式的基团：-O-C(=O)-C₁₋₈烷基。

[0182] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-羰基-氧基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-O-C(=O)-C₁₋₈烷基。

[0183] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基-磺酰基”是指具有下式的基团：-SO₂-C₁₋₈烷基。

[0184] 本文中使用的术语“C₁₋₈烷基硫基”是指具有下式的基团：-S-C₁₋₈烷基。

[0185] 本文中使用的术语“氨基”是指具有下式的基团：-NH₂。

[0186] 本文中使用的术语“氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-NH₂。

[0187] 本文中使用的术语“氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基-NH₂。

[0188] 本文中使用的术语“氨基-羰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-NH₂。

[0189] 本文中使用的术语“氨基-羰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C(=O)-NH₂。

[0190] 本文中使用的术语“氨基-磺酰基”是指具有下式的基团：-SO₂-NH₂。

[0191] 本文中使用的术语“氨基-磺酰基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-SO₂-NH₂。

[0192] 本文中使用的术语“芳基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-芳基。

[0193] 本文中使用的术语“芳基-C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基-芳基。

[0194] 本文中使用的术语“芳基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-芳基。

[0195] 本文中使用的术语“羧基”是指具有下式的基团：-COOH, -C(=O)OH或-CO₂H。

[0196] 本文中使用的术语“甲酰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-H。

[0197] 本文中使用的术语“甲酰基-氧基”是指具有下式的基团：-O-C(=O)-H。

[0198] 本文中使用的术语“卤代”或“卤素”是指卤素原子基团,包括氟、氯、溴和碘。

[0199] 本文中使用的术语“卤素-C₁₋₈烷氧基”是指具有下式的基团：-O-C₁₋₈烷基-卤素,其中C₁₋₈烷基可以在允许有效化合价的位置被一个或多个卤素原子部分或完全取代。在一些实施方案中,卤素-C₁₋₈烷氧基包括卤素-C₁₋₆烷氧基,卤素-C₁₋₄烷氧基等。

[0200] 本文中使用的术语“卤素-C₁₋₈烷氧基-羰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-O-C₁₋₈烷基-卤素。

[0201] 本文中使用的术语“卤素-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-卤素,其中C₁₋₈烷基可以在允许有效化合价的位置被一个或多个卤素原子部分或完全取代。在一些实施方案中,卤素-C₁₋₈烷基包括卤素-C₁₋₆烷基,卤素-C₁₋₄烷基等。

[0202] 本文中使用的术语“卤素-C₁₋₈烷基-羰基”是指具有下式的基团：-C(=O)-C₁₋₈烷基-卤素。

[0203] 本文中使用的术语“卤素-C₁₋₈烷基-磺酰基”是指具有下式的基团：-SO₂-C₁₋₈烷基-卤素。

[0204] 本文中使用的术语“卤素-C₁₋₈烷基硫基”是指具有下式的基团：-S-C₁₋₈烷基-卤素。

[0205] 本文中使用的术语“杂芳基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-杂芳基。

[0206] 本文中使用的术语“羟基-C₁₋₈烷氧基”是指具有下式的基团：-O-C₁₋₈烷基-OH，其中C₁₋₈烷基可以在允许有效化合价的位置被一个或多个羟基部分或完全取代。

[0207] 本文中使用的术语“羟基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-OH，其中C₁₋₈烷基可以在允许有效化合价的位置被一个或多个羟基部分或完全取代。

[0208] 本文中使用的术语“羟基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-OH。

[0209] 本文中使用的术语“羟基-C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基-OH。

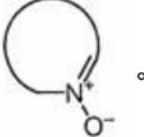
[0210] 本文中使用的术语“羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-OH。

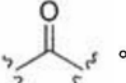
[0211] 本文中使用的术语“羟基-C₁₋₈烷基-氨基-C₁₋₈烷基-氨基”是指具有下式的基团：-NH-C₁₋₈烷基-NH-C₁₋₈烷基-OH。

[0212] 本文中使用的术语“羟基-亚氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基(=N-OH)。

[0213] 本文中使用的术语“亚氨基”是指具有下式的基团：=NH。

[0214] 本文中使用的术语“亚氨基-C₁₋₈烷基”是指具有下式的基团：-C₁₋₈烷基(=NH)。

[0215] 本文中使用的术语“N-氧化物”是指下式基团：。

[0216] 本文中使用的术语“氧代”是指下式基团：。

[0217] 本文中使用的术语“P(O)(R₇)₂-氨基”是指下式基团：当R₇独立地为羟基和(C₁₋₈烷氧基)_n时为-NH-P(O)(-O-C₁₋₈烷基)(OH)，其中n为1；或，当R₇为羟基时为-NH-P(O)(OH)₂；或，当R₇为(C₁₋₈烷氧基)_n时为-NH-P(O)(-O-C₁₋₈烷基)₂，其中n为1。

[0218] 本文中使用的术语“取代基”是指在指定原子位置被连接的核心分子的原子上的位置变量，在指定原子上替代一个或多个氢原子，条件是连接原子不超过有效化合价或共享化合价，从而使取代导致获得稳定化合物。因此，取代基和/或变量的组合是允许的，只要此类组合导致稳定化合物。假定本文中所述或所示具有表现为不满足的化合价水平的任何碳原子和杂原子具有大量氢原子以满足所述或所示化合价。

[0219] 本文中涉及本文中提供的化学术语定义时使用的术语“等”是指可以被本领域技术人员预期的化学结构中的变体，包括但不限于异构体(包括链、支化或位置结构异构体)、环体系水合(包括单环、双环或多环结构的饱和或部分不饱和)和导致稳定化合物的允许有效化合价的全部其他变体。

[0220] 出于本说明书的目的，在式(I)化合物的一个或多个取代基变量包括引入式(I)化合物的官能团的情况下，在公开的化合物中的任何位置出现的各官能团可以独立地选择，和如果合适的话，被独立地和/或任选地取代。

[0221] 本文中使用的术语“独立地选择”或“各自选择”是指在可以在核心分子结构上被多于一次连接的取代基列表中的官能变体，其中取代模式在每次出现时独立于在任何其他出现时的模式。此外，在本文中所述的化合物的核心结构上使用通用取代基变量理解为包括通用取代基被包括在特定类别中的特定取代基替代，例如芳基可以被苯基或萘基等替

代,从而所得化合物包括在本文所述化合物范围内。

[0222] 本文中使用的术语“任选取代”是指特定取代基变量、基团、基、或部分表示类别的范围并可以独立地按需要进行选择以替代核心分子的连接的指定原子上的一個或多个氢原子。

[0223] 本文使用的术语“稳定化合物”或“稳定结构”是指足够稳固以被从反应混合物和其制剂中分离成可用程度的纯度的化合物至有效治疗剂中。

[0224] 使用由ACD Labs提供的ACD Labs Index Name软件和/或由CambridgeSoft提供的ChemDraw Ultra软件获得本文中使用的化合物名称。当本文中公开的化合物名称与描述的结构相矛盾时,所示的结构将取代使用的名称以定义需要的化合物。

[0225] 化合物形式

[0226] 本文中使用的术语“式(Ia)化合物”、“式(II)化合物”、“式(IIa)化合物”、“式(III)化合物”、“式(IIIa)化合物”、“式(IV)化合物”或“式(IVa)化合物”是指本文中定义的式(I)化合物或其形式的亚类。在某些实施方案中,并非重复式(I)化合物的各种亚类,包括使用术语“式(I)化合物或其形式”是指式(Ia)化合物或其形式、式(II)化合物或其形式、式(IIa)化合物或其形式、式(III)化合物或其形式、式(IIIa)化合物或其形式、式(IV)化合物或其形式或式(IVa)化合物或其形式,单独地或一起地。因此,“式(I)化合物”的实施方案和涉及内容意在包括式(Ia)化合物、式(II)化合物、式(IIa)化合物、式(III)化合物、式(IIIa)化合物、式(IV)化合物和式(IVa)化合物。

[0227] 本文中使用的术语“形式”是指式(I)化合物,其选自其游离酸、游离碱、盐、酯、水合物、溶剂合物、螯合物、包合物、多晶型物、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或互变异构体。

[0228] 在本文所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式选自其盐、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或互变异构体。

[0229] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式选自其游离酸、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或互变异构体。

[0230] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式选自其游离碱、同位素体、立体异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或互变异构体。

[0231] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式为其游离酸、游离碱或盐。

[0232] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式为其同位素体。

[0233] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式为其立体异构体、外消旋体、对映异构体或非对映异构体。

[0234] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式为其互变异构体。

[0235] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物的形式为药学上可接受的形式。

[0236] 在本文中所述的某些实施方案中,式(I)化合物或其形式分离用于使用。

[0237] 本文中使用的术语“分离”是指式(I)化合物或其形式以足以通过本文中所述的或技术人员熟知的标准分析技术可表征的纯度在根据本文中所述的或技术人员熟知的一种或多种分离、分开或纯化方法(例如色谱、重结晶等)从合成过程(例如从反应混合物)或天然来源或其组合分离和/或分开和/或纯化之后的物理状态。

[0238] 本文中使用的术语“保护”是指当式(I)化合物经历反应时该化合物或其形式上的

官能团处于改性成排除该官能团的不期望的副反应的形式。本领域普通技术人员和参考标准课本例如T.W.Greene等人, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2007), Wiley, New York 意识到合适的保护基团。

[0239] 还考虑本文中所述的式(I)化合物或其形式的前药和溶剂合物。

[0240] 本文中使用的术语“前药”是指式(I)化合物上的官能团处于在体内转化以获得一种或多种活性式(I)化合物或其形式的形式(例如充当活性或非活性药物前体)。所述转化可以通过各种机制(例如通过代谢和/或非代谢化学过程)进行,例如通过血液、肝脏和/或其他器官和组织中的水解和/或代谢。由V.J.Stella等人, “*Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards*,” American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007提供前药的使用的讨论。

[0241] 在一个实例中,当式(I)化合物或其形式含有羧酸官能团时,前药可以包括通过采用官能团例如烷基等替代酸基团的氢原子形成的酯。在另一实例中,当式(I)化合物或其形式含有醇官能团时,可以通过用官能团例如烷基或羰基氧基等替代醇基团的氢原子形式前药。在另一实例中,当式(I)化合物或其形式含有胺官能团时,可以通过采用官能团例如烷基或取代羰基替代一个或多个胺氢原子形成前药。

[0242] 式(I)化合物或其形式的药学上可接受的前药包括被一个或多个以下基团取代的那些化合物:羧酸酯(例如通过使用的羧酸衍生进一步被烷基取代的羧酸酯)、磺酸酯、氨基酸酯或磷酸酯(例如通过使用的氨基磷酸衍生进一步被烷基取代的氨基磷酸单-、二-或三磷酸酯)。如本文所述,本领域普通技术人员理解为一个或多个此类取代基可以用于提供式(I)化合物或其形式作为前药。

[0243] 式(I)化合物或其形式可以形成盐,其意在包括在本说明书的范围内。关于本文中的式(I)化合物或其形式,理解为包括其盐,除非另外指明。本文中使用的术语“盐”是指采用无机和/或有机酸形成的酸性盐,和采用无机和/或有机碱形成的碱性盐。另外,当式(I)化合物或其形式含有碱性基团,例如但不限于吡啶或咪唑,以及酸性基团,例如但不限于羧酸时,可以形成两性离子(“内盐”)并包括在本文中使用的术语“盐”内。

[0244] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”是指安全和有效(即无毒生理学上可接受的)用于哺乳动物并具有生物活性的本文中所述的式(I)化合物或其形式的那些盐,不过其他盐也可用。例如可以通过式(I)化合物或其形式与一定量的酸或碱(例如当量数)在介质例如其中盐沉淀的介质或在水性介质中反应然后冻干形成式(I)化合物或其形式的盐。

[0245] 药学上可接受的盐包括一种或多种本文中描述的在式(I)化合物或其形式中存在的酸性或碱性基团的盐。酸加成盐的实施方案包括但不限于乙酸盐、酸磷酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、氯化物、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、gentisinate、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucuronate)、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、二盐酸盐、氢碘酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、丙酸盐、蔗糖盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯基磺酸盐)、三氟乙酸盐、三氟乙酸的盐等。酸加成盐的一个或多个实施方案包括氯化物、盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、二乙酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐、三氟乙酸的盐等。更具体的实施方案包括氯化物、盐酸盐、二盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐、三氟乙

酸盐、三氟乙酸的盐等。

[0246] 在本文所述的式(I)化合物或其形式的某些实施方案中,该化合物以盐形式分离,其中所述化合物与该盐以表示成“化合物:盐(A:B),”(在非限定性实例中)的比率缀合,其中“A”和“B”代表分离形式的化合物和盐的当量。

[0247] 另外,例如由P.Stahl等人,Camille G.(eds.)Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.(2002)Zurich:Wiley-VCH;S.Berge等人,Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19;P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986)33,201-217;Anderson等人,The Practice of Medicinal Chemistry(1996),Academic Press,New York;和在The Orange Book(Food&Drug Administration,Washington,D.C.在它们的网站上)中讨论认为适合从碱性药物化合物形成药学上可使用的盐的酸。这些公开并入本文中作为参考。

[0248] 合适的碱性盐包括但不限于铝、铵、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺盐。在本文中描述的某些式(I)化合物或其形式也可以与有机碱(例如有机胺)和与各种氨基酸形成药学上可接受的盐,所述有机碱例如但不限于二环己胺、叔丁胺等,所述氨基酸例如但不限于精氨酸、赖氨酸等。含碱性氮的基团可以与试剂例如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基、和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如二甲基、二乙基和二丁基硫酸酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴化物)等季化。

[0249] 全部此类酸盐和碱盐意在包括在本文中所述药学上可接受的盐的范围内。另外,出于本说明书的目的,认为全部此类酸和碱盐等于式(I)化合物或其形式的相应化合物的游离形式。

[0250] 式(I)化合物和其形式可以进一步以互变异构体形式存在。考虑全部此类互变异构体形式并意在包括在本文中所述式(I)化合物或其形式的范围内。

[0251] 式(I)化合物或其形式可以含有不对称或手性中心,因此可以不同的互变异构形式存在。本说明书意在包括式(I)化合物的全部立体异构形式和其混合物,包括外消旋混合物。

[0252] 本文中所述的式(I)化合物或其形式可以包括一个或多个手性中心,因此可以作为外消旋混合物(R/S)或基本上纯对映异构体和非对映异构体存在。所述式(I)化合物或其形式也可以作为基本上纯(R)或(S)对映异构体存在(当存在一个手性中心时)。在一种实施方案中,在本文中记载的式(I)化合物或其形式为(S)异构体并可以作为基本上只包含(S)异构体的对映异构体纯组合物存在。在另一实施方案中,在本文中所述的式(I)化合物和其形式为(R)异构体并可以作为基本上只包含(R)异构体的对映异构体纯组合物存在。本领域技术人员会意识到当存在多于一个手性中心时,本文中所述的式(I)化合物或其形式也可以作为如IUPAC命名法建议书中定义的(R,R),(R,S),(S,R)或(S,S)异构体存在。

[0253] 本文中使用的术语“基本上纯的”是指基本上由以大于或等于90%的量,以大于或等于92%的量,以大于或等于95%的量,以大于或等于98%的量,以大于或等于99%的量,或以等于100%的量的单异构体构成的式(I)化合物或其形式。

[0254] 在说明书的一个方面,式(I)化合物或其形式为以大于或等于90%的量,以大于或等于92%的量,以大于或等于95%的量,以大于或等于98%的量,以大于或等于99%的量,

或以等于100%的量存在的基本上纯(S)对映异构体。

[0255] 在说明书的一个方面,式(I)化合物或其形式为以大于或等于90%的量,以大于或等于92%的量,以大于或等于95%的量,以大于或等于98%的量,以大于或等于99%的量,或以等于100%的量存在的基本上纯(R)对映异构体。

[0256] 本文中使用的术语“外消旋体”是指并非“对映异构体纯”的异构形式的任何混合物,包括混合物例如但不限于以约50/50、约60/40、约70/30、约80/20、约85/15或约90/10的比率。

[0257] 另外,本文中描述的式(I)化合物或其形式包括全部几何和区域异构体。例如,如果式(I)化合物或其形式包括双键或稠环,则顺式和反式形式和其混合物包括在本文中所述的式(I)化合物或其形式的范围内。

[0258] 非对映异构混合物可以基于它们的物理化学区别通过本领域那些技术人员熟知的方法例如通过色谱和/或分级结晶分离成它们单个非对映异构体。可以通过使用本领域那些技术人员已知的手性HPLC柱或其他色谱方法分离对映异构体。

[0259] 也可以通过与合适的光学活性化合物(例如手性助剂例如手性醇或Mosher酰氯)反应使对映异构混合物转化成非对映异构混合物,分离非对映异构体并转化(例如水解)单个非对映异构体成相应的纯对映异构体分离对映异构体。

[0260] 认为本发明式(I)化合物或其形式(包括其盐、溶剂合物、酯和前药和转换的前药),其可以由于各种取代基上的不对称碳(包括对映异构形式(其可以在甚至不存在不对称碳的情况下存在)、旋转异构形式、阿托异构体、非对映异构和区域异构形式)存在,的全部立体异构体(例如几何异构体、光学异构体等)在本文说明书的范围内。本文中所述的式(I)化合物的单个立体异构体或其形式可以例如基本上不含其它异构体或可以如上所述的外消旋混合物存在。

[0261] 使用术语“盐”、“溶剂合物”、“酯”、“前药”等意在等同于使用本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、区域异构体、外消旋体、同位素体或前药的盐、溶剂合物、酯和前药。

[0262] 术语“同位素体”是指富含同位素的式(I)化合物或其形式,其等同于本文所述的那些,但事实上一个或多个原子被具有不同于在自然界发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子替代。可以并入本文中所述的式(I)化合物或其形式中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如 H^2 , H^3 , C^{13} , C^{14} , N^{15} , O^{18} , O^{17} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , Cl^{35} 和 Cl^{36} ,其各自还在该说明书的范围内。

[0263] 本文中所述的式(I)化合物或其形式的某些富含同位素的形式(例如用 H^3 和 C^{14} 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化(即, H^3)和碳-14(即, C^{14})同位素对于它们制备的容易性和检测能力是特别优选的。此外,采用同位素例如氘(即,“富氘”)取代可以赋予由较大代谢稳定性(例如在体内半衰期内增加)、增加溶解度、降低的剂量要求(例如增加的生物利用度)或降低的毒性(例如减低的代谢酶的抑制)导致的某些治疗优势并因此在一些环境中可以是优选的。

[0264] 一种或多种本文中描述的式(I)化合物或其形式可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等的非溶剂化和溶剂化形式存在,并且本文说明书意在包括溶剂化和非溶剂化形式。

[0265] 本文中使用的术语“溶剂合物”是指本文中描述的式(I)化合物或其形式与一种或多种溶剂分子的物理缔合。该物理缔合包括改变离子和共价键包括氢键的程度。在某些情况下,溶剂合物能够分离,例如当一种或多种溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。本文中使用的“溶剂合物”包括溶液相和可分离溶剂合物两者。合适的溶剂合物的非限定性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。

[0266] 一种或多种本文中所述的式(I)化合物或其形式可以任选转化成溶剂合物。溶剂合物的制备是已知的。典型的非限定性方法涉及以高于环境温度下溶解式(I)化合物或其形式在需要量的需要溶剂(有机或水或其混合物)中,和以足以形成晶体(然后通过标准方法分离)的速率冷却该溶液。分析技术例如红外光谱法、差示扫描量热法,热重分析,卡尔-费歇尔等可示出溶剂(或水)存在于晶体中作为溶剂合物(或水合物)。

[0267] 本文中使用的术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的溶剂合物。

[0268] 式(I)化合物和其形式、和式(I)化合物或其形式的盐、溶剂合物、酯和前药的多晶型结晶和非晶形式还意在包括在本文所述的式(I)化合物或其形式的范围内。

[0269] 化合物使用

[0270] 在20世纪90年代早期,Bmi-1致癌基因首先识别为莫罗尼鼠白血病病毒的关键插入/活化区域的一部分(1-6)。Bmi-1为转录抑制子的多梳家族(PcG)的成员并识别为造血干细胞(HSC)自我更新的必需调节物(76,77)。Park发现Bmi-1在纯化小鼠和人类HSC中高度表达并且不存在Bmi-1(如Bmi-1敲除小鼠示范的)导致全部造血血统的渐进损失(76)。此外,Bmi-1^{-/-}第14.5天胎肝细胞移植到致死辐射的普通小鼠示范了该细胞不能重构髓样细胞、B细胞、和T细胞,因为Bmi-1^{-/-}HSC不能更新(76)。

[0271] 除了Bmi-1在HSC自我更新的作用之外,发现在小鼠中Bmi-1转基因表达诱导的淋巴瘤(2)。还发现Bmi-1在很多肿瘤类型包括急性髓性白血病、成神经管细胞瘤、成神经细胞瘤、结肠直肠癌、肺癌和前列腺癌中过度表达并发现随着恶性肿瘤而增加(34,78,61,79,80,65,43)。Bmi-1通过Bmi-1特异性RNA干扰(RNAi)在各种人类癌细胞系中的失去示出导致急性细胞死亡和生长抑制,而Bmi-1在各种正常细胞系中的失去示出只导致轻微生长抑制而没有显著的细胞死亡(69)。因此,Bmi-1对于癌细胞的存活是必需的但对正常细胞的存活具有最小效果。

[0272] Bmi-1已经随后通过实验示出充当致癌基因并且已经证实与c-myc一起引发小鼠中的淋巴瘤特别有效(7,8)。Bmi-1在淋巴瘤生成中的作用已经部分归于INK4a基因座(含有p16^{INK4A}和p14^{ARF}基因两者)的转录抑制,导致癌症和肿瘤细胞增殖的维持和分化的抑制(7,9)。已经广泛研究由于启动子沉默导致的INK4a基因座的表达损失并且对于很多类型的血液系统癌症的发展和预知很重要(10,11)。INK4a基因座偶尔通过白血病和淋巴瘤中的缺失失去(12,13)。

[0273] 然而,Bmi-1已经示出在缺少INK4a基因座的模型中的肿瘤发生中起作用,表明在癌症中重要的其他基因座通过该蛋白调节(14)。实验结果已经证实Bmi-1的失去诱导已知缺少INK4a的纤维肉瘤细胞中的生长停滞和衰老(15)。还存在Bmi-1对于乳腺癌中刺猬信号(Hh)路径重要的证据。Hh信号传导的活化增加Bmi-1表达,同时向下调节Bmi-1(通过siRNA)消除Hh信号传导对体外微球体形成的效果并抑制小鼠中导管/肺泡发育(16)。近期工作已经示范Bmi-1在Hox基因表达调节中的作用。Bmi-1的敲低导致H2A泛素化的球形和基因座特

异性丧失、HoxC5基因的上调、和HeLa细胞生长的抑制(17)。另一研究示范E2F6和Bmi-1参与调节Hox基因表达(特别是Hox C10和B9)调节,因此影响中轴骨生长,但不抑制Ink4a-Arf基因座。这些发现强调E2F6-Bmi-1相互作用的显著性并暗示Hox和Ink4a-Arf基因座或多或少通过不同的Bmi-1-依赖性机制调节(18)。近期研究暗示Bmi-1具有不同的作用,取决于细胞类型和/或生长阶段。保持识别由Bmi-1调节的其他基因。

[0274] 发现Bmi-1在恶性肿瘤例如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、B细胞非Hodgkin淋巴瘤、Hodgkin淋巴瘤、急性髓性白血病、结肠癌、肝癌、非小细胞肺癌、乳腺癌和成神经管细胞瘤中高度表达。Bmi-1敲除小鼠的研究已经显示Bmi-1是白血病和正常造血干细胞的自身更新所需要的。

[0275] 另外,证据为与血瘤类型,特别是Burkitt淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、Hodgkin淋巴瘤(21-23)、非Hodgkin淋巴瘤、一些T细胞淋巴瘤(2,24-31)、急性髓性白血病和T-ALL(32-35)相关的Bmi-1水平。Raaphorst等观察到在Hodgkin淋巴瘤中,Reed-Sternberg细胞(HRS)共表达Bmi-1,EZH2,和Mib-1/Ki-67。因为HRS细胞被认为源自表达Bmi-1的生发中心淋巴球,所以此类淋巴球应该随着它们分化失去表达Bmi-1的能力(和获得表达EZH2的能力)。这些观察暗示Hodgkin淋巴瘤与这些细胞中的Bmi-1和EZH2的异常共表达相关(22)。van Gosliga等人的急性髓性白血病干细胞群体的评价(36)示出能够通过至少两轮膨胀在骨髓底物上形成白血病-鹅卵石群体的CD34⁺/CD38⁻细胞表示极少的细胞群体。其他分析示出该细胞群体表达高含量Bmi-1mRNA并能够在小鼠中形成侵占性白血病,而具有较低含量Bmi-1mRNA的那些细胞却不能(36)。此类研究涉及肿瘤生长和细胞存活中的Bmi-1,并暗示肿瘤初发和肿瘤干细胞的维持中的重要功能。

[0276] Bmi-1的含量已经示出在很多肿瘤类型中的预后相关性。基于在64名患者中评价高Bmi-1水平的预后值的研究的结果,该实例在急性髓性白血病中被发现(32)。基于Bmi-1的中值(54.58%),将患者分成两组并监测存活。当与具有较高含量的Bmi-1(>55%,n=31,分别)的患者比较时,具有低Bmi-1阳性(<55%,n=33)的患者具有显著更长的总体存活(P=0.0001)、无复发存活(P=0.0072)和缓解时间(P=0.0065),与年龄组无关(32)。类似地, Van Galen等人(37)已经示出Bmi-1水平在弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中高度预后的(37)。DLBCL情况下的赘生性细胞源自生发中心B(GCB)细胞或它们的后代(38)。近期微阵列分析已经示出一些DLBCL表型类似非赘生GCB细胞,而一些示出类似于活化B细胞(ABC)的表达特征(39)。

[0277] 此外,具有GCB-类表型的患者具有比具有ABC-类表型的那些好得多的预后(40)。Bmi-1识别成区别ABC-类DLBCL的一种基因(39),(41)。在套细胞淋巴瘤(MCL)、非Hodgki淋巴瘤和其他白血病(22,26,27,29,42-44)、以及很多其他肿瘤类型包括成神经细胞瘤、恶性胶质瘤、肝细胞癌、和乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、肺癌、胃癌和唾液腺癌(45-57)中,其他家族具有相关的升高的Bmi-1水平和不良预后。从INK4a基因座表达丧失已经示出具有预后值(12,13)。加在一起,这些数据主要涉及癌症中的Bmi-1,并暗示通过在癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞中抑制Bmi-1功能和降低Bmi-1水平抑制不受控细胞增殖具有对患有多种癌类型的患者特别是罹患血液癌症的那些有利的治疗效果。

[0278] 例如,MCL是稀有的、侵占性和不能治愈的B细胞非Hodgkin淋巴瘤,其是难治的(即对常规化疗法具有耐受性)和与不良预后相关。MCL通过t(11;14)(q13;q32)易位表征,导致

多梳家族基因Bmi-1的扩大和过度表达,其通常起到造血干细胞的自身更新的作用并当过度表达时具有诱导肿瘤的能力。

[0279] 多发性骨髓瘤为另一致命B-细胞恶性疾病,其特征在于在骨髓中异常血浆细胞的累积。用于多发性骨髓瘤的标准疗法类似于MCL进程并且通常由通常导致60-70%反应率的联合化疗构成。然而,大部分患者最终复发,使患者具有有限的疗法选择。如通过免疫印迹法证实的,相比于正常血浆细胞,近期的多发性骨髓瘤细胞的基因表达谱显示Bmi-1的增加的表达。

[0280] Bmi-1已经示出由于大量因素包括SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1和Mel18得到转录调节。Bmi-1和SALL4为调节干细胞多能性和并在白血病形成(也称为白血病生成)中起作用的假型致癌基因。鼠科Sa114还示出在保持ES(胚胎干细胞)的性能和调整原始内细胞团命运中其关键作用。Yang等人示范从Bmi-1启动子的转录以剂量-依赖性方式被SALL4显著活化(35)。Forkhead box转录因子FoxM1在增殖细胞中表达并已经示出在通过c-Myc活化响应于氧化应激中Bmi-1在转换NIH 3T3细胞中含量的上调(58)。Bmi-1同系物, Mel18, 在表达Bmi-1时充当有效抑制剂。Bmi-1启动子区域含有功能E-box, c-Myc和Mel-18通过其可以调节Bmi-1表达。由于Mel18下调c-Myc表达和Bmi-1为c-Myc靶,这些数据暗示Mel18通过在细胞衰老期间抑制c-Myc调节Bmi-1的表达并因此连接c-Myc和多梳功能(59)。类似地,近期报道暗示E2F-1也可能调节成神经细胞瘤中Bmi-1的含量(60)。Bmi-1启动子含有由E2F-1构建的Bmi-1启动子-依赖性报道子活化需要的假型E2F结合位点。尚未报道产生Bmi-1的转录后或翻译后控制。

[0281] 在不受理理论限定的情况下,在本文中所述的式(I)化合物或其形式可在活化凋亡通路中起作用,如通过膜联蛋白-V表达、以及聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)和半胱天冬酶-9和半胱天冬酶-7的裂解测定的。采用这些式(I)化合物或其形式处理的细胞的细胞周期分析还示范在G₂/M阶段阻断然后形成多倍体。这些发现暗示Bmi-1也可以在DNA修复和/或有丝分裂的调节中起作用。本文中所述的式(I)化合物或其形式是Bmi-1功能的有用抑制剂,导致Bmi-1蛋白水平降低并因此为过度表达Bmi-1的任何癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞的潜在疗法。另外,本文中所述的式(I)化合物或其形式抑制Bmi-1功能并降低癌症干细胞和肿瘤干细胞环境中Bmi-1水平,并因此可用于靶向已经示出对当前疗法(例如使用大和小分子化疗剂的那些和/或放射疗法,以及通过任意的破坏有丝分裂细胞进行主要作用的靶向疗法)具有耐受性的癌细胞群体。

[0282] 本文中使用的“Bmi-1,”的斜体形式,除非另外指明或从说明书上下文清楚看出,是指Bmi-1基因。“Bmi-1,”的常规形式,“BMI-1”的大写形式或术语“Bmi-1蛋白”,除非另外指明或从说明书上下文清楚看出,全部是指Bmi-1蛋白。

[0283] 本文中使用的术语“Bmi-1抑制剂”或短语(或其变体)“抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平”是指Bmi-1蛋白功能的翻译后抑制和随后的降解,导致在肿瘤环境中存在的Bmi-1蛋白含量降低,包括但不限于体外和体内环境,包括癌症干细胞或肿瘤干细胞或癌症干细胞和肿瘤干细胞。

[0284] 根据本说明书,抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平的式(I)化合物或其形式还抑制体外和体内肿瘤细胞的增殖并提高固有耐受性群体(例如“癌症干细胞”“肿瘤干细胞”或两者)对化疗的敏感性。已经报道人类Bmi-1在多发性癌症样品和癌细胞系中的升高的表达

(2, 42, 51, 56, 61-68)。申请人已经识别抑制Bmi-1功能并降低体内和体外Bmi-1水平的式(I)化合物或其形式,具有在体内肿瘤细胞生长和异种移植物生长的并发抑制。

[0285] 本文中所述的一个实施方案涉及抑制Bmi-1功能和降低Bmi-1水平以对有此需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症的方法,包括使来自所述对象的具有升高的Bmi-1水平的细胞与一定量的式(I)化合物或其形式接触,其中所述细胞选自癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞,确定抑制细胞中Bmi-1功能的式(I)化合物或其形式的有效量,随后对该对象给予该有效量的式(I)化合物或其形式。

[0286] 本文所述的另一实施方案涉及抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平以对有此需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症的方法,包括对该对象给予有效量的式(I)化合物或其形式。

[0287] 本文所述的另一实施方案涉及对有此需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症的方法,包括使来自所述对象的具有升高的Bmi-1水平的细胞与一定量的式(I)化合物或其形式接触,其中所述细胞选自癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞。

[0288] 本文所述的另一实施方案涉及还包括使来自所述对象的具有升高的Bmi-1水平的细胞与一定量的式(I)化合物或其形式接触的方法,其中所述细胞选自癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞,确定抑制细胞中Bmi-1功能的式(I)化合物或其形式的有效量,并随后对该对象给予该有效量的式(I)化合物或其形式。

[0289] 本文所述的另一实施方案涉及其中被确定为抑制接触的细胞中Bmi-1功能的有效量的式(I)化合物或其形式降低了接触的细胞中Bmi-1水平。

[0290] 本文所述的方法的一个实施方案包括给予有效量的式(I)化合物或其形式以在癌细胞中在体内或体外、在肿瘤细胞中在体内或体外、在癌症干细胞群体中在体内或体外、或在肿瘤干细胞群体中在体内或体外抑制Bmi-1功能。

[0291] 本文所述的方法的一个实施方案包括给予有效量的式(I)化合物或其形式以在癌细胞中在体内或体外、在肿瘤细胞中在体内或体外、在癌症干细胞群体中在体内或体外、或在癌症干细胞群体在体内或体外降低Bmi-1水平。

[0292] 本文中所述的方法的一个实施方案包括给予有效量的式(I)化合物或其形式以抑制癌细胞增殖、肿瘤细胞增殖、癌症干细胞增殖或肿瘤干细胞增殖。

[0293] 本文中所述的实施方案包括式(I)化合物或其形式在制备药物中的用途,该药物用于抑制Bmi-1功能并降低Bmi-1水平以对有此需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症,包括对该对象给予有效量的所述药物。

[0294] 在不受理论限制的情况下,由过度表达的Bmi-1的存在调节或取决于其的任何类型的癌症都可以根据本文所述的式(I)化合物或其形式的意图使用治疗。

[0295] 本文中使用的术语“癌症”是指其中Bmi-1异常表达或过度表达的细胞并且该细胞取决于用于存活或增殖的Bmi-1。在不受理论限制的情况下,该细胞可以为干细胞类或更加分化的,但该细胞依赖于Bmi-1以能够获得不受控细胞分裂和形成对细胞毒素的化疗剂的耐受性。

[0296] 在另一实施方案中,术语“由Bmi-1介导的癌症”是指特征在于相比于来自无癌症患者(即没有可检测的癌症的患者,如通过常规技术MRI, CAT扫描等测定的)的细胞过度表达Bmi-1的来自癌症患者的细胞或一部分细胞的癌症。或者,该术语是指相对于来自周围正常组织的癌症患者细胞,表达相差为至少2%, 4%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%,

40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 或95%或更多的Bmi-1水平的来自癌症患者的细胞或一部分细胞,如通过本领域中常规使用的任何方法检测的或在本文中描述的,例如在ELISA中。

[0297] 可以采用本文所述的意图用途治疗的由Bmi-1介导的癌症的非限定性实例:白血病,例如但不限于急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性髓细胞白血病,例如成髓细胞、早幼粒细胞、髓单核细胞、单核细胞和红白血病和骨髓增生异常综合症;慢性白血病,例如但不限于慢性髓细胞(粒细胞)白血病,慢性淋巴细胞白血病,毛细胞白血病;红细胞增多;淋巴瘤例如但不限于Hodgkin淋巴瘤,非Hodgkin淋巴瘤;多发性骨髓瘤例如但不限于郁积多发性骨髓瘤,非分泌骨髓瘤、骨硬化骨髓瘤、placancer细胞白血病、solitary placancercytoma和髓外placancercytoma; **Waldenström**巨球蛋白血;未测定显著性的单克隆丙种球蛋白病;良性单克隆丙种球蛋白病;重链疾病;骨和结缔组织肉瘤例如但不限于骨肉瘤、成骨肉瘤、软骨肉瘤、Ewing肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、Kaposi肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、神经鞘膜瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤;神经胶质脑瘤(即神经胶质瘤)例如但不限于星形细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、脑干胶质瘤、视神经胶质瘤、弥漫固有脑桥胶质瘤、混合胶质瘤(即,少突星形细胞瘤)、恶性胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、nonglial肿瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脑膜瘤、成松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤、原发性脑淋巴瘤;乳腺癌包括但不限于导管癌、腺癌、小叶(癌细胞)癌、管内癌、髓质乳腺癌、粘液性乳腺癌、管状乳腺癌、乳突乳腺癌、Paget病和炎性乳腺癌;肾上腺癌例如但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;甲状腺癌例如但不限于乳突或滤泡甲状腺癌、骨髓甲状腺癌和甲状腺未分化癌;胰腺癌例如但不限于胰岛癌、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤、生长激素抑制素分泌瘤、和良性肿瘤或胰岛细胞瘤;脑垂体癌例如但不限于Cushing病、催乳素分泌肿瘤、肢端肥大症、和尿崩症;眼癌例如但不限于眼黑素瘤例如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤、和睫状体黑素瘤、和成视网膜细胞瘤;阴道癌例如鳞状细胞癌、腺癌、和黑素瘤;外阴癌例如鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和Paget病;宫颈癌例如但不限于鳞状细胞癌、和腺癌;子宫癌例如但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;卵巢癌例如但不限于卵巢上皮癌、边线肿瘤、生殖细胞瘤、和间质瘤;食管癌例如但不限于鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、placancercytoma、疣状癌、和燕麦细胞(癌细胞)癌;胃癌例如但不限于腺癌、真菌样生长(息肉状)、溃疡、表面传播、扩散传播、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、和癌肉瘤;结肠癌;直肠癌;肝癌例如但不限于肝细胞癌和肝母细胞癌;胆囊癌例如腺癌;胆管细胞癌例如但不限于乳突、结节状和扩散;肺癌例如非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;睾丸癌例如但不限于生发肿瘤、精原细胞瘤、退化发育性、经典性(典型性)、精母细胞性、非精原细胞、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌(卵黄囊肿瘤)、前列腺癌例如但不限于前列腺上皮肉瘤、腺癌、平滑肌肉瘤、和横纹肌肉瘤;penal cancers;口腔癌例如但不限于鳞状细胞癌;基底细胞癌;唾腺癌例如但不限于腺癌、粘液表皮样癌、和腺样囊性癌;咽癌例如但不限于鳞状细胞癌、和疣性;皮肤癌例如但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤、表面扩散黑素瘤、结节状黑素瘤、雀斑恶性黑素瘤、肢端雀斑黑素瘤;肾肿瘤例如但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤、移行性细胞癌(肾盂和/或uterer);Wilms肿瘤;膀胱癌例如但不限于移行性细胞癌鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。

另外,癌症包括粘液肉瘤、骨原发性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、成血管细胞瘤、上皮细胞癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳突腺癌(对于回顾此类疾病,参见Fishman等人,1985,Medicine,第2版,J.B.Lippincott Co.,Philadelphia and Murphy等人.,1997,Informed Decisions:The完全Book of Cancer Diagnosis,Treatment,and Recovery,Viking Penguin,Penguin Books U.S.A.,Inc.,United States of America)。

[0298] 式(I)化合物或其形式也可以用于治疗、预防和/或管理由Bmi-1介导的各种癌症或其他异常增殖性疾病(其中,此类疾病通过过度表达的Bmi-1或的升高含量的Bmi-1介导),包括(但不限于)以下:癌,包括但不限于膀胱、乳房、结肠、肾、肝、肺、卵巢、胰腺、胃、宫颈、甲状腺和皮肤;包括鳞状细胞癌;淋巴血统造血肿瘤,包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B-细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、Burkitt淋巴瘤;骨髓血统的造血肿瘤,包括急性和慢性骨髓性白血病和前骨髓细胞癌;间叶源肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;其他肿瘤,包括黑素瘤、精原细胞瘤、tetratocarcinoma、成神经细胞瘤;中枢和外周神经系统肿瘤,包括星形细胞癌、成神经细胞瘤、胶质瘤和神经鞘瘤;间叶细胞源肿瘤,包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤;和其他肿瘤,包括黑素瘤、着色性干皮病、keratoactanthoma、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌和畸胎瘤。在一些实施方案中,根据本文所述方法治疗与细胞凋亡中畸变相关的癌症。此类癌症可以包括但不限于滤泡性淋巴瘤、具有p53突变的癌症、乳房、前列腺和卵巢的激素依赖性肿瘤和癌前病变例如家族性腺瘤性息肉病和骨髓增生异常综合症。在特定实施方案中,根据本文所述的方法治疗皮肤、肺、肝、骨、脑、胃、结肠、乳房、前列腺、膀胱、肾、胰腺、卵巢和/或子宫的恶性或异型增殖变化(例如化生和发育不良)、或增生过多。在其他具体实施方案中,如本文所述治疗肉瘤或黑素瘤。

[0299] 在具体实施方案中,如本文所述治疗的由Bmi-1介导的癌症为白血病、淋巴瘤或骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)。可以采用本文中所述的方法治疗的由Bmi-1介导的白血病和其他血源性癌症的非限定实例包括急性成淋巴细胞白血病(ALL)、急性淋巴母细胞B细胞白血病、急性成淋巴细胞T细胞白血病、急性髓细胞白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性单核细胞性白血病、急性红白血病、急性巨核细胞白血病、急性髓单核细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、急性未分化白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、和毛细胞白血病。

[0300] 可以根据本文中所述的方法治疗的由Bmi-1介导的淋巴瘤的非限定性实例包括Hodgkin淋巴瘤、非Hodgkin淋巴瘤、多发性骨髓瘤、Waldenström巨球蛋白血症、重链疾病、和真性红细胞增多症。

[0301] 在另一实施方案中,如本文中所述治疗的由Bmi-1介导的癌症为实体瘤。可以根据本文中所述的方法治疗的实体瘤的实例包括但不限于纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原发性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、Ewing肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾肿瘤、胰腺癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、口腔癌、鼻咽癌、喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳突腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管源癌、肾细胞癌、肝癌、胆道癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、Wilms肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮细胞癌、胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽

管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、皮肤癌、黑色素瘤、成神经细胞瘤、和成视网膜细胞瘤。

[0302] 在某些实施方案中,由Bmi-1介导的癌症包括但不限于脑癌、胃癌、血液系统癌、肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、前列腺癌、唾液腺癌、结肠直肠癌、肝细胞癌、肝癌、乳腺癌或肉瘤、食管癌或肉瘤、胃癌或肉瘤、纤维肉瘤、恶性胶质瘤、扩散固有脑桥胶质瘤、成神经管细胞瘤、成神经细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、B细胞非Hodgkin淋巴瘤、Hodgkin淋巴瘤或慢性或急性髓性白血病。

[0303] 在某些实施方案中,由Bmi-1介导的癌症包括但不限于在治疗(即使改进的外科和辐射技术)之后复发的肿瘤。肿瘤复发可以出于很多理由发生,一种貌似可信的解释是在肿瘤群体中存在癌症干细胞(CSC)或肿瘤干细胞(肿瘤引发细胞)。CSC定义为相对于任何类型的血液癌症、实体瘤癌或转移癌的干细胞群体。肿瘤干细胞是具体在肿瘤中找到的那些。两者都具有类似于正常干细胞的特征。如正常干细胞,CSC和肿瘤干细胞具有自身更新的潜力。与正常干细胞不同,尽管由于持续存在高含量Bmi-1,CSC和肿瘤干细胞不能在末端未加抑制地分化和增殖。它们的改进的DNA修复能力也能够使它们对设计成杀死癌细胞和肿瘤细胞的细胞毒素的化疗药物具有耐受性。因此,靶向过度表达Bmi-1的CSC和肿瘤干细胞对于有效癌症治疗可以是一种途径。一种另外的途径是靶向导致维护CSC的自身更新能力的各种转录因子和肿瘤干细胞。

[0304] 本文中使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指(i)预防在可能患有疾病、障碍和/或病症但尚未诊断成具有所示疾病、障碍和/或病症的对象中发生的疾病、障碍和/或病症;(ii)抑制疾病、障碍和/或病症,即阻止其发展;和/或(iii)减轻疾病、障碍和/或病症,即导致疾病、障碍和/或病症的退化。

[0305] 本文中使用的术语“对象”是指人类、马、猪、牛、鼠、家鼠、犬和猫类成员。在一些实施方案中,所述对象为哺乳动物或温血脊椎动物。在其他实施方案中,所述对象为人类。本文中使用的术语“患者”可以与“对象”和“人类”互换使用。

[0306] 在某些实施方案中,所述对象为0至6月龄,6至12月龄,6至18月龄,18至36月龄,1至5岁龄,5至至10岁龄,10至15岁龄,15至20岁龄,20至25岁龄,25至30岁龄,30至35岁龄,35至40岁龄,40至45岁龄,45至50岁龄,50至55岁龄,55至60岁龄,60至65岁龄,65至70岁龄,70至75岁龄,75至80岁龄,80至85岁龄,85至90岁龄,90至95岁龄或95至100岁龄的人类。在一些实施方案中,所述对象为人类婴儿。在其他实施方案中,所述对象为人类幼童。在其他实施方案中,所述对象为人类为孩童。在其他实施方案中,所述对象为人类成年人。在其他实施方案中,所述对象为老年人。

[0307] 本文中使用的术语“老年人”是指65岁或更大年龄的人类,术语“成年人”是指18岁或更大年龄的人类;术语“孩童”是指1岁至18岁龄的人类;术语“婴儿”是指新生至1岁龄人类;并且术语“幼童”是指1岁至3岁龄的人类。

[0308] 在某些实施方案中,所述对象处于免疫功能不全状态或抑制免疫状态或有成为免疫功能不全或抑制免疫的危险。在某些实施方案中,所述对象接受免疫抑制治疗或由免疫抑制治疗恢复。在某些实施方案中,所述对象具有或处于患癌症、AIDS或细菌感染的危险。在某些实施方案中,所述对象经历、将或已经经历外科手术、化疗和/放疗。在某些实施方案中,所述对象具有囊胞性纤维症、肺纤维化或影响肺的另一病症。在某些实施方案中,所述

对象具有、将具有或已经具有组织移植。

[0309] 在一些实施方案中,对象的癌症,由于Bmi-1在其癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞中的过度表达,已经证实对于传统的“护理标准(standard of care)”疗法是难治的(排除采用式(I)化合物或其形式治疗),从而患者中断了传统治疗。在一种实施方案中,在不受理论限制的情况下,术语“难治”是指至少某一显著部分的癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞由于Bmi-1过度表达继续增殖,即使进行治疗。所述癌症对于特定疗法是否难治的测定可以在体内或体外通过本领域已知的任何方法使用在此类背景下本领域接受的“难治”的含义进行,所述方法用于分析疗法对癌细胞、肿瘤细胞、癌症干细胞或肿瘤干细胞的效果。在某些实施方案中,具有由于Bmi-1的过度表达导致的难治癌症的患者为其中癌症对于传统或“护理标准”疗法无响应或具有耐受性的患者。在某些实施方案中,具有难治癌症的患者具有进展中的由Bmi-1介导的癌症。病程进展,由于缺少对疗法的临床响应,证实该肿瘤或赘生物尚未显著摆脱和/或症状尚未显著减轻。患者是否具有由Bmi-1介导的难治癌症的测定可以在体内或体外通过本领域已知的任何方法使用在此类背景下的本领域接受的“难治”的含义进行,所述方法用于分析所述疗法用于治疗所述癌症的效果。

[0310] 在某些实施方案中,待根据本文中所述方法治疗的患者为已经采用抗生素、抗病毒、抗真菌、或其他生物疗法、免疫疗法或抗癌疗法治疗的患者。在这些患者中,为患有由Bmi-1介导的难治癌症的患者或对于传统疗法过于年轻的患者。在一些实施方案中,治疗中的患者为治疗初期,之前尚未接受任何治疗。在任何上述实施方案中,待治疗的患者可能接受小分子疗法。

[0311] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其形式可以预防性地给予患者以预防在处于形成癌症危险的患者中开始由Bmi-1介导的癌症。在一些实施方案中,式(I)化合物或其形式可以治疗性地给予易受对传统疗法产生负面反应的患者。在一些实施方案中,被给予一种或多种式(I)化合物或其形式的对象之前尚未接受治疗。在其他实施方案中,对之前已经接受治疗的对象给予一种或多种式(I)化合物或其形式。在一些实施方案中,被给予式(I)化合物或其形式的对象由于从该治疗没有获得益处、从该治疗获得负面效果或不可接受的毒性水平而已经中断之前的治疗。

[0312] 在一些实施方案中,被给予一种或多种式(I)化合物或其形式的对象将会或已经经历外科手术、化疗、抗体治疗、激素治疗和/或放射疗法。在某些实施方案中,患者已经经历外科手术以除去肿瘤或赘生物。在某些实施方案中,所述对象将会或已经或正在经历组织或器官移植。

[0313] 本文使用的术语“有效量”、“预防有效量”或“治疗有效量”是指对于有此需要的患者的由Bmi-1介导的癌症在抑制Bmi-1蛋白功能和降低Bmi-1蛋白的含量(如本文所述)和因此产生期望的预防、治疗、改善、抑制或防止效果中有效的式(I)化合物或其形式的量。

[0314] 在给予患者式(I)化合物或其形式的背景下,本文使用的术语“有效量”是指在患者或患者细胞中(作为可适用的)有效实现至少一种或多个以下效果的式(I)化合物或其形式的量:(i)抑制Bmi-1蛋白功能;(ii)降低Bmi-1蛋白的水平或量;(iii)降低或改善由Bmi-1介导的癌症或与其相关的症状的严重度;(iv)预防由Bmi-1介导的癌症或与之相关的症状的发展;(v)复原由Bmi-1介导的癌症或与之相关的症状;(vi)预防由Bmi-1介导的癌症或与之相关的症状的发展或开始;(vii)预防由Bmi-1介导的癌症或与由Bmi-1介导的癌症相关

的症状的再发生；(viii)降低与由Bmi-1介导的癌症相关的症状的持续时间；(ix)降低或消除癌症干细胞或肿瘤干细胞群体；(x)降低或消除过度表达Bmi-1的肿瘤或赘生物的生长；(xi)降低或消除癌细胞或肿瘤细胞的增殖；(xii)降低或消除过度表达Bmi-1的肿瘤或赘生物的形成；(xiii)消除或控制由Bmi-1介导的原发性、局部和/或转移癌；(xiv)降低患者死亡率；(xv)增加缓解期中患者数；(xvi)增加患者中缓解期时间长度；(xvii)保持或控制过度表达Bmi-1的肿瘤或赘生物的尺寸从而使该尺寸在给予标准给药之后不增加或增加少于肿瘤尺寸，如通过本领域技术人员可获得的传统方法例如MRI, X-ray和CAT扫描测量的；(xviii)增加病程进展的延时；(xix)增加患者存活；(xx)降低患者住院的发生；(xxi)降低患者住院的时间长度；(xxii)改善或提高另一治疗的预防或治疗效果；(xxiii)降低与由Bmi-1介导的癌症相关的症状的数量；(xxiv)增加患者的无癌症存活；和/或 (xxv)增加癌症患者的无症状存活。

[0315] 一般而言，术语“有效量”还包括给予患者的式(I)化合物或其形式的如下范围的量：约0.001mg/Kg/天至约500mg/Kg/天、或约0.01mg/Kg/天至约500mg/Kg/天、或约0.1mg至约500mg/Kg/天、或约1.0mg/天至约500mg/Kg/天，对于体重为约40至约200Kg的患者或对象而言单一、分开或连续剂量（该剂量可以调节成适合高于或低于这个范围的患者或对象，特别是低于40Kg的儿童）。预期典型的成年对象具有约60至约100Kg范围内的中值体重。对于所述对象的有效量还取决于各种因素，包括该对象的体重、尺寸和健康。可以根据临床医师的技术和判断确定对于给定患者的有效量。

[0316] 在另一实施方案中，在基于对象或患者体重调节日剂量的情况下，本文中所述的式(I)化合物或其形式可以以约0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09, 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 5.0, 10, 20或50mg/Kg/天配制用于递送。基于所述对象或患者体重调节的日剂量可以单一、分开或连续剂量形式给予。在给予式(I)化合物或其形式每天多于一剂的剂量的情况下的实施方案中，可以每天给予所述剂量一次、两次、三次或更多次。在另一实施方案中，给予对象一个或多个有效量的式(I)化合物或其形式的剂量，其中对于每个剂量所述有效量可能不同。

[0317] 本文中所述的另一实施方案包括约0.001mg/Kg/天至约500mg/Kg/天的有效量的式(I)化合物或其形式。

[0318] 在本文所述的范围内，在制备药物或用于对此需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症的方法中使用的式(I)化合物或其形式的“有效量”意在包括如下范围的量：每日给予约0.1ng至约3500mg；每日给予约0.1μg至约3500mg；每日给予约0.1mg至约3500mg；每日给予约1mg至约3500mg；每日给予约1mg至约3000mg；每日给予约0.05mg至约1500mg；每日给予约0.5mg至约1500mg；每日给予约1mg至约1500mg；每日给予约5mg至约1500mg；每日给予约10mg至约600mg；每日给予约0.5mg至约2000mg；或每日给予约5.0mg至约1500mg范围的量。

[0319] 本文所述的另一实施方案包括约0.1ng至约3500mg范围内的有效量的式(I)化合物或其形式。

[0320] 对于任何式(I)化合物或其形式，可以通过来自细胞培养分析或来自相关动物模型例如小鼠、黑猩猩、狨猴或绢毛猴动物模型的结果初始评价有效量。相关动物模型也可以用于确定给药的合适浓度范围和途径。此类信息然后可以用于确定对于人类给药的有用剂量和途径。可以通过标准药制药程序在细胞培养或实验动物中测定治疗效果和毒性，例如

ED₅₀ (在50%群体中治疗有效的剂量) 和LD₅₀ (对于50%群体致命的剂量)。有毒和治疗效果之间的剂量比率称为治疗指标, 并可以表示成比率LD₅₀/ED₅₀。在一些实施方案中, 所述有效量使得获得大治疗指标。在其他实施方案中, 剂量在包括几乎没有或没有毒性的ED₅₀的血浆浓度范围内。所述剂量可以在该范围内变化, 取决于使用的剂型、患者敏感度、和给药途径。

[0321] 更具体地, 关于式 (I) 化合物或其形式观察到的浓度-生物效果 (药效的) 关系暗示约0.001μg/mL至约50μg/mL、约0.01μg/mL至约20μg/mL、约0.05μg/mL至约10μg/mL、或约0.1μg/mL至约5μg/mL的目标血浆浓度。为了实现此类血浆浓度, 本文中所述的式 (I) 化合物或其形式可以在0.001μg至100,000mg内变化的剂量给药, 取决于体重为约40至约100kg患者的单一、分开或连续剂量的途径 (该剂量可以调节成适合高于或低于该体重范围的患者, 特别是对于低于40kg的孩童)。

[0322] 由从业者鉴于与对象相关的因素确定确切的剂量。可以调节剂量和给药以提供足够含量的活性剂或保持期望的效果。可以考虑的给药因素包括疾病状况的严重度、对象的一般健康状况、对象的种族、年龄、体重、和性别、饮食、给药的时间和频率、药物组合、反应敏感性、对于与药物代谢相关的毒性的耐受性、与其他癌症治疗和方案相关的经历、和对此类治疗和方案的耐受性/响应。可以每2、3或4天、每周一次、或每两周一次给予长效药物组合物, 取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0323] 通过本领域中已知的任何药物递送途径可以对所述对象给予本文中所述的式 (I) 化合物或其形式。非限定性实例包括口服、经眼、经直肠、舌下、局部、经鼻、眼科、皮下、肌肉内、静脉内 (大药丸和输注)、大脑内、经皮、和经肺给药途径。

[0324] 化合物代谢物

[0325] 还落入本文所述的范围内的是式 (I) 化合物或其形式的体内代谢产物。此类产物可以例如来自给予的式 (I) 化合物或其形式的氧化、还原、水解、酰胺化、葡萄糖酸化、酯化等, 主要由于酶加工。因此, 本文所述的式 (I) 化合物或其形式包括通过包括使本文所述的式 (I) 化合物或其形式与哺乳动物组织或哺乳动物接触足以获得其代谢产物的时间段的过程制备的那些。

[0326] 通常通过制备本文所述的放射标记的 (例如C¹⁴或H³) 式 (I) 化合物或其形式, 以可检测的剂量 (例如大于约0.5mg/kg) 将其给予哺乳动物例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人, 能够进行代谢足够时间 (通常约30秒至30小时), 和从尿、血液或其他生物样品分离其转化产物, 从而识别此类产物。这些产物由于它们被标记而容易分离 (通过使用能够结合在代谢物中存活的表位的抗体分离其他产物)。以传统方式例如通过MS或NMR分析测定代谢物结构。一般而言, 可以与对本领域那些技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢物分析。转化产物, 只要它们没有以另外方式在体内发现, 可以在诊断分析用于本文所述的式 (I) 化合物或其形式的治疗给药, 即使它们本身没有生物活性。

[0327] 组合治疗

[0328] 对此有需要的对象治疗由Bmi-1介导的癌症的方法, 除了本文前述那些之外, 还包括对此有需要的对象给予有效量的一种或多种式 (I) 化合物或其形式, 单独地或与一种或多种附加试剂的组合, 所述附加试剂选自: 抗癌剂, 抗增殖剂, 化疗剂, 免疫调节剂, 抗血管生成剂, 抗炎剂, 烷基化剂, 甾族和非甾族抗炎剂, 镇痛剂, 白三烯拮抗剂, β2-激动剂, 抗胆碱能剂, 激素试剂, 生物制剂, 微管蛋白结合剂, 糖皮质激素, 皮质甾类试剂, 抗菌剂, 抗组胺

药,抗疟疾试剂,抗病毒剂,抗生素等;和任选与放射疗法组合。

[0329] 在另一实施方案中,可以对所述对象给予单独的一种或多种式(I)化合物或其形式或与一种或多种附加试剂的组合,其与扶持性疗法、疼痛缓解疗法、或对于由Bmi-1介导的癌症没有效果的其他疗法组合。

[0330] 在一些实施方案中,本文中所述的一种或多种式(I)化合物或其形式和本文中所述的一种或多种附加试剂作为同一药物组合物给予。在某些实施方案中,本文中所述的一种或多种式(I)化合物或其形式和本文中所述的一种或多种附加试剂在不同的药物组合物中给予。在某些实施方案中,本文中所述的一种或多种式(I)化合物或其形式和本文中所述的一种或多种附加试剂通过同样的给药途径给药。在某些实施方案中,本文中所述的一种或多种式(I)化合物或其形式和本文中所述的一种或多种附加试剂通过不同的给药途径给药。

[0331] 在其他实施方案中,一种或多种式(I)化合物或其形式与在治疗由Bmi-1介导的癌症中使用的一种或多种附加试剂在组合产品中给药。技术人员意识到各种活性成分可以与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合给药,从而该产品可以用于增加或协同改善本文所述的附加试剂和式(I)化合物或其形式的任一或两者的抗癌活性。

[0332] 本文中使用的术语“协同”是指本文中所述的组合产品的给药效果,其比任何两种或更多种单一试剂的加和效果更有效。在具体实施方案中,组合产品的协同效果允许对患有由Bmi-1介导的癌症的对象使用较低剂量的一种或多种试剂和/或较低频率给予所述试剂。在某些实施方案中,使用较低剂量试剂和/或较低频率给予所述试剂的能力降低与为对象给予所述试剂相关的毒性而没有降低所述试剂在预防或治疗由Bmi-1介导的癌症的效果。在一些实施方案中,协同效果导致每种试剂在治疗由Bmi-1介导的癌症中的改善效果。在一些实施方案中,试剂组合的协同效果避免或降低与使用任何单一试剂相关的负面或不希望的副作用。可以将在此类产品中的试剂组合在相同的药物组合物中给予对象。或者,可以将所述试剂在分开的药物组合物中同时给予对象。可以通过相同或不同的给药途径为对象给予所述试剂。在特定实施方案中,至少一种试剂为本文中所述的式(I)化合物或其形式。

[0333] 也可以组合本文中所述的任何式(I)化合物或其形式与可用于治疗由Bmi-1介导的癌症的此类附加试剂,包括本文所述的式(I)化合物或其形式,以意在同时或相继给予需要治疗的患者的单一剂型或分开剂型。当相继给药时,可以在两次或更多次给药中给予所述组合。在替代的实施方案中,可以通过不同途径给予本文中所述的一种或多种式(I)化合物或其形式和本文中所述的一种或多种附加试剂。

[0334] 根据本文所述的方法,组合产品可以包括活性成分的组合,其可以:(1)在组合制剂中共同配制和同时给药或递送;(2)以分开制剂形式相继或平行递送;或(3)通过本领域中已知的任何其他组合方案。当在替代疗法中以分开制剂递送时,本文中所述方法可以包括给予或递送,例如但不限于分开溶液剂、乳液剂、混悬剂、片剂、丸剂或胶囊剂、或通过在分开注射中的不同的注射。一般而言,在以替代方式给药时,连续给予有效剂量的各活性成分,一次给药在另一次给药之后。相比之下,在平行或同时给药中,一起给予有效剂量的两种或更多种活性成分。还可以使用间歇相继或平行组合给药的各种替代组合。

[0335] 此类试剂的特定实例包括但不限于免疫调节剂(例如干扰素、青霉胺等),抗血管

生成剂, 抗炎剂 (例如肾上腺类固醇、皮质类固醇 (例如倍氯米松、布地奈德、氟尼缩松、氟替卡松、去炎松、甲基氢化波尼松、氢化波尼松、强的松、氢化可的松)、糖皮质激素、甾族和非甾族抗炎药 (例如阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、和COX-2抑制剂))、镇痛剂、白三烯拮抗剂 (例如孟鲁斯特、甲基黄嘌呤、扎鲁司特、和齐留通)、 β_2 -激动剂 (例如沙丁胺醇、biterol、非诺特罗、isoetharine、奥西那林、吡布特罗、柳丁氨醇、特布他林、福莫特罗、沙美特罗和柳丁氨醇特布他林)、抗胆碱能剂 (例如异丙托溴铵和氧托溴铵)、抗菌剂 (例如柳氮磺胺吡啶、氨苯砒等)、抗组胺药、抗疟疾试剂 (例如羟化氯喹)、抗病毒剂 (例如核苷类似物 (例如齐多夫定、阿昔洛韦、gancyclovir、阿糖腺苷、碘苷、曲氟尿苷、病毒唑、膦甲酸、金刚烷胺、金港湾乙胺、沙奎那韦、茚地那韦、利托那韦和AZT) 和抗生素 (例如放线菌素D (原先放射菌素)、争光霉素、红霉素、盘尼西林、光神霉素、和安苄霉素 (AMC))。

[0336] 在本文中描述的可以与式(I)化合物或其形式组合使用的附加试剂的特定实例包括但不限于: 阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 阿多来新; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 二霉素; 醋酸阿美萘醌; 氨基多睡丹; 安丫啶; 阿那曲唑; 安血丁酯剂; 安苄霉素; 天冬酰胺酶; 曲林霉素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴马斯他; 苄替派; 比卡鲁胺; 盐酸比生群; 双萘法德; 二膦酸盐 (例如氨基二磷酸二钠(Aredia[®])、氯膦酸钠(Bonefos[®])、唑来膦酸(Zometa[®])、阿仑膦酸盐(Fosamax[®])、依替膦酸盐、伊班膦酸盐、英卡膦酸盐、利塞膦酸盐、和tiludromate); 比折来新; 硫酸博来霉素; 布喹那钠; 溴匹立明; 白消安、放射菌素; 卡普萘酮; 卡醋酸; 卡贝替姆; 卡铂; 卡莫司汀; 盐酸卡米诺霉素; 卡折来新; 西地芬戈; 瘤可宁; 西罗霉素; 顺铂; 克拉屈滨; 甲磺酸克雷斯托; 环磷酰胺; 阿糖胞苷、达卡巴嗪、放射菌素D; 盐酸道诺霉素; 地西他滨; 脱甲基剂; 右奥马铂; 地扎胍宁; 甲磺酸地扎胍宁; 亚丝醌; 多西他赛; 阿霉素; 盐酸阿霉素; 屈洛昔芬; 柠檬酸屈洛昔芬; 丙酸曲他雄酮; 打佐霉素; 依达曲沙; 盐酸依洛尼塞; EphA2抑制剂; 依沙芦星; 恩洛铂; 恩普氨酯; 依匹哌啶; 盐酸表柔比星; 厄布洛唑; 盐酸依索比星; 雌氮芥; 雌氮芥磷酸钠; 依他硝唑; 依托泊苷; 依托泊苷磷酸盐; 艾托卜宁; 盐酸法倔唑; 法扎拉滨; 芬维A胺; 氟脲苷; 磷酸氟脲苷; 5-氟尿嘧啶; fluorocitabine; 磷喹酮; 福司曲星; 吉西他滨; 盐酸吉西他滨; 组蛋白脱乙酰酶抑制剂; 羟基脲; 盐酸去甲氧基柔红霉素; 异环磷酰胺; 伊莫福斯; 甲磺酸马替尼; 白介素II (包括重组白介素II, 或rIL2)、干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂; 盐酸伊立替康; 醋酸兰瑞肽; 来那度胺; 来曲唑; 醋酸亮丙瑞林; 盐酸利阿唑; 洛美曲索; 环己亚硝脲; 盐酸洛索萘醌; 马索罗酚; 美登素; 二氯甲基二乙胺; 抗-CD2抗体; 醋酸甲地孕酮; 醋酸美仑孕酮; 美法仑; 美诺里尔; 巯嘌呤; 甲氨蝶呤; 甲氨蝶呤钠; 氯苯氨啶; 美妥替派; 米丁度胺; mitocarcin; 丝裂红素; 米托洁林; 米托马星; 丝裂霉素; 丝裂帕菌素; 米托坦; 盐酸米托萘醌; 霉酚酸; 诺考达唑; 诺加霉素; 奥马铂; 亚磺酰吡啶; 紫杉醇; 培门冬酶; 培利霉素; 戊氮芥; 硫酸培洛霉素; 培磷酰胺; 胍血生; 噻消安; 盐酸罗萘醌; 普卡霉素; 普洛美坦; 吡吩姆钠; 紫菜霉素; 泼尼氮芥; 盐酸甲基苄肼; 嘌呤霉素; 盐酸嘌呤霉素; 吡唑霉素; 利波腺苷; 罗谷亚胺; 沙芬戈; 盐酸沙芬戈; 司莫司汀; 辛曲秦; 磷乙酰天冬氨酸钠; 司帕霉素; 盐酸螺旋锗; 洛莫司汀; 螺铂; 链黑菌素; 链脲菌素; 磺氯苯脲; 他利霉素; 替可加兰钠; 喃氟啶; 盐酸替洛萘醌; 替莫吡吩; 替尼泊苷; 替罗昔隆; 睾内酯; 硫脲嘌呤; 硫鸟嘌呤; 噻替派; 噻唑羧胺核苷; 替拉扎明; 柠檬酸托瑞米芬; 醋酸曲托龙; 磷酸曲西瑞宾; 三甲曲沙; 葡萄糖醛酸三甲曲沙; 曲普瑞林; 盐酸

妥卜氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春花碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春苷酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;沃利替尼;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星等。

[0337] 治疗由Bmi-1介导的癌症的其他实例包括采用抗癌或抗增殖试剂进行治疗,其中所述抗癌或抗增殖试剂选自但不限于:20-Epi-1,25-二氢维生素D3(MC 1288,MC 1301,KH 1060);5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;氯杀螨;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;雄茸交酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背部化形态蛋白-1;抗雄激素,抗雌激素;抗肿瘤物质;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;无嘌呤酸;ara-CDP-DL-PTBA(0-棕榈酰-1-硫基甘油);精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;benzochlorins;苯甲酰十字孢碱; β 内酰胺衍生物; β -alethine;betaclamycin B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双萘法的;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布朵替坦;丁硫氨酸亚砷胺;钙泊三醇;卡弗他丁C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;希罗达;甲酰胺-氨基-三唑(CaRestM3);CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;杀菌肽B;西曲瑞克;二氢卟吩;氯代喹啉胺磺酰;西卡前列素;顺式卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;康普立停A4;康普立停类似物;conagenin;crambescidin 816;克雷斯托;念珠藻素8;念珠藻素A衍生物;curacin A;环戊噻酮;环铂(cycloplatin);cypemycin;阿糖胞苷烷磷酸酯(YNK01或Starasid[®]);溶细胞因子;细胞抑制剂;达西单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;德舍瑞林;地塞米松;dexifosfamide;右丙亚胺;右维拉帕米;亚丝酮;膜海鞘素B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮胞苷;二氢紫杉酚,dioxamycin;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;倍癌霉素SA(duocarmycin SA);依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依洛尼塞;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;爱普列特;雌氮芥类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;弗拉平度;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸fluorodaunorubicin;福酚美克;福美司坦;福司曲星;福莫司汀;gadolinium texaphyrin;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;白明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;HMG CoA还原酶抑制剂(例如阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、来适可、lupitor、洛伐他汀、罗素伐他汀、和辛伐他汀);hepsulfam;调蛋白;六亚甲基双乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激剂多肽;类胰岛素生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘阿霉素;甘薯苦醇,4-伊洛普拉;伊索拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;卡螺素-N三乙酸盐;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白血球 α 干扰素;亮丙瑞林/雌激素/黄体酮组合;亮丙瑞林;左旋咪唑;LFA-3TIP(参见国际公开No.W093/0686和美国专利No.6,162,432);利阿唑;线性多胺类似物;亲脂二糖肽;亲脂铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲素;氯尼达明;洛索噻酮;洛伐他汀;洛索

立宾;勒托替康;lutetium texaphyrin;lysofylline;细胞溶素肽;美坦辛;mannostatin A;马马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺利尔;merbarone;阿伏瑞林;蛋氨酸酶;胃复安;MIF互变异构酶抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;配错双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;迈托霉素纤维母细胞生长因子-皂草素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质A/分支杆菌细胞壁骨架(CWS/MPL);莫哌达醇;多重抗药基因抑制剂;多重肿瘤抑制1-基疗法;氮芥抗癌剂;mycaperoxide B;分支杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮/镇痛新组合;napavin;naphterpin;那托司汀;奈达铂;萘莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;oracin;口服细胞因子诱导物;奥马铂;奥莎特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;palauamine;palmitoylrhizoxin;帕米膦酸;人参炔三醇;巴罗米特;parabactin;泊泽尼普定;培门冬酶;peldesine(BCX-34);戊聚糖多硫酸钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏醇脱氢酶;phenazinomycin;苯基乙酸酯;磷酸酶抑制剂;溶链菌制剂;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂三胺络合物;吡吩姆钠;紫菜毒素;强的松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;蛋白A-基免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻类;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶;红紫素;甲氧基吡唑啉吡啶;pyridoxylated血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀;依替膦酸铈Re 186;根霉素;酶性核酸;RII维甲酸;罗谷亚胺;罗西吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司汀;Sdi1模仿物;司莫司汀;衰老衍生的抑制剂1;义寡核苷酸;信号传导抑制剂;信号传导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯基乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;斯帕磷酸;spicamycin D;螺莫司汀;斯耐潘定;spongistatin 1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;溶基质素;sulfinosine;超活性血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;合成葡糖氨基葡聚糖;他莫司汀;5-氟尿嘧啶;亚叶酸;三苯氧胺甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;喃氟啶;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫唑胺;替莫唑胺;替尼泊苷;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林;促血小板生成素;促血小板生成素模拟物;胸腺法新;促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;tin ethyl etiopurpurin;替拉扎明;环戊二烯钛;topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立宾;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;尿生殖窦-衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伏普肽;variolin B;向量系统,红细胞基因疗法;萨利多胺;维拉雷索;藜芦胺;维尔丁;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine;沃利替尼;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维;净司他丁斯酯等。

[0338] 在一些实施方案中,可与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合使用的附加试剂为一种或多种免疫调节剂。免疫调节剂的非限定性实例包括蛋白质试剂例如细胞因子、肽模拟物、和抗体(例如人、人化、嵌合体、单克隆、多克隆、Fvs, ScFvs, Fab或F(ab)₂片段或

表位结合片段)、核酸分子(例如反义核酸分子和三倍螺旋)、癌症分子、有机化合物、和无机化合物。

[0339] 具体地,可以与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合使用的一种或多种免疫调节剂包括但不限于甲氨蝶呤、来氟米特、环磷酰胺、环磷酰胺、环孢霉素A、二甲胺四环素、咪唑硫嘌呤(Imuran[®])、抗生素(例如FK506(他克莫司))、甲基氢化泼尼松(MP)、皮质类固醇、类固醇、霉酚酸酯、雷帕霉素(西罗莫司)、咪唑立宾、脱氧精胍菌素、布喹那、malononitriloamindes(例如leflunamide)、T细胞受体调节剂、细胞因子受体调节剂、和调节剂肥大细胞调节剂。

[0340] 在一种实施方案中,所述免疫调节剂为化疗剂。在替代的实施方案中,所述免疫调节剂为并非化疗剂的免疫调节剂。在一些实施方案中,本文中所述使用的附加试剂不是免疫调节剂。

[0341] 在一些实施方案中,可以与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合使用的附加试剂为一种或多种抗血管生成剂。抗血管生成剂的非限定性实例包括蛋白、多肽、肽、融合蛋白、抗体(例如其人、人化、嵌合体、单克隆、多克隆、Fvs、ScFvs、Fab片段、F(ab)₂片段、和抗原结合片段)例如免疫特异性结合至TNF- α 、核酸分子(例如反义分子或三倍螺旋)、有机分子、无机分子、和降低或抑制血管生成的癌症分子的抗体。在其他实施方案中,本文中所述的附加试剂不是抗血管生成试剂。

[0342] 在一些实施方案中,可以与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合使用的附加试剂为一种或多种抗炎试剂。抗炎剂的非限定性实例包括可用于治疗炎症性疾病的任何抗炎剂。抗炎剂的非限定性实例包括非甾族抗炎药(NSAID)、甾族抗炎药、抗胆碱能类(例如硫酸阿托品、甲基硝酸阿托品、和溴化异丙托品(ATROVENT[®]), β 2-激动剂(例如沙丁胺醇(VENTOLIN[®]和PROVENTIL[®]), 比托特罗(TORNALATE[®]), 左旋沙丁胺醇(XOPONEX[®]), 奥西那林(ALUPENT[®]), 吡布特罗(MAXAIR[®]), terbutaline(BRETHAIRE[®]和BRETHINE[®]), 沙丁胺醇(PROVENTIL[®], REPETABS[®], 和VOLMAX[®]), 福莫特罗(FORADIL AEROLIZER[®]), 沙美特罗(SEREVENT[®]和SEREVENT DISKUS[®]), 甲基黄嘌呤(例如茶碱(UNIPHYL[®], THEO-DUR[®], SLO-BID[®], 和TEHO-42[®]))等。NSAID的实例包括但不限于阿司匹林、布洛芬、塞来昔布(CELEBREX[®]), 双氯芬酸(VOLTAREN[®]), 依托度酸(LODINE[®]), 非诺洛芬(NALFON[®]), 消炎痛(INDOCIN[®]), ketoralac(TORADOL[®]), 奥沙普秦(DAYPRO[®]), nabumentone(RELAFEN[®]), 苏灵大(CLINORIL[®]), 托美丁(TOLECTIN[®]), 罗非考昔(VIOXX[®]), 萘普生(ALEVE[®], NAPROSYN[®]), 酪洛芬(ACTRON[®]), 纳布美通(RELAFEN[®])等。此类NSAID通过抑制环氧合酶(例如COX-1和/或COX-2)起作用。甾族抗炎药的实例包括但不限于糖皮质激素、地塞米松(DECADRON[®]), 皮质类固醇(例如甲基氢化泼尼松(MEDROL[®])), 可的松、氢化可的松、强的松(PREDNISONE[®]和DELTASONE[®]), 氢化泼尼松(PRELONE[®]和PEDIAPRED[®]), 去炎松、柳氮磺胺吡啶、类花生酸抑制剂(例如前列腺素、凝血噁烷或白细

胞三烯)等。

[0343] 在某些实施方案中,可以与本文中所述式(I)化合物或其形式组合使用的附加试剂为烷基化剂、亚硝基脲、抗代谢物、安血定制剂、拓扑异构酶II抑制剂、有丝分裂抑制剂等。烷基化剂包括但不限于白消安、顺铂、卡铂、瘤可宁、环磷酰胺、异环磷酰胺、达卡巴嗪二氯甲基二乙胺、美法仑、替莫唑胺等。亚硝基脲包括但不限于卡莫司汀(BiCNU[®])、环己亚硝基脲(CecNU[®])等。抗代谢物包括但不限于5-氟尿嘧啶、希罗达、甲氨蝶呤、吉西他滨、阿糖胞苷、氟达拉滨等。安血定制剂包括但不限于道诺霉素、阿霉素、表柔比星去甲氧基柔红霉素、米托蒽醌等。拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于拓扑替康、伊立替康、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷等。有丝分裂抑制剂包括但不限于紫杉烷(紫杉醇、多西他赛)、长春花生物碱(长春花碱、长春新碱、和长春瑞滨)等。

[0344] 在更具体的实施方案中,与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合使用的附加抗癌剂、抗增殖剂或化疗剂包括但不限于阿柏西普、安丫啟、争光霉素、白消安、希罗达、卡铂、卡莫司汀、瘤可宁、顺铂、克拉屈滨、crisantaspase、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、道诺霉素(IV和脂质体)、多西他赛、阿霉素(IV和脂质体)、enzastaurin、表柔比星、依托泊苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、gliadel植入物、羟基尿素、去甲氧基柔红霉素、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、伊立替康、兰瑞肽、来那度胺、亚叶酸、环己亚硝基脲、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、喷司他丁、甲基苄肼、雷替曲塞、赛特铂、索拉非尼、链脲菌素、舒尼替尼、喃氟啟-尿嘧啶、替莫唑胺、替尼泊苷、萨利多胺、噻替派、硫鸟嘌呤、拓扑替康、苏消安、瓦塔拉尼、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、沃利替尼、ZD6474、单克隆抗体(例如贝伐单抗、西妥昔单抗、IMC-A12、IMC-1121B、medi-522、利妥昔单抗等)、激素试剂(例如阿那曲唑、比卡鲁胺、布舍瑞林、环丙孕酮、二乙基己烯雌酚、依西美坦、氟他米特、戈舍瑞林(乳房和前列腺)、来曲唑、亮丙瑞林、甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、三苯氧胺、托瑞米芬、曲普瑞林等)、生物制剂(例如干扰素、白介素-12等)、血管生成受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂(例如AE-941、血管抑制因子、羧胺三唑、西仑吉肽、内皮抑制素、氢溴酸卤夫酮、2-甲氧基雌二醇、乳酸角鲨胺、SU6668等)、微管蛋白结合剂(例如磷酸康普瑞汀A4等)、基质金属蛋白酶抑制剂(例如BMS-275291等)和/或丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶抑制剂和任选非甾类或COX-2抗炎剂(例如塞来昔布等)或皮质类固醇药(例如强的松等)。

[0345] 在更具体的实施方案中,可以与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合使用的一种或多种附加抗癌剂、抗增殖剂或化疗剂选自贝伐单抗、卡铂、顺铂、多西他赛、阿霉素、依西美坦、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、伊马替尼、伊立替康、索拉非尼、舒尼替尼、替莫唑胺、沃利替尼或其组合。

[0346] 在一些实施方案中,与放射疗法组合使用本文中所述的式(I)化合物或其形式和一种或多种附加抗癌剂、抗增殖剂或化疗剂,所述放射疗法包括使用破坏癌细胞或肿瘤细胞的X射线、 γ 射线和其他辐射源。在具体实施方案中,以外部束辐射或远距放疗形式给予放射疗法,其中所述辐射源自远程源。在其他实施方案中,以内部疗法或短距离放疗形式给予辐射疗法,其中将放射源置于癌细胞、肿瘤细胞和/或肿块附近。

[0347] 单独或组合的当前可获得的抗癌剂、抗增殖剂或化疗剂、它们的剂量方案、给药途

径和推荐的用途是本领域中已知的并且记载于文献例如Physician's Desk Reference中。

[0348] 可以与本文中所述的式(I)化合物或其形式组合使用任何抗癌剂、抗增殖剂、或化疗剂或已知可用于或已经用于或当前用于治疗由Bmi-1介导的癌症的任何抗癌疗法。参见例如Gilman等人, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D等人.(编), 第17版, Merck Sharp&Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 第20版, Bennett and Plum(编), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, 和涉及癌症治疗的信息的医师案头参考(例如使用预防性或治疗性试剂), 其已经或当前用于预防、治疗和/或管理由Bmi-1介导的癌症。

[0349] 药物组合物

[0350] 本说明书还涉及用于治疗由Bmi-1介导的癌症的包含有效量式(I)化合物或其形式与药学上可接受的赋形剂的混合物的药物组合物。

[0351] 本文中所述的实施方案包括由混合式(I)化合物或其形式与药学上可接受的赋形剂的方法制备的药物组合物。所述药物组合物还可以配制成获得生理学上相容的约pH 7, 约pH 3至约pH 11的pH。

[0352] 另一实施方案包括药物组合物中式(I)化合物或其形式用于治疗由Bmi-1介导的癌症的用途, 所述组合物包含有效量的式(I)化合物或其形式与药学上可接受的赋形剂的混合。

[0353] 本文中使用的术语“组合物”是指包含特定量的特定成分的产品、以及直接或间接由特定量的特定成分的组合获得的任何产品。

[0354] 在另一实施方案中, 用于治疗由Bmi-1介导的癌症的所述药物组合物可以包含本文中所述的一种或多种式(I)化合物或其形式的组合和一种或多种治疗由Bmi-1介导的癌症的附加试剂例如抗癌剂、抗增殖剂、化疗剂或生化剂。

[0355] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指配制用于与活性药物试剂例如本文中所述的式(I)化合物或其形式一起给药的药理学上不活泼的物质。该术语是指可以在没有异常毒性的情况下给药的任何药物赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以部分通过给予特定组合物以及通过特定模式的给药和/或剂型确定。药学上可接受的赋形剂的非限定性实例包括载体、溶剂、稳定剂、助剂、稀释剂等。因此, 存在本文中所述的药物组合物的宽范围的合适制剂(参见, 例如雷明顿的药物科学)。

[0356] 合适的赋形剂可以为包括大的、缓慢代谢的大分子的载体分子, 例如蛋白、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物、和不活泼病毒颗粒。其他示例性赋形剂包括抗氧化剂例如抗坏血酸; 螯合剂例如EDTA; 糖类例如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸; 液体例如油、水、盐水、甘油和乙醇; 润湿剂或乳化剂; pH缓冲物质等。脂质体也包含在药学上可接受的赋形剂的定义内。

[0357] 本文中所述的药物组合物可以适合期望的给药方法的任何形式配制。用于口服给药的合适的制剂包括固体、液体溶液、乳液和悬浮液, 同时用于肺部给药的合适的可吸入制剂包括液体和粉末。替代的制剂包括糖浆、乳油、软膏、片、和冻干固体, 其可以在给药之前与生理学上相容的溶剂重组。

[0358] 当意在用于口服使用时,可以制备例如片剂、糖锭、锭剂、水性或油性混悬剂、无水溶液、分散性粉末或颗粒(包括微粒化颗粒或纳米颗粒)、乳液、硬质或软质胶囊、糖浆剂或酞剂。可以根据用于制备药物组合物的技术领域已知的任何方法制备意在用于口服的组合物,并且此类组合物可以含有一种或多种试剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,从而提供可口配制品。

[0359] 适合采用片剂的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性填料,例如纤维素、碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;崩解剂,例如交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、玉米淀粉、或藻酸;结合剂,例如聚维酮、淀粉、明胶或阿拉伯树胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以为未涂布的或可以通过已知技术涂布,包括微胶囊化以延迟分解和吸附在胃肠道并从而经较长时间提供持久作用。

[0360] 用于口服使用的制剂也表现为硬质明胶胶囊,其中所述活性成分与惰性固体稀释剂例如纤维素、乳糖、磷酸钙或高岭土混合,或表现为软质明胶胶囊,其中所述活性成分与无水或油性介质例如甘油、丙二醇、聚乙二醇、花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0361] 在其他实施方案中,本文中所述的用于治疗由Bmi-1介导的癌症的药物组合物可以配制成包含本文中所述的与至少一种适合制备混悬剂的药学上可接受的赋形剂混合的式(I)化合物或其形式的悬浮液。在其他实施方案中,本文中所述的药物组合物可以配制成适合通过添加一种或多种赋形剂制备悬浮剂的可分散粉末和颗粒。

[0362] 适合用于混悬剂的赋形剂包括悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯树胶、分散剂或润湿剂例如天然产生的磷脂(例如卵磷脂)、环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如heptadecacethyleneoxycethanol)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的局部酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯);和增稠剂,例如卡波姆、蜂蜡、硬质石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂还含有一种或多种防腐剂,例如乙酸、甲基和/或正丙基对羟基-苯甲酸酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

[0363] 本文中所述的药物组合物也可以为水包油乳液形式。油相可以为植物油,例如橄榄油或花生油、矿物油,例如液体石蜡或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然产生的树胶,例如阿拉伯树胶和黄蓍胶;天然产生的磷脂,例如大豆卵磷脂、衍生自脂肪酸的酯或局部酯;己糖醇酐,例如脱水山梨糖醇单油酸酯;和这些局部酯与环氧乙烷的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述乳液可以还含有甜味剂和调味剂。糖浆和酞剂可以与甜味剂,例如甘油、山梨醇或蔗糖一起配制。此类制剂可以还含有缓和剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0364] 另外,本文中所述的药物组合物可以为无菌可注射配制品的形式,例如无菌可注射水性乳液或油质悬浮液。可以根据已知技术使用上述那些合适的悬浮剂或润湿剂和悬浮剂配制此类乳液或悬浮液。所述无菌可注射配制品也可以为在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如1,2-丙-二醇中的溶液。所述无菌可注射配制品也可以制备成冻干粉末。在可以使用的可接受的媒介物和溶剂中,为水、Ringer溶液、等渗氯化钠溶液等。另外,可以溶剂或悬浮介质形式使用无菌固定油。出于该目的,可以使用任何无味固定油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸例如油酸可以同样用于制备可

注射物。

[0365] 本文中所述的式(I)化合物或其形式基本上可以通过化学或生物化学基团的取代或加成,例如通过酯化、糖基化、聚乙二醇化等改性(例如增加溶解性、生物活性、适口性,降低不良反应等),这使它们更适合递送。

[0366] 在一些实施方案中,本文中所述的式(I)化合物或其形式配制成在提高此类式(I)化合物或其形式的口服生物利用度的制剂中用于口服给药。因此,本文中所述的药物组合物可以包含有效量的式(I)化合物或其形式,和与至少一种药学上可接受的赋形剂(选自中链脂肪酸或其丙二醇酯等(例如可食用脂肪酸例如辛和癸脂肪酸的丙二醇酯))和药学上可接受的表面活性剂(例如聚乙二醇40氢化蓖麻油等)一起。

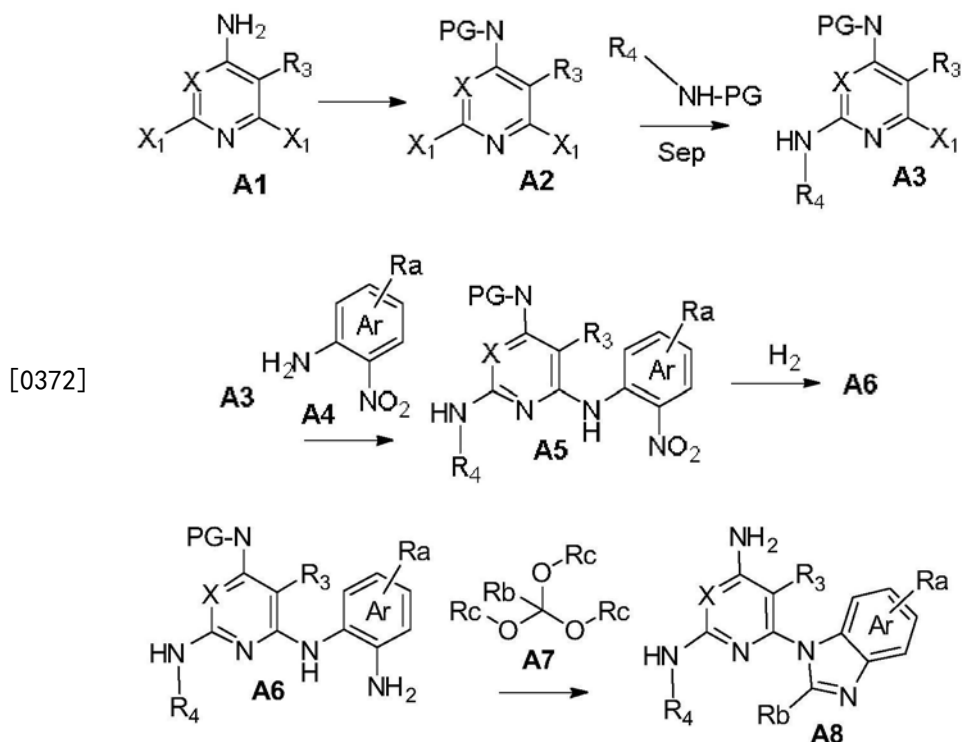
[0367] 在其他实施方案中,可以通过使用粒度优化技术包括但不限于使用本领域那些技术人员已知的技术制备纳米颗粒或纳米悬浮液提高式(I)化合物或其形式的生物利用度。存在于此类配制品中的化合物形式包括非晶、部分非晶、部分结晶或结晶形式。

[0368] 在替代的实施方案中,所述药物组合物可以还包含一种或多种水溶解性改进剂,例如环糊精。环糊精的非限定性实例包括 α -、 β -、和 γ -环糊精的羟丙基、羟乙基、葡糖基、麦芽糖基和麦芽三糖基衍生物和羟丙基- β -环糊精(HPBC)。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含约0.1%至约20%、约1%至约15%、或约2.5%至约10%的HPBC。所使用的溶解性改进剂的量可以取决于组合物中活性药物成分的量。

[0369] 通用合成实施例

[0370] 如本文中公开的,制备本文中所述的式(I)化合物或其形式的方法通常使用标准、熟知的合成方法。很多起始原料是可商购的或可以按照使用本领域技术人员已知的技术在具体合成实施例中制备。也可以在化学上可行的位置进行修饰取代基的官能转换,并被认为是包括在通用方案和本领域普通技术人员的知识的范围内。可以如以下方案中所述制备式(I)化合物或其形式。

[0371] 方案A 苯并咪唑-氨基取代的嘧啶化合物



[0373] 使胺取代的嘧啶化合物A1 (其中X₁表示选自溴、氯或碘的卤原子) 与保护基 (其中PG表示保护基例如二碳酸二叔丁酯等) 在催化剂 (例如4-二甲基氨基吡啶等) 存在下在溶剂 (例如二氯甲烷等) 中在合适温度下反应而制备化合物A2。

[0374] 将化合物A2与各种取代芳基、杂芳基或杂环基胺或酰胺 (其中PG表示胺上单取代的任选存在的保护基) 在强碱 (例如KO^tBu, NaO^tBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS等) 存在下在溶剂 (例如THF, DMF等) 中偶联, 接着采用本领域技术人员已知的技术进行脱保护以提供化合物A3。

[0375] 或者, 可以通过采用膦基配体: 钯源的混合物 (其中钯源选自Pd₂(dba)₃, PdCl₂(烯丙基), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃等, 膦基配体选自PCy₃, Q-Phos, XPhos等; 或者钯: 配体复合物可选自Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄等) 经由钯催化的交联反应, 使化合物A2与各种取代芳基、杂芳基或杂环基胺 (其中不存在保护基) 反应制备化合物A3。各异构体可使用本领域普通技术人员已知的分离技术从混合物分离, 然后亦使用本领域技术人员已知的技术脱保护。

[0376] 使用任一途径, 获得作为区域异构体的混合物的中间体产物, 其中术语“Sep”是指使用本领域普通技术人员已知的分离技术, 分离待从混合物获得的期望的化合物A3异构体。

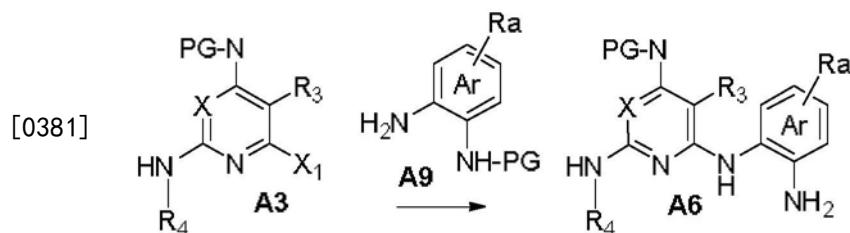
[0377] 通过使用膦基配体: 钯源 (其中钯源选自Pd₂(dba)₃, PdCl₂(烯丙基), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃等, 膦基配体选自PCy₃, Q-Phos, XPhos等; 或者钯: 配体复合物可选自Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄等) 的混合物经由钯催化的交联反应使化合物A3与硝基取代的芳基或杂芳基胺化合物A4 (其中Ar代表芳族或杂芳族环; 其中Ra代表一个、两个或三个任选的R₅取代基) 交联制备化合物A5。

[0378] 通过在氢化试剂存在下 (例如氢气等), 在催化剂存在下 (例如镍、碳载铂、碳载钯等) 使化合物A5反应, 制备化合物A6。

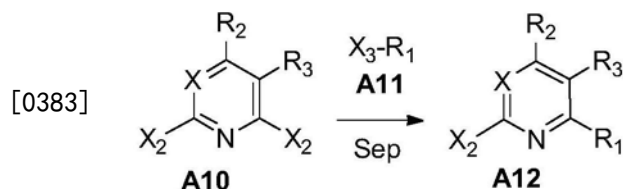
[0379] 通过在酸存在下 (例如H₂OAc等) 或在高温下使化合物A6与原酸酯化合物A7 (其中Rb

代表另外的任选R₅取代基和R_c代表C₁₋₃烷基) 缩合,接着使用本领域技术人员已知的技术脱保护,制备化合物A8。

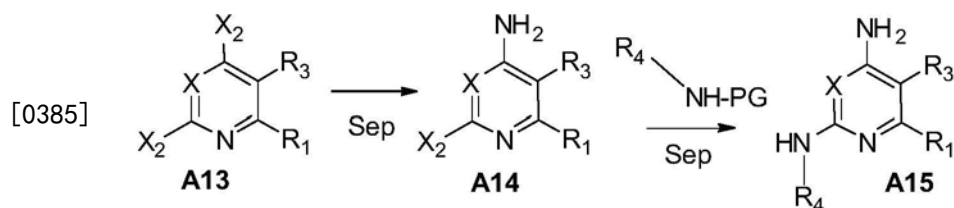
[0380] 也可以通过将化合物A6与各种反应物环化获得任选R₅取代基的加成以制备化合物A8。例如,反应物可以为TCDI,其中另外的任选R₅取代基为可以进一步取代的硫代-羰基。



[0382] 或者,可以通过采用膦基配体:钯源的混合物(其中钯源选自Pd₂(dba)₃,PdCl₂(烯丙基),PdCl₂(ACN),[Pd(OAc)₂]₃等,膦基配体选自PCy₃,Q-Phos,XPhos等;或者钯:配体复合物选自Pd(dppf)Cl₂,Pd(PPh₃)₄等)经由钯催化的交叉偶联反应,使化合物A3与取代的二胺化合物A9(其中Ar代表芳族或杂芳族环,Ra代表一个、两个或三个任选的R₅取代基并且PG代表任选保护基)反应,接着使用本领域技术人员已知的技术脱保护,以提供化合物A6。



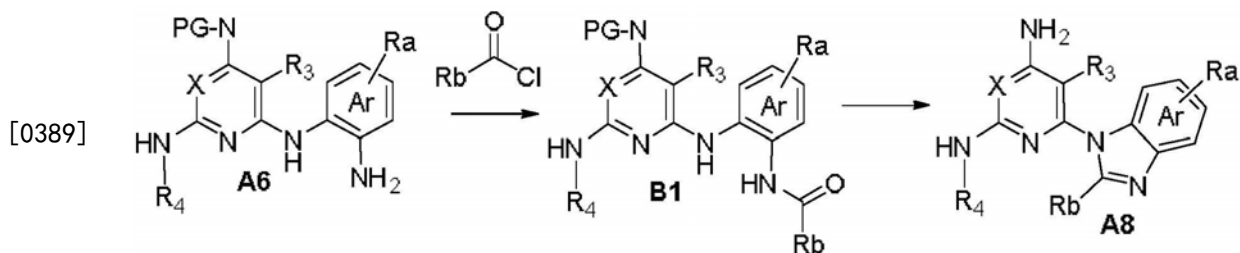
[0384] 通过使化合物A10(其中X₂表示选自溴、氯、氟或碘的卤原子)与化合物A11(其中R₁为取代的杂芳族或杂环单环或双环系统;和,其中X₃表示与R₁的氮原子连接的反应性氢原子)反应,制备化合物A12。



[0386] 使化合物A13与氨水源在含有溶剂(其中溶剂选自CH₃CN,DMSO,其混合物等)的混合物中反应制备化合物A14,然后在强碱(例如KO^tBu,NaO^tBu,NaO^tAm,NaH,NaHMDS等)存在下在溶剂(例如THF,DMF,NMP等)中将化合物A14与各种取代的芳基、杂芳基或杂环基胺(其中PG代表任选存在的在胺上单取代的保护基)偶联,接着使用本领域技术人员已知的技术脱保护,以提供化合物A15。

[0387] 所述反应的中间体产物作为区域异构体混合物获得,其中术语“Sep”是指使用本领域普通技术人员已知的分离技术,分离待从混合物获得的期望的异构体。

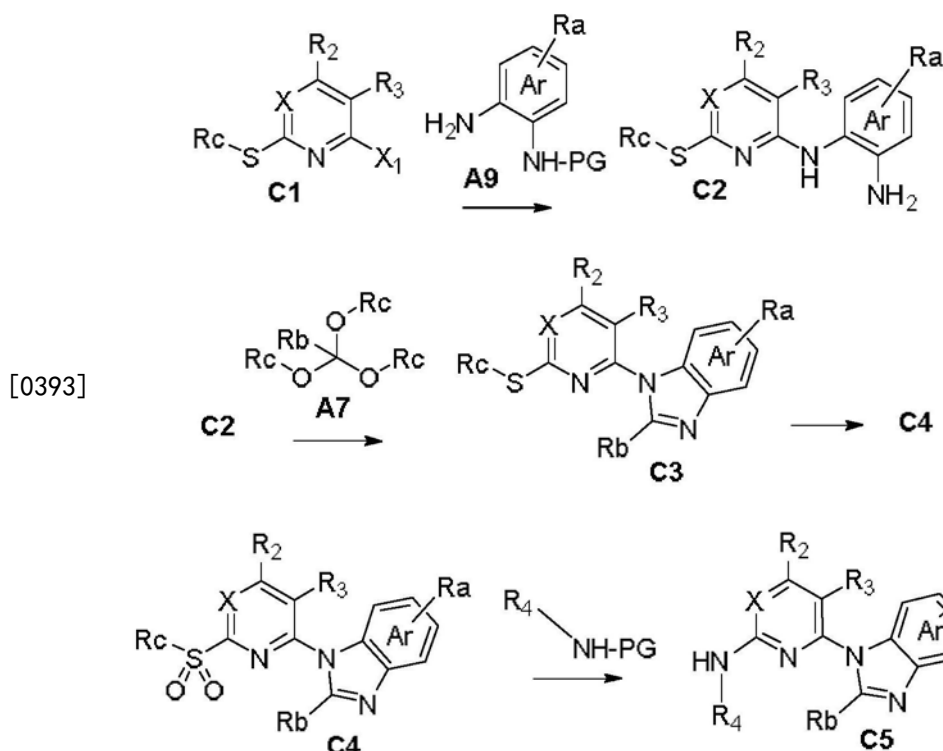
[0388] 方案B氨基取代的嘧啶化合物



[0390] 通过使化合物A6与取代的酰基氯(其中Rb表示任选R₆取代基)在回流下在有机溶剂中(例如乙腈等)偶联,制备化合物B1。

[0391] 通过使B1在有机溶剂中(例如DMA等)反应制备化合物A8。可在高温下进行该反应。

[0392] 方案C苯并咪唑-氨基取代的嘧啶化合物



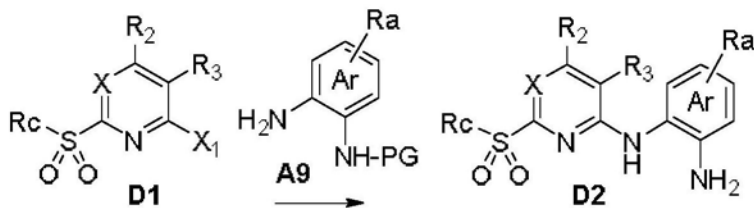
[0394] 通过使取代的嘧啶化合物C1(其中X₁表示选自溴、氯或碘的卤原子;和R_c表示C₁₋₃烷基)与取代的1,2-二氨基苯化合物A9(其中Ar代表芳族或杂芳族环,R_a代表一个、两个或三个任选的R₅取代基并且PG代表任选保护基)在碱存在下(例如NaH,K₂CO₃等)在溶剂中(例如DMF等)在合适温度下反应,接着采用本领域技术人员已知的技术进行脱保护而制备化合物C2。

[0395] 使化合物C2与原酸酯化合物A7(其中R_b和R_c如上所定义)在酸存在下(例如HOAc等)或在高温下反应以提供取代的苯并咪唑化合物C3。

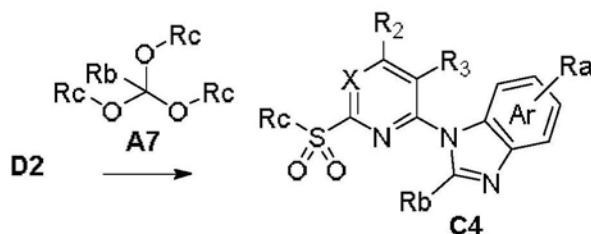
[0396] 使化合物C3与氧化剂(例如mCPBA,MPS,KMnO₄等)在溶剂中(例如CH₂Cl₂等)在合适温度下反应而制备化合物C4。

[0397] 使化合物C4与取代的芳基、杂芳基或杂环基胺(其中PG表示在胺上单取代的任选存在的保护基)在强碱存在下(例如KOtBu,NaOtBu,NaO^tAm,NaH,NaHMDS等)在溶剂中(例如THF,DMF,二噁烷等或其混合物)在合适温度下反应,接着采用本领域技术人员已知的技术进行脱保护而制备化合物C5。

[0398] 方案D苯并咪唑-氨基取代的嘧啶中间体

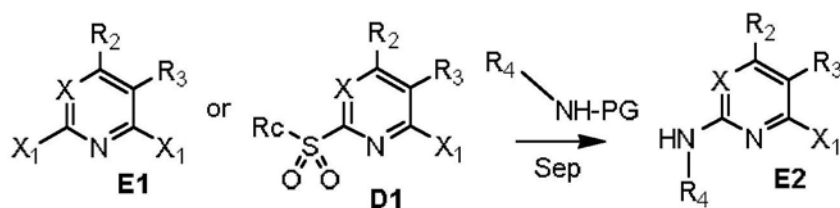


[0399]

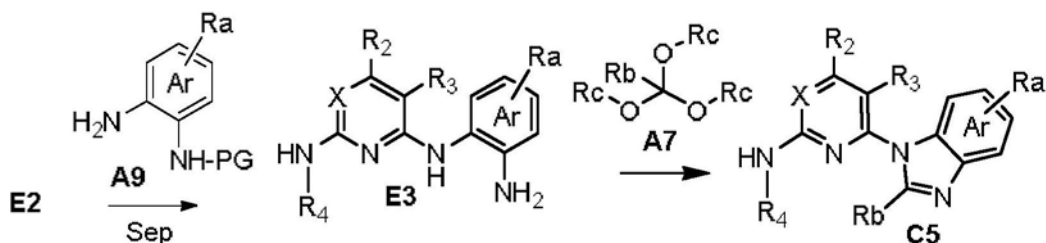


[0400] 使取代的嘧啶化合物D1 (其中X₁表示选自溴、氯或碘的卤原子;和R_c表示C₁₋₃烷基) 与取代的1,2-二氨基苯化合物A9 (其中Ar代表芳族或杂芳族环,R_a代表一个、两个或三个任选的R₅取代基并且PG代表任选保护基) 在溶剂中 (例如DMSO等) 在合适温度下反应以提供化合物D2,接着采用本领域技术人员已知的技术进行脱保护,并且在酸存在下 (例如HOAc等) 或在高温下与原酸酯化合物A7缩合以提供化合物C4。

[0401] 方案E苯并咪唑-氨基取代的嘧啶化合物



[0402]

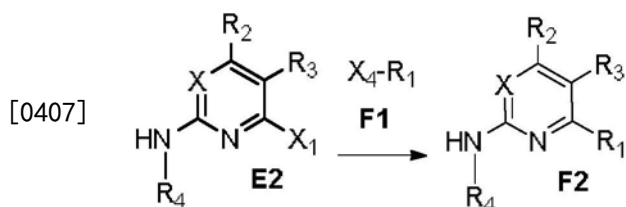


[0403] 使取代的嘧啶化合物E1 (其中X₁表示选自溴、氯或碘的卤原子) 或化合物D1 (其中R_c表示C₁₋₃烷基) 与取代的芳基、杂芳基或杂环基胺 (其中PG表示在胺上单取代的任选存在的保护基) 在碱存在下 (例如KO^tBu, NaO^tBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS等) 在溶剂中 (例如THF, DMF等) 在合适温度下反应,接着采用本领域技术人员已知的技术进行脱保护而制备化合物E2。

[0404] 使化合物E2与取代的二氨基苯化合物A9在溶剂中 (例如HOAc, EtOH等) 在合适温度下,接着采用本领域技术人员已知的技术进行脱保护而制备化合物E3。

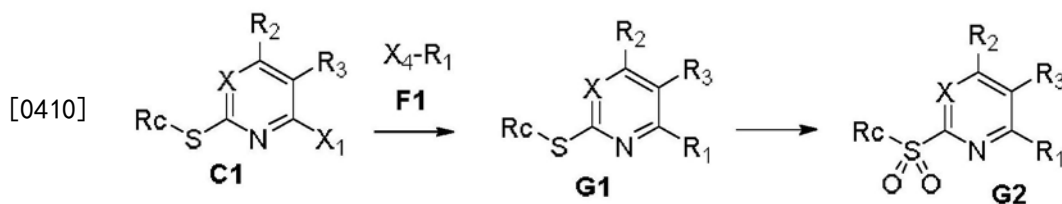
[0405] 使化合物E3与原酸酯化合物A7在酸存在下 (例如HOAc等) 或在高温下反应而制备化合物C5。

[0406] 方案F取代的嘧啶化合物



[0408] 通过在膦基配体:钯源(其中钯源选自 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PdCl_2 (烯丙基), $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ 等,膦基配体选自 PCy_3 , Q-Phos, XPhos等;或者钯:配体复合物选自 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等)的混合物存在下使化合物E2与化合物F1(其中 R_1 为取代的杂芳族或杂环单环或二环体系, X_4 代表连接至 R_1 的碳原子的离去基团例如硼酸、硼酸酯、三烷基锡、氯化锌等)反应制备化合物F2。

[0409] 方案G苯并咪唑-氨基取代的嘧啶中间体

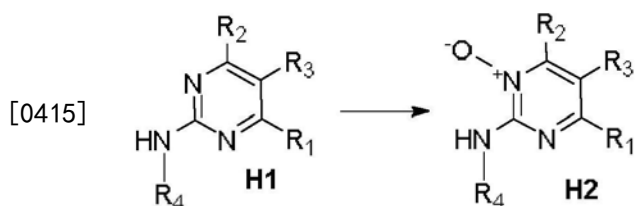


[0411] 通过在膦基配体:钯源(其中钯源选自 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PdCl_2 (烯丙基), $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ 等,膦基配体选自 PCy_3 , Q-Phos, XPhos等;或者钯:配体复合物选自 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等)的混合物存在下使化合物C1(其中 X_1 表示选自溴、氯或碘的卤原子和 Rc 表示 C_{1-3} 烷基)与化合物F1(其中 R_1 为取代的杂芳族或杂环单环或二环体系, X_4 代表连接至 R_1 的碳原子的反应性基团例如硼酸、硼酸酯、三烷基锡、氯化锌等)反应制备化合物G1。

[0412] 当 R_2 和 R_3 中的一个或两个任选为卤素时,可以获得区域异构体混合物形式的中间体产物,其中术语“Sep”是指使用本领域普通技术人员已知的分离技术,分离待从混合物获得的期望的化合物G1异构体。

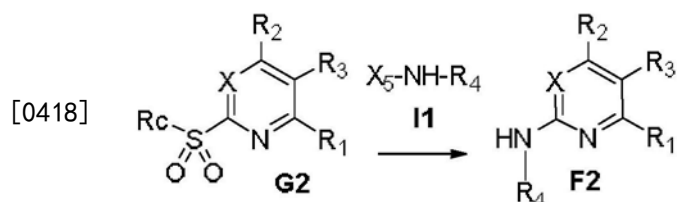
[0413] 通过在溶剂(例如 CH_2Cl_2 等)中使化合物G1与氧化剂(例如mCPBA, MPS, KMnO_4 等)反应制备化合物G2。可采用方案E的程序对化合物G2进一步处理以得到表示式(I)化合物的化合物。

[0414] 方案H氧化物取代的嘧啶化合物

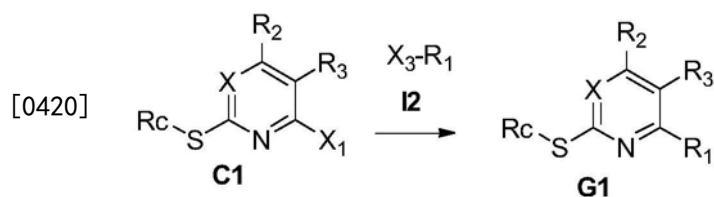


[0416] 通过使化合物H1与氧化剂(例如mCPBA, MPS等)反应制备化合物H2,代表式(IV)化合物。

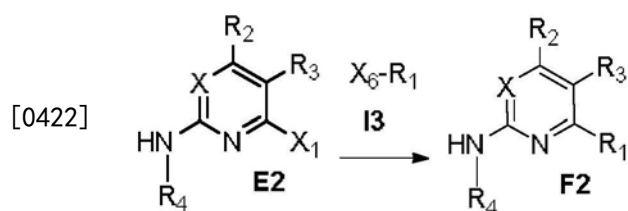
[0417] 方案I取代的嘧啶化合物和中间体



[0419] 使取代的化合物G2与化合物I1 (其中R₄表示各种取代的芳基、杂芳基或杂环基环系统;和其中X₅表示取代的羰基离去基团,其中羰基被氢或C₁₋₃烷基取代基取代)在强碱存在下(例如KOtBu,NaOtBu,NaO^tAm,NaH,NaHMDS等)在溶剂中(例如THF,DMF等)反应制备化合物F2。



[0421] 使化合物C1与化合物I2(例如具有酸性质子基团的R₁取代基,其中X₃表示与R₁的氮原子连接的反应性氢原子)在强碱存在下(例如KOtBu,NaOtBu,NaO^tAm,NaH,NaHMDS等)反应以提供化合物G1。



[0423] 或者,可以通过采用膦基配体:钯源(其中钯源选自Pd₂(dba)₃,PdCl₂(烯丙基),PdCl₂(ACN),[Pd(OAc)₂]₃等,膦基配体选自PCy₃,Q-Phos,XPhos等;或者钯:配体复合物可选自Pd(dppf)Cl₂,Pd(PPh₃)₄等)和碱(例如乙酸铯等)的混合物在有机溶剂中(例如DMA等)经由钯催化的交联反应,使化合物E2(其中X₁表示选自溴、氯或碘的卤原子)与化合物I3(其中R₁表示取代的杂芳族或杂环单环或双环环系统和X₆表示与R₁的碳原子连接的反应性氢原子)反应制备化合物F2。该反应可在高温下进行。

[0424] 具体合成实施例

[0425] 为了帮助理解本文中所述的式(I)化合物或其形式的范围,包括以下具体实施例。涉及本文中所述式(I)化合物或其形式的实验当然不应该理解为具体限定本文中所述的式(I)化合物或其形式的范围,并且理解为目前已知或稍后形成的本文中所述的式(I)化合物或其形式的此类变体(其在本领域技术人员理解范围内)落入本文中所述和后文中要求保护的范围内。

[0426] 除了实施例之外,除非有相反指明,否则说明书和权利要求中使用的表达成分、反应条件、实验数据等的量的全部数字都理解为被术语“约”修饰。因此,全部此类数字代表可以根据试图通过反应或由于可变实验条件获得的期望的性质变化的近似值。因此,在实验再现性的期望范围内,所得数据的上下文中的术语“约”是指可以根据与平均值的标准偏差变化提供的数据范围。而且,对于提供的实验结果,所得数据可以四舍五入以一致性地表达数据,而没有损失有效数字。至少,并且并非意图将等同物的概念的使用限制到权利要求范

围,各数字参数应该理解成考虑有效数字和常规四舍五入技术。

[0427] 尽管述及本文中所述的式(I)化合物或其形式的特征的数字范围和参数是近似值,但实施例中述及的数值尽量精确地报道。然而,任何数值固有地含有从在相应测试中出现的标准偏差必然产生的某些误差。

[0428] 本文中提供的式(I)化合物或其形式更具体地参考以下非限定性实施例描述,其更全面地示例本文中所述的式(I)化合物或其形式的范围,但并非理解成限制其范围。实施例示例了本文中所述的式(I)化合物或其形式的制备,以及这些式(I)化合物或其形式在体外和/或体内的测试。本领域那些技术人员会理解为这些实施例中所述的合成技术代表落入具有化学领域中普通技术的那些的实践内的技术,并如此构成用于其实践的优选模式。然而,应该理解成本领域技术人员应该,鉴于本公开,理解为在本文中公开的具体方法中可以进行很多变化,同时仍然获得相似或类似的结果,而不脱离本文中所述的精神和范围。

[0429] 试剂和溶剂如购买时的使用(从多个供应商),除非存在注释。在适用的情况下,以下实施例中示出的术语“Celite”用于代表商标 **CELITE**[®] (硅藻土品牌)。在适用的情况下,使用通常可例如通过使用 **ISCO CombiFlash**[®] Rf 系统获得的技术和仪器进行色谱分离。在适用的情况下,使用通常可例如使用 Bruker Avance III⁵⁰⁰ 分光仪和氘代溶剂例如 DMSO-d₆ 或残留溶剂作为标准的技术和仪器获得 NMR 波谱。在适用的情况下,使用通常可例如使用 **SRS OptiMelt**[®] MPA100 (没有修正/校准地获得的值) 测定熔点。在适用的情况下,使用通常可例如使用 Aldrich 254nm 玻璃背板的板 (60 Å, 250µm) 获得的技术和仪器进行 TLC 分析 (使用 UV 和 I₂ 着色观察)。在适用的情况下,使用通常可例如使用 **ACQUITY UPLC**[®] 系统获得的技术和仪器获得 ESI 质谱,其中值视为 [M+H]⁺ 或 [M-H]⁻,除非另外指明。在适用的情况下,通过 2D NOESY (Nuclear Overhauser Spectroscopy) 实验获得产品结构。

[0430] 提供以下缩写以确保本文中使用的术语对于本领域技术人员是清楚的:

[0431]

缩写	含义
AcOH 或 HOAc	乙酸
CAN 或 MeCN	乙腈
AlMe ₃	三甲基铝
APC	烯丙基氯化钨(II)二聚物
Boc	叔丁氧羰基
CsOAc	乙酸铯
DCM 或 CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DME	二甲醚
DMF	二甲基甲酰胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HPLC	高效液相色谱
h, hr, min, s	小时(h 或 hr), 分钟(min), 秒(s)
iPrMgCl*LiCl	异丙基氯化镁氯化锂复合物
iPrOAc	乙酸异丙酯
K ₂ CO ₃	碳酸钾
K ₃ PO ₄	磷酸钾
KOtBu 或 t-BuOK	叔丁醇钾
LC/MS, LCMS 或 LC-MS	液相色谱-质谱
MeOH	甲醇
MeNH ₂ x HCl	甲胺盐酸盐
MS	质谱
m.p.	熔点(以°C表示)
MPS	过一硫酸钾或 OXONE®

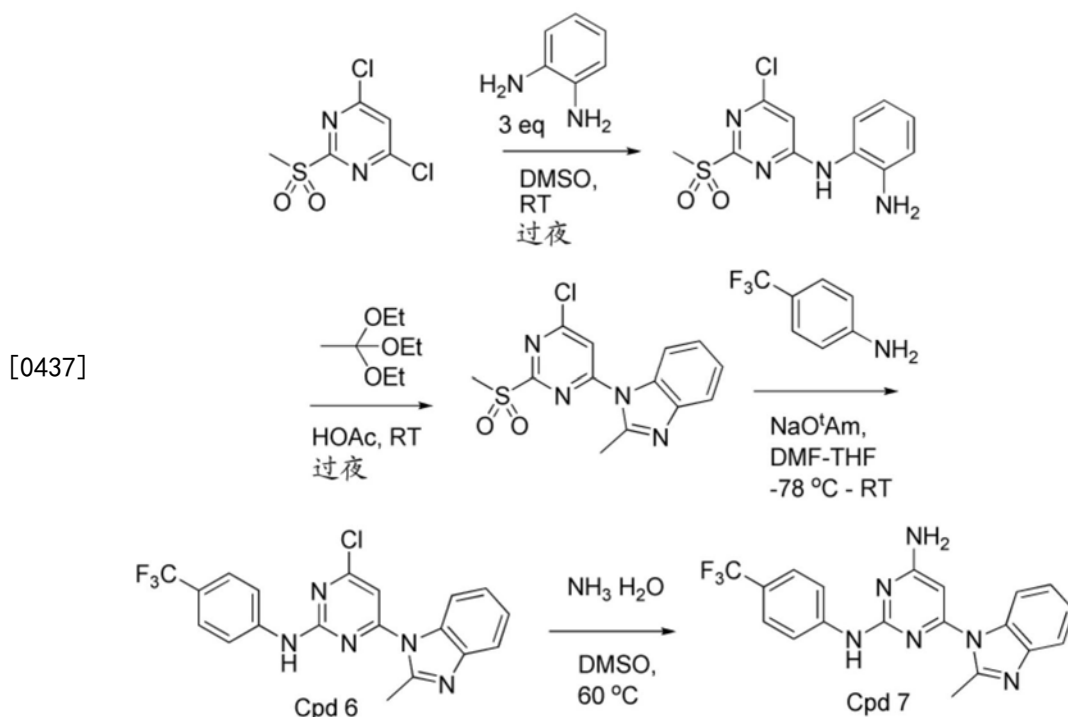
[0432]

缩写	含义
NaH	氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaHMDS	六甲基二硅基氨基钠
NaIO ₄	高碘酸钠
NaOH	氢氧化钠
NaOtAm	叔戊醇钠
NaOMe	甲醇钠
NaOEt	乙醇钠
NaOtBu	叔丁醇钠
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
NH ₄ Cl	氯化铵
NH ₄ OH	氢氧化铵
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
PCl ₅	高氯化磷或五氯化磷
PCy ₃	三环己基膦
[Pd]	钯
Pd/C ^o	碳载钯
Pd ₂ (dba) ₃ 或 Pd ₂ dba ₃	三(二苄叉基丙酮)二钯(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
PdCl ₂ (ACN)	双(乙腈)二氯化钯(II)
PdCl ₂ (allyl)	氯烯丙基钯(II)二聚物
[Pd(OAc) ₂] ₃	乙酸钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
POCl ₃	三氯氧磷
PPh ₃	三苯基膦
psi	每平方英寸磅压力
Pt/C	碳载铂
PTSA	对甲苯磺酸
Q-Phos 或 QPhos	1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦基)二茂铁
RT	室温
TBSO 或 OTBS	叔丁基二甲基甲硅烷基氧基
TCDI	1,1'-硫代羰基联咪唑
t-Bu	叔丁基
TEA, NEt ₃ , Et ₃ N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐

	缩写	含义
	THF	四氢呋喃
[0433]	TsOH X H ₂ O	对甲苯磺酸一水合物
	UPLC	超效液相色谱
	Xphos 或 XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0434] 实施例1

[0435] 4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺 (Cpd 6)

[0436] 6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 7)

[0438] 步骤1. 向溶于DMSO (200mL) 的2-甲基磺酰基-4,6-二氯嘧啶 (18g, 75mmol) 混合物加入1,2-二氨基苯 (24.75g, 225mmol, 3Eq.)。将反应在室温搅拌过夜, 直至LC-MS显示耗尽原料。将反应混合物倾入冰-水和用EtOAc萃取。酯层用水洗涤多次, 然后盐水洗涤和将残余物干燥, 以得到含有残余量的1,2-二氨基苯原料 (23.1g) 的褐色粉末。

[0439] 步骤2. 将该褐色粉末 (11.5g, 37.5mmol) 溶于HOAc (50mL), 然后缓慢加入原乙酸三乙酯 (8mL, 50mmol)。将混合物在室温搅拌过夜直至反应完全, 如LC-MS所示。将反应混合物过滤和固体用50% EtOAc/己烷, 然后100% 己烷洗涤, 以得到灰白色粉末的纯产物 (11.23g, 93%, 对于2步)。

[0440] 步骤3. 将该灰白色粉末 (6.44g, 20mmol) 的DMF (30mL) 溶液冷却至-78°C, 和加入4-三氟甲基苯胺 (2.5mL, 20mmol), 接着加入NaO⁺Am溶液 (1.4N/THF, 30mL)。将反应混合物逐渐温热至室温, 然后用水淬灭和用EtOAc萃取。酯层用水洗涤3次, 然后用盐水洗涤和浓缩, 以得到粗产物。将产物用少量EtOAc洗涤, 得到化合物6, 为灰白色晶体 (6.68g, 83%); ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.77 (3H, d, J=8.6Hz), 7.61 (3H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.29 (2H, m), 7.00 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS m/z 404.3 [M+H]⁺。

[0441] 步骤4. 在压力管中, 将化合物6 (3g, 7.4mmol) 溶于DMSO (30mL) 和缓慢加入NH₃·H₂O

(10mL)。将管加盖和加热至50℃一天,直至LC-MS显示反应完全。将反应混合物倾入冰/水和然后用EtOAc萃取。酯层用水然后盐水洗涤和浓缩,以得到化合物7 (2.85g, 100%), 为白色粉末; ^1H NMR (500MHz, 丙酮- d_6) δ 8.90 (1H, br s), 8.09 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.62 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (2H, m), 6.67 (2H, br s), 6.35 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS m/z 386.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0442] 可以根据实施例1的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

[0443]

Cpd	名称和数据
8	4-氯-N-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-胺 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 -7.75 (3H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.36 -7.31 (3H, m), 7.06 (1H, s), 2.79 (3H, s); MS m/z 422.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13	N^2 -[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ^1H NMR (500 MHz, 丙酮- d_6) δ 9.16 (1H, br s), 8.27 (1H, dd, $J=14.4, 1.2\text{Hz}$), 7.65 -7.61 (3H, m), 7.56 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26 -7.23 (2H, m), 6.83 (2H, br s), 6.40 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS m/z 403.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
14	N^2 -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ^1H NMR (500 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.76 (1H, br s), 8.15 (1H, dd, $J=13.9, 2.4\text{Hz}$), 7.63 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.26 -7.21 (4H, m), 6.68 (2H, br s), 6.90 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.33 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS m/z 401.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
15	2-{[6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基]氨基}乙醇 ^1H NMR (500 MHz, 丙酮- d_6) δ 8.93 (1H, br s), 8.09 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61 (4H, m), 7.22 (2H, m), 6.38 (1H, s), 3.82 (2H, m), 3.69 (2H, br), 2.70 (3H, s); MS m/z 429.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
16	2-{[2-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]氨基}-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-4-基]氨基}乙醇 ^1H NMR (500 MHz, 丙酮- d_6) δ 9.16 (1H, br), 8.18 (1H, br), 7.69 -7.57 (4H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (1H, br), 6.42 (1H, s), 3.83 (2H, m), 3.69 (2H, br), 2.70 (3H, s); MS m/z 447.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0444]

Cpd	名称和数据
17	2-{{2-{{4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基}氨基}-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-4-基}氨基}乙醇 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (1H, br), 8.08 (1H, br d, J = 12.9 Hz), 7.61 (2H, m), 7.55 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.23 (3H, m), 6.90 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.35 (1H, s), 3.82 (2H, m), 3.67 (2H, br), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 445.4 [M+H] ⁺
18	4-氯-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.73 (1H, br s), 8.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.5, 5.7 Hz), 7.34 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS <i>m/z</i> 440.3 [M+H] ⁺
19	4-氯-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J = 14 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.71 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.39 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS <i>m/z</i> 458.3 [M+H] ⁺
20	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 MS <i>m/z</i> 421.0 [M+H] ⁺
21	2-{{6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}嘧啶-4-基}氨基}乙醇 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.8, 7.5 Hz), 3.82 (2H, m), 3.69 (2H, br m), 2.70 (3H, s); MS <i>m/z</i> 465.4 [M+H] ⁺
22	N ⁴ -羟基-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 乙腈- <i>d</i> ₃) δ 8.48 (1H, br. s.) 8.22 (1H, s) 7.93 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.64 - 7.73 (2H, m) 7.60 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.26 - 7.34 (2H, m) 6.56 (1H, s) 2.74 (3H, s); MS <i>m/z</i> 401.1 [M+H] ⁺
23	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (1H, s) 8.01 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.63 - 7.70 (1H, m) 7.53 - 7.60 (3H, m) 7.22 - 7.30 (2H, m) 7.17 (2H, br. s.) 6.19 (1H, s) 3.07 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.32 (3H, t, J=7.41 Hz); MS <i>m/z</i> 399.2 [M+H] ⁺
24	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 7.63 - 7.56 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 6.82 (2H, br s), 6.39 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS <i>m/z</i> 438.4 [M+H] ⁺
28	[3-(6-氨基-2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲醇 ¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 4.95 (s, 2H) 5.89 (s, 1H) 6.96 (td, J=6.90, 0.90 Hz, 1H) 7.40 - 7.47 (m, 1H) 7.55 - 7.66 (m, 6H) 10.06 (d, J=6.94 Hz, 1H); MS <i>m/z</i> 401.1 [M+H] ⁺
29	[3-(6-氨基-2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}嘧啶-4-基)-6-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲醇 ¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 5.14 (s, 2H) 5.89 (s, 1H) 7.52 - 7.60 (m, 2H) 7.61 - 7.68 (m, 3H) 7.74 (br. s., 1H) 7.77 - 7.85 (m, 1H) 10.34 (d, J=2.84 Hz, 1H); MS <i>m/z</i> 419.1 [M+H] ⁺

[0445]

Cpd	名称和数据
30	4-氯-N-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (1H, br s), 7.96 (1H, dd, J = 13.1, 2.6 Hz), 7.78 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.30 (2H, m), 7.28 (1H, s), 6.96 (1H, t, J = 73.6 Hz), 2.77 (3H, s); MS <i>m/z</i> 420.3 [M+H] ⁺
31	6-(6-氯-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.75 (s, 3 H) 6.17 - 6.27 (m, 1 H) 7.10 - 7.28 (m, 2 H) 7.53 - 7.63 (m, 2 H) 7.94 - 8.04 (m, 2 H) 8.16 - 8.24 (m, 1 H) 8.38 - 8.50 (m, 1 H) 9.75 (br. s, 1 H); MS <i>m/z</i> 420.1 [M+H] ⁺
32	6-(6-氯-2-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.28 - 1.38 (m, 3 H) 3.06 - 3.15 (m, 2 H) 6.18 - 6.23 (m, 1 H) 7.13 - 7.29 (m, 2 H) 7.52 - 7.62 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.11 - 8.18 (m, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 1 H) 9.72 - 9.78 (m, 1 H); MS <i>m/z</i> 434.1 [M+H] ⁺
36	4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.89 (1H, br s), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.30 (2H, m), 2.78 (3H, s); MS <i>m/z</i> 405.3 [M+H] ⁺
37	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 - 7.24 (3H, m), 6.16 (1H, s), 5.13 (2H, br s), 2.75 (3H, s); MS <i>m/z</i> 386.3 [M+H] ⁺
38	4-氯-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺 ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.92 (1H, br s), 9.07 (1, d, J = 2.3 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.11 (1h, m), 2.79 (3H, s); MS <i>m/z</i> 423.3 [M+H] ⁺
39	6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.10 (1H, br s), 8.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.04 (1H, td, J = 9.4, 2.5 Hz), 6.79 (2H, br s), 6.39 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS <i>m/z</i> 404.3 [M+H] ⁺
40	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.05 (1H, ddd, J = 9.7, 8.8, 2.5 Hz), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 404.3 [M+H] ⁺
43	6-(2-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.08 (1H, br s), 8.59 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.05 (1H, td, J = 9.3, 2.5 Hz), 6.80 (1H, br s), 6.38 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz); MS <i>m/z</i> 418.4 [M+H] ⁺
44	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.09 (1h, br, s), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 5, Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.05 (1H, m), 6.80 (2H, br s), 6.38 (1H, s), 3.09 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS <i>m/z</i> 418.4 [M+H] ⁺

[0446]

Cpd	名称和数据
61	6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (1H, br s), 8.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, m), 7.57-7.55 (3H, m), 7.20 (2H, m), 6.72 (2H, br), 6.45 (1H, s), 2.50 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.07 (2H, m); MS <i>m/z</i> 411.4 [M+H] ⁺
64	6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.9, 7.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 6.71 (2H, br), 6.47 (1H, s), 2.46 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.12 (2H, m); MS <i>m/z</i> 447.4 [M+H] ⁺
65	6-(2-乙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.8, 7.5 Hz), 6.70 (2H, br), 6.33 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS <i>m/z</i> 435.4 [M+H] ⁺
66	6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (1H, br s), 7.91 (2H, d, J = 9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9 Hz), 6.88 (1H, t, J = 75.2 Hz), 6.58 (2H, br), 6.39 (1H, s), 2.46 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.12 (2H, m); MS <i>m/z</i> 445.4 [M+H] ⁺
76	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (1H, br s), 7.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.59 (2H, br), 6.26 (1H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS <i>m/z</i> 433.4 [M+H] ⁺
77	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.56 (2H, br), 6.27 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS <i>m/z</i> 419.3 [M+H] ⁺
83	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.62 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.9 Hz), 6.61 (2H, br), 6.28 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 383.3 [M+H] ⁺
84	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (1H, br s), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.55 (2H, br), 6.26 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS <i>m/z</i> 397.4 [M+H] ⁺
85	6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 9 Hz), 7.63 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 9 Hz), 6.89 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.57 (2H, br), 6.36 (1H, s), 2.49 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m); MS <i>m/z</i> 409.3 [M+H] ⁺
95	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.06 (1H, br s), 8.61 (8.7, 2.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.24 (2H, m), 6.77 (2H, br), 6.38 (1H, s), 2.81 (3H, s); MS <i>m/z</i> 400.4 [M+H] ⁺

[0447]

Cpd	名称和数据
100	6-(6-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (1H, br s), 8.35 (1H, dd, J = 2.7, 1.7 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (2H, br), 6.39 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS <i>m/z</i> 404.3 [M+H] ⁺
101	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (1H, br s), 8.34 (1H, dd, J = 2.7, 1.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.62 (2H, br), 6.32 (1H, s), 2.76 (3H, s); MS <i>m/z</i> 402.3 [M+H] ⁺
102	6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (1H, br s), 8.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.05 (1H, m), 6.66 (2H, br), 6.34 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS <i>m/z</i> 403.3 [M+H] ⁺
108	6-(6-氟-2-甲基-4-氧化-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (1H, br s), 8.36 (1H, dd, J = 2.7, 1.8 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, br), 6.83 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS <i>m/z</i> 420.3 [M+H] ⁺
123	6-[2-(甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 2.73 (s, 3 H) 6.41 (s, 1 H) 6.66 (br. s., 2 H) 7.16 - 7.29 (m, 2 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.15 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.85 (s, 1 H); MS <i>m/z</i> 417.3 [M+H] ⁺
127	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 MS <i>m/z</i> 331 [M+H] ⁺
129	N ² -(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.66-7.59 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.97 (2H, br), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.10 (1H, s), 3.74 (3H, s), 2.69 (3H, s); m.p. 149-150 °C; MS <i>m/z</i> 347.1 [M+H] ⁺
130	N ² -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (1H, s), 7.67-7.56 (3H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.03 (2H, br), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.11 (1H, s), 5.98 (2H, s), 2.69 (3H, s); m.p. 118-119 °C; MS <i>m/z</i> 361.1 [M+H] ⁺
131	N ² -(4-溴苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (1H, br s), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz), 7.62 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, m), 6.61 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 397.2 [M+H] ⁺
132	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (1H, br s), 8.17 (4H, m), 7.63 (2H, m), 7.25 (2H, m), 6.74 (2H, br), 6.41 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS <i>m/z</i> 362.3 [M+H] ⁺
144	N ² -[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (1H, br s), 7.62 - 7.58 (4H, m), 7.23 - 7.19 (2H, m), 6.71 (2H, br d, J = 8.4 Hz), 6.31 (2H, br), 6.17 (1H, s), 2.91 (6H, s), 2.68 (3H, s); MS <i>m/z</i> 360.4 [M+H] ⁺

[0448]

Cpd	名称和数据
145	4-{[4-氨基-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲腈 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (1H, br s), 8.11 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.65 - 7.61 (4H, m), 7.24 (2H, m), 6.74 (2H, br), 6.37 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 342.3 [M+H] ⁺
146	6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (1H, br s), 7.97 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (2H, m), 7.25-7.21 (4H, m), 6.61 (2H, br), 6.30 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 401.3 [M+H] ⁺
147	N ² -(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (1H, br s), 8.19 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9, 2.3 Hz), 7.23 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.67 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS <i>m/z</i> 397.3 [M+H] ⁺
148	N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (1H, s), 7.87 (1H, br d, J = 14.2 Hz), 7.67-7.60 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 8.9, 2.5, 1.2 Hz), 7.31-7.25 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 18.8 Hz), 7.08 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.70 (3H, s); m.p. 186-187 °C; MS <i>m/z</i> 365.2 [M+H] ⁺
149	N ² -(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66-7.61 (3H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (2H, br), 6.15 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.70 (3H, s); m.p. 113-114 °C; MS <i>m/z</i> 379.2 [M+H] ⁺
150	N ² -(4-氯苯基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.12 (2H, br s), 6.16 (1H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 172-173 °C; MS <i>m/z</i> 365.2 [M+H] ⁺
151	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.09 (1H, s), 7.70-7.66 (3H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.99 (2H, br s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.09 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 144-145 °C; MS <i>m/z</i> 361.2 [M+H] ⁺
152	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(2-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (1H, s), 7.67-7.63 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.06 (1H, td, J = 7.5, 1.0 Hz), 6.92 (2H, br s), 6.07 (1H, s), 3.00 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 119-120 °C; MS <i>m/z</i> 344.9 [M+H] ⁺
153	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (1H, s), 7.71-7.67 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, br s), 6.11 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 159-160 °C; MS <i>m/z</i> 345.2 [M+H] ⁺
154	N ² -(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 (1H, s), 7.70-7.67 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.05 (2H, br s), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.10 (1H, s), 5.98 (2H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 119-121 °C; MS <i>m/z</i> 375.2 [M+H] ⁺

[0449]

Cpd	名称和数据
155	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 14.0 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.60-7.56 (1H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.0, 2.5, 1.5 Hz), 7.31-7.27 (2H, m), 7.09 (2H, br s), 7.08 (1H, t, J = 9.5 Hz), 6.12 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 104-106 °C; MS <i>m/z</i> 379.2 [M+H] ⁺
156	N ² -(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.72-7.68 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.61-7.57 (1H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, br s), 6.13 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 100-103 °C; MS <i>m/z</i> 395.2 [M+H] ⁺
157	N ² -(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (1H, s), 8.60 (1H, br s), 8.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.68-7.61 (2H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.07 (2H, br s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.13 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.68 (3H, s); m.p. 104-106 °C; MS <i>m/z</i> 348.2 [M+H] ⁺
177	N ² -(4-氯苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9 Hz), 7.62 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, m), 6.62 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 351.3 [M+H] ⁺
179	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 12.7, 2.5 Hz), 7.64 - 7.60 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.23 (2H, m), 6.72 (2H, br), 6.33 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 369.3 [M+H] ⁺
180	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 2.67 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.45 (br. s., 2 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=10.72, 7.57 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=11.03, 7.25 Hz, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 2 H) 8.29 (br. s., 1 H); MS <i>m/z</i> 383.3 [M+H] ⁺
181	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 2.27 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 6.49 (br. s., 2 H) 7.08 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=10.72, 7.57 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=11.03, 7.25 Hz, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 2 H) 8.38 (br. s., 1 H); MS <i>m/z</i> 366.9 [M+H] ⁺
182	N ² -(4-氯苯基)-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 2.68 (s, 3 H) 6.28 (s, 1 H) 6.60 (br. s., 2 H) 7.25 - 7.30 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=10.88, 7.41 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=10.72, 7.25 Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 2 H) 8.65 (br. s., 1 H); MS <i>m/z</i> 387.2 [M+H] ⁺
183	N ² -(4-甲基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (1H, br s), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, br s), 6.09 (1H, s), 3.37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 111-112 °C; MS <i>m/z</i> 359.1 [M+H] ⁺
184	N ² -(4-氯苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 111-112 °C; MS <i>m/z</i> 379.1 [M+H] ⁺

[0450]

Cpd	名称和数据
185	N ² -(4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.40 (2H, s), 6.94 (2H, br s), 6.86 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.07 (1H, s), 3.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.33 (3H, s); m.p. 113-114 °C; MS <i>m/z</i> 375.4 [M+H] ⁺
186	N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.4, 1.3 Hz), 7.41 (2H, s), 7.08 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.04 (2H, br s), 6.11 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s); m.p. 120-121 °C; MS <i>m/z</i> 393.4 [M+H] ⁺
187	N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 129-131 °C; MS <i>m/z</i> 409.3 [M+H] ⁺
188	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2,5,6-三甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.413 (1H, s), 7.412 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 74.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (2H, br s), 6.13 (1H, s), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 89-91 °C; MS <i>m/z</i> 411.1 [M+H] ⁺
191	N ² -(4-氯苯基)-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.63 (8.9, 4.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.26 (2H, 9 Hz), 7.03 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.60 (2H, br), 6.28 (1H, s), 5.61 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 369.3 [M+H] ⁺
192	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 12.7, 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.8, 4.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.38 - 7.31 (2H, m), 7.04 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.71 (2H, br), 6.32 (1H, s), 5.62 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS <i>m/z</i> 387.3 [M+H] ⁺
193	N ² -(3-氯苯基)-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 MS <i>m/z</i> 387.1 [M+H] ⁺
194	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺 MS <i>m/z</i> 398.2 [M+H] ⁺
195	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 MS <i>m/z</i> 367.3 [M+H] ⁺
196	6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 MS <i>m/z</i> 383.3 [M+H] ⁺

[0451] 实施例2

[0452] 6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-甲腈 (Cpd 68)

[0453]



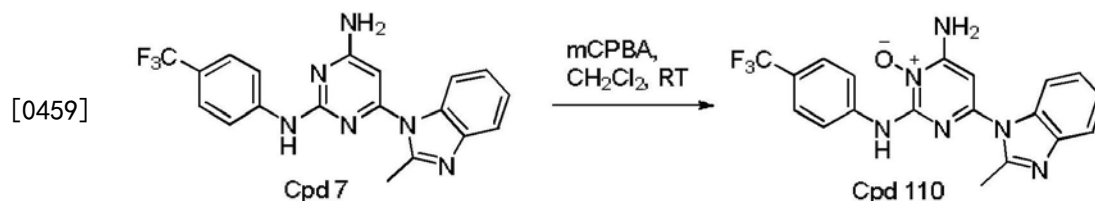
[0454] 将化合物18 (44mg, 0.1mmol)、NaSO₂Me (10mg, 0.1mmol) 和Bu₄NCN (30mg, 0.11mmol) / DMSO (2mL) 混合物在室温搅拌2小时。水性后处理后进行快速色谱, 得到白色固体的标题化合物 (36mg), 84%收率。¹H NMR (500MHz, 丙酮-*d*₆) δ 9.89 (1H, br s), 8.03 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.94 (1H, dd, J = 10.9, 7.4Hz), 7.79 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.56 (1H, dd, J = 10.6, 7.5Hz), 2.84 (3H, s); MS *m/z* 431.4 [M+H]⁺。

[0455] 可以根据实施例2的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
[0456] 67	6-(2-环丙基-5,6-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-甲腈 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 10.7, 7.5 Hz), 7.90 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 10.6, 7.5 Hz), 2.54 (1H, m), 1.32 (2H, m), 1.22 (2H, m); MS <i>m/z</i> 457.4 [M+H] ⁺

[0457] 实施例3

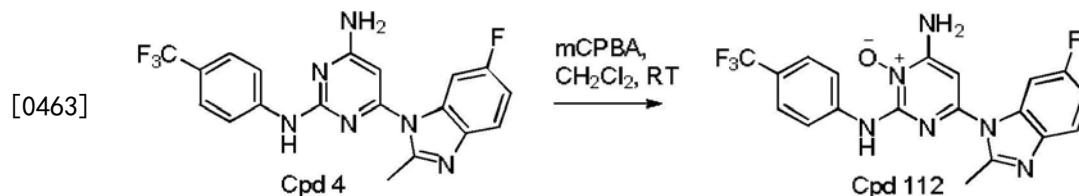
[0458] 6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物 (Cpd 110)



[0460] 将化合物7 (153mg, 0.4mmol) 和mCPBA (70%纯, 123mg, 0.5mmol) 混合物悬浮于CH₂Cl₂ (3mL) 和在室温搅拌1天。将反应混合物用EtOAc稀释, 依次用1N NaOH, 然后水和盐水洗涤。在真空下浓缩酯层, 用短硅胶柱纯化残余物, 用EtOAc, 然后0-10% MeOH/EtOAc洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末 (127mg, 79%收率)。¹H NMR (500MHz, 丙酮-*d*₆) δ 10.21 (1H, br s), 8.12 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.63 (3H, m), 7.24 (2H, m), 6.77 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS *m/z* 401.3 [M+H]⁺。

[0461] 实施例4

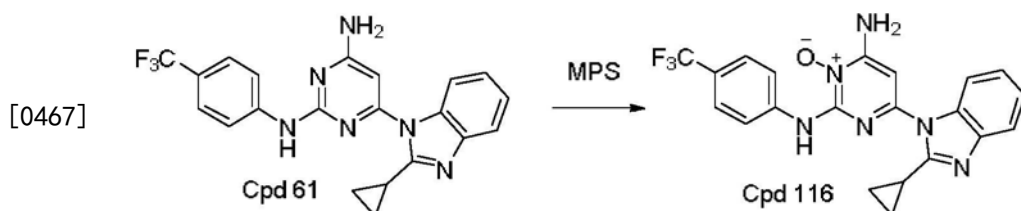
[0462] 6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物 (Cpd 112)



[0464] 在室温将化合物4 (168mg, 0.4mmol) 和mCPBA (123mg, 70%纯, 0.5mmol) 的混合物在CH₂Cl₂ (3mL) 中搅拌过夜, 然后加入mCPBA (60mg) 并将混合物搅拌1天。将反应混合物用EtOAc稀释和用1N NaOH然后水和盐水洗涤。浓缩酯层和通过柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色粉末 (126mg, 75%收率)。¹H NMR (500MHz, 丙酮-*d*₆) δ 10.22 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.72 (2H, br), 7.66 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 5Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.05 (1H, m), 6.77 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS *m/z* 419.4 [M+H]⁺。

[0465] 实施例5

[0466] 6-(2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺3-氧化物 (Cpd 116)



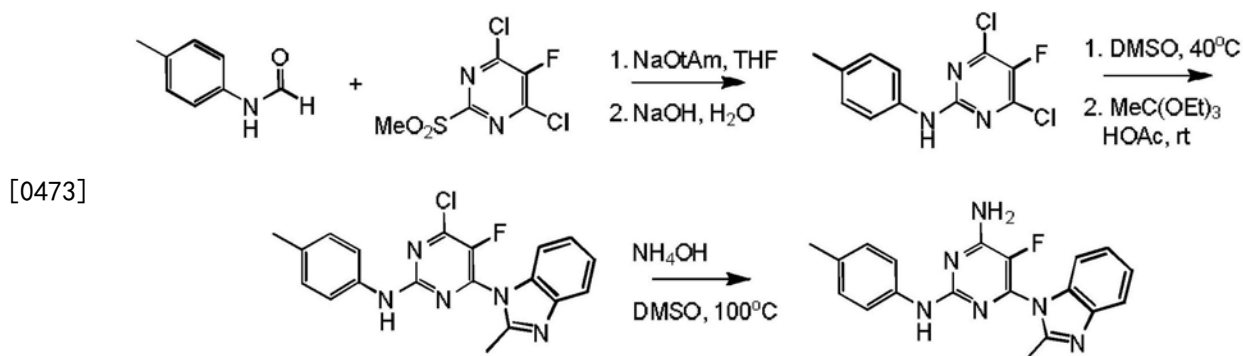
[0468] 向化合物61 (41mg, 0.1mmol) 的MeOH (2mL) 溶液加入MPS (123mg, 0.2mmol) 水 (1mL) 溶液。瞬间形成白色沉淀。将混悬液在室温搅拌过夜直至LC-MS显示反应完全。将反应混合物用EtOAc稀释, 然后用NaHCO₃和盐水洗涤。将酯层干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (42mg, 98% 收率)。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ 10.18 (1H, br s), 8.17 (2H, d, J=7.9Hz), 7.67-7.63 (4H, m), 7.56 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.85 (1H, s), 2.46 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.07 (2H, m); MS m/z 427.4 [M+H]⁺。

[0469] 可以根据实施例5的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的化合物。

Cpd	名称和数据
115	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 9.93 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.60 (2H, br), 7.51 (1H, dd, J = 10.7, 7.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 74.4 Hz), 6.71 (1H, s), 2.67 (3H, s); MS m/z 435.3 [M+H] ⁺
118	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 10.04 (1H, br s) 7.99 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.45 - 7.60 (6H, m) 7.11 - 7.18 (2H, m) 6.64 (1H, s) 2.98 (2H, q, J=7.46 Hz) 1.24 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 415.3 [M+H] ⁺
119	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 10.3 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (2H, br), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.05 (2H, m), 6.78 (1H, s), 3.06 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 433.4 [M+H] ⁺
199	6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 3-氧化物 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 10.13 (1H, br s), 8.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 7.59 (2H, br), 7.35 (1H, dd, J = 9.4, 7.5 Hz), 7.07 (1H, td, J = 9.3, 7.5 Hz), 6.78 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS m/z 419.3 [M+H] ⁺

[0471] 实施例6

[0472] 5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 178)



[0474] 步骤1. 在0°C向N-对甲苯基甲酰胺 (270mg, 2.0mmol) 和4,6-二氯-5-氟-2-(甲基磺

酰基) 嘧啶 (490mg, 2.0mmol) /THF (6mL) 混合物缓慢加入NaOtAm (2.5M THF溶液, 0.88mL) 。30 分钟后, 加入2MNaOH水溶液 (1mL) 和将混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc (80mL) 稀释, 用水洗涤和有机层经分离和在减压下浓缩。粗产物通过柱色谱纯化, 得到4,6-二氯-5-氟-N-对甲苯基嘧啶-2-胺, 为灰白色固体 (204mg, 38%) 。

[0475] 步骤2. 将4,6-二氯-5-氟-N-对甲苯基嘧啶-2-胺 (60mg, 0.2mmol) 和苯二胺 (86mg, 0.8mmol) /DMSO (1mL) 混合物加热至40℃20小时。将水 (10mL) 加入混合物中。滤出所得沉淀和用于下一步骤, 无需纯化。向粗物质/乙酸 (0.5mL) 加入原乙酸三乙酯 (0.5mL) 。将混合物加热至40℃24小时。将水 (10mL) 加入混合物中, 得到粗的4-氯-5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-对甲苯基嘧啶-2-胺。滤出粗产物和用于下一步骤, 无需纯化。

[0476] 步骤3. 向粗物质/DMSO (1mL) 混合物加入NH₄OH溶液 (0.3mL) 。将混合物加热至100℃24小时, 然后将水 (10mL) 加入混合物中。滤出所得沉淀, 然后用水洗涤和在氮气下干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (55mg, 79%) 。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ 8.33 (1H, s) 7.62-7.70 (3H, m) 7.39-7.45 (1H, m) 7.23-7.30 (2H, m) 7.08 (2H, d, J=8.20Hz) 6.83 (2H, br. s.) 2.63 (3H, s) 2.27 (3H, s); MS m/z 349.2 [M+H]⁺。

[0477] 可以根据实施例6的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式 (I) 化合物或其形式。

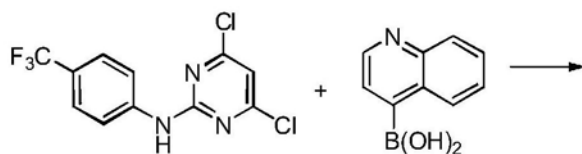
Cpd	名称和数据
56	5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.88 (1H, s) 8.03 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.60 - 7.67 (1H, m) 7.57 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.38 - 7.45 (1H, m) 7.22 - 7.29 (2H, m) 7.02 (2H, br. s) 2.62 (3H, s); MS m/z 403.1 [M+H] ⁺
57	6-(2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-5-氟-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.75 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.51 - 7.57 (1H, m) 7.44 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.24 - 7.30 (1H, m) 7.09 - 7.17 (2H, m) 6.90 (2H, br. s.) 2.86 (2H, q, J=7.46 Hz) 1.23 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 417.2 [M+H] ⁺
58	5-氟-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.77 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.45 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.30 - 7.35 (1H, m) 7.24 (1H, dd, J=9.46, 2.21 Hz) 6.88 - 6.98 (3H, m) 2.50 (3H, d, J=1.26 Hz); MS m/z 421.2 [M+H] ⁺

[0478]

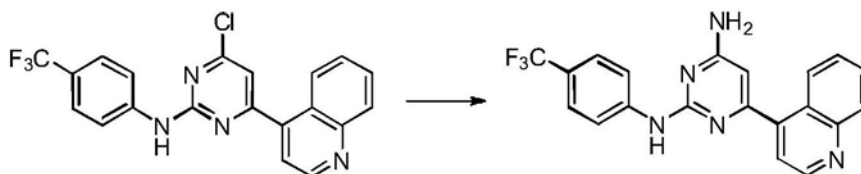
Cpd	名称和数据
59	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-5-氟-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.76 (1H, s) 7.89 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.45 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.23 - 7.33 (2H, m) 6.88 - 6.98 (3H, m) 2.86 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.23 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 434.2 [M+H] ⁺
62	5-氟-6-(2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.59 (1H, dd, J=4.73, 1.58 Hz) 8.19 (1H, s) 7.99 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.90 - 7.94 (1H, m) 7.71 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.39 (1H, dd, J=7.88, 4.73 Hz) 6.29 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 404.2 [M+H] ⁺
94	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.59 (1H, s) 7.83 - 7.87 (2H, m) 7.62 - 7.68 (1H, m) 7.41 - 7.46 (1H, m) 7.24 - 7.31 (2H, m) 7.08 - 7.13 (2H, m) 6.73 - 7.05 (3H, m) 2.63 (3H, s); MS m/z 401.2 [M+H] ⁺
176	5-氟-N ² -(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.13 (1H, s) 7.46 - 7.55 (3H, m) 7.27 (1H, dt, J=6.86, 2.40 Hz) 7.08 - 7.14 (2H, m) 6.62 - 6.72 (4H, m) 3.61 (3H, s) 2.48 (3H, s); MS m/z 366.2 [M+H] ⁺

[0479]

[0480] 实施例7

[0481] 6-(喹啉-4-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 25)

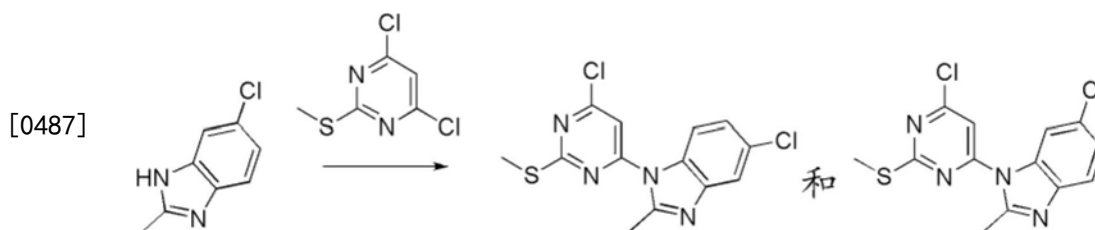
[0482]



[0483] 步骤1. 将4,6-二氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺 (60mg, 0.2mmol), 喹啉-4-基硼酸 (52mg, 0.3mmol), Pd(PPh₃)₄ 和 K₂CO₃ 在二噁烷 (1mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物加热至 100℃ 持续 30 分钟。所得粗混合物通过柱色谱纯化, 得到 4-氯-6-(喹啉-4-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺 (34mg, 42%)。

[0484] 步骤2. 向 4-氯-6-(喹啉-4-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺 (34mg, 0.08mmol) / CH₃CN (0.5mL) 混合物加入 NH₄OH 溶液 (0.5mL)。将混合物在 100℃ 搅拌 20 小时, 然后将水 (5mL) 加入混合物中。滤出所得沉淀, 然后用水洗涤和在氮气下干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (22mg, 73%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (1H, s) 9.01 (1H, d, J = 4.10Hz) 8.28 (1H, dd, J = 8.51, 0.95Hz) 8.12 (1H, d, J = 7.57Hz) 8.04 (2H, d, J = 8.51Hz) 7.83 (1H, ddd, J = 8.43, 6.86, 1.42Hz) 7.60-7.68 (2H, m) 7.53 (2H, d, J = 8.51Hz) 7.01 (2H, br. s.) 6.29 (1H, s); MS m/z 382.2 [M+H]⁺。

[0485] 实施例8

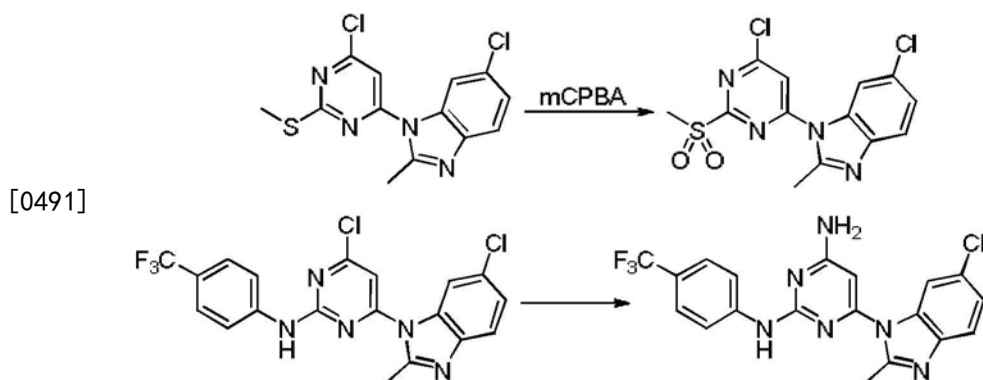
[0486] 6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 45)

[0487] 步骤1. 向 6-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (612mg, 3.67mmol) / 无水 DMF (4mL) 溶液加入 Cs₂CO₃ (2.4g, 7.35mmol)。将反应混合物冷却至 0℃ 和加入一份 4,6-二氯-2-(甲基硫代)嘧啶 (1.43g, 7.35mmol)。将反应混合物温热至环境温度和搅拌 14 小时直至 UPLC 显示完全消耗原料。将反应用水淬灭, 和过滤所得沉淀和通过硅胶色谱纯化, 提供两种异构体, 具有通过 NOESY 分析确立的区域化学:

[0489] 5-氯-1-(6-氯-2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (312mg, 26%); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.0Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS m/z 325.1, 327.1 [M+H]⁺。

[0490] 6-氯-1-(6-氯-2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (388mg, 32%), 两者均为浅黄色固体; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.78 (s,

1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 3H); MS m/z 325.1, 327.1 [M+H]。



[0492] 步骤2. 将6-氯-1-(4,6-二氯咪唑-2-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (130mg, 0.4mmol) /CH₂Cl₂ (3mL) 混合物冷却至0℃和加入mCPBA (230mg, 0.8mmol, 70%纯度)。将反应混合物在0℃搅拌15分钟, 然后温热至环境温度和搅拌另外30分钟。将反应用NaHCO₃水溶液淬灭, 分离有机部分, 然后干燥和浓缩, 以提供粗6-氯-1-(6-氯-2-(甲基磺酰基)咪唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (61mg, 43%), 为黄色固体。

[0493] 步骤3. 将6-氯-1-(6-氯-2-(甲基磺酰基)咪唑-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (61mg, 0.17mmol) 和4-三氟甲氧基苯胺 (33mg, 0.2mmol) /无水THF (2mL) 混合物冷却至-78℃, 然后加入NaOtBu (2.5M) /THF (0.15mL, 0.37mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30分钟, 然后用水淬灭, 和用CH₂Cl₂萃取3次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩和通过硅胶色谱纯化, 得到4-氯-6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑-2-胺 (46mg, 77%), 为淡黄色固体。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ9.97 (br. s., 1H), 8.31 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 3.04 (s, 3H); MS m/z 439.1 [M+H]。

[0494] 步骤4. 向4-氯-6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑-2-胺 (46mg, 0.11mmol) /二噁烷 (2mL) 混合物加入NH₄OH饱和水溶液 (2mL)。将反应混合物在100℃在密封管中加热16小时直至UPLC显示完全消耗原料。通过加入水 (反应混合物体积的5倍) 使粗产物沉淀, 然后过滤和通过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (15mg, 34%)。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ8.77 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.13 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 6.54 (br. s., 2H), 6.22 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H]⁺。

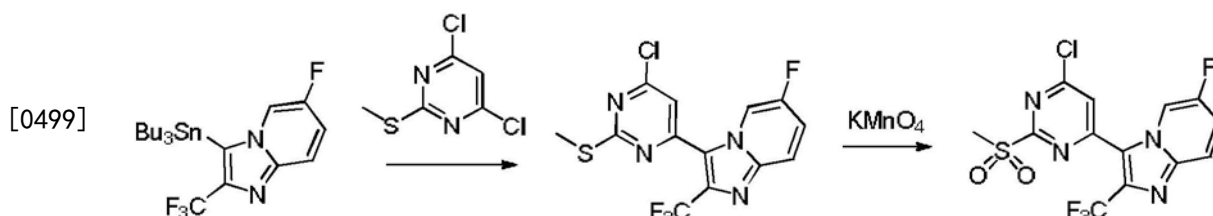
[0495] 可以根据实施例8的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

[0496]

Cpd	名称和数据
46	6-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-醇 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 2.59 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 420 [M+H] ⁺
47	6-(5-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (br. s., 2H), 6.21 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 419 [M+H] ⁺
86	6-(5-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (br. s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 2H), 6.46 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.23 - 1.33 (m, 2H), 1.11 - 1.17 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 445 [M+H] ⁺
87	6-(6-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.58 (br. s., 2H), 6.33 (s, 1H), 2.22 - 2.44 (m, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 2H), 0.92 - 1.03 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 445 [M+H] ⁺
92	6-(5-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (br. s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 2H), 6.38 (s, 1H), 2.49 (ddq, J = 8.2, 4.7, 3.4 Hz, 1H), 1.26 (ddt, J = 4.7, 3.4, 3.2 Hz, 2H), 1.13 (ddt, J = 8.2, 3.4, 3.2 Hz, 2H); MS <i>m/z</i> 443 [M+H] ⁺
93	6-(6-氯-2-环丙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (br. s, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 6.27 (s, 1H), 2.29 - 2.40 (m, 1H), 1.10 - 1.15 (m, 2H), 1.00 (ddt, J = 8.2, 3.4, 3.3 Hz, 2H); MS <i>m/z</i> 443 [M+H] ⁺
96	6-(5-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (br. s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 2H), 6.35 (s, 1H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 433 [M+H] ⁺
97	6-(6-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 2H), 6.36 (s, 1H), 3.12 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 433 [M+H] ⁺

[0497] 实施例9

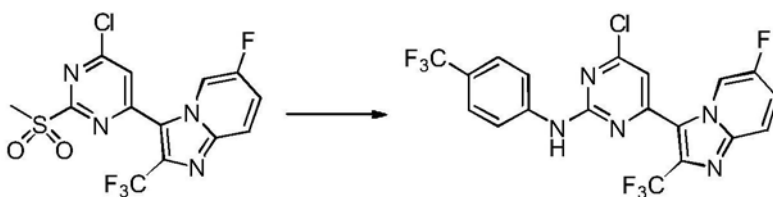
[0498] 6-[6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 50)



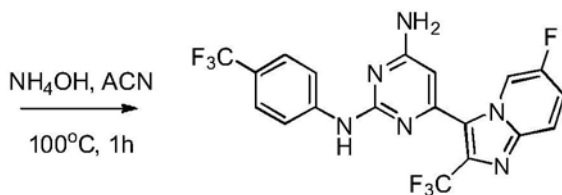
[0500] 步骤1. 通过三个N₂吹扫循环 (采用真空除去N₂) 使6-氟-3-(三丁基甲锡烷基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (322mg, 0.65mmol), 4,6-二氯-2-(甲基硫代)嘧啶 (253mg, 1.3mmol), 1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦基)二茂铁 (43mg, 0.06mmol), 和双(乙腈)二

氯钯(II) (22mg, 0.06mmol) / 二噁烷 (2mL) 混合物脱气。然后将混合物加热至100℃持续30分钟。将溶液冷却, 经由硅藻土过滤, 然后用EtOAc (3x5mL) 洗涤和浓缩。残余物质通过硅胶柱色谱纯化, 得到3-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (137mg, 58% 收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ 9.29 (ddd, J=5.0, 2.5, 0.9Hz, 1H), 7.92 (ddd, J=10.1, 5.0, 0.8Hz, 1H), 7.71 (ddd, J=10.0, 7.8, 2.5Hz, 1H), 7.54 (d, J=0.8Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); MS m/z 363.1 [M+H]。

[0501] 步骤2. 向3-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (137mg, 0.377mmol) / ACN (10mL) 溶液加入KMnO₄ (89mg, 0.566mmol) 和4NH₂SO₄ (1mL, 2mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌10分钟, 然后用饱和NaHSO₃水溶液淬灭, 用KOH中和至约pH 7和用EtOAc萃取3次。合并的有机部分经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩, 以提供3-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (121mg, 82%), 为褐色固体。



[0502]



[0503] 步骤3. 将3-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (61mg, 0.154mmol) 和4-三氟甲氧基苯胺 (30mg, 0.185mmol) / 无水THF (2mL) 混合物冷却至0℃, 然后加入NaOtAm (2.5M) / THF (0.14mL, 0.34mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟, 然后用水淬灭和用CH₂Cl₂萃取3次。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩和通过硅胶色谱纯化, 以得到4-氯-6-(6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺 (41mg, 56%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ 9.76 (br. s., 1H), 9.41 (dd, J=5.0, 2.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.91 (ddd, J=10.1, 5.0, 0.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.69 (ddd, J=10.0, 7.8, 2.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=0.9Hz, 1H); MS m/z 476.2 [M+H]。

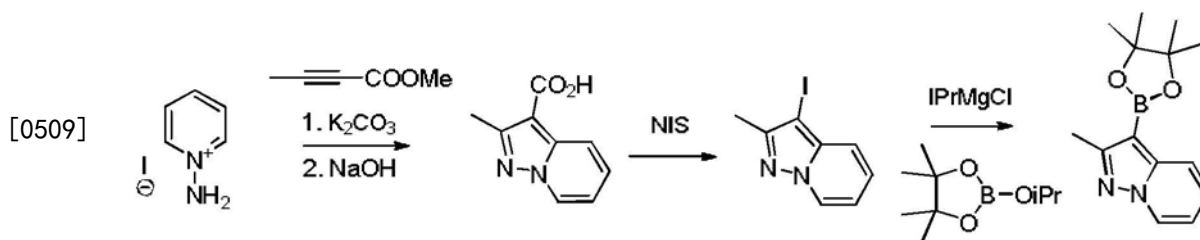
[0504] 步骤4. 向4-氯-6-(6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺 (41mg, 0.09mmol) / ACN (2mL) 混合物加入饱和NH₄OH水溶液 (2mL)。将反应混合物在100℃在密封管中加热5小时直至UPLC显示完全消耗原料。所得粗产物通过加入水 (反应混合物体积的5倍) 而沉淀, 然后过滤和干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (20mg, 51%)。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ 9.30 (ddd, J=5.4, 2.5, 0.9Hz, 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.82 (ddd, J=10.1, 5.4, 0.9Hz, 1H), 7.48-7.63 (m, 3H), 6.68 (br. s., 2H), 6.51 (d, J=0.9Hz, 1H); MS m/z 457 [M+H]⁺。

[0505] 可以根据实施例9的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
48	6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 MS <i>m/z</i> 404.3 [M+H] ⁺
55	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (ddd, <i>J</i> = 5.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (br. s, 1H), 7.70 - 7.82 (m, 2H), 7.66 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.94 - 7.02 (m, 2H), 6.75 (t, <i>J</i> = 75.0 Hz, 1H), 6.43 (br. s., 2H), 6.30 (s, 1H); MS <i>m/z</i> 455 [M+H] ⁺

[0507] 实施例10

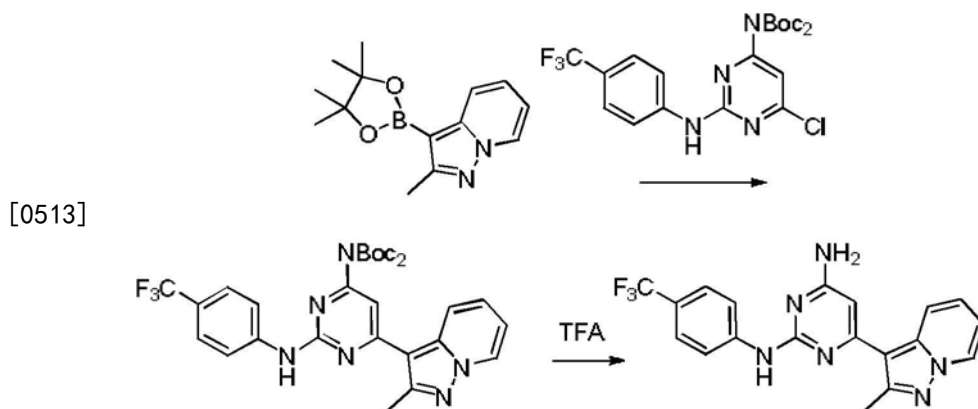
[0508] 6-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 82)



[0510] 步骤1. 将1-氨基碘化吡啶鎓 (9.59g, 43.2mmol) 和丁-2-炔酸乙酯 (5.2mL, 51.83mmol) /DMF (50mL) 混合物冷却至0℃, 然后加入K₂CO₃ (11.94g, 86.4mmol)。将反应混合物温热至室温和搅拌3天直至UPLC显示原料完全转化。将反应混合物在水和EtOAc之间分配。将有机部分浓缩, 然后加入MeOH (50mL) 和NaOH (6mL, 50% /H₂O) 和将反应混合物在70℃加热1小时。蒸发MeOH和将剩余混合物用1NHC1酸化至约pH 4。在过滤器上分离所得2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸和在真空下干燥。

[0511] 步骤2. 将步骤1的固体溶于MeOH (50mL) 和CHCl₃ (100mL), 然后加入一份N-碘琥珀酰亚胺 (7.3g, 32.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌20分钟。蒸发MeOH和残余物用NaHCO₃水溶液洗涤3次。有机部分经Na₂SO₄干燥, 在减压下除去溶剂, 和粗产物通过硅胶色谱纯化, 得到3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶 (4.2g, 38%经3步), 为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.51 (dt, *J* = 6.8, 1.3Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 8.8, 1.3Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.3Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 6.8, 1.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); MS *m/z* 298.1 [M+H]。

[0512] 步骤3. 在0℃向3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶 (780mg, 3.02mmol) /THF (5mL) 加入异丙基氯化镁氯化锂复合物溶液 (1.3M, 在THF中, 3.5mL, 4.5mmol)。将反应混合物在0℃搅拌20min, 然后加入一份2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.68g, 9.07mmol)。将混合物在0℃搅拌20分钟直至UPLC显示原料完全消耗。然后将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥和浓缩。残余物质通过硅胶色谱纯化, 得到2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (587mg, 75%), 为澄清固体。¹H NMR (500MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.52 (dt, *J* = 6.9, 1.1Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 8.8, 1.1Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.1Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 6.9, 1.4Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.37 (s, 12H); MS *m/z* 259.1 [M+H]。



[0514] 步骤4.通过氩气吹扫使2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(32mg,0.124mmol),2-氯-6-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基亚氨基二碳酸二叔丁酯(90mg,0.186mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(11mg,0.012mmol),三环己基膦(9mg,0.031mmol),三碱式磷酸钾(537.0mg,0.248mmol)在二噁烷(2.5mL)和水(0.05mL)中的混合物脱气。将混合物加热至85℃2小时,然后冷却和通过硅藻土塞过滤。滤液经浓缩和通过硅胶柱色谱纯化,得到3,3-二甲基丁酰基(2-(2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-6-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(49mg,68%),为澄清油状物。将中间体溶于二氯甲烷(1mL)和在0℃用TFA(0.1mL)处理。将所得混合物在环境温度搅拌30min并将溶剂蒸发。将残余物质在乙酸乙酯和饱和NaHCO₃之间分配。分离有机层,然后经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将产物通过硅胶色谱纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(12mg,31%)。¹H NMR(500MHz,丙酮-d₆) δ8.62(br.s.,1H),8.47(dt,J=6.9,1.1Hz,1H),8.36(d,J=8.8Hz,1H),8.07(d,J=8.5Hz,2H),7.52(d,J=8.8Hz,2H),7.24(ddd,J=9.0,6.8,0.9Hz,1H),6.87(td,J=6.9,1.4Hz,1H),6.42(s,1H),6.12(br.s.,2H),2.60(s,3H); MS m/z 385[M+H]⁺。

[0515] 可以根据实施例10的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

[0516]

Cpd	名称和数据
90	6-(2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 2H), 6.31 (s, 1H), 3.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 399 [M+H] ⁺
91	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.74 - 7.82 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 9.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 6.93 - 7.00 (m, 2H), 6.78 (td, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.92 (br. s., 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 397 [M+H] ⁺
98	N ² -[4-(三氟甲基)苯基]-6-[2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 8.21 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (br. s., 2H); MS <i>m/z</i> 439 [M+H] ⁺
109	6-(5-氟-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (br. s., 1H), 8.59 (ddd, J = 7.6, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (td, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 403 [M+H] ⁺
113	4-氯-6-(5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2-胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (br. s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 434 [M+H] ⁺
114	6-(5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (br. s., 1H), 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.09 (br. s., 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 415 [M+H] ⁺
120	6-(5-氨基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (br. s., 1H), 8.04 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.85 (br. s., 2H), 5.11 (br. s., 2H), 2.40 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 400 [M+H] ⁺

[0517]

Cpd	名称和数据
121	6-(5-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (ddd, J = 4.7, 2.2, 0.9 Hz, 2H), 8.35 (br. s, 1H), 7.84 - 8.00 (m, 2H), 7.08 - 7.20 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.09 (br. s., 2H), 2.65 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 417 [M+H] ⁺
122	6-(5-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (br. s, 1H), 8.51 - 8.59 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.20 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 419 [M+H] ⁺
124	6-(5-氯-2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.56 (br. s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.07 (br. s., 2H), 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 433 [M+H] ⁺
125	6-(5-氯-2-乙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.96 (br. s., 2H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 431 [M+H] ⁺

[0518] 实施例11

[0519] 6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
(Cpd 26)

4-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (393.0mg, 0.80mmol), 5-氟-2-硝基苯胺 (125.5mg, 0.80mmol), 2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (XPhos, 38.4mg, 0.08mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (37.0mg, 0.04mmol) 和三碱式磷酸钾 (512.0mg, 2.4mmol) / 二噁烷 (2mL) 混合物脱气, 然后加热至 100℃ 4 小时。将溶液冷却和倾入水 (20mL) 中, 然后用二氯甲烷萃取。萃取物经 MgSO₄ 干燥, 过滤和蒸发剩余液体。将残余物质通过硅胶柱色谱分离, 用 1:1 二氯甲烷-己烷, 然后 1:2 乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱, 得到 6-(5-氟-2-硝基苯基氨基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (760.0mg, 80% 收率)。

[0525] 步骤4. 将装有 6-(5-氟-2-硝基苯基氨基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (300.0mg, 0.49mmol), Pd/C (10%, 湿性, 30.0mg) 和 1:1 乙酸乙酯-甲醇 (5mL) 的压力反应容器置于 Parr 振荡器上。通过 3 个真空泵送和 N₂ 吹扫循环将混合物脱气。将容器填充氢气 (45psi) 和置于 Parr 振荡器上 2 小时。滤出木炭和蒸发溶剂, 得到 6-(2-氨基-5-氟苯基氨基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基亚氨基二碳酸二叔丁酯残余物, 其用于下一步骤, 无需纯化。

[0526] 步骤5. 将 6-(2-氨基-5-氟苯基氨基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (285.0mg, 0.49mmol), 1, 1, 1-三乙氧基丙烷 (173.0mg, 0.98mmol), p-甲苯磺酸 (5.0mg, 0.025mmol) 和乙醇 (2.0mL) 混合物加热至回流 3 小时。冷却后, 将混合物在二氯甲烷 (20mL) 和饱和 NaHCO₃ 溶液 (10mL) 之间分配。有机相用盐水洗涤 (10mL), 经 MgSO₄ 干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余油用乙醚研磨, 得到标题化合物 (128.0mg, 63% 收率) .m.p. 236-238℃. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.40 (td, J=1.00, 12.61Hz, 1H), 7.18 (br. s, 2H), 7.06-7.15 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.96-3.11 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.41Hz, 3H). MS (ES+) m/e 417.3 (100)。

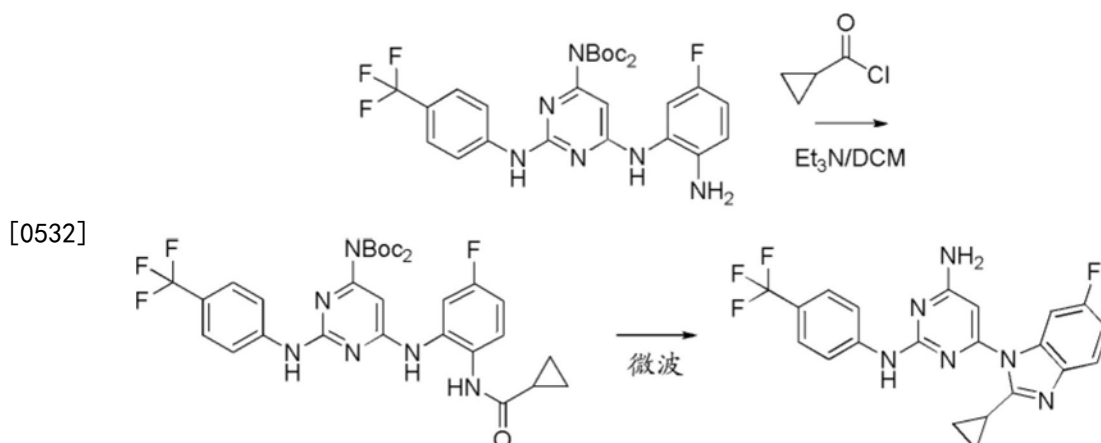
[0527] 可以根据实施例 11 的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式 (I) 化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
[0528]	5 N²-[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (br. s., 1H), 7.79 (d, J= 8.20 Hz, 2H), 7.67 (dd, J= 4.57, 8.35 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 6.88 - 7.31 (m, 6H), 6.95 - 7.25 (t, J= -75.00 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H); m.p.: 141-143 °C; MS m/z 401.5 [M+H]⁺

Cpd	名称和数据
10	N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 12.61 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.96 - 7.21 (t, <i>J</i> = 62.50 Hz, 1H), 7.08 - 7.20 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 419.0 [M+H] ⁺
11	N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.96 - 8.14 (m, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.96 - 7.25 (t, <i>J</i> = 72.50 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 13.87 Hz, 1H), 7.16 (br. s., 2H), 7.06 - 7.13 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.98 - 3.07 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 159-161 °C; MS <i>m/z</i> 433.0 [M+H] ⁺
71	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.14 Hz, 2H), 7.58 - 7.70 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 6.95 - 7.25 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 7.01 - 7.16 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 2.90 - 3.11 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 171-173 °C; MS <i>m/z</i> 415.4 [M+H] ⁺ ; MS (ES ⁺) <i>m/e</i> (100), 416.4 (30)

[0530] 实施例12

[0531] 6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 27)



[0533] 步骤1. 在0℃向6-(2-氨基-5-氟苯基氨基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(212.0mg, 0.37mmol), 三乙胺(42.0mg, 0.41mmol)/二氯甲烷(2mL)溶液加入环丙烷羰基氯(38.3mg, 0.37mmol)。在加入后, 将混合物在环境温度搅拌3小时, 然后在二氯甲烷和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余固体直接用于下一步骤, 无需纯化。

[0534] 步骤2. 将6-(2-(环丙烷甲酰胺基)-5-氟苯基氨基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(需要量)、4-甲基苯磺酸(7.0mg, 0.037mmol)和乙腈(3mL)混合物在微波炉中在180℃加热30min。将混合物在乙酸乙酯和饱和NaHCO₃溶液之间分配。有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质通过硅胶柱色谱分离, 用1:1二氯甲烷-己烷然后用1:5MeOH:EtOAc(50%)/DCM洗脱, 得到标题化合物(35.0mg, 22%收率, 采用两步)。m.p. 246-248℃. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63-9.83 (m, 1H), 7.85-8.12

(d, $J=8.20\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.21 (br. s, 2H), 7.02-7.13 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.30-2.46 (m, 1H), 1.13-1.18 (m, 2H), 1.08-1.12 (m, 2H). MS (ES+) m/e 429.2 (100), 430.2 (20)。

[0535] 可以根据实施例12的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

[0536]

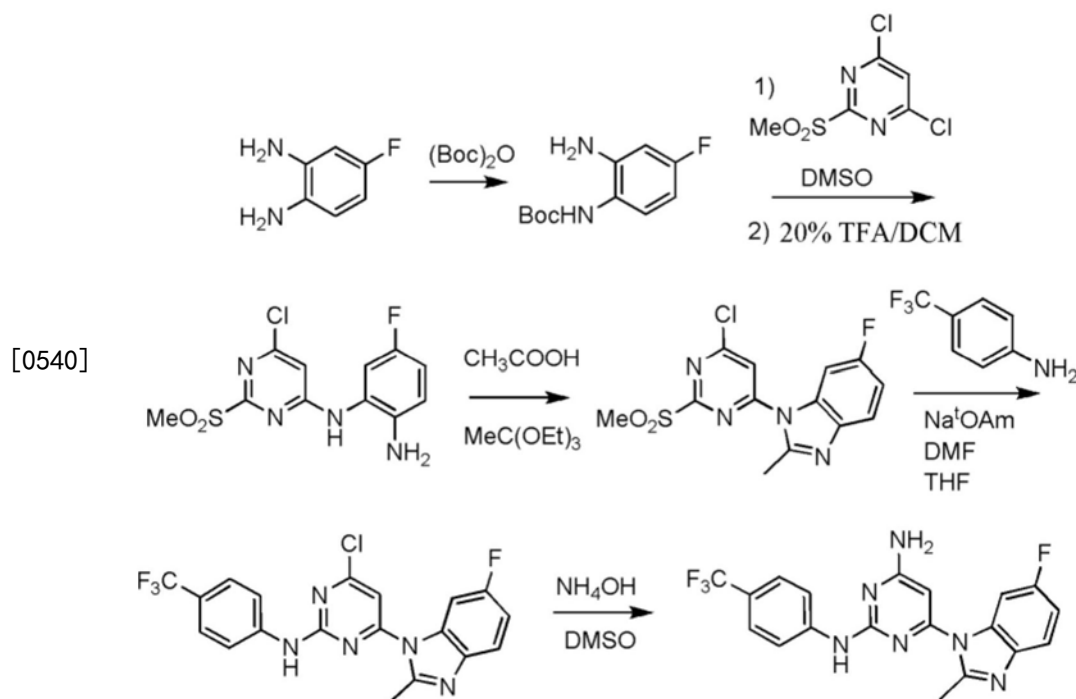
Cpd	名称和数据
12	6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=2.21, 13.87\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=5.04, 8.83\text{ Hz}$, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.96 - 7.26 (t, $J=72.50\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 1.13 - 1.20 (m, 2H), 1.11 (m, 2H); m.p.: 185-186 °C; MS m/z 445.5 [M+H] ⁺
33	6-[2-(二氟甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.51\text{ Hz}$, 2H), 7.91 (dd, $J=4.89, 8.98\text{ Hz}$, 1H), 7.54 - 7.75 (t, $J=52.50\text{ Hz}$, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.18 - 7.36 (m, 3H), 6.30 (s, 1H); m.p.: 201-203 °C; MS m/z 439.4 [M+H] ⁺
69	6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.83\text{ Hz}$, 2H), 8.03 (d, $J=7.88\text{ Hz}$, 1H), 7.72 - 7.93 (t, $J=52.50\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.20\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.83\text{ Hz}$, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.61 (m, $J=6.90\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (br. s, 2H), 6.46 (s, 1H); m.p.: 186-189 °C; MS m/z 439.4 [M+H] ⁺
70	6-(2-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.83 (d, $J=9.14\text{ Hz}$, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 6.98 - 7.27 (t, $J=72.50\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (s, 5H), 6.21 (s, 1H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 1.14 - 1.18 (m, 2H), 1.07 - 1.13 (m, 2H); m.p.: 177-179 °C; MS m/z 427.4 [M+H] ⁺
72	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(二氟甲基)-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.88 - 7.95 (m, 1H), 7.79 (d, $J=9.14\text{ Hz}$, 2H), 7.55 - 7.76 (t, $J=52.50\text{ Hz}$, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 6.98 - 7.27 (t, $J=72.50\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 7.09 (d, $J=9.14\text{ Hz}$, 2H), 6.23 (s, 1H); m.p.: 143-145 °C; MS m/z 437.4 [M+H] ⁺

[0537]

Cpd	名称和数据
73	6-[2-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.72 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.71 (m, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.33 (dt, <i>J</i> = 1.26, 8.04 Hz, 2H), 7.18 (br. s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.27 (s, 3H); m.p.: 209-211 °C; MS <i>m/z</i> 415.4 [M+H] ⁺
74	6-[2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.22 (s, br, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 168-171 °C; MS <i>m/z</i> 413.4 [M+H] ⁺
78	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 (br. s., 1H), 7.66 - 8.01 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.31 Hz, 1H), 6.83 - 7.36 (m, 5H), 6.96 - 7.26 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 6.20 (br. s., 1H), 4.79 (br. s., 2H), 3.27 (s, 3H); m.p.: 120-122 °C; MS <i>m/z</i> 431.3 [M+H] ⁺
79	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[6-氟-2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 6.95 - 7.25 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.01 - 7.17 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 3.50 - 3.72 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 167-169 °C; MS <i>m/z</i> 429.5 [M+H] ⁺
80	6-(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.14 Hz, 2H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.34 - 7.43 (m, 1H), 6.97 - 7.26 (t, <i>J</i> = 72.50 Hz, 1H), 7.03 - 7.16 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 1H), 1.15 - 1.21 (m, 2H), 1.09 - 1.14 (m, 2H); m.p.: 136-138 °C; MS <i>m/z</i> 427.3 [M+H] ⁺
81	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[5-氟-2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 6.95 - 7.25 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.01 - 7.17 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 3.50 - 3.72 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 118-120 °C; MS <i>m/z</i> 429.5 [M+H] ⁺
88	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(二氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 7.56 - 7.76 (t, <i>J</i> = 50.00 Hz, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 6.96 - 7.26 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), (7.17 (br. s., 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 3H); m.p.: 114-115 °C; MS <i>m/z</i> 419.4 [M+H] ⁺
89	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-[2-(丙烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.77 Hz, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 6.94 - 7.27 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 3.52 - 3.68 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.62 Hz, 6H); m.p.: 184-187 °C; MS <i>m/z</i> 411.4 [M+H] ⁺
103	6-(2-环丙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 m.p.: 237-238 °C; MS <i>m/z</i> 429.4 [M+H] ⁺

[0538] 实施例13

[0539] 6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺
(Cpd 4)



[0541] 步骤1. 在0℃向4-氟苯-1,2-二胺(13.88g, 110.04mmol)加入二碳酸二叔丁酯(50mL)。将所得混合物在环境温度搅拌5min, 然后用冰-水(500mL)稀释和用1:1乙酸乙酯-己烷(500mL)萃取。有机相用盐水(300mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余固体用己烷洗涤, 得到(2-氨基-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(17.0g, 69%收率)。¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ7.48 (br. s, 1H), 7.05-7.26 (m, 1H), 6.51-6.59 (m, 1H), 6.27-6.38 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0542] 步骤2a. 将(2-氨基-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(17.0g, 74.80mmol)和4,6-二氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶(22.1g, 97.21mmol)/DMSO(100mL)混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物倾入冷的饱和NaHCO₃溶液(500mL)和用乙酸乙酯(500mL)萃取。有机相用水(500mL)和盐水(300mL)洗涤两次, 然后经MgSO₄干燥和过滤通过硅胶垫(300mg)。蒸发溶剂和将残余物直接用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0543] 步骤2b. 在0℃将残余物/二氯甲烷(300mL)用TFA(100mL)处理。将所得混合物在环境温度搅拌2小时。混合物经由旋蒸浓缩和残余物在乙酸乙酯(500mL)和饱和NaHCO₃溶液(400mL)之间分配。有机相用水(300mL)和盐水(300mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余固体用乙醚洗涤, 得到N²-[6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基]-4-氟苯-1,2-二胺(19.5g, 81%收率)。MS (ES+) m/e 317.1 (100), 319.2 (60)。

[0544] 步骤3. 将N²-[6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基]-4-氟苯-1,2-二胺(14.5g, 45.89mmol), 1,1,1-三乙氧基乙烷(22.1g, 138.10mmol)/酸性酸(50mL)和乙腈(70mL)混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物缓慢加至冷的饱和NaHCO₃溶液(500mL), 得到固体, 其通过过滤收集。固体用水(500mL), 然后乙腈(300mL)洗涤。将固体在真空干燥, 得到1-[6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基]-6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑(13.6g, 87%收率)。MS (ES+) m/e 341.1 (100), 343.1 (80)。

[0545] 步骤4. 在-78℃将1-[6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基]-6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑(12.97g, 38.06mmol), 4-(三氟甲基)苯胺(6.13g, 38.07mmol)和1:4DMF:THF(80mL)溶液

的混悬液用叔五氧化钠 (2.5M溶液/THF) 处理。将混合物在-78℃搅拌5分钟,然后在10℃搅拌15分钟。将混合物倾入冰-水 (600mL), 得到固体。固体通过过滤收集, 用水 (300mL) 然后乙腈 (200mL) 和己烷 (200mL) 洗涤, 和真空干燥, 得到4-氯-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基) 苯基] 嘧啶-2-胺 (13.6g, 85% 收率) .MS (ES+) m/e 422.0 (70), 424.2 (100)。

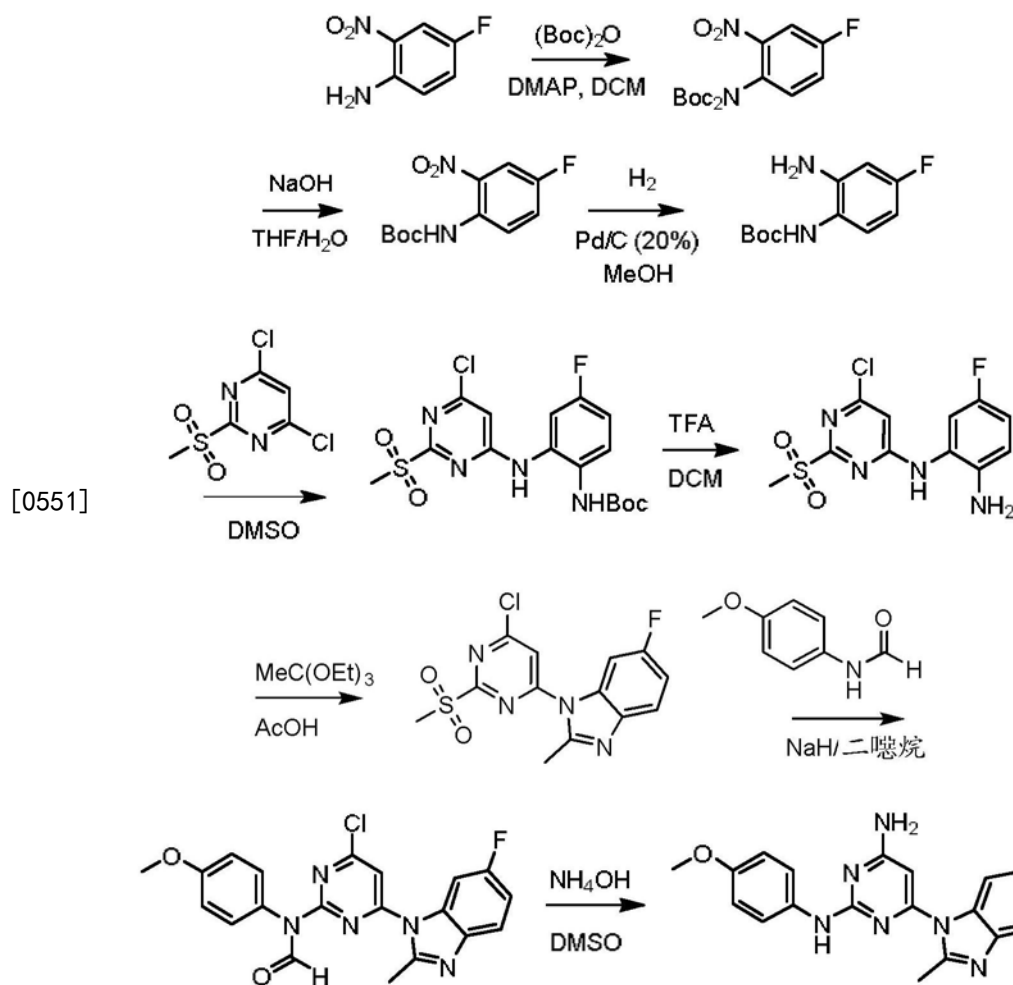
[0546] 步骤5. 将4-氯-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基) 苯基] 嘧啶-2-胺 (10.25g, 48.79mmol) 和DMSO (80mL) 的混合物置于350mL压力瓶中。混合物在60℃用氢氧化铵 (28-30%, 7mL) 处理5分钟时间。在添加后, 将瓶密封和将混合物在80℃搅拌过夜。将混合物冷却, 然后在乙酸乙酯 (500mL) 和水 (500mL) 之间分配。有机相用水 (300mL) 洗涤2次, 然后盐水 (300mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质用乙腈洗涤和真空干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (8.32g, 85% 收率) .m.p. 234-236℃. ¹H NMR (500MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.51Hz, 2H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 2.52, 9.46Hz, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 6.69 (br. s., 2H), 6.35 (s, 1H), 2.69 (s, 3H) .MS (ES+) m/e 403.3 (100), 404.3 (70)。

[0547] 可以根据实施例13的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式 (I) 化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
104	6-(2-乙基-5-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[4-(三氟甲基) 苯基] 嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 2H), 7.53 - 7.73 (m, 3H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.05 (dt, <i>J</i> = 2.52, 9.30 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 2H), 6.33 (s, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 236-237 °C; MS m/z 418.3 [M+H] ⁺
105	N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-6-(5-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基) 嘧啶-2,4-二胺 m.p.: 172-173 °C; MS m/z 419.3 [M+H] ⁺

[0549] 实施例14

[0550] 6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 133)



[0552] 步骤1. 4-氟-2-硝基苯胺 (8.27g, 51.43mmol) / 二氯甲烷 (50mL) 溶液经由加料漏斗用二碳酸二叔丁酯 (24.7g, 113.15mmol) 处理。在添加后, 将混合物在环境温度搅拌过夜, 然后在二氯甲烷和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余固体用己烷洗涤, 得到4-氟-2-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯 (15.0g, 89%收率)。

[0553] 步骤2. 将4-氟-2-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯 (15.0g, 42.13mmol), NaOH (6.74g, 168.5mmol), THF (50mL) 和水 (50mL) 混合物在70℃搅拌过夜。将THF经由旋蒸蒸发和将残余物质用水 (200mL) 稀释。固体通过过滤收集, 用0.5N HCl和水洗涤, 然后干燥, 得到4-氟-2-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯 (10.43g, 95%收率)。

[0554] 步骤3. 将装有4-氟-2-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯 (7.23g, 28.2mmol), Pd/C (10%, wet, 723.0mg) 和甲醇 (30mL) 的压力反应容器置于Parr振荡器上。通过3个真空泵送和N₂吹扫循环使混合物脱气。将容器填充氢气 (45psi) 和置于Parr振荡器上2小时。滤出木炭和自残余2-氨基-4-氟苯基氨基甲酸叔丁酯蒸发溶剂, 用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0555] 步骤4. 将2-氨基-4-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (2.70g, 11.95mmol), 4,6-二氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (2.71g, 11.95mmol) 和DMSO (15mmol) 混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水洗涤两次, 然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余2-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基氨基)-4-氟苯基氨基甲酸叔丁酯直接用于下一步骤。

[0556] 步骤5. 在0℃残余2-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基氨基)-4-氟苯基氨基甲酸

叔丁酯/二氯甲烷 (20mL) 溶液用TFA (5mL) 处理。将所得混合物在环境温度搅拌2小时。混合物经由旋蒸浓缩和残余物在乙酸乙酯 (100mL) 和饱和NaHCO₃溶液 (100mL) 之间分配。有机相用水接着用盐水 (100mL) 洗涤 (100mL), 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余固体用乙醚研磨, 得到N²-[6-氯-2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基]-4-氟苯-1,2-二胺 (3.46g, 92%收率)。

[0557] 步骤6. 将N²-[6-氯-2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基]-4-氟苯-1,2-二胺 (1.35g, 5.65mmol), 1,1,1-三乙氧基乙烷 (3.62g, 22.59mmol) 在酸性酸 (3mL) 和乙腈 (10mL) 中的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物缓慢添加至冷的饱和NaHCO₃溶液 (100mL), 得到固体, 其通过过滤收集和用水 (100mL), 然后己烷 (100mL) 洗涤。将固体真空干燥, 得到1-[6-氯-2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基]-6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑 (1.25g, 85%收率)。

[0558] 步骤7. 在0℃将二噁烷 (2mL) 加入1-[6-氯-2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基]-6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑 (120.0mg, 0.35mmol), N-(4-甲氧基苯基) 甲酰胺 (53.2mg, 0.35mmol) 和 NaH (8.5mg, 0.35mmol) 的混合物。将混合物在环境温度搅拌90分钟, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水, 然后盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余物N-[4-氯-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基) 嘧啶-2-基]-N-(4-甲氧基苯基) 甲酰胺无需纯化直接用于下一步骤。

[0559] 步骤8. 向微波管 (5mL) 加入N-[4-氯-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基) 嘧啶-2-基]-N-(4-甲氧基苯基) 甲酰胺, DMSO (3mL) 和氢氧化铵 (28-30%, 0.3mL)。将管密封和置于微波炉中并在100℃加热40分钟。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相用水洗涤2次, 接着盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质用二氯甲烷-己烷研磨, 得到标题化合物, 为白色固体 (102.7g, 80%收率); m.p. 161-162℃; ¹H NMR (500MHz, 丙酮-d₆) δ 8.20-8.39 (br, s, 1H), 7.70 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.57 (dd, J=8.83, 5.04Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.46, 2.52Hz, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.51Hz, 2H), 6.45 (br. s., 2H), 6.21 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). MS (ES+) m/e 365.2 (100), 366.2 (20)。

[0560] 可以根据实施例14的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式 (I) 化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
134	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.35 (br. s., 1 H), 7.70 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 6.47 (br. s., 2 H), 6.23 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H); m.p.: 118-120 °C; MS m/z 349.2 [M+H] ⁺
135	N ² -(4-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.63 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.30 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 9.62, 2.36 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.30 Hz, 2 H), 7.04 (ddd, J = 9.77, 8.83, 2.52 Hz, 1 H), 6.58 (br. s., 2 H), 6.29 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 149-151 °C; MS m/z 369.1 [M+H] ⁺
136	N ² -[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.11 (br. s., 1 H), 7.51 - 7.68 (m, 3 H), 7.41 (dd, J = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 6.93 - 7.10 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 8.51 Hz, 2 H), 6.37 (br. s., 2 H), 6.16 (s, 1 H), 2.91 (s, 6 H), 2.67 (s, 3 H); m.p.: 232-235 °C; MS m/z 378.2 [M+H] ⁺

[0561]

[0562]

Cpd	名称和数据
137	4-{{[4-氨基-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲脒} ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.95 - 9.30 (m, 1 H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.99, 7.41 Hz, 2 H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 14.50, 8.83 Hz, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 4.73 Hz, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 1 H), 6.71 (br. s, 1 H), 6.47 (br. s, 1 H), 6.37 (d, <i>J</i> = 4.10 Hz, 1 H), 2.83 (s, 3 H); m.p.: 183–185 °C; MS <i>m/z</i> 360.2 [M+H] ⁺
138	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 12.61 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 2.52, 0.63 Hz, 1 H), 6.66 (br. s., 2 H), 6.31 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H); m.p.: 239–241 °C; MS <i>m/z</i> 353.1 [M+H] ⁺
139	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1 H), 6.99 - 7.08 (m, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 6.49 (br. s., 2 H), 6.25 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); m.p.: 156–158 °C; MS <i>m/z</i> 349.1 [M+H] ⁺
140	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.21 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1 H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1 H), 6.97 - 7.07 (m, 2 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.22 (s, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H); m.p.: 127–129 °C; MS <i>m/z</i> 365.2 [M+H] ⁺ ; MS (ES+) <i>m/e</i> (100), 366.2 (20)
141	N ² -(3-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1 H), 8.13 (t, <i>J</i> = 2.05 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, <i>J</i> = 8.28, 1.97, 0.79 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 6.63 (br. s., 2 H), 6.31 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H); m.p.: 211–213 °C; MS <i>m/z</i> 369.2 [M+H] ⁺
142	N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.43 - 8.57 (s, 1 H), 7.83 - 7.99 (m, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.21 Hz, 2 H), 6.98 - 7.11 (m, 2 H), 6.58 (br. s., 2 H), 6.26 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 166–167 °C; MS <i>m/z</i> 383.2 [M+H] ⁺
143	6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -苯基嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (s, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.67, 1.10 Hz, 2 H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.51, 7.57 Hz, 2 H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 9.77, 8.83, 2.52 Hz, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 6.52 (br. s., 2 H), 6.25 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 158–161 °C; MS <i>m/z</i> 335.1 [M+H] ⁺
158	N ² -(4-氯苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 2.21, 9.46 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 2.68, 8.75, 9.69 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 2H), 6.20 - 6.25 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); m.p.: 185–187 °C; MS <i>m/z</i> 385.2 [M+H] ⁺

[0563]

Cpd	名称和数据
159	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -苯基嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (br. s., 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 0.95, 8.51 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 2.52, 8.83, 9.77 Hz, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 6.56 (br. s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.08 (q, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 2.05 (td, <i>J</i> = 2.21, 4.41 Hz, 3H); m.p.: 160–162 °C; MS <i>m/z</i> 350.2 [M+H] ⁺
160	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.51 (br. s., 2H), 6.19 - 6.25 (m, 1H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 3H); m.p.: 187–189 °C; MS <i>m/z</i> 364.2 [M+H] ⁺
161	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (br. s., 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9.14 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 2.36, 9.30 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 0.95, 2.52 Hz, 1H), 6.82 - 6.93 (d, <i>J</i> = 9.14 Hz, 2H), 6.47 (br. s., 2H), 6.21 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.46 Hz, 2H), 1.30 - 1.41 (m, 3H); m.p.: 166–168 °C; MS <i>m/z</i> 380.2 [M+H] ⁺
162	N ² -[4-(二甲基氨基)苯基]-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (br. s., 1H), 7.51 - 7.68 (m, 4H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.94 - 7.09 (m, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 2H), 6.40 (br. s., 1H), 6.15 (s, 1H), 3.07 (q, <i>J</i> = 7.46 Hz, 2H), 2.77 - 2.96 (m, 6H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.57 Hz, 3H); m.p.: 230–232 °C; MS <i>m/z</i> 392.3 [M+H] ⁺
163	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (br. s., 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 12.61 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 1H), 6.97 - 7.11 (m, 1H), 6.63 - 6.79 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 1.30 - 1.41 (m, 3H); m.p.: 169–171 °C; MS <i>m/z</i> 367.0 [M+H] ⁺
164	N ² -(3-氯苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.06 - 8.17 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 2.36, 9.30 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1H), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 2.52, 8.67, 9.62 Hz, 1H), 6.97 (ddd, <i>J</i> = 0.79, 2.05, 7.88 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 2H), 6.30 (s, 1H), 3.02 - 3.22 (m, 2H), 1.33 - 1.37 (m, 3H); m.p.: 170–172 °C; MS <i>m/z</i> 383.0 [M+H] ⁺
165	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 2.52, 8.83, 9.77 Hz, 1H), 6.59 (br. s., 2H), 6.51 - 6.56 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.36 Hz, 2H), 1.25 - 1.40 (t, <i>J</i> = 7.40 Hz, 3H); m.p.: 133–135 °C; MS <i>m/z</i> 379.0 [M+H] ⁺

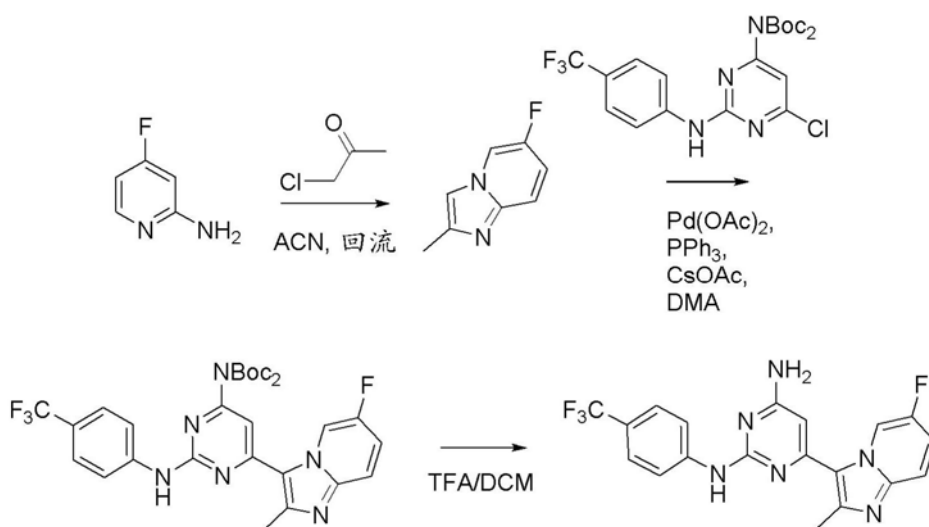
[0564]

Cpd	名称和数据
166	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.00 - 7.09 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1H), 6.54 (br. s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 149–150 °C; MS <i>m/z</i> 363.0 [M+H] ⁺
167	4-{{[4-氨基-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲腈 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 9.01 (br. s., 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 2H), 7.53 - 7.76 (m, 3H), 7.30 - 7.44 (m, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 2H), 6.36 (s, 1H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.25 Hz, 2H), 1.25 - 1.47 (m, 3H); m.p.: 252–255 °C; MS <i>m/z</i> 375.2 [M+H] ⁺
168	6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.86 - 8.00 (m, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.38 (dt, <i>J</i> = 2.05, 10.01 Hz, 2H), 6.95 - 7.11 (m, 2H), 6.60 (br. s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (q, <i>J</i> = 7.46 Hz, 2H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 129–131 °C; MS <i>m/z</i> 397.0 [M+H] ⁺
174	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.57 - 8.73 (m, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.94 - 7.99 (m, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 8.67 Hz, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 6.78 (s, 1H), 3.14 (s, 3H); m.p.: 258–260 °C; MS <i>m/z</i> 389.2 [M+H] ⁺
175	N ² -(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-乙基-6-氟-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 2.36, 12.77 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.52 (td, <i>J</i> = 1.22, 8.91 Hz, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.05 (ddd, <i>J</i> = 2.52, 8.67, 9.62 Hz, 1H), 6.74 (br. s., 2H), 6.32 (s, 1H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.36 Hz, 2H), 2.06 (td, <i>J</i> = 2.21, 4.41 Hz, 3H); m.p.: 209–211 °C; MS <i>m/z</i> 401.2 [M+H] ⁺

[0565] 实施例15

[0566] 6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 1)

[0567]



[0568] 步骤1. 将4-氟吡啶-2-胺 (8.57g, 76.44mmol) 和氯丙酮 (12.99g, 71.67mmol) 预先混合和在250mL圆底烧瓶在0℃搅拌15min。所得混合物用乙腈 (80mL) 稀释和在回流下搅拌

过夜。蒸发乙腈,加入乙醚(200mL),得到沉淀,其通过过滤收集。将固体在二氯甲烷(300mL)和NaHCO₃(250mL)之间分配。有机层经分离,经MgSO₄干燥,然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质通过硅胶柱色谱(1:1乙酸乙酯-己烷)分离,得到6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(5.20g,46%收率),为玻璃状固体。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.95-7.99(m,1H),7.46(dd,J=5.04,9.77Hz,1H),7.34(s,1H),6.99-7.06(m,1H),2.44(d,J=0.63Hz,3H)。MS(ES+)m/e151.0(100)。

[0569] 步骤2.通过3个真空泵送和N₂吹扫循环使6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(445.0mg,2.97mmol),(6-氟-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)亚氨基二碳酸二叔丁酯(1.0g,5.78mmol),乙酸钡(II)(33.4mg,0.149mmol),三苯基磷烷(46.7mg,0.178mmol),乙酸铯(1.14g,5.94mmol)和DMA(5mL)混合物脱气。将混合物加热至100℃持续1小时,然后冷却和倾入水(50mL)中,并用二氯甲烷萃取。萃取物经MgSO₄干燥,过滤和蒸发剩余液体。残余物用乙醚研磨,得到[6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯(706.0mg,83%收率)。

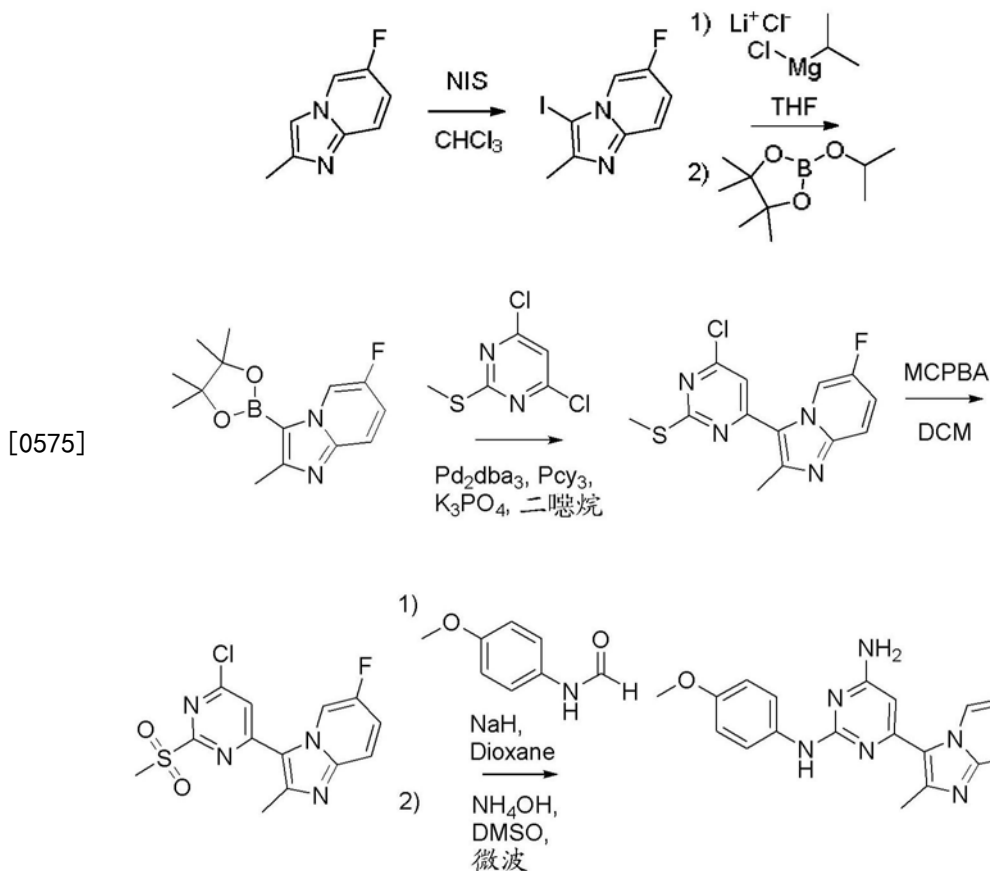
[0570] 步骤3.[6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基]亚氨基二碳酸二叔丁酯(140mg,0.24mmol)/二氯甲烷(2mL)溶液在0℃用TFA(0.4mL)处理。将所得混合物在环境温度搅拌4小时。蒸发溶剂并将残余物质用乙醚研磨,得到标题化合物,为白色固体(87.0mg,87%收率)。m.p.216-218℃。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.77(dd,J=2.21,5.67Hz,1H),9.58(s,1H),8.00(d,J=8.51Hz,2H),7.64(dd,J=5.52,9.62Hz,1H),7.57(d,J=8.51Hz,2H),7.38-7.49(m,1H),6.86(br.s.,2H),6.32(s,1H),2.60(s,3H)。MS(ES+)m/e403.4(100),404.4(30),405.5(10)。

[0571] 可以根据实施例15的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
2	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR(500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 9.91(br. s, 1H), 9.48 - 9.67(m, 1H), 7.91 - 8.01(m, 1H), 7.82(dd, J = 8.83 Hz, 2H), 7.61 - 7.68(m, 1H), 7.15(d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.77 - 7.06(t, J = 72.50 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 2.68(s, 3H); m.p.: 189-190 °C; MS m/z 401.5 [M+H] ⁺
[0572] 9	6-(2-环丙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 - 9.85(m, 1H), 9.63(s, 1H), 8.25 - 8.38(m, 1H), 7.74 - 7.84(m, 1H), 7.58 - 7.68(m, 2H), 7.36 - 7.50(m, 1H), 7.16 - 7.44(t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.05(br. s, 1H), 6.71(s, 1H), 2.43 - 2.57(m, 1H), 1.25(m, 4H); m.p.: 189-190 °C; MS m/z 445.5 [M+H] ⁺
63	6-[2-(二氟甲基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79(s, 1H), 10.10(s, 1H), 9.57 - 9.63(m, 1H), 8.09(d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 7.89 - 7.95(m, 1H), 7.67 - 7.72(m, 1H), 7.65(d, J = 8.83 Hz, 1H), 7.22 - 7.43(t, J = 52.50 Hz, 1H); m.p.: 242-245 °C; MS m/z 439.4 [M+H] ⁺

[0573] 实施例16

[0574] 6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N²-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 170)



[0576] 步骤1. 将6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (5.0g, 33.33mmol), N-碘琥珀酰亚胺 (5.28g, 33.33mmol) 和氯仿 (60mL) 混合物在环境温度搅拌3小时。将混合物在二氯甲烷 (250mL) 和饱和NaHCO₃溶液 (150mL) 之间分配。有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质用己烷洗涤, 得到6-氟-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (7.63g, 83% 收率)。MS (ES⁺) m/e 277.4 (80), 278.0 (100)。

[0577] 步骤2. 在-78℃向6-氟-3-碘-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (3.56g, 12.90mmol) /THF (25mL) 溶液滴加异丙基氯化镁氯化锂复合物溶液 (12.0mL, 1.3M/THF)。在滴加后, 将混合物温热至0℃和在0℃搅拌30分钟, 在-78℃加入一份2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (3.12g, 16.8mmol), 然后将混合物在0℃搅拌2小时。

[0578] 步骤3. 在氮气下通过3个真空泵送和N₂吹扫循环使4,6-二氯-2-(甲基硫代)嘧啶 (5.03g, 25.8mmol), Pd₂dba₃ (916.0mg, 0.645mmol), 三环己基膦 (361.2mg, 1.3mmol), 三碱式磷酸钾 (5.50g, 25.80mmol), 二噁烷 (25mL) 和水 (3.0mL) 混合物脱气, 然后加热至80℃3小时。将溶液冷却和倾入水 (20mL) 中, 然后混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物经MgSO₄干燥, 过滤和蒸发剩余液体。残余物质通过硅胶柱色谱分离, 用1:4乙酸乙酯:二氯甲烷洗脱, 得到3-(6-氯-2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (773.0mg, 20% 收率)。

[0579] 步骤4. 在0℃向3-(6-氯-2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (515.0mg, 1.67mmol) /DCM (5mL) 混悬液加入一份间-氯过氧苯甲酸 (1.24g, 7.19mmol)。将所得混合物在环境温度搅拌一小时, 然后在DCM和饱和NaHCO₃之间分配。有机相用盐水洗

涤,经MgSO₄干燥,然后过滤和蒸发剩余液体,得到3-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(567.0mg,71%收率)。

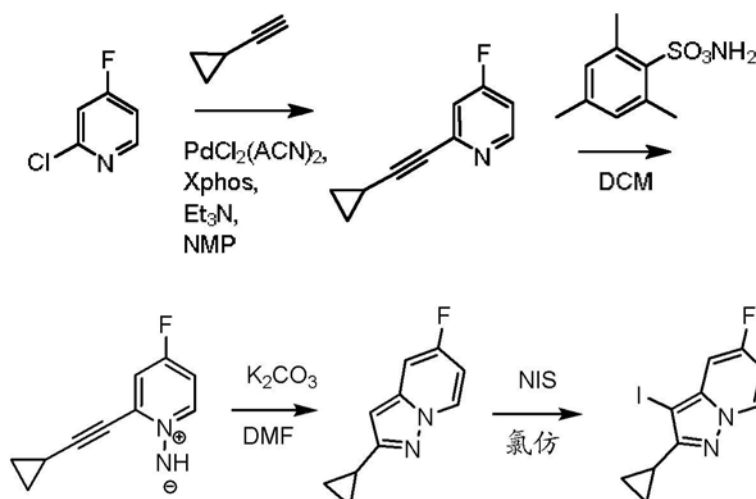
[0580] 步骤5.采用3-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶,采用实施例26,步骤1和2中描述的程序制备标题化合物;m.p.197-199℃.¹H NMR (500MHz,丙酮-d₆) δ9.74-9.82 (m,1H),8.20 (s,1H),7.65 (d,J=8.51Hz,2H),7.52 (dd,J=5.36,9.77Hz,1H),7.24-7.31 (m,1H),6.84-6.89 (d,J=8.51Hz,2H),6.34 (s,1H),6.13 (br.s,2H),3.77 (s,3H),2.59 (s,3H).MS (ES+) m/e365.2 (100)。

[0581] 可以根据实施例16的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

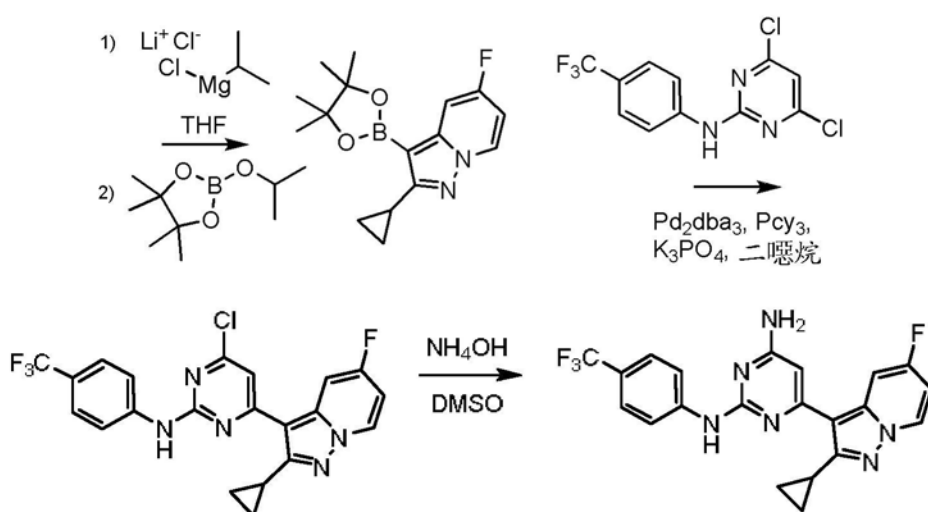
Cpd	名称和数据
[0582]	169 6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -(4-氟苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 9.79 (dd, J = 2.21, 5.67 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.76 - 7.91 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 5.36, 9.77 Hz, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 1H), 6.96 - 7.08 (m, 2H), 6.46 (br. s., 2H), 6.37 (s, 1H), 2.61 (s, 3H); m.p.: 250-253 °C; MS m/z 355.2 [M+H] ⁺
	171 6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 9.80 (d, J = 3.47 Hz, 1H), 8.21 - 8.46 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 1.00, 8.83 Hz, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.19 (br. s., 2H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); m.p.: 217-220 °C; MS m/z 350.2 [M+H] ⁺
Cpd	名称和数据
[0583]	172 N ² -(4-氯苯基)-6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 9.78 (dd, J = 2.21, 5.67 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 5.36, 9.77 Hz, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 2.62 (s, 3H); m.p.: 243-246 °C; MS m/z 371.1 [M+H] ⁺
	173 6-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N ² -(3-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 9.83 (dd, J = 2.36, 5.83 Hz, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 - 7.64 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.37 (br. s., 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); m.p.: 250-252 °C; MS m/z 350.2 [M+H] ⁺

[0584] 实施例17

[0585] 6-(2-环丙基-5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺(Cpd 107)



[0586]



[0587] 步骤1.通过3个真空泵送和N₂吹扫循环使2-氯-4-氟吡啶(7.13g,54.20mmol),乙炔基环丙烷(10.2g,81.31mmol),双(乙腈)二氯钯(II)(352.4mg,1.35mmol)和2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(649.0mg,1.36mmol)/NMP(40mL)混合物脱气,然后加入三乙胺(15.3mL,107.7mmol)。将混合物脱气和用N₂吹扫,然后加热至60℃过夜。将溶液冷却和倾入水中,混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取物经MgSO₄干燥,过滤和蒸发剩余液体。残余物质通过柱色谱分离,用0:10%二氯甲烷:己烷洗脱,得到2-(环丙基乙炔基)-4-氟吡啶油状物(6.0g,69%收率)。

[0588] 步骤2.在0℃向2-(环丙基乙炔基)-4-氟吡啶(291.0mg,1.81mmol)/二氯甲烷(3.0mL)溶液滴加2-[(氨基氧基)磺酰基]-1,3,5-三甲基苯(584.0mg,2.72mmol)。将所得混合物在环境温度搅拌2天。采用N₂流除去溶剂,得到粗混合物。

[0589] 步骤3.在0℃向粗混合物/DMF(3mL)加入K₂CO₃(500.1mg,3.62mmol)。将所得混合物在环境温度搅拌24小时,然后在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质通过柱色谱分离,用0:10%乙酸乙酯:二氯甲烷洗脱,得到2-环丙基-5-氟吡啶并[1,5-a]吡啶油状物(204.1mg,64%收率)。

[0590] 步骤4.将2-环丙基-5-氟吡啶并[1,5-a]吡啶(194.0mg,1.10mmol),N-碘琥珀酰亚胺(247.7mg,1.10mmol)/氯仿(2mL)混合物在环境温度搅拌1h。将混合物在乙酸乙酯和水之

间分配。有机相用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质通过硅胶柱色谱分离,用1:1二氯甲烷:己烷,然后1%甲醇/1:4乙酸乙酯:二氯甲烷洗脱,得到2-环丙基-5-氟-3-碘吡唑并[1,5-a]吡啶(329.0mg,98%收率)。

[0591] 步骤5.采用实施例10,步骤3中描述的程序,制备2-环丙基-5-氟-3-碘吡唑并[1,5-a]吡啶,2-环丙基-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(95.0mg,37%收率)。

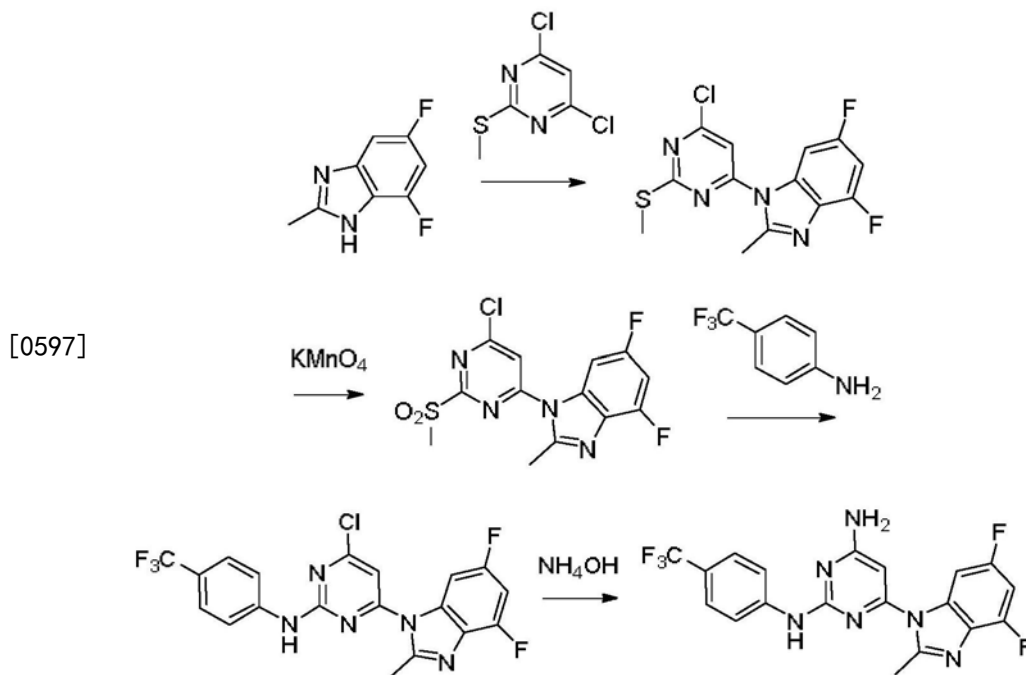
[0592] 步骤6.采用实施例10,步骤4中描述的程序,制备标题化合物;m.p.130-132°C.¹H NMR (500MHz,丙酮-d₆) δ8.75 (s,1H),8.45-8.58 (m,1H),8.04-8.20 (m,3H),7.57 (d,J=8.51Hz,2H),6.85 (dt,J=3.00,7.33Hz,1H),6.77 (s,1H),6.19 (br.s.,2H),2.38-2.46 (m,1H),1.04-1.11 (m,4H)。

[0593] 可以根据实施例17的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
106	6-(2-环丙基-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.74 (br. s, 1H), 8.31 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.47 - 7.73 (m, 3H), 6.47 - 6.77 (m, 2H), 6.18 (br. s., 2H), 3.79 (s, 3H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 0.96 - 1.18 (m, 4H); m.p.: 172-174 °C
111	6-(2-乙基-5-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 - 8.63 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 2.68, 10.25 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.86 (dt, J = 2.84, 7.41 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.18 (br. s., 2H), 3.08 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p.: 153-157 °C
117	3-(6-氨基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基)-2,5,6-三甲基吡唑并[1,5-c]嘧啶-7(6H)-酮 m.p.: 270-273 °C; MS m/z 430.3 [M+H] ⁺
126	6-(2-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N ² -[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 0.95, 6.94 Hz, 1H), 8.28 - 8.41 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.29 (ddd, J = 1.26, 6.78, 8.99 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 1.26, 6.78 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.15 (br. s., 2H), 2.37 - 2.58 (m, 1H), 1.00 - 1.19 (m, 4H); m.p.: 181-183 °C

[0595] 实施例18

[0596] 6-(4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 34)



[0598] 步骤1. 向5,7-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (600mg, 3.57mmol) 加入4,6-二氯-2-(甲基硫代)嘧啶 (1.4g, 7mmol), Cs_2CO_3 (1.3g, 4mmol) 和乙腈 (20mL)。将混合物在80℃搅拌25分钟, 冷却和用二氯甲烷稀释, 然后过滤, 浓缩和通过硅胶色谱纯化 (采用乙酸乙酯: 己烷从1:10至1:2梯度), 得到1-(6-氯-2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (0.70g, 60%), 为灰白色固体。

[0599] 步骤2. 向1-(6-氯-2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑加入二氯甲烷 (10mL), 乙腈 (10mL), 水 (10mL) 和 KMnO_4 (0.47g, 3mmol), 接着加入硫酸水溶液 (1mL, 4N)。将反应混合物在室温搅拌10分钟, 用 NaHSO_3 脱色, 然后用过量 KOAc 中和, 和用二氯甲烷萃取。将产物浓缩真空, 得到1-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑, 为灰白色固体 (818mg, 107%)。

[0600] 步骤3. 向1-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑加入4-(三氟甲基)苯胺 (640mg, 4mmol), DMF (2mL) 和 THF (6mL)。将反应混合物冷却至-60℃, 然后加入 $\text{KO}^t\text{-Bu}$ (1M) 的 THF (5mL, 5mmol) 溶液。在-60℃1小时后, 将反应用 AcOH 淬灭, 然后溶液用水稀释和过滤, 得到粗4-氯-6-(4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺。

[0601] 步骤4. 将粗物质在装有 DMSO (2mL), 乙腈 (10mL), 和 NH_4OH (3mL) 的密封管中在110℃ (加热块温度) 加热17小时。将反应混合物用水稀释, 然后过滤和通过硅胶色谱纯化 (采用乙酸乙酯: 己烷从1:2至乙酸乙酯: 甲醇10:1梯度), 经4步得到标题化合物, 为白色固体 (0.59g, 39%)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 8.00 (d (AB), $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d (AB), $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.35 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 7.17 (td, $J=10.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.67 (s, 3H); MS (ESI) $M+1=421$ 。

[0602] 可以根据实施例18的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

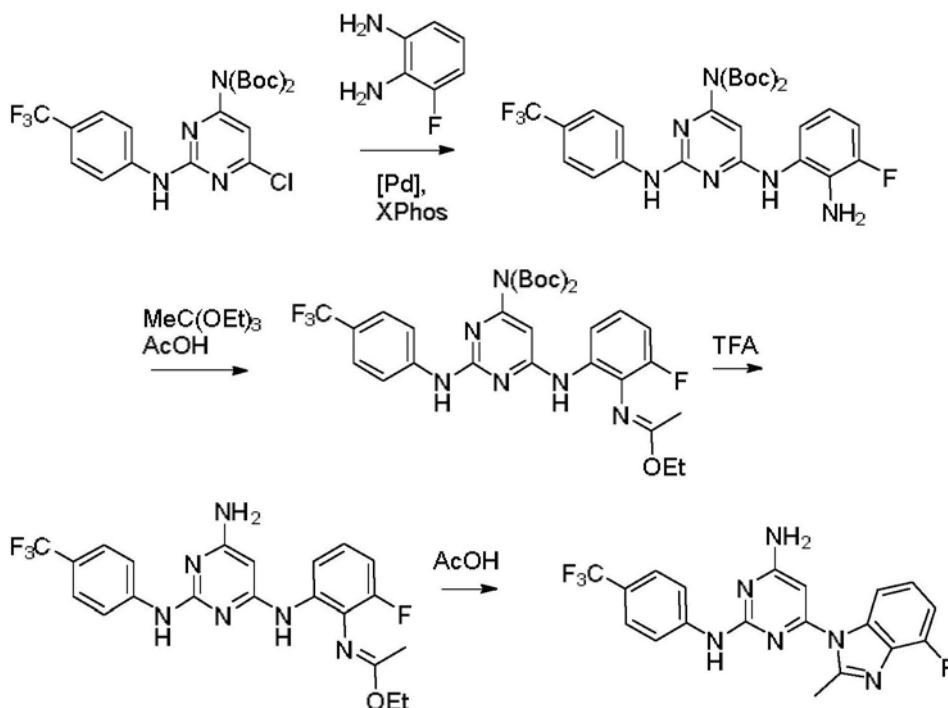
[0603]

Cpd	名称和数据
49	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(5,7-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.91 - 7.24 (m, 6H), 6.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 419 [M+H] ⁺
51	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (d(AB), J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 5H), 7.11 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.67 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 401 [M+H] ⁺
52	6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 2H), 7.08 (dd, J = 10.7, 8.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 417 [M+H] ⁺
53	6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N ² -[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 7.08 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 412 [M+H] ⁺
54	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.99 - 7.09 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 397 [M+H] ⁺
60	N ² -[4-(二氟甲氧基)苯基]-6-(4,6-二氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.14 (td, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.65 (s, 3H); MS <i>m/z</i> 419 [M+H] ⁺

[0604] 实施例19

[0605] 6-(4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 35)

[0606]



[0607]

[0608] 步骤1. 向(6-氯-2-[[4-(三氟甲基)苯基]氨基]嘧啶-4-基)亚氨基二碳酸二叔丁

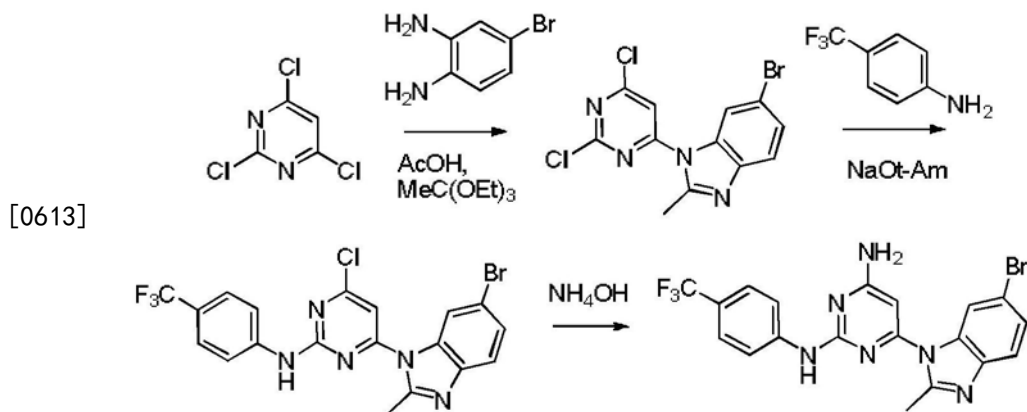
酯(104mg, 0.21mmol)加入3-氟苯-1,2-二胺(50mg, 0.4mmol), XPhos (6mg, 6%), Pd₂dba₃ (6mg, 3%), K₃PO₄ (90mg, 2equiv) 和DME (1mL)。将混合物在100℃加热1小时和冷却, 然后加入AcOH (1mL) 和原乙酸三乙酯(1mL)。将反应混合物保持在室温14小时, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。有机层经干燥和采用硅胶色谱纯化(采用乙酸乙酯: 己烷从1:10至1:4的梯度), 得到(6-[(2-氨基-3-氟苯基) 氨基]-2-[[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基] 嘧啶-4-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯, 为黄色油状物(96mg)。

[0609] 步骤2. 将(6-[(2-氨基-3-氟苯基) 氨基]-2-[[4-(三氟甲基) 苯基] 氨基] 嘧啶-4-基) 亚氨基二碳酸二叔丁酯溶于TFA (1mL) 和保持在室温1小时。将反应混合物溶于乙醚和用己烷沉淀, 然后用乙醚洗涤, 得到(E)-N-2-(6-(双(叔丁氧基羰基) 氨基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基氨基)-6-氟苯基乙酰亚胺酸乙酯(单-TFA盐), 为白色固体(46mg, 39%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.01 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 7.82 (d (AB), J=7.9Hz, 2H), 7.57 (d (AB), J=8.5Hz, 2H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 5.42 (br. s., 1H), 4.20 (q, J=6.9Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI) M+1=449。

[0610] 步骤3. 向(E)-N-2-(6-(双(叔丁氧基羰基) 氨基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基氨基)-6-氟苯基乙酰亚胺酸乙酯(单-TFA盐) (31mg, 0.055mmol) 加入AcOH (1mL)。将溶液加热至120℃(加热块温度) 5分钟, 用水性NH₄OH稀释, 然后过滤和用水洗涤, 得到标题化合物, 为灰白色固体(21mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.77 (s, 1H), 7.93-8.04 (d (AB), J=8.5Hz, 2H), 7.55-7.61 (d (AB), J=8.5Hz, 2H), 7.43 (dd, J=8.2, 0.6Hz, 1H), 7.25 (td, J=8.1, 4.9Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 7.09 (dd, J=10.6, 7.7Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI) M+1=403。

[0611] 实施例20

[0612] 6-(6-溴-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基) 苯基] 嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 41)



[0614] 步骤1. 向4-溴苯-1,2-二胺(1.46g, 7.8mmol)加入DMF (12mL)。将溶液冷却至-60℃, 然后加入2,4,6-三氯嘧啶(1.03mL, 9mmol), 接着加入NaOt-Am (2.5M溶液/THF, 6.9mL, 2.2当量)。在-60℃1小时后, 加入AcOH (5mL), 然后加入原乙酸三甲酯(5mL) 并将反应混合物加热至60℃持续1小时。然后将混合物在水和二氯甲烷之间分配, 有机层通过硅胶色谱纯化(采用乙酸乙酯: 己烷: 二氯甲烷从1:20:1至1:4:1梯度), 然后用乙醚洗涤, 得到6-溴-1-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(通过TLC和RP-UPLC两者得到更极性异构体), 为褐色固体(770mg, 28%)。该结构通过NOESY NMR分析证实。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.21

(s, 1H), 7.99 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。

[0615] 步骤2. 向6-溴-1-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (235mg, 0.65mmol) 加入4-(三氟甲基)苯胺 (161mg, 1mmol) 和DMF (1mL)。将反应混合物冷却至-60℃和加入NaOt-Am (2.5M溶液/THF, 6mL, 2.2当量)。20min后, 将反应混合物用AcOH淬灭, 用水稀释, 然后过滤固体沉淀和通过硅胶色谱纯化 (采用乙酸乙酯:己烷从1:4至1:0梯度)。

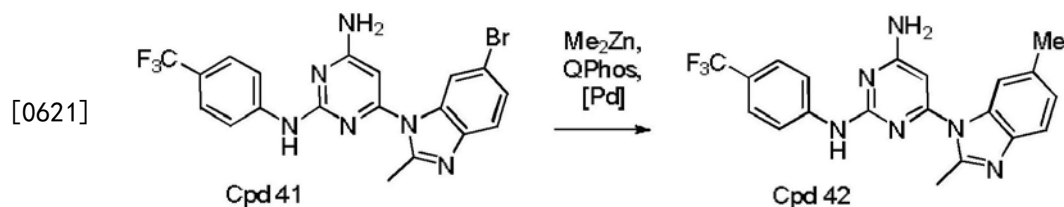
[0616] 较少极性的异构体用乙醚洗涤, 得到4-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺 (52mg), 为灰白色固体物质。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.77 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。

[0617] 更极性异构体的结构通过NOESY NMR分析确立, 为6-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺 (160mg 浅黄色固体物质)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.72 (s, 1H), 7.94 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。

[0618] 步骤3. 向4-(6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺 (50mg, 0.1mmol) 加入DMSO (0.5mL) 和NH₄OH (0.5mL)。将反应混合物在密封管中在110℃ (加热块温度) 加热21小时, 用水稀释, 然后过滤和用水接着用己烷洗涤, 得到标题化合物 (44mg, 95%), 为灰白色固体。MS (ESI) M+1=463。

[0619] 实施例21

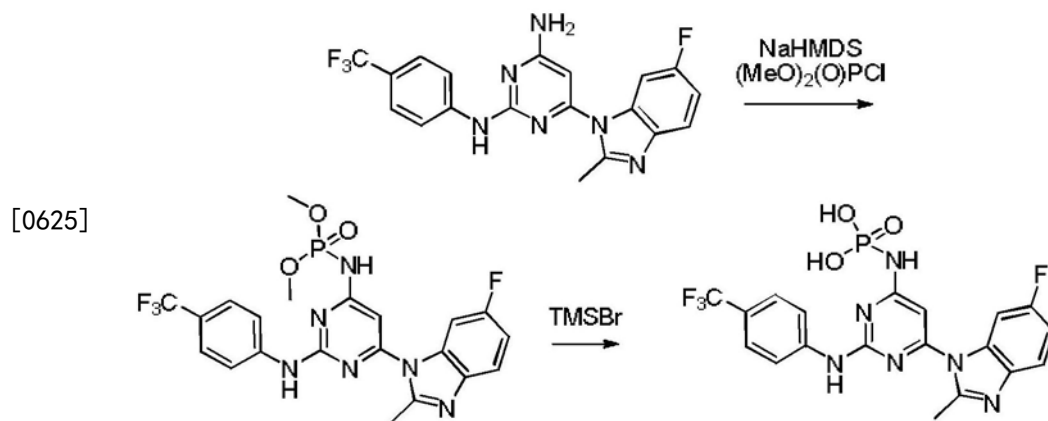
[0620] 6-(2,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-[4-(三氟甲基)苯基]嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 42)



[0622] 将化合物41 (40mg, 0.09mmol), QPhos (6mg, 0.1当量), Pd₂dba₃ (4mg, 0.05当量), THF (3mL) 和Me₂Zn (1M溶液/庚烷, 0.5mL, 0.5mmol) (伴随气体逸出) 的混合物在室温搅拌1小时, 然后在50℃搅拌1小时。混合物用EtOAc然后用水 (100滴) 稀释, 和加入MeOH。将混合物过滤通过硅胶短塞, 然后浓缩和通过硅胶色谱纯化 (采用乙酸乙酯:己烷从1:2至EtOAc:MeOH 10:1梯度) 和用乙醚洗涤, 得到标题化合物, 为灰色固体 (18mg, 50%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.48 (br. s, 1H), 7.78 (d (AB), J=8.8Hz, 2H), 7.35 (d (AB), J=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (br. s, 1H), 6.84 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI) M+1=399。

[0623] 实施例22

[0624] [6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}嘧啶-4-基]氨基磷酸 (Cpd 99)

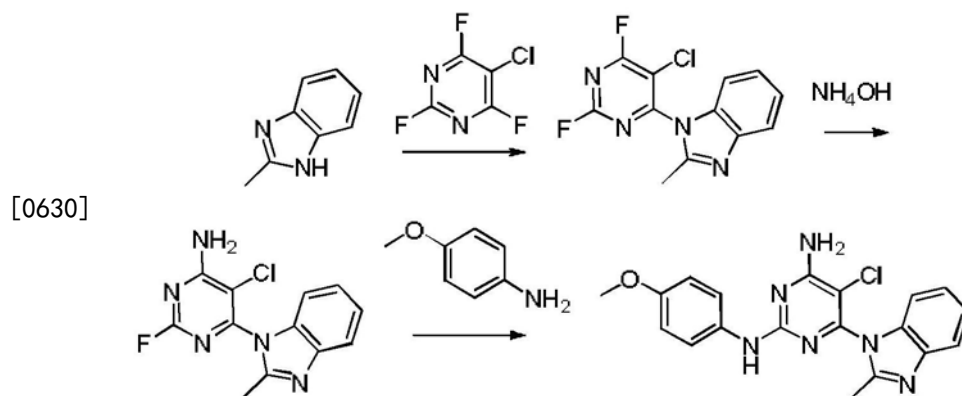


[0626] 步骤1. 向6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N²-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(164mg, 0.41mmol)加入THF(2mL, 冷却至-60℃), NaHMDS(1M溶液/THF, 0.9mL, 0.9mmol)和氯代亚磷酸二甲酯(0.065mL, 0.6mmol)。将反应混合物经30分钟温热至-10℃, 然后用乙酸淬灭和在水和EtOAc之间分配。有机层通过硅胶色谱纯化(采用乙酸乙酯:己烷从1:1至EtOAc:MeOH 10:1的梯度)和用乙醚洗涤, 得到6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基磷酸二甲酯, 为白色固体(138mg, 66%)。¹H NMR(500MHz, 丙酮-d₆) δ9.32(br.s, 1H), 8.44(br.d, J=9.8Hz, 1H), 8.18(d, J=8.5Hz, 2H), 7.63(d, J=8.8Hz, 2H), 7.61(dd, J=8.5, 4.7Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.5, 2.5Hz, 1H), 7.08(ddd, J=8.8, 8.8, 2.5Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.84(s, 3H), 2.74(s, 3H)。

[0627] 步骤2. 在室温将6-(6-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基磷酸二甲酯悬浮于乙腈(3mL)和加入TMSBr(0.36mL, 2.7mmol)。在室温1小时后, 将反应混合物在4℃放置15小时。将反应混合物浓缩, 然后用水:己烷混合物超声处理和过滤, 得到标题化合物(110mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.95(s, 1H), 9.03(d, J=9.1Hz, 1H), 8.16(d, J=8.2Hz, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 4.7Hz, 1H), 7.57(d, J=8.5Hz, 2H), 7.50(dd, J=9.5, 2.5Hz, 1H), 7.14(td, J=9.5, 1.9Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 2.70(s, 3H); MS(ESI) M+1=483。

[0628] 实施例23

[0629] 5-氯-N²-(4-甲氧基苯基)-6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)嘧啶-2,4-二胺(Cpd 197)



[0631] 步骤1. 向2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(493mg, 3.7mmol)加入K₂CO₃(515mg, 3.7mmol)和ACN(5mL)。将混合物冷却至-60℃, 然后加入5-氯-2,4,6-三氟嘧啶(1.2mL, 3Eq.)和将反应

混合物温热至10℃,伴随搅拌3小时。

[0632] 硅胶色谱纯化,得到主要的,有点不稳定的,更具极性的异构体1-(5-氯-2,6-二氟嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑,为粗油状物质(450mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.65-7.72 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。

[0633] 较少极性的流分得到异构的1-(5-氯-4,6-二氟嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑,为白色固体(23mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.14-8.19 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.36 (app. quind, J=7.6, 1.4Hz, 2H), 2.84 (s, 3H); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 166.3 (dd, J=251.6, 12.7Hz), 152.2, 151.4 (t, J=21.8, Hz), 142.2, 132.7, 124.2, 124.0, 119.0, 114.6, 96.8 (t, J=32.7, Hz), 18.3。

[0634] 步骤2. 向粗1-(5-氯-2,6-二氟嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(450mg)加入ACN(5mL),接着加入NH₄OH(1mL)。在室温5分钟后,将反应混合物浓缩和通过硅胶色谱纯化,溶于乙醚和用己烷沉淀,得到5-氯-2-氟-6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-4-胺,为白色固体(257mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 2.49 (s, 3H); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 164.4 (d, J=19.1Hz), 159.7 (d, J=210.7Hz), 152.5 (d, J=19.1Hz), 150.5, 142.2, 134.0, 122.8, 122.6, 118.7, 111.0, 106.2 (d, J=8.2Hz), 14.0。

[0635] 步骤3. 向5-氯-2-氟-6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-4-胺(241mg, 0.87mmol)加入4-甲氧基苯胺(369mg, 3mmol)和NMP(2mL)。将反应混合物在微波炉中在160℃加热30分钟,用水稀释,然后所得沉淀通过硅胶色谱纯化和用乙醚/EtOAc混合物洗涤,得到标题化合物,为灰色固体(230mg, 70%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.4 (br. s., 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.82 (app. d, J=9.1Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (br. s., 3H)。

[0636] 实施例24

[0637] N²-(4-氯苯基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺(Cpd 198)

[0638] 步骤1. 4-氨基-6-氯-2-甲基硫代嘧啶(8.64g, 49.2mmol)和4-二甲基氨基吡啶(636mg, 5.21mmol)/二氯甲烷(60mL)溶液用小份二碳酸二叔丁酯(23.6g, 108mmol)经30分钟处理。让溶液在环境温度搅拌12小时,用二氯甲烷(150mL)稀释,用水(200mL)洗涤两次,接着用饱和盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后过滤和蒸发剩余液体。将所得固体用1:1戊烷:乙醚研磨,通过过滤收集和真空干燥,得到4-双(叔丁氧羰基)氨基-6-氯-2-甲基硫代嘧啶,为蜡状灰白色固体(12.19g, 32.4mmol, 66%); m.p. 90-91℃; TLC R_F 0.30 (10:90乙酸乙酯:己烷)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.48 (1H, s), 2.49 (3H, s), 1.55 (18H, s)。

[0639] 步骤2. 通过3个真空泵送和N₂吹扫循环使4-双(叔丁氧羰基)氨基-6-氯-2-甲基硫代嘧啶(1.581g, 4.21mmol), 3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯(939mg, 4.21mmol), [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)-二氯甲烷复合物(217mg, 0.266mmol)和碳酸钠水溶液(4.2mL, 2.0N, 8.4mmol)/二噁烷(20mL)混合物脱气。将混合物加热至回流12小时,然后冷却和在水和二氯甲烷(各100mL)之间分配。分离有机层,经MgSO₄干燥,然后过滤和蒸发剩余液体。残余物质通过硅胶柱色谱(10:90乙酸乙酯:己烷)分离,得到4-双(叔丁氧羰基)氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(甲基硫代)嘧啶,为灰白色固体(920mg, 2.11mmol, 50%); m.p. 88-89℃; TLC R_F 0.12 (10:90乙酸乙酯:己烷)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.50

(1H, s), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.56 (18H, s)。

[0640] 步骤3.4-双(叔丁氧羰基)氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(甲基硫代)嘧啶(920mg, 2.11mmol)/二氯甲烷(50mL)溶液用小份间-氯过苯甲酸(1.86g, 约70%w/w, 7.54mmol)经20分钟处理。让混合物在环境温度搅拌12小时, 用二氯甲烷(150mL)稀释, 然后用Na₂CO₃水溶液(150mL, 2N), 水(150mL)和饱和盐水(100mL)洗涤两次, 经Na₂SO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。将粗4-双(叔丁氧羰基)氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶用于下一步骤, 无需进一步纯化:m.p.111-113°C.¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.13 (1H, s), 3.28 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.55 (3H, s), 1.59 (18H, s)。

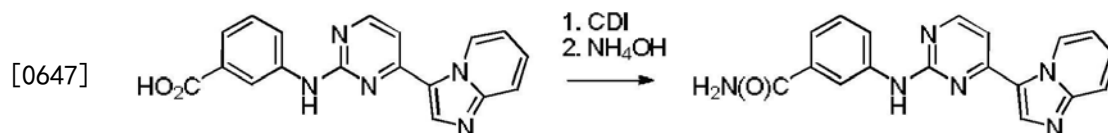
[0641] 步骤4.4-双(叔丁氧羰基)氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶(235mg, 0.502mmol)和N-(4-氯苯基)甲酰胺(158mg, 1.02mmol)/二噁烷(5mL)混合物用氢氧化钠(80mg, 3.33mmol, 预先洗涤, 不含矿物油)处理。将混合物在环境温度搅拌12小时, 用甲醇(1mL)处理然后搅拌另外1小时。将混合物倾入水(30mL)和用乙酸乙酯(30mL)萃取两次。萃取物用水和盐水(各30mL)洗涤和合并, 然后经Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发液体。向粗物质加入二氯甲烷(10mL)和混合物用三氟乙酸(2mL)处理。将混合物搅拌4小时, 蒸发液体和加入饱和NaHCO₃水溶液(20mL)。混合物用二氯甲烷(30mL)萃取。萃取物经Na₂SO₄干燥, 然后过滤和蒸发剩余液体。粗产物通过在乙醚中研磨而纯化, 通过过滤收集和真空干燥, 得到标题化合物, 为粉末(42mg, 0.133mmol, 26%); m.p.120-122°C; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.42 (1H, br s), 7.82 (2H, d, J=8.9Hz), 7.31 (2H, d, J=8.9Hz), 7.02 (2H, br s), 6.15 (1H, s), 2.40 (3H, s), 2.32 (3H, s)。MS (ES+) m/e318.2 (35), 316.2 (100)。

[0642] 可以根据实施例24的程序通过代替合适的原料、试剂和反应条件制备本文中所述的另外的式(I)化合物或其形式。

Cpd	名称和数据
3	N ² -[4-(三氟甲基)苯基]-6-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4-二胺 MS m/z 363 [M+H] ⁺
[0643] 189	6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N ² -(4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (1H, v br s), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (2H, br s), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.09 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.39 (3H, s); m.p.: 89-91 °C; MS m/z 312.2 [M+H] ⁺
[0644] 190	6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-N ² -(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (1H, br s), 7.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.71 (2H, br s), 6.09 (1H, s), 2.61 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.27 (3H, s); MS m/z 297.3 [M+H] ⁺

[0645] 实施例25

[0646] 3-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯甲酰胺 (Cpd 75)

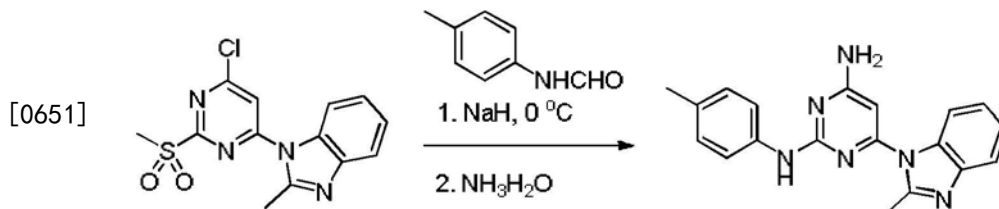


[0648] 在室温向3-((4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸(40mg, 0.12mmol)加入ACN(1mL)、CDI(过量)和DMF(1mL)。将混合物在室温搅拌20分钟, 加热至60°C持续1小时20分钟, 然后冷却至室温。加入氢氧化铵(浓水溶液, 1mL)。让反应混合物在室温静置15分钟, 然后通过过滤收集固体物质, 用水洗涤和干燥, 得到标题化合物, 为白色固体

(28mg, 70%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ10.10 (br.s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 7.94 (br.s, 1H), 7.90 (br.d, J=8.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.41 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.36 (br.s, 1H), 7.10 (t, J=6.6Hz, 1H)。

[0649] 实施例26

[0650] 6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N²-(4-甲基苯基)嘧啶-2,4-二胺 (Cpd 128)



[0652] 步骤1. 将1-(6-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (317mg, 0.982mmol) 和N-对甲苯基甲酰胺 (146mg, 1.08mmol) / 5mL二噁烷混合物冷却至0℃和用氢化钠 (预先洗涤, 不含矿物油, 26mg, 1.08mmol) 处理。让混合物温热至环境温度, 搅拌过夜, 然后倾入4倍体积的水中。混合物用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取, 和萃取物用饱和盐水洗涤然后合并和经Na₂SO₄干燥。产物经过滤和蒸发, 得到N-(4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)-N-对甲苯基甲酰胺, 其用于下一步骤, 无需进一步纯化。MS (ES⁺): m/e 380 (35), 378 (100)。

[0653] 步骤2. 将N-(4-氯-6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)-N-对甲苯基甲酰胺溶于DMSO (5mL) 和递送到厚壁管中, 向其中加入氢氧化铵 (浓) (1mL)。将管密封和加热至90℃48小时, 然后冷却和将内容物倾入4倍体积的水中。所得沉淀通过过滤收集, 真空干燥和用少量二氯甲烷研磨。纯化产物通过过滤收集和在真空干燥, 得到标题化合物 (236mg, 0.714mmol, 73% 对于2步): m.p. 174-175℃。 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ9.18 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz), 7.67-7.61 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (2H, d, J=8.4Hz), 7.01 (2H, br), 6.13 (1H, s), 2.70 (3H, s), 2.27 (3H, s)。MS (ES⁺): m/e 332.2 (20), 331.2 (100)。MS (ES⁻): m/e 330.1 (20), 329.1 (100)。

[0654] 生物实施例

[0655] 以下生物实施例示范了本文中所述的式 (I) 化合物或其形式抑制Bmi-1功能和降低Bmi-1水平的有用性。

[0656] 实施例1

[0657] 夹心ELISA分析

[0658] 细胞接种和化合物处理 (第1天):

[0659] 将HT-1080细胞以8000个细胞/孔 (50μL) 接种在96-孔组织培养板中。在细胞变粘着之后 (3-4小时), 添加在50μL含有1% DMSO的DMEM中的测试化合物的2x稀释的储液 (最终DMSO浓度为0.5%) 并在37℃下在5% CO₂下孵育该板40-48小时。

[0660] ELISA板第一抗体制备 (第2天):

[0661] 将在PBS中稀释成2μg/mL的第一抗体 (Millipore Mouse, 对小鼠Bmi-1单克隆, clone F6, catalog#05-637) 添加 (100μL) 至Nunc MaxiSorp 96-孔ELISA板的每孔中。用板密封物覆盖该板并使其静置过夜。

[0662] 细胞裂解物制备(第3天):

[0663] 在分析当天如下制备新鲜Lysis缓冲剂(1x):1mM EDTA,150mM NaCl,0.5% Triton-X 100,10mM NaF,20mM B-甘油磷酸酯,1mM DTT(在PBS中,pH7.2-7.4)和HALT蛋白酶抑制剂混合物(1x)(Pierce#78410)。

[0664] 将Lysis缓冲剂(1x,40 μ L)添加至每孔,并在定轨振荡器上振荡该板5-10分钟以获得细胞裂解物,然后将稀释物(1%BSA在PBS中在0.5%NP40中)(100 μ L)添加至每孔。

[0665] 以下述Bmi-1浓度制备标准曲线:8000,4000,2000,1000,500,250,125和0pg/mL。将用于制备标准曲线的Bmi-1重组蛋白标准(Novus Biologicals PCGF4重组蛋白(P01), catalog#H00000648-P01)储存在-80℃下。在第一次解冻时,将重组蛋白标准在Blocking Buffer(1%BSA在PBS中;BSA:Fisher Scientific Catalog#1600-100)中稀释成10 μ g/ μ L。分成小份并在-80℃下再次冻结。可以将所述小份保持在4℃下并在第一次解冻之后重新使用,但仅在1-2周之内。所述重组蛋白标准含有在Western Blot上在约70Kda出现的GST-融合标签。

[0666] ELISA分析(第3天):

[0667] 用Wash Buffer(0.05%Tween-20在PBS中)洗涤制备的ELISA板3x。从该板去除最终洗液并将该板剥离干。将Blocking Buffer(300 μ L)(1%BSA在PBS中)添加至各孔。用板密封物覆盖该板并在室温下孵育1小时。用Wash Buffer洗涤封阻的板3x,然后去除最终洗液并将该板剥离干。添加之前制备的样品和标准(100 μ L/孔)并用板密封物覆盖该板并在4℃下孵育过夜。

[0668] ELISA分析(第4天):

[0669] 从孵育中移出制备的ELISA板,让其在室温下静置30分钟,然后洗涤和剥离干。将在Blocking Buffer中稀释成1:600的第二抗体(细胞信号传导兔抗-Bmi-1,Cat#2830)添加(100 μ L)至各孔,除了对于背景对照孔按需要进行。用板密封物覆盖该板并在室温下孵育1.5h。

[0670] 如上所述洗涤和剥离干所述ELISA板。将在Blocking Buffer中稀释成1:300的第三抗体(细胞信号传导HRP缀合的抗-兔IgG(CellSignaling,Cat#:7074)添加(100 μ L)至各孔,除了对于背景对照孔按需要进行。在室温下孵育该板1小时。

[0671] 如上所述洗涤并剥离干该板,然后在每个孔中添加先前制备的TMB底物(TMB底物试剂盒,Pierce catalog#34021)(通过混合试剂盒试剂1:1制备)(100 μ L)。在室温下在黑暗下孵育该板20-30分钟,然后在每个孔中添加Stop Solution(2M硫酸,在水中)(50 μ L)。在OD450(实验)和OD570(参考)下读板。

[0672] 如表1中所示,通过本文中所述的式(I)或其形式的测试化合物提供的Bmi-1蛋白的ELISA EC₅₀值>0.1 μ M且 $\leq$ 3 μ M表示为一颗星(*),EC₅₀值为>0.01 μ M至 $\leq$ 0.1 μ M表示为两颗星(**),和EC₅₀值为>0.001 μ M至 $\leq$ 0.01 μ M表示为三颗星(***)和EC₅₀值为 $\leq$ 0.001 μ M表示为四颗星(****)。

[0673] 表1

[0674]

Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀	Cpd	EC ₅₀
1	***	68	*	134	***
2	***	69	**	135	**
3	***	70	**	136	***
4	**	71	**	137	*
5	**	72	**	138	*
6	*	73	*	139	*
7	**	74	*	140	*
8	*	75	*	141	*
9	***	76	**	142	***
10	**	77	**	143	*
11	**	78	**	144	***
12	**	79	**	145	*
13	*	80	**	146	*
14	**	81	*	147	*
15	*	82	**	148	***
16	*	83	**	149	***
17	*	84	**	150	***
18	*	85	**	151	***
19	*	86	*	152	*
20	**	87	**	153	***
21	*	88	***	154	**
22	**	89	**	155	***
23	**	90	**	156	**
24	*	91	**	157	**
25	*	92	**	158	***
26	**	93	**	159	*
27	**	94	**	160	***
28	***	95	**	161	***
29	**	96	*	162	**
30	*	97	**	163	*
31	***	98	**	164	*
32	**	99	**	165	*
33	**	100	***	166	*
34	**	101	***	167	*
35	**	102	**	168	***

	Cpd	EC₅₀		Cpd	EC₅₀		Cpd	EC₅₀
	36	*		103	**		169	*
	37	**		104	**		170	***
	38	*		105	**		171	***
	39	**		106	*		172	***
	40	**		107	*		173	*
	41	**		108	*		174	**
	42	**		109	**		175	**
	43	**		110	*		176	**
	44	**		111	**		177	**
	45	**		112	*		178	***
	46	*		113	**		179	**
	47	*		114	**		180	***
	48	**		115	*		181	***
	49	*		116	*		182	**
	50	**		117	*		183	**
[0675]	51	**		118	*		184	*
	52	*		119	*		185	**
	53	**		120	**		186	**
	54	***		121	**		187	**
	55	**		122	**		188	**
	56	*		123	**		189	*
	57	**		124	**		190	*
	58	*		125	**		191	*
	59	*		126	*		192	*
	60	**		127	*		193	*
	61	**		128	***		194	*
	62	*		129	****		195	*
	63	*		130	***		196	*
	64	**		131	**		197	*
	65	**		132	*		198	*
	66	***		133	***		199	*
	67	*						

[0676] 出于任何和全部目的,以下出版物通过引用结合到本申请中,至如同各单独出版物在本文中充分阐明的相同程度:

[0677] 1.M.J.Alkema,J.Wiegant,A.K.Raap,A.Berns,L.M.van,Hum.Mol.Genet.2,1597 (1993) .

[0678] 2.Y.Haupt,M.L.Bath,A.W.Harris,J.M.Adams,Oncogene8,3161-3164 (1993) .

[0679] 3.J.M.Adams,S.Cory,Cancer Surv.15,119 (1992) .

[0680] 4.Y.Haupt,G.Barri,J.M.Adams,Mol.Biol.Rep.17,17 (1992) .

[0681] 5.L.M.van,M.Frasch,E.Wientjens,A.Berns,Nature 353,353 (1991) .

[0682] 6.L.M.van等,Cell 65,737 (1991) .

[0683] 7.J.J.Jacobs等,Genes Dev.13,2678 (1999) .

[0684] 8.B.Scheijen,J.Jonkers,D.Acton,A.Berns,J.Virol.71,9 (1997) .

[0685] 9.J.J.Jacobs,K.Kieboom,S.Marino,R.A.DePinho,L.M.van,Nature 397,164 (1999) .

- [0686] 10.P.R.Solomon等,Indian J.Med.Res.127,52 (2008) .
- [0687] 11.B.Quesnel,C.Preudhomme,P.Fenaux,Leuk.Lymphoma 22,11 (1996) .
- [0688] 12.S.Faderl等,Cytokines Cell Mol.Ther.5,159 (1999) .
- [0689] 13.S.Faderl等,Clin.Cancer Res.5,1855 (1999) .
- [0690] 14.S.W.Bruggeman等,Cancer Cell 12,328 (2007) .
- [0691] 15.S.J.Kuerbitz,J.Malandro,N.Compitello,S.B.Baylin,J.R.Graff,Cell Growth Differ.10,27 (1999) .
- [0692] 16.S.Liu等,CancerRes.66,6063 (2006) .
- [0693] 17.J.Wei,L.Zhai,J.Xu,H.Wang,J.Biol.Chem.281,22537 (2006) .
- [0694] 18.M.Courel,L.Friesenhahn,J.A.Lees,Dev.Dyn.237,1232 (2008) .
- [0695] 21.D.F.Dukers等,Am.J.Pathol.164,873 (2004) .
- [0696] 22.F.M.Raaphorst等,Am.J.Pathol.157,709 (2000) .
- [0697] 23.M.Sanchez-Beato等,J.Pathol.204,528 (2004) .
- [0698] 24.S.Bea等,Blood93,4365 (1999) .
- [0699] 25.M.S.Lindstrom,U.Klangby,K.G.Wiman,Oncogene20,2171 (2001) .
- [0700] 26.F.J.van Kemenade等,Blood 97,3896 (2001) .
- [0701] 27.F.M.Raaphorst,C.J.Meijer,A.P.Otte,CancerRes.62,618 (2002) .
- [0702] 28.F.M.Raaphorst等,Am.J.Pathol.164,533 (2004) .
- [0703] 29.V.Fernandez,E.Hartmann,G.Ott,E.Campo,A.Rosenwald,J.Clin.Oncol.23, 6364 (2005) .
- [0704] 30.B.T.Spike,K.F.Macleod,Cell Cycle 4,42 (2005) .
- [0705] 31.A.Dutton等,Blood 109,2597 (2007) .
- [0706] 32.M.Chowdhury等,Leukemia 21,1116 (2007) .
- [0707] 33.W.A.Dik等,Leukemia 19,1948 (2005) .
- [0708] 34.M.Sawa等,Int.J.Hematol.82,42-47 (2005) .
- [0709] 35.J.Yang等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 104,10494 (2007) .
- [0710] 36.G.D.van等,Exp.Hematol.35,1538 (2007) .
- [0711] 37.J.C.van Galen等,J.Clin.Pathol.60,167 (2007) .
- [0712] 38.R.Kuppers,U.Klein,M.L.Hansmann,K.Rajewsky,N.Engl.J.Med.341,1520 (1999) .
- [0713] 39.A.A.Alizadeh等,Nature 403,503 (2000) .
- [0714] 40.C.P.Hans等,Blood 103,275 (2004) .
- [0715] 41.W.P.de Boer,J.J.Oudejans,C.J.Meijer,J.Lankelma,Bioinformatics.19, 2000 (2003) .
- [0716] 42.S.Bea等,Cancer Res.61,2409 (2001) .
- [0717] 43.G.V.Glinsky,O.Berezovska,A.B.Glinskii,J.Clin.Invest 115,1503-1521 (2005) .
- [0718] 44.K.Mihara等,Rinsho Ketsueki 48,659 (2007) .
- [0719] 45.J.B.Arnes,K.Collett,L.A.Akslen,Histopathology 52,370 (2008) .

- [0720] 46.I.B.Engelsen等,Br.J.Cancer 98,1662 (2008) .
- [0721] 47.V.Hayry等,Acta Neuropathol. (2008) .
- [0722] 48.V.Hayry等,Neuropathol.Appl.Neurobiol. (2008) .
- [0723] 49.K.H.Huang,J.H.Liu,X.X.Li,L.B.Song,M.S.Zeng,Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao.27,973 (2007) .
- [0724] 50.E.M.Hurt,B.T.Kawasaki,G.J.Klarmann,S.B.Thomas,W.L.Farrar, Br.J.Cancer 98,756 (2008) .
- [0725] 51.J.H.Liu等,J.Surg.Oncol.97,267 (2008) .
- [0726] 52.K.Mihara等,Blood 107,305 (2006) .
- [0727] 53.L.B.Song等,Cancer Res.66,6225 (2006) .
- [0728] 54.H.Vekony等,J.Clin.Pathol.61,744 (2008) .
- [0729] 55.H.Wang等,J.CancerRes.Clin.Oncol.134,535 (2008) .
- [0730] 56.R.H.Breuer等,Neoplasia.6,736 (2004) .
- [0731] 57.S.Vonlanthen等,Br.J.Cancer 84,1372 (2001) .
- [0732] 58.S.K.Li等,J.Biol.Chem. (2008) .
- [0733] 59.W.J.Guo,S.Datta,V.Band,G.P.Dimri,Mol.Biol.Cell 18,536 (2007) .
- [0734] 60.K.Nowak等,Nucleic Acids Res.34,1745 (2006) .
- [0735] 61.H.Cui等,Am.J.Pathol.170,1370-1378 (2007) .
- [0736] 62.G.P.Dimri等,Cancer Res.62,4736 (2002) .
- [0737] 63.M.K.Kang等,Br.J.Cancer 96,126 (2007) .
- [0738] 64.J.H.Kim等,Cancer Lett.203,217 (2004) .
- [0739] 65.J.H.Kim等,Breast 13,383-388 (2004) .
- [0740] 66.H.Koga等,Oncogene 18,3799 (1999) .
- [0741] 67.N.Kozakowski,A.Soleiman,J.Pammer,Pathol.Oncol.Res.14,9 (2008) .
- [0742] 68.F.Zhang,L.Sui,T.Xin,Exp.Oncol.30,70 (2008) .
- [0743] 69.L.Liu,L.G.Andrews,T.O.Tollefsbol,Oncogene 25,4370-4375 (2006) .
- [0744] 76.Park等,2003,Nature.423:302-305.
- [0745] 77.Lessard等,2003,Nature 423:255-260.
- [0746] 78.Wiederschain等,2007,Mol Cell Biol.27 (13) :4968-4967.
- [0747] 79.Reinisch等,2006,Histol Histopathol.21:1143-1149.
- [0748] 80.Breuer等,2005,Lung Cancer.48:299-306.
- [0749] 不考虑本文中所述的文件是否具体和单独指示通过引用结合,本文中涉及的全部文件都出于任何和全部目的通过引用结合到本申请中,至如同各单独参考文献在本文中充分阐明的相同程度。
- [0750] 尽管已经在上文中详细描述了某些实施方案,但本领域中普通技术人员清楚地理解为在实施方案中可以在不脱离其教导的情况下进行很多改变。全部此类改变都意在包括在本文中所示的权利要求的范围内。