



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105408324 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201480043464. 9

(22) 申请日 2014. 06. 17

(30) 优先权数据

13173276. 0 2013. 06. 21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 02. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/062696 2014. 06. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/202590 EN 2014. 12. 24

(71) 申请人 拜耳制药股份公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 M. 希奇科克 A. 门格尔 A. 里希特

H. 布里姆 G. 西迈斯特 W. 博内

A. E. 弗南德斯 - 蒙塔尔万

J. 施勒德 S. 霍尔顿 C. 普罗伊泽

U. 门宁

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司 72001

代理人 张宇腾 石克虎

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

A61K 31/506(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

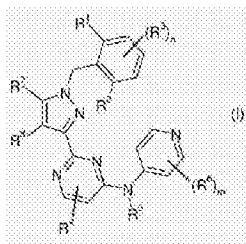
权利要求书6页 说明书86页

(54) 发明名称

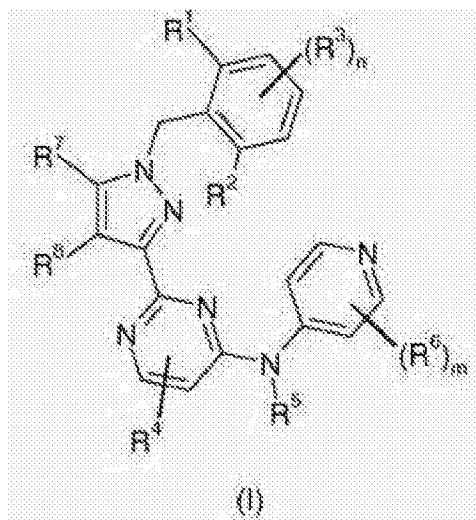
取代的苄基吡唑

(57) 摘要

式 (I) 的化合物和它们作为药物的用途。



1. 式 (I) 的化合物, 或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体, 或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐



其中

R^1/R^2 彼此独立地是氢、卤素或苯基-S-,

R^3 彼此独立地是 1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、2-6C-烯基、3-6C-环烷基、1-6C-卤代烷氧基或-C(=O)OH,

n 是 0、1、2 或 3,

或者

R^3 是 -(1-6C-亚烷基)-S- R^{14} 、-(1-6C-亚烷基)-S(O)- R^{14} 、-(1-6C-亚烷基)-S(O)₂- R^{14} 、-(1-6C-亚烷基)-S(=O)(=NR¹⁵)- R^{14} 、-O-(1-6C-亚烷基)-S- R^{14} 、-O-(1-6C-亚烷基)-S(O)- R^{14} 、-O-(1-6C-亚烷基)-S(O)₂- R^{14} 或 -O-(1-6C-亚烷基)-S(=O)(=NR¹⁵)- R^{14} ,

且

n 是 1,

R^4 是

(a) 氢,

(b) 羟基,

(c) 1-6C-烷氧基, 其任选地被以下取代基取代:

(c1) 1 或 2 个羟基,

(c2) -NR⁹R¹⁰,

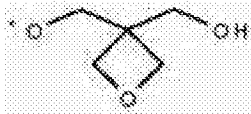
(c3) -S- R^{14} ,

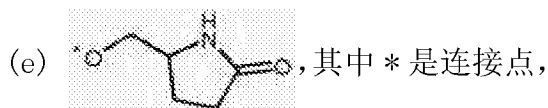
(c4) -S(O)- R^{14} ,

(c5) -S(O)₂- R^{14} ,

(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)- R^{14} ,

(c7) -S(O)₂NR⁹R¹⁰,

(d) , 其中 * 是连接点,



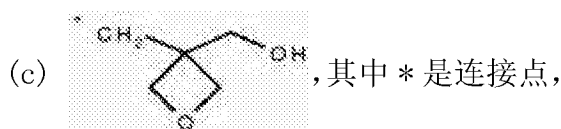
(f) 氰基, 或者

(g) $-S(O)_2-(1-4C-烷基)$,

R^5 是

(a) 氢,

(b) 2-6C-羟基烷基,



(d) $-C(O)-(1-6C-烷基)$,

(e) $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$, 或者

(f) $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$,

R^6 彼此独立地是卤素、氰基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 或 $-C(O)NHOH$,

R^7 是氢、卤素、氰基、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、1-6C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-NR^9R^{10}$,

R^8 是氢、卤素、氰基、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、1-6C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基或 $-NR^9R^{10}$,

前提条件是, 当 R^8 是氢或 1-6C-烷基时,

R^7 不是氢、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-6C-环烷基或 $-NR^9R^{10}$,

m 是 0、1、2、3 或 4,

R^9 、 R^{10} 彼此独立地是氢或 1-6C-烷基,

R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地是氢、1-6C-烷基、2-6C-羟基烷基或 $(1-4C-烷基)-S(O)_2-(1-4C-烷基)$,

R^{13} 是氢或 1-4C-烷基,

R^{14} 是选自 1-6C-烷基、3-7C-环烷基、苯基、苄基的基团,

其中所述基团任选地被一个或两个或三个取代基相同地或不同地取代, 所述取代基选自羟基、卤素或 $-NR^9R^{10}$,

R^{15} 是氢、氰基或 $-C(O)R^{16}$,

R^{16} 是 1-6C-烷基或 1-6C-卤代烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物, 或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体, 或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R^1/R^2 彼此独立地是氢或卤素,

R^3 彼此独立地是 1-3C-烷氧基,

n 是 0、1、2 或 3,

或者

R^3 是 $-(1-4C-亚烷基)-S-R^{14}$ 、 $-(1-4C-亚烷基)-S(O)-R^{14}$ 、 $-(1-4C-亚烷基)-S(O)_2-R^{14}$ 、 $-(1-4C-亚烷基)-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$ 、 $-O-(1-4C-亚烷基)-S-R^{14}$ 、 $-O-(1-4C-亚$

烷基)-S(O)-R¹⁴、-O-(1-4C-亚烷基)-S(O)₂-R¹⁴或-O-(1-4C-亚烷基)-S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,

且

n 是 1,

R⁴是

(a) 氢,

(b) 羟基,

(c) 1-4C-烷氧基,其任选地被以下取代基取代:

(c1) 1 或 2 个羟基,

(c2) -NR⁹R¹⁰,

(c3) -S-R¹⁴,

(c4) -S(O)-R¹⁴,

(c5) -S(O)₂-R¹⁴,

(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,

(c7) -S(O)₂NR⁹R¹⁰,

(f) 氰基,或者

(g) -S(O)₂-(1-4C-烷基),

R⁵是氢,

R⁶彼此独立地是卤素、氰基、-C(O)NR¹¹R¹²或-C(O)OR¹³,

R⁷是氢、卤素、氰基、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、1-3C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基、-C(O)NR¹¹R¹²或-NR⁹R¹⁰,

R⁸是氢、卤素、氰基、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、1-3C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基或-NR⁹R¹⁰,

前提条件是,当 R⁸是氢或 1-3C-烷基时,

R⁷不是氢、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基或-NR⁹R¹⁰,

m 是 0、1、2、3 或 4,

R⁹、R¹⁰彼此独立地是氢或 1-3C-烷基,

R¹¹、R¹²彼此独立地是氢、1-3C-烷基或 2-3C-羟基烷基,

R¹³是氢或 1-3C-烷基,

R¹⁴是选自甲基或环丙基的基团,

R¹⁵是氢、氰基或-C(O)R¹⁶,

R¹⁶是甲基或三氟甲基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物,或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R¹/R²彼此独立地是氢或卤素,

R³是 1-3C-烷氧基,

n 是 0 或 1,

R⁴是

(a) 氢,

(b) 羟基,

(c) 1-4C- 烷氧基,其任选地被以下取代基取代:

(c1) 羟基,

(c3) $-S-R^{14}$,

(c4) $-S(O)-R^{14}$,

(c5) $-S(O)_2-R^{14}$,

(c6) $-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$,

(f) 氰基,或者

(g) $-S(O)_2-(1-4C- 烷基)$,

R^5 是氢,

R^6 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(O)OR^{13}$,

R^7 是氢、卤素、氰基、1-3C- 烷基、3-6C- 环烷基,

R^8 是卤素、氰基、1-3C- 烷基或 $-NR^9R^{10}$,

前提条件是,当 R^8 是 1-3C- 烷基时,

R^7 不是氢、1-3C- 烷基或 3-6C- 环烷基,

m 是 0 或 1,

R^9 、 R^{10} 彼此独立地是氢或 1-3C- 烷基,

R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地是氢、1-3C- 烷基、或 2-3C- 羟基烷基,

R^{13} 是氢或 1-3C- 烷基,

R^{14} 是选自甲基或环丙基的基团,

R^{15} 是氢。

4. 根据权利要求 1-3 中的任一项所述的式 (I) 的化合物,或所述化合物的 N- 氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述 N- 氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R^1/R^2 是氟代,

R^3 是乙氧基,

n 是 1,

R^4 是

(a) 氢,或者

(c) 甲氧基,

R^5 是氢,

R^6 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-C(O)OR^{13}$,

R^7 是氢、溴代、氰基、甲基或环丙基,

R^8 是氟代、氯代、溴代、氰基、甲基或 $-NR^9R^{10}$,

前提条件是,当 R^8 是甲基时,

R^7 不是氢、甲基或环丙基,

m 是 0 或 1,

R^9 、 R^{10} 是甲基,

R^{11} 是氢,

R¹²是氢、甲基或 2-羟基乙基,

R¹³是氢或乙基。

5. 根据权利要求 1-4 中的任一项所述的式 (I) 的化合物, 所述化合物选自:

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,

2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-5-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-*N*-(2-羟基乙基)烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

2-[5-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲腈,和

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)吡啶-3-甲酰胺,

或所述化合物的*N*-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述*N*-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

6. 根据权利要求1-5中的任一项所述的通式(I)的化合物用于治疗或预防疾病的用途。

7. 根据权利要求6所述的通式(I)的化合物的用途,其中所述疾病是过度增殖疾病和/或对细胞死亡的诱导有应答的障碍。

8. 根据权利要求7所述的通式(I)的化合物的用途,其中所述过度增殖疾病和/或对细胞死亡的诱导有应答的障碍是血液肿瘤、实体瘤和/或其转移灶。

9. 根据权利要求8所述的通式(I)的化合物的用途,其中所述过度增殖疾病是宫颈癌。

10. 一种药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1-5中的任一项所述的通式(I)的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或助剂。

11. 根据权利要求10所述的组合物,其用于治疗血液肿瘤、实体瘤和/或其转移灶。

12. 一组组合,其包含:一种或多种选自根据权利要求1-5中的任一项所述的通式(I)的化合物的第一活性成分,以及一种或多种选自化疗抗癌剂和靶标特异性抗癌剂的第二活性成分。

取代的苄基吡唑

[0001] 发明的申请领域

本发明涉及取代的苄基吡唑化合物、它们的生产方法及其用途。

[0002] 发明背景

癌细胞的最基本特征之一是它们的保持长期增殖的能力,而在正常组织中,进入细胞分裂周期和在细胞分裂周期中的进展受到严格控制,以确保细胞数目的动态平衡和正常组织功能的维持。增殖控制的丧失作为癌症的6种标志之一受到重视 [Hanahan D和Weinberg RA, Cell 100, 57, 2000; Hanahan D和Weinberg RA, Cell 144, 646, 2011]。

[0003] 真核细胞分裂周期(或细胞周期)通过穿过协调的和受调节的事件顺序来确保基因组的复制和它向子代细胞的分配。细胞周期分为4个连续阶段:

1. G1期代表DNA复制之前的时间,其中细胞生长并对外部刺激敏感。

2. 在S期中,细胞复制它的DNA,和

3. 在G2期中,准备进入有丝分裂。

4. 在有丝分裂(M期)中,复制的染色体分离(被从微管构建的纺锤体装置支持),并且完成向两个子代细胞的细胞分裂。

[0004] 为了确保染色体准确分配至子代细胞所需的非常高的精确度,穿过细胞周期的通道受到严格调节和控制。穿过该周期的进展所必需的酶必须在正确的时间被激活,并且还一穿过相应阶段就再次关闭。如果检测到DNA损伤,或者DNA复制或纺锤体装置的产生尚未完成,则相应的控制点(“检验点”)终止或延迟穿过细胞周期的进展。有丝分裂检验点(也被称作纺锤体检验点或纺锤体组装检验点)控制纺锤体装置的微管准确附着于复制的染色体的动粒(微管的附着位点)。有丝分裂检验点只要有未附着的动粒存在就是有活性的,并产生等待信号以给分裂细胞提供时间从而确保每个动粒附着至纺锤体极,并且纠正附着错误。因此有丝分裂检验点阻止有丝分裂细胞完成具有未附着的或错误附着的染色体的细胞分裂 [Suijkerbuijk SJ和Kops GJ, Biochem. Biophys. Acta 1786, 24, 2008; Musacchio A和Salmon ED, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 8, 379, 2007]。一旦所有的动粒以正确的两极(双定向)方式与有丝分裂纺锤体极附着,则满足检验点,并且该细胞进入分裂后期和继续穿过有丝分裂。

[0005] 有丝分裂检验点由许多必需蛋白的复杂网络建立,所述必需蛋白包括MAD(有丝分裂阻滞缺陷的,MAD1-3)和Bub(不受苯并咪唑抑制而出芽,Bub1-3)家族的成员、Mps1激酶、cdc20以及其它组分[在Bolanos-Garcia VM和Blundell TL, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010中综述],这些中的许多在增殖细胞(例如癌细胞)和组织中过表达 [Yuan B等人, Clin. Cancer Res. 12, 405, 2006]。未得到满足的有丝分裂检验点的主要功能是保持促进分裂后期的复合物/周期小体(APC/C)处于无活性状态。检验点一得到满足,APC/C泛素-连接酶就靶向细胞周期蛋白B和紧固蛋白(securin)以进行蛋白水解性降解,从而导致配对的染色体的分离和退出有丝分裂。

[0006] 在用微管失稳药物处理酵母酿酒酵母(*S. cerevisiae*)的细胞后,Ser/Thr激酶Bub1的无活性突变会阻止穿过有丝分裂的进展的延迟,这导致Bub1被鉴定为有丝分裂检

验点蛋白 [Roberts BT 等人, Mol. Cell Biol., 14, 8282, 1994]。许多最近的出版物提供了 Bub1 在有丝分裂期间扮演多种角色的证据,这已经由 Elowe [Elowe S, Mol. Cell. Biol. 31, 3085, 2011] 综述。具体地, Bub1 是结合至复制的染色体的动粒的第一有丝分裂检验点蛋白之一,并且可能充当支架蛋白以构成有丝分裂检验点复合物。此外,通过组蛋白 H2A 的磷酸化, Bub1 将蛋白 shugoshin 定位至染色体的着丝粒区域以防止配对的染色体的过早分离 [Kawashima 等人, Science 327, 172, 2010]。另外,与 Thr-3 磷酸化的组蛋白 H3 一起, shugoshin 蛋白作为染色体乘客复合体的结合位点而起作用,所述染色体乘客复合体包括蛋白存活素、borealin、INCENP 和 Aurora B。染色体乘客复合体被视作有丝分裂检验点机制中的张力传感器,所述机制会消除错误形成的微管-动粒附着诸如同极定向 (syntelic) (两个姐妹动粒附着至一个纺锤体极) 或单极定向 (merotelic) (一个动粒附着至两个纺锤体极) 附着 [Watanabe Y, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 75, 419, 2010]。

[0007] 不完全有丝分裂检验点功能已经与非整倍性和肿瘤发生相关联 [Weaver BA 和 Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007; King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008]。相反,已经认识到有丝分裂检验点的完全抑制会在肿瘤细胞中导致严重的染色体错误分离和细胞凋亡的诱导 [Kops GJ 等人, Nature Rev. Cancer 5, 773, 2005; Schmidt M 和 Medema RH, Cell Cycle 5, 159, 2006; Schmidt M 和 Bastians H, Drug Res. Updates 10, 162, 2007]。因而,通过有丝分裂检验点的组分 (诸如 Bub1 激酶) 的药理学抑制而废除有丝分裂检验点,代表治疗增殖性障碍的新方案,所述增殖性障碍包括实体瘤诸如癌、肉瘤、白血病和淋巴样恶性肿瘤或与失控的细胞增殖有关的其它障碍。

[0008] 本发明涉及抑制 Bub1 激酶的化学化合物。

[0009] 确立的抗有丝分裂药物诸如长春花生物碱、紫杉烷或埃博霉素会活化有丝分裂检验点,从而通过稳定或失稳微管动力学诱导有丝分裂停止。该停止会阻止复制的染色体分离形成 2 个子代细胞。有丝分裂的长期停止会迫使细胞进入没有胞质分裂的有丝分裂退出 (有丝分裂滑移或适应) 或进入导致细胞死亡的有丝分裂突变 [Rieder CL 和 Maiato H, Dev. Cell 7, 637, 2004]。相反, Bub1 的抑制剂会阻止有丝分裂检验点的建立和 / 或功能性,这最后导致严重的染色体错误分离、细胞凋亡和细胞死亡的诱导。

[0010] 这些发现提示, Bub1 抑制剂对于与增强的失控的增殖性细胞过程有关的增殖性障碍 (例如,温血动物诸如人中的癌症、炎症、关节炎、病毒性疾病、心血管疾病或真菌性疾病) 的治疗而言应当具有治疗价值。

[0011] WO 2013/050438、WO 2013/092512、WO 2013/167698 分别公开了取代的苄基吡唑、取代的苄基吡唑和取代的苄基环烷基吡唑,它们是 Bub1 激酶抑制剂。

[0012] WO2012/003405、WO2013/101830 公开了与本发明的化合物在结构上相关的取代的吡唑衍生物。但是,这样的化合物是 sGC 刺激物,即它们作用于不同的靶标 / 具有不同的作用模式,并且用于完全不同的目的,即用于预防、控制和治疗障碍诸如肺性高血压、动脉高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化、炎症、血栓形成、肾纤维化和衰竭、肝硬化、勃起功能障碍和其它心血管病症。

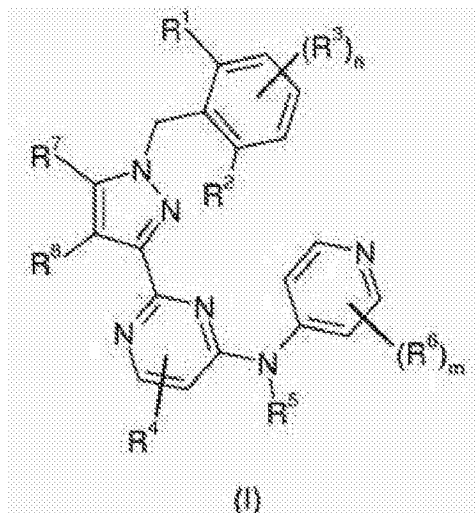
[0013] 由于以下事实:特别是癌性疾病 (如由人或动物身体的不同器官的组织中失控的增殖性细胞过程表达的) 仍然没有被视作已经存在足够药物疗法的受控疾病,所以强烈需

要提供其它新的治疗上有用的药物,其优选地抑制新靶标和提供新治疗选择(例如具有改善的药理学性能的药物)。

[0014] 发明的描述

因此, Bub1 的抑制剂代表有价值的化合物,其应当作为单一药剂或与其它药物组合地补充治疗选择。

[0015] 根据第一方面,本发明涉及式 (I) 的化合物,或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐



其中

R^1/R^2 彼此独立地是氢、卤素或苯基-S-,

R^3 彼此独立地是 1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、2-6C-烯基、3-6C-环烷基、1-6C-卤代烷氧基或 C(O)OH,

n 是 0、1、2 或 3,

或者

R^3 是 -(1-6C-亚烷基)-S- R^{14} 、-(1-6C-亚烷基)-S(O)- R^{14} 、-(1-6C-亚烷基)-S(O)₂- R^{14} 、-(1-6C-亚烷基)-S(=O)(=NR¹⁵)- R^{14} 、-O-(1-6C-亚烷基)-S- R^{14} 、-O-(1-6C-亚烷基)-S(O)- R^{14} 、-O-(1-6C-亚烷基)-S(O)₂- R^{14} 或 -O-(1-6C-亚烷基)-S(=O)(=NR¹⁵)- R^{14} ,

且

n 是 1,

R^4 是

(a) 氢,

(b) 羟基,

(c) 1-6C-烷氧基,其任选地被以下取代基取代:

(c1) 1 或 2 个羟基,

(c2) NR⁹R¹⁰,

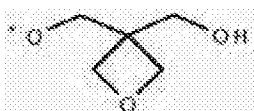
(c3) -S- R^{14} ,

(c4) -S(O)- R^{14} ,

(c5) -S(O)₂- R^{14} ,

(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)- R^{14} ,

(c7) $-S(O)_2NR^9R^{10}$,

(d) , 其中 * 是连接点,

(e) , 其中 * 是连接点,

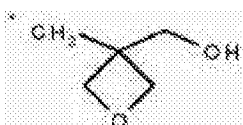
(f) 氰基, 或者

(g) $-S(O)_2-(1-4C-烷基)$,

R^5 是

(a) 氢,

(b) 2-6C-羟基烷基,

(c) , 其中 * 是连接点,

(d) $-C(O)-(1-6C-烷基)$,

(e) $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$, 或者

(f) $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$,

R^6 彼此独立地是卤素、氰基、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 或 $C(O)NHOH$,

R^7 是氢、卤素、氰基、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、1-6C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 NR^9R^{10} ,

R^8 是氢、卤素、氰基、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、1-6C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基或 NR^9R^{10} ,

前提条件是, 当 R^8 是氢或 1-6C-烷基时,

R^7 不是氢、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-6C-环烷基或 NR^9R^{10} ,

m 是 0、1、2、3 或 4,

R^9 、 R^{10} 彼此独立地是氢或 1-6C-烷基,

R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地是氢、1-6C-烷基、2-6C-羟基烷基或 $(1-4C-烷基)-S(O)_2-(1-4C-烷基)$,

R^{13} 是氢或 1-4C-烷基,

R^{14} 是选自 1-6C-烷基、3-7C-环烷基、苯基、苄基的基团, 其中所述基团任选地被一个或两个或三个取代基相同地或不同地取代, 所述取代基选自羟基、卤素或 NR^9R^{10} ,

R^{15} 是氢、氰基或 $C(O)R^{16}$,

R^{16} 是 1-6C-烷基或 1-6C-卤代烷基。

[0016] 根据第二方面, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体, 或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R^1/R^2 彼此独立地是氢或卤素,

R^3 彼此独立地是 1-3C-烷氧基,

n 是 0、1、2 或 3,

或者

R^3 是 $-(1-4C-亚烷基)-S-R^{14}$ 、 $-(1-4C-亚烷基)-S(O)-R^{14}$ 、 $-(1-4C-亚烷基)-S(O)_2-R^{14}$ 、 $-(1-4C-亚烷基)-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$ 、 $-O-(1-4C-亚烷基)-S-R^{14}$ 、 $-O-(1-4C-亚烷基)-S(O)-R^{14}$ 、 $-O-(1-4C-亚烷基)-S(O)_2-R^{14}$ 或 $-O-(1-4C-亚烷基)-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$,

且

n 是 1,

R^4 是

(a) 氢,

(b) 羟基,

(c) 1-4C-烷氧基,其任选地被以下取代基取代:

(c1) 1 或 2 个羟基,

(c2) NR^9R^{10} ,

(c3) $-S-R^{14}$,

(c4) $-S(O)-R^{14}$,

(c5) $-S(O)_2-R^{14}$,

(c6) $-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$,

(c7) $-S(O)_2NR^9R^{10}$,

(f) 氰基,或者

(g) $-S(O)_2-(1-4C-烷基)$,

R^5 是氢,

R^6 彼此独立地是卤素、氰基、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $C(O)OR^{13}$,

R^7 是氢、卤素、氰基、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、1-3C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 NR^9R^{10} ,

R^8 是氢、卤素、氰基、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、1-3C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基或 NR^9R^{10} ,

前提条件是,当 R^8 是氢或 1-3C-烷基时,

R^7 不是氢、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基或 NR^9R^{10} ,

m 是 0、1、2、3 或 4,

R^9 、 R^{10} 彼此独立地是氢或 1-3C-烷基,

R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地是氢、1-3C-烷基、或 2-3C-羟基烷基,

R^{13} 是氢或 1-3C-烷基,

R^{14} 是选自甲基或环丙基的基团,

R^{15} 是氢、氰基或 $C(O)R^{16}$,

R^{16} 是甲基或三氟甲基。

[0017] 根据第三方面,本发明涉及式 (I) 的化合物,或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R^1/R^2 彼此独立地是氢或卤素,

R^3 是 1-3C-烷氧基,

n 是 0 或 1,

R⁴是

(a) 氢,

(b) 羟基,

(c) 1-4C- 烷氧基,其任选地被以下取代基取代:

(c1) 羟基,

(c3) -S-R¹⁴,

(c4) -S(O)-R¹⁴,

(c5) -S(O)₂-R¹⁴,

(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,

(f) 氰基,或者

(g) -S(O)₂-(1-4C- 烷基),

R⁵是氢,

R⁶是 C(O)NR¹¹R¹²或 C(O)OR¹³,

R⁷是氢、卤素、氰基、1-3C- 烷基、3-6C- 环烷基,

R⁸是卤素、氰基、1-3C- 烷基或 NR⁹R¹⁰,

前提条件是,当 R⁸是 1-3C- 烷基时,

R⁷不是氢、1-3C- 烷基或 3-6C- 环烷基,

m 是 0 或 1,

R⁹、R¹⁰彼此独立地是氢或 1-3C- 烷基,

R¹¹、R¹²彼此独立地是氢、1-3C- 烷基、或 2-3C- 羟基烷基,

R¹³是氢或 1-3C- 烷基,

R¹⁴是选自甲基或环丙基的基团,

R¹⁵是氢。

[0018] 根据第三方面的一个变体,本发明涉及式 (I) 的化合物,或所述化合物的 N- 氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述 N- 氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R¹/R²彼此独立地是氢或卤素,

R³是 1-3C- 烷氧基,

n 是 0 或 1,

R⁴是

(a) 氢,

(b) 羟基,

(c) 1-4C- 烷氧基,其任选地被以下取代基取代:

(c1) 羟基,

(c3) -S-R¹⁴,

(c4) -S(O)-R¹⁴,

(c5) -S(O)₂-R¹⁴,

(c6) -S(=O)(=NR¹⁵)R¹⁴,

(f) 氰基, 或者
(g) $-S(O)_2-(1-4C-烷基)$,
 R^5 是氢,
 R^6 是 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $C(O)OR^{13}$,
 R^7 是氢、1-3C-烷基、3-6C-环烷基,
 R^8 是卤素、氰基或 NR^9R^{10} ,
 m 是 0 或 1,
 R^9 、 R^{10} 彼此独立地是氢或 1-3C-烷基,
 R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地是氢、1-3C-烷基, 或 2-3C-羟基烷基,
 R^{13} 是氢或 1-3C-烷基,
 R^{14} 是选自甲基或环丙基的基团,
 R^{15} 是氢。

[0019] 根据第四方面, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体, 或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R^1/R^2 是氟代,
 R^3 是乙氧基,
 n 是 1,
 R^4 是
(a) 氢, 或者
(c) 甲氧基,
 R^5 是氢,
 R^6 是 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $C(O)OR^{13}$,
 R^7 是氢、溴代、氰基、甲基或环丙基,
 R^8 是氟代、氯代、溴代、氰基、甲基或 NR^9R^{10} ,
前提条件是, 当 R^8 是甲基时,
 R^7 不是氢、甲基或环丙基,
 m 是 0 或 1,
 R^9 、 R^{10} 是甲基,
 R^{11} 是氢,
 R^{12} 是氢、甲基或 2-羟基乙基,
 R^{13} 是氢或乙基。

[0020] 根据第四方面的一个变体, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体, 或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R^1/R^2 是氟代,
 R^3 是乙氧基,
 n 是 1,
 R^4 是

(a) 氢,或者
(c) 甲氧基,
 R^5 是氢,
 R^6 是 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $C(O)OR^{13}$,
 R^7 是氢、甲基或环丙基,
 R^8 是氟代、氯代、溴代、氰基或 NR^9R^{10} ,
 m 是 0 或 1,
 R^9 、 R^{10} 是甲基,
 R^{11} 是氢,
 R^{12} 是氢、甲基或 2-羟基乙基,
 R^{13} 是氢或乙基。

[0021] 本发明的另一个方面涉及式 (I) 的化合物,或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

其中

R^1/R^2 彼此独立地是卤素,
 R^3 彼此独立地是 1-6C-烷基氧基,
 n 是 1,
 R^4 是氢或 1-6C-烷基氧基,
 R^5 是氢,
 R^6 彼此独立地是 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $C(O)OR^{13}$,
 R^7 是氢、1-6C-烷基或 3-6C-环烷基,
 R^8 是卤素、氰基或 NR^9R^{10} ,
 m 是 0 或 1,
 R^9 、 R^{10} 彼此独立地是 1-6C-烷基,
 R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地是氢、1-6C-烷基或 2-6C-羟基烷基,
 R^{13} 是氢或 1-4C-烷基。

[0022] 在本发明的另一个方面,如上所述的式 (I) 的化合物选自:

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,

2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-5-甲基-1*H*-吡唑-4-甲腈,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-*N*-(2-羟基乙基)烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

2-[5-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲腈,和

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)吡啶-3-甲酰胺,

或所述化合物的*N*-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述*N*-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0023] 本发明的另一个方面涉及选自以下的式(I)的化合物:

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,

2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-5-甲基-1*H*-吡啶-4-甲腈,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-*N*-(2-羟基乙基)烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,和

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

或所述化合物的*N*-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述*N*-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0024] 本发明的另一个方面涉及选自以下的式(I)的化合物:

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-*N*-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,

2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-5-甲基-1H-吡唑-4-甲腈,

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸乙酯,

2-[4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酸,

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-N-(2-羟基乙基)烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基烟酰胺,

4-({2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)烟酰胺,和

4-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基烟酰胺,

或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0025] 本发明的一个方面是在实施例中描述的式(I)的化合物、通过在标题中的它们的名称表征的式(I)的化合物、在权利要求5中要求保护的式(I)的化合物和/或在实施例的化合物中具体公开的它们的结构以及所有残基的子组合。

[0026] 本发明的另一个方面是用于合成式(I)的化合物的中间体以及这样的中间体用于合成式(I)的化合物、或所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体、或所述

N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐的用途。

[0027] 本发明的其它方面是式 (I) 的化合物,其作为它们的盐存在。

[0028] 本发明的另一个实施方案是根据在权利要求书部分中公开的权利要求的化合物,其中所述定义根据在下面公开的优选或更优选定义或者具体地或特别地公开的实施例化合物的残基及其子组合进行限制。

[0029] 如果本文中公开的本发明的实施方案涉及式 (I) 的化合物,应当理解,那些实施方案表示在任意权利要求和实施例中公开的式 (I) 的化合物。

[0030] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^1 、 R^2 彼此独立地是氢或卤素(特别是氟、氯、溴)。

[0031] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^1 、 R^2 是卤素,特别是氟或氯。

[0032] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^1 、 R^2 是氟。

[0033] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 是 1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、2-6C-烯基、3-6C-环烷基、1-6C-卤代烷氧基或 C(O)OH。

[0034] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 是 1-3C-烷氧基。

[0035] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 是乙氧基。

[0036] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 是 1-6C-烷氧基或 1-6C-卤代烷氧基。

[0037] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 是 1-6C-烷基、2-6C-烯基或 3-6C-环烷基。

[0038] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 是卤素或 C(O)OH。

[0039] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 相对于 R^1 或 R^2 而言是在邻位或在间位。

[0040] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 相对于 R^1 或 R^2 而言是在邻位。

[0041] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 相对于 R^1 或 R^2 而言是在间位。

[0042] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^3 相对于苯基环与苄型亚甲基-的连接点是在对位。

[0043] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

R^1 、 R^2 是氟,且 R^3 是 1-3C-烷氧基,优选乙氧基。

[0044] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

n 是 1。

[0045] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物,其中

m 是 0 或 1。

[0046] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中 m 是 0。

[0047] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中 m 是 1。

[0048] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^4 是氢、羟基、1-6C-烷氧基 (任选地被 1 或 2 个以下取代基取代: 羟基, NR^9R^{10} , $-SR^{14}$, $-S(O)-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{14}$, $-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, , 其中 * 是连接点,



, 其中 * 是连接点), 氰基或 $-S(O)_2-(1-4C-烷基)$ 。

[0049] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^4 是氢、羟基、1-4C-烷氧基 (任选地被以下取代基取代: 羟基, $-SR^{14}$, $-S(O)-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{14}$, $-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$, 氰基或 $-S(O)_2-(1-4C-烷基)$ 。

[0050] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

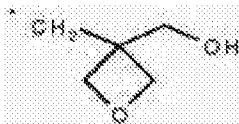
R^4 是氢或 1-4C-烷氧基 (任选地被以下取代基取代: 羟基, $-SR^{14}$, $-S(O)-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{14}$, $-S(=O)(=NR^{15})R^{14}$), 优选甲氧基。

[0051] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^4 是氢。

[0052] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^5 是氢, 2-6C-羟基烷基,



, 其中 * 是连接点, $-C(O)-(1-6C-烷基)$

(基), $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$ 或 $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$ 。

[0053] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^5 是氢。

[0054] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^6 是卤素、氰基、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 或 $C(O)NHOH$ 。

[0055] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^6 是 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $C(O)OR^{13}$ 。

[0056] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^6 是 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 。

[0057] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^6 是 $C(O)OR^{13}$ 。

[0058] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^6 是在吡啶的 3-位。

[0059] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^7 是氢、卤素、氰基、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、1-6C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 NR^9R^{10} 。

[0060] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是氢、1-3C-烷基、3-6C-环烷基。

[0061] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是氢、甲基或环丙基。

[0062] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是氢、卤素、氰基、1-3C-烷基、3-6C-环烷基。

[0063] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是氢、溴代、氰基、甲基或环丙基。

[0064] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是1-6C-烷氧基。

[0065] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是2-6C-烯基或3-6C-环烷基。

[0066] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 和/或 R^8 是 NR^9R^{10} 。

[0067] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是卤素。

[0068] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 和/或 R^8 是氰基。

[0069] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^7 是氢或1-6C-烷基,且 R^8 是卤素。

[0070] 本发明的另一个方面是式(I)的化合物,其中

R^8 是氢或1-6C-烷基,且 R^7 不是氢、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-6C-环烷基或 NR^9R^{10} 。

[0071] 本发明的另一个方面是式(I)的化合物,其中

R^8 是氢、卤素、氰基、1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、1-6C-卤代烷氧基、3-6C-环烷基或 NR^9R^{10} 。

[0072] 本发明的另一个方面是式(I)的化合物,其中

R^8 是卤素、氰基或 NR^9R^{10} 。

[0073] 本发明的另一个方面是式(I)的化合物,其中

R^8 是卤素、氰基、1-3C-烷基或 NR^9R^{10} 。

[0074] 本发明的另一个方面是式(I)的化合物,其中

R^8 是氟代、氯代、溴代、氰基、甲基或 NR^9R^{10} 。

[0075] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^9 、 R^{10} 是氢或1-6C-烷基。

[0076] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^9 、 R^{10} 是氢或1-3C-烷基。

[0077] 本发明的一个方面是式(I)的化合物,其中

R^9 、 R^{10} 是 1-3C- 烷基, 优选甲基。

[0078] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^{11} 、 R^{12} 是氢、1-6C- 烷基、2-6C- 羟基烷基或 (1-4C- 烷基) -S(O)₂-(1-4C- 烷基)。

[0079] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^{11} 、 R^{12} 是氢、1-3C- 烷基或 2-3C- 羟基烷基, 优选地 R^{11} 是氢且 R^{12} 是氢、甲基或 2- 羟基乙基。

[0080] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^{13} 是氢或 1-4C- 烷基。

[0081] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^{13} 是氢。

[0082] 本发明的另一个方面是式 (I) 的化合物, 其中

R^{13} 是 1-3C- 烷基, 优选乙基。

[0083] 定义

除非另外指出, 否则如本文所述任选地取代的组分可以在任何可能的位置彼此独立地被取代一次或多次。当任何变量在任何组分中出现超过一次时, 每个定义是独立的。例如, 当任何式 (I) 的化合物的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 / 或 R^{16} 出现超过一次时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 的每个定义是独立的。

[0084] 除非在权利要求书中和在说明书中另外定义, 下面定义的组分可以任选地被取代基相同地或不同地取代一次或多次, 所述取代基选自: 羟基、卤素、氰基、1-6C- 烷基、1-4C- 卤代烷基、1-6C- 烷氧基、-NR⁹R¹⁰、氰基、(=O)、-C(O)NR¹¹R¹²、-C(O)OR¹³。被卤素多次取代的烷基组分也包括完全卤代的烷基基团, 例如 CF₃。

[0085] 如果组分由超过一个部分组成, 例如 -O-(1-6C- 烷基)-(3-7C- 环烷基), 则可能的取代基的位置可以是在这些部分中的任一个的任意合适的位置。在组分开头处的连字符标示与分子的其余部分的连接点。如果环被取代, 则所述取代基可以在环的任意合适的位置, 如果合适, 还可以在环氮原子上。

[0086] 当用于本说明书中时, 术语“包含”包括“由……组成”。

[0087] 如果在说明书中提到“如上所述”或“上述”, 其指在本说明书内任何前述页面中作出的任何公开。

[0088] 在本发明含义内的“合适的”表示, 化学上可能通过技术人员知识内的方法来制备。

[0089] “1-6C- 烷基”是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基, 优选 1-4 个碳原子 (1-4C- 烷基), 更优选 1-3 个碳原子 (1-3C- 烷基)。本文提到的具有另一碳原子数目的其它烷基组分应当如上文所述来定义, 并考虑它们链的不同长度。组分的含有烷基链作为所述组分的两个其它部分之间的桥连基团的那些部分 (经常被称为“亚烷基”基团) 与上文烷基的定义一致地定义, 包括链的优选长度, 例如亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚叔丁基。

[0090] “2-6C- 烯基”是具有 2-6 个碳原子的直链或支链烯基残基。例子是丁-2- 烯基、

丁-3-烯基（高烯丙基）、丙-1-烯基、丙-2-烯基（烯丙基）和乙烯基（乙烯基）残基。

[0091] “卤素”在本发明的含义内是碘、溴、氯或氟，优选地“卤素”在本发明的含义内是氯或氟。

[0092] “1-6C- 卤代烷基”是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，其中至少一个氢被卤素原子取代。例子是氯甲基或 2- 溴乙基。对于部分地或完全地氟代的 C1-C4- 烷基，考虑以下部分地或完全地氟化的基团，例如： 氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、1, 1- 二氟乙基、1, 2- 二氟乙基、1, 1, 1- 三氟乙基、四氟乙基和五氟乙基，其中二氟甲基、三氟甲基或 1, 1, 1- 三氟乙基是优选的。认为所有可能的部分地或完全地氟代的 1-6C- 烷基被术语 1-6C- 卤代烷基包括。

[0093] “1-6C- 羟基烷基”是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，其中至少一个氢原子被羟基取代。例子是羟基甲基、1- 羟基乙基、2- 羟基乙基、1, 2- 二羟基乙基、3- 羟丙基、2- 羟丙基、2, 3- 二羟丙基、3- 羟基-2- 甲基- 丙基、2- 羟基-2- 甲基- 丙基、1- 羟基-2- 甲基- 丙基。

[0094] “1-6C- 烷氧基”代表这样的残基，除了氧原子以外，其还含有具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基残基。可以提及的例子是己氧基、戊氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基、乙氧基和甲氧基残基，优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。在烷氧基可以被取代的情况下，如 (c1)-(c7) 定义的取代基可以位于化学上合适的烷氧基的任何碳原子处。

[0095] “1-6C- 卤代烷氧基”代表这样的残基，除了氧原子以外，其还含有具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基残基，其中至少一个氢被卤素原子取代。例子是 $-O-CF_2H$ 、 $-O-CF_2H$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CF_2H$ 、 $-O-CH_2-CF_2H$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 。优选 $-O-CF_2H$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 。

[0096] “3-7C- 环烷基”代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，优选环丙基。

[0097] NR^9R^{10} 基团包括，例如， NH_2 、 $N(H)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(H)CH_2CH_3$ 和 $N(CH_3)CH_2CH_3$ 。

[0098] $C(O)NR^{11}R^{12}$ 基团包括，例如， $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(H)CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 。如果 R^{11} 或 R^{12} 不是氢，它们可以被羟基取代。

[0099] $C(O)OR^{13}$ 基团包括，例如， $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)OC_2H_5$ 、 $C(O)OC_3H_7$ 、 $C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $C(O)OC_4H_9$ 。

[0100] 在本发明的化合物的特性的上下文中，术语“药代动力学分布”是指如在合适的实验中测量的一个单一参数或它们的组合，包括渗透性、生物利用度、暴露，和药效动力学参数如持续时间，或者药理作用的大小。具有改善的药代动力学分布的化合物可以例如以较低剂量使用以实现相同的效果，可以实现较长的作用持续时间，或者可以实现两种效果的组合。

[0101] 根据本发明的化合物的盐包括所有无机和有机酸加成盐以及与碱形成的盐，特别是所有药学上可接受的无机和有机酸加成盐以及与碱形成的盐，尤其是在药学中常用的所有药学上可接受的无机和有机酸加成盐以及与碱形成的盐。

[0102] 本发明的一个方面是根据本发明的化合物的盐，包括所有无机和有机酸加成盐，特别是所有药学上可接受的无机和有机酸加成盐，尤其是在药学中常用的所有药学上可接受的无机和有机酸加成盐。本发明的另一个方面是与二和三羧酸形成的盐。

[0103] 酸加成盐的例子包括、但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、氨基

磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、D-葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、丁酸盐、水杨酸盐、磺基水杨酸盐、乳酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丙酮酸盐、乙酰乙酸盐、酒石酸盐、硬脂酸盐、苯磺酸盐(benzensulfonate)、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、萘二磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0104] 与碱形成的盐的例子包括、但不限于锂、钠、钾、钙、铝、镁、钛、葡甲胺、铵、任选地衍生自 NH_3 或具有1-16个C-原子的有机胺的盐,例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶和胍盐。

[0105] 盐包括不溶于水的盐以及特别是水溶性的盐。

[0106] 在本文中,特别是在实验部分中,关于本发明的中间体和实施例的合成,当提及化合物作为与对应的碱或酸形成的盐形式时,所述盐形式的精确化学计量组成(如通过各种制备和/或纯化方法所得到的)在大多数情况下是未知的。

[0107] 除非另有说明,否则化学名称或结构式的后缀诸如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“ $x \text{ HCl}$ ”、“ $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ”、“ $x \text{ Na}^+$ ”,例如,应理解为不是化学计量说明,而仅仅作为盐形式。

[0108] 这类似地适用于这样的情况:其中通过所述的制备和/或纯化方法已经得到作为溶剂合物的合成中间体或实施例化合物或其盐,诸如具有(如果确定的话)未知化学计量组成的水合物。

[0109] 根据本领域技术人员,例如当以结晶形式分离时,根据本发明的式(I)的化合物以及它们的盐可以含有变化量的溶剂。因此,在本发明范围内包括根据本发明的式(I)的化合物的所有溶剂合物和特别是所有水合物以及根据本发明的式(I)的化合物的盐的所有溶剂合物和特别是所有水合物。

[0110] 术语“组合”在本发明中如本领域技术人员已知地使用,并且可以作为固定组合、非固定组合或部件套件存在。

[0111] “固定组合”在本发明中如本领域技术人员已知地使用,并且定义为这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分在一个单位剂量或单一实体中一起存在。“固定组合”的一个例子是这样的药物组合物,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于用于同时施用的混合物中,例如在制剂中。“固定组合”的另一个例子是这样的药物组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单元中,而不是在混合物中。

[0112] 非固定组合或“部件套件”在本发明中如本领域技术人员已知地使用,并且定义为这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于超过一个单元中。非固定组合或部件套件的一个例子是这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分分开地存在。非固定组合或部件套件的组分可以分开地、依次地、同时地、并行地或按时间顺序交错地施用。

[0113] 本发明的式(I)的化合物与如下定义的抗癌剂的任何这样的组合是本发明的一个实施方案。

[0114] 术语“化疗抗癌剂”包括、但不限于 ^{131}I -chTNT、阿巴瑞克、阿比特龙、阿柔比星、阿地白介素、阿仑珠单抗、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、

阿格拉宾、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗、贝洛替康、苯达莫司汀、贝伐珠单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗、塞来考昔、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸、氯法拉滨、copanlisib、crisantaspase、环磷酰胺、环丙特龙、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、促红细胞生成素 α 、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素 2、地舒单抗、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星 + 雌酮、依库珠单抗、依决洛单抗、依利醋铵、艾曲泊帕、内皮他丁、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、红细胞生成素 α 、红细胞生成素 β 、依他铂、艾立布林、厄洛替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法倔唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、glutoxim、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组氨瑞林、羟基脲、I-125 种子、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、伊匹木单抗、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、利舒脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、氨基乙酰丙酸甲酯、甲睾酮、米法莫肽、米替福新、米立铂、二溴甘露醇、米托胍脞、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨、尼洛替尼、尼鲁米特、尼妥珠单抗、尼莫司汀、尼曲吡啶、奥法木单抗、奥美拉唑、奥普瑞白介素、奥沙利铂、p53 基因治疗、紫杉醇、帕利夫明、钋 -103 种子、帕米磷酸、帕木单抗、帕唑帕尼、培门冬酶、PEG- 红细胞生成素 β (甲氧基 PEG- 红细胞生成素 β)、培非司亭、聚乙二醇干扰素 α -2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、培磷酰胺、毕西巴尼、吡柔比星、普乐沙福、普卡霉素、聚葡萄糖、聚磷酸雌二醇、多糖 -K、吡吩姆钠、普拉曲沙、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、喹高利特、镭 -223 氯化物、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、雷佐生、refametinib、瑞戈非尼、利塞膦酸、利妥昔单抗、罗米地新、罗米司亭、roniciclib、沙格司亭、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨双唑钠、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他索那敏、替西白介素、替加氟、替加氟 + 吉美拉西 + 奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、替曲膦、沙利度胺、塞替派、胸腺法新、硫鸟嘌呤、托珠单抗、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维 A 酸、曲洛司坦、曲普瑞林、曲磷胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星、凡他尼布、伐普肽、威罗菲尼、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏林司他、伏氯唑、钇 -90 玻璃微球、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0115] 根据本发明的化合物和它们的盐可以以在本发明的实施方案中包括的互变异构体的形式存在。互变异构体(有时被称作质子移动互变异构体)是这样的两种或更多种化合物:它们通过氢原子的移动而关联,伴有一个或多个单键与一个或多个邻近双键的转换。本发明的化合物可以以一种或多种互变异构形式存在。

[0116] 根据它们的结构,本发明的化合物可以以不同的立体异构形式存在。这些形式包括构型异构体或任选的构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体的那些)。因此,本发明包括对映异构体、非对映异构体及其混合物。从对映异构体和/或非对映异构体的那些混合物,用本领域已知的方法(优选色谱方法,特别是使用非手性或手性相的高压液相色谱法(HPLC))可以分离纯的立体异构形式。本发明进一步包括独立于比例

的上述立体异构体的所有混合物,包括外消旋体。

[0117] 此外,本发明包括本发明的化合物的所有可能的晶型、多晶型物,要么作为单一多晶型物,要么作为任意比例的超过一种多晶型物的混合物。

[0118] 此外,本发明涵盖这样的式 (I) 的化合物的衍生物及其盐:它们在生物系统中转化成式 (I) 的化合物或其盐(生物前体或前药)。所述生物系统是例如哺乳动物生物体,特别是人对象。例如,生物前体通过代谢过程转化成式 (I) 的化合物或其盐。

[0119] 本发明还包括本发明的化合物的所有合适的同位素变体。本发明的化合物的同位素变体被定义为这样的:其中至少一个原子被其它原子替代,所述其它原子具有相同的原子数,但是其原子质量不同于在自然界经常地或优势地存在的原子质量。可以掺入本发明的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,分别诸如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。本发明的化合物的某些同位素变体,例如,其中掺入了一种或多种放射性同位素诸如 ^3H 或 ^{14}C 的那些,可用在药物和 / 或底物组织分布研究中。因为它们容易制备和可检测性,氘化的和碳-14 (即, ^{14}C) 同位素是特别优选的。此外,用同位素诸如氘的取代可以提供由较大代谢稳定性引起的某些治疗优点,例如,增加的体内半衰期或减小的剂量需求,且因此可以在某些情况下是优选的。通常通过本领域技术人员已知的常规程序,诸如通过示例性方法,或通过在下文实施例中描述的制备(使用合适试剂的适当同位素变体),可以制备本发明的化合物的同位素变体。

[0120] 现已发现,所述本发明的化合物具有惊人的和有利的性质,并且这构成本发明的基础。

[0121] 具体地,已经令人惊讶地发现,所述本发明的化合物有效地抑制 Bub1 激酶,并且因此可以用于治疗或预防失控的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,或者伴有失控的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述失控的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由 Bub1 激酶介导,例如血液肿瘤、实体瘤和 / 或其转移灶,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头和颈肿瘤(包括脑肿瘤和脑转移灶)、胸部肿瘤(包括非小细胞和小细胞肺癌)、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、泌尿系统肿瘤(包括肾肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤)、皮肤肿瘤和肉瘤、和 / 或其转移灶。

[0122] 如本文所述用于合成式 (I) 的化合物的中间体以及它们在合成本文描述的式 (I) 的化合物中的用途,是本发明的另一个方面。优选的中间体是如下文公开的中间体实施例。

[0123] 一般程序

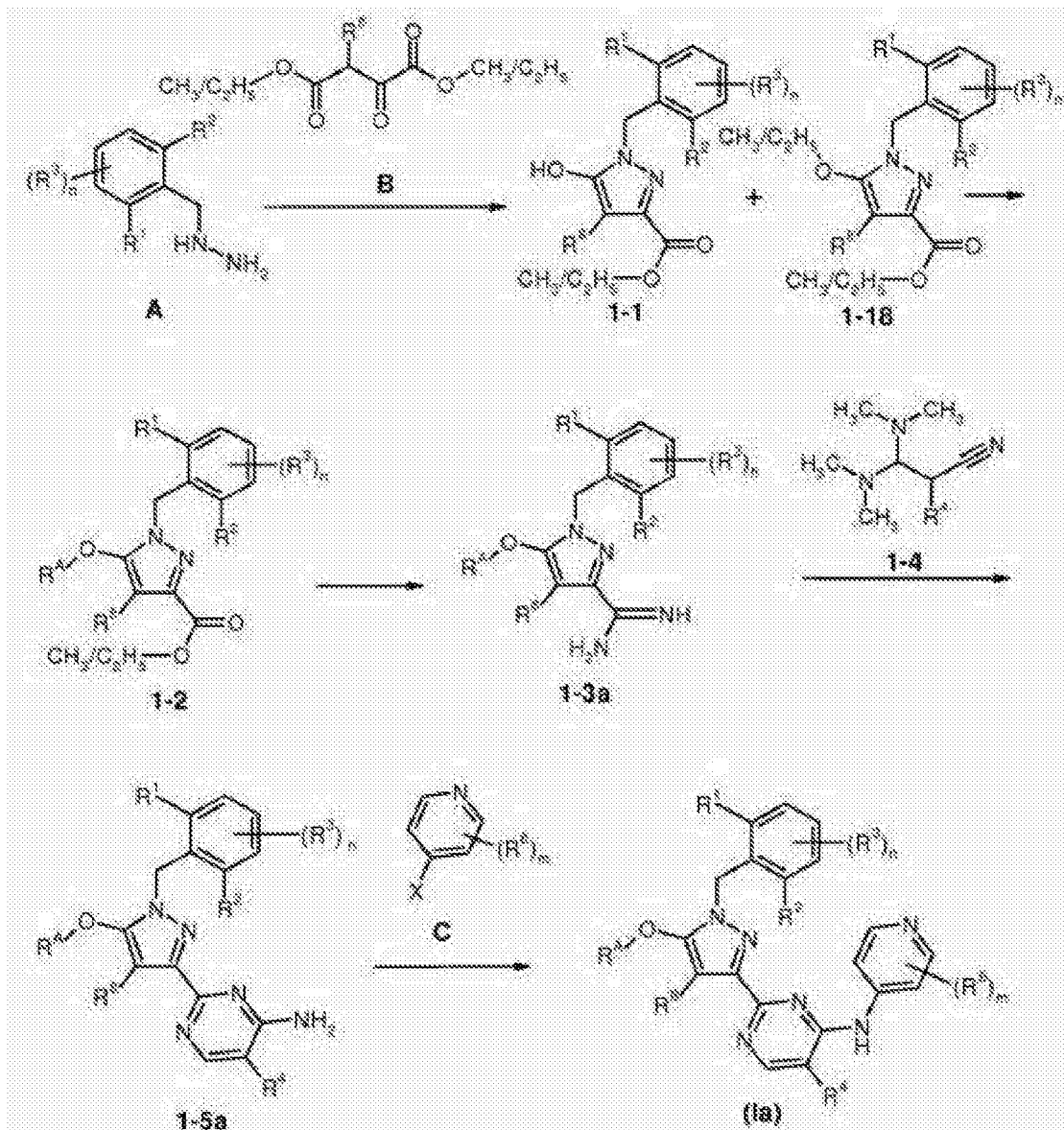
根据下述方案 1-18,可以制备根据本发明的化合物。

[0124] 下文所述的方案和程序举例说明了本发明的通式 (I) 的化合物的合成途径,并且不意图成为限制性的。本领域技术人员显而易见,在方案中例示的转化次序可以以不同的方式进行修改。因此,方案中例示的转化次序不意图成为限制性的。另外,任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那

些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的（参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999）。在随后的段落中描述了具体例子。

[0125] 在方案 1 中描述了制备通式 (Ia) 的化合物的一条路线。

[0126] 方案 1（如果 $R^7 = -O-$ 烷基）



方案 1: 制备通式 (Ia) 的化合物的路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。X 代表 F、Cl、Br、I、硼酸或硼酸酯, 例如 4, 4, 5, 5- 四甲基 -2- 苯基 -1, 3, 2- 二氧杂硼杂环戊烷 (硼酸频哪醇酯)。R⁴ 代表烷基。

[0127] 另外, 任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的（参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999）。在随后的段落中描述了具体例子。

[0128] 如本领域技术人员可理解的,化合物 A、B 和 C 是商购可得的,或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。在随后的段落中描述了具体例子。

[0129] 可以在从 0℃ 至各种溶剂的沸点范围内的温度使适当地取代的苄基胍 (A) 与适当地取代的草乙酸酯 (B) 在合适的溶剂系统(例如,乙酸和二氧杂环己烷)中反应,优选地在 90℃ 进行所述反应,得到通式 (1-1) 的 1-苄基-5-羟基-1*H*-吡唑-3-甲酸酯中间体。作为副产物,可以分离甲醚或乙醚 1-18。

[0130] 可以如下将通式 (1-1) 的中间体转化成通式 (1-2) 的中间体:在 0℃ 至各种溶剂的沸点之间的温度,在有合适的碱(例如,碳酸钾)存在下,在合适的溶剂系统(例如,丙酮)中,与合适的烷化剂(例如,碘甲烷)反应,优选地在室温进行所述反应。

[0131] 在 0℃ 至各种溶剂的沸点之间的温度,在合适的溶剂系统(例如,甲苯)中,用通过将氯化铵加入商购可得的三甲基铝中原位制备的试剂甲基氯代氨基铝(methylchloroaluminiumamide)处理通式 (1-2) 的中间体,优选地在 80℃ 进行所述反应,并用合适的溶剂系统(例如,甲醇)淬灭,以形成期望的通式 (1-3a) 的中间体。

[0132] 可以如下将通式 (1-3a) 的中间体转化成通式 (1-5a) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,哌啶)存在下,在合适的溶剂系统(例如,3-甲基丁-1-醇)中,与通式 (1-4) 的适当地取代的 3,3-双(二甲基氨基)丙腈(例如,3,3-双(二甲基氨基)-2-甲氧基丙腈)反应,优选地在 100℃ 进行所述反应。

[0133] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,2-甲基丙烷-2-醇化钠)和合适的钯催化剂(例如 (1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯)存在下在有合适的配位体(例如 1'-联二萘-2,2'-二基双(二苯基膦烷))存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (1-5a) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶(例如,4-溴吡啶)反应,优选地在 100℃ 进行所述反应,得到通式 (Ia) 的化合物。可替换地,可以使用下述钯催化剂:

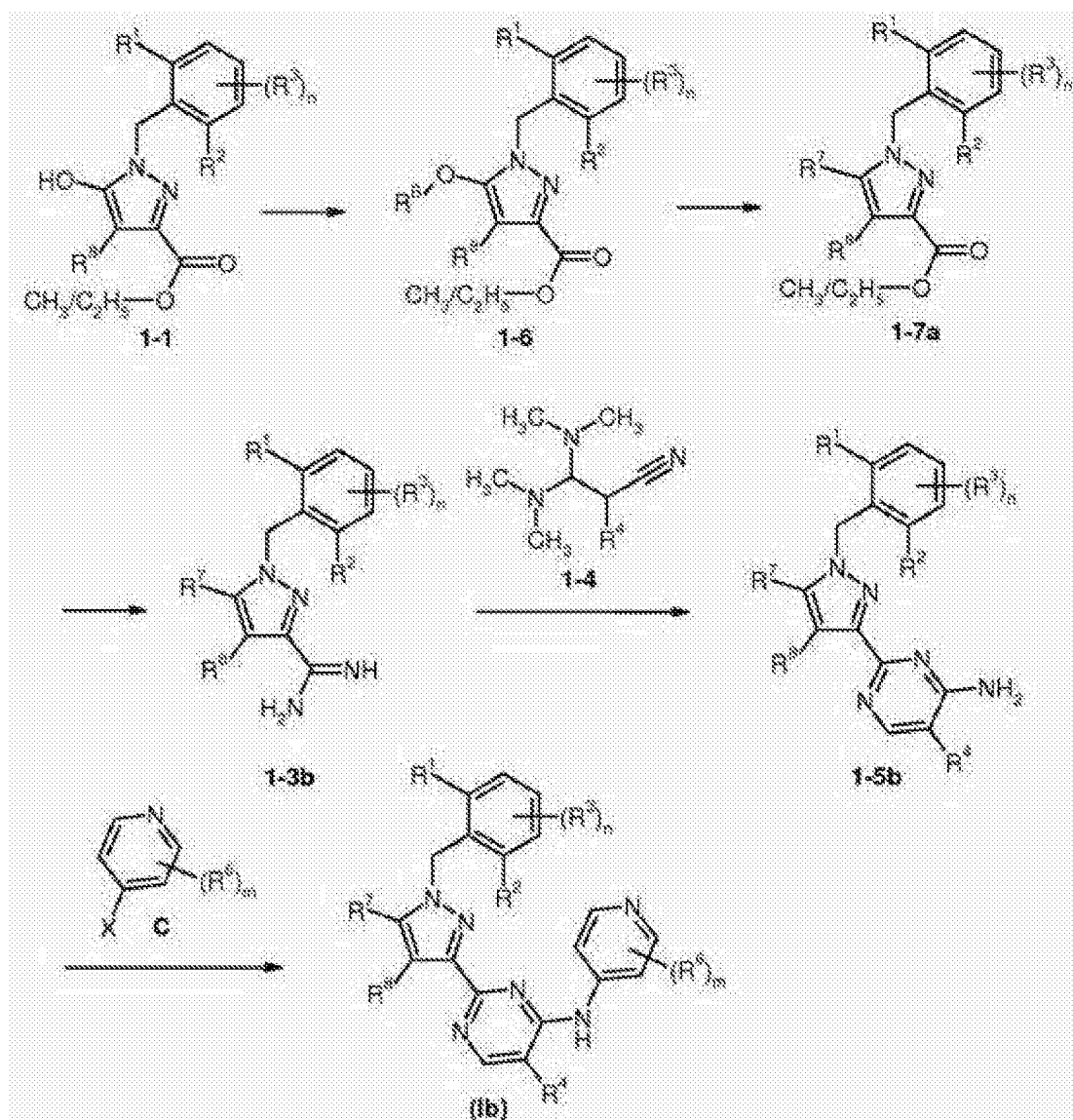
烯丙基氯化钯二聚体、二氯双(苄腈)钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或下述配位体:

外消旋的-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、rac-BINAP、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、双(2-二苯基膦基苯基)醚、二叔丁基甲基膦四氟硼酸盐、2-(二叔丁基膦基)联苯、三叔丁基膦四氟硼酸盐、三-2-呋喃基膦、亚磷酸三(2,4-二叔丁基苯基)酯、三-邻-甲基苯基膦、(9,9-二甲基-9*H*-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)。

[0134] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,三乙胺)、合适的活化剂(例如 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺)和合适的铜盐(例如乙酸铜(II))存在下在合适的溶剂系统(例如,三氯甲烷)中使通式 (1-5a) 的中间体与合适的通式 (C) 的硼酸或硼酸频哪醇酯(例如,(2-氟吡啶-4-基)硼酸)反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式 (Ia) 的化合物。

[0135] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (1-5a) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶(例如 4-氟吡啶)反应,优选地在 90℃ 进行所述反应,得到通式 (Ia) 的化合物。

[0136] 方案 2 (如果 R⁷ = 烯基或环烷基)



方案2:制备通式(Ib)的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 m 和 n 具有上面关于通式(I)给出的含义。 X 代表F、Cl、Br、I、硼酸或硼酸酯,例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(硼酸频哪醇酯)。 OR^8 代表离去基团,例如三氟甲磺酸酯。

[0137] 另外,任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和/或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的(参见例如T.W. Greene和P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0138] 如本领域技术人员可理解的,化合物C是商购可得的,或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。在随后的段落中描述了具体例子。

[0139] 可以如下将通式(1-1)的中间体转化成通式(1-6)的中间体:在 0°C 至各种溶剂的沸点之间的温度,在有合适的碱(例如,吡啶)存在下,在合适的溶剂系统(例如,二氯甲烷)中,与合适的磺酸衍生物(例如,三氟甲磺酸酐)反应,优选地在室温进行所述反应。

[0140] 可以如下将通式(1-6)的中间体转化成通式(1-7a)的中间体:在室温至各种溶

剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,碳酸钠)和合适的钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))存在下,在合适的溶剂系统(例如,1,2-二甲氧基乙烷)中,与硼酸或硼酸频哪醇酯(例如,环丙基硼酸)反应,优选地在75℃进行所述反应。

[0141] 在0℃至各种溶剂的沸点之间的温度,在合适的溶剂系统(例如,甲苯)中,用通过将氯化铵加入商购可得的三甲基铝中原位制备的试剂甲基氯代氨基铝处理通式(1-7a)的中间体,优选地在80℃进行所述反应,并用合适的溶剂系统(例如,甲醇)淬灭,以形成期望的通式(1-3b)的中间体。

[0142] 可以如下将通式(1-3b)的中间体转化成通式(1-5b)的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,吡啶)存在下,在合适的溶剂系统(例如,3-甲基丁-1-醇)中,与通式(1-4)的适当地取代的3,3-双(二甲基氨基)丙腈(例如,3,3-双(二甲基氨基)-2-甲氧基丙腈)反应,优选地在100℃进行所述反应。

[0143] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,2-甲基丙烷-2-醇化钠)和合适的钯催化剂(例如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯)存在下在有合适的配位体(例如1'-联二萘-2,2'-二基双(二苯基膦烷))存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式(1-5b)的中间体与合适的通式(C)的4-卤代吡啶(例如,4-溴吡啶)反应,优选地在100℃进行所述反应,得到通式(Ib)的化合物。可替换地,可以使用下述钯催化剂:

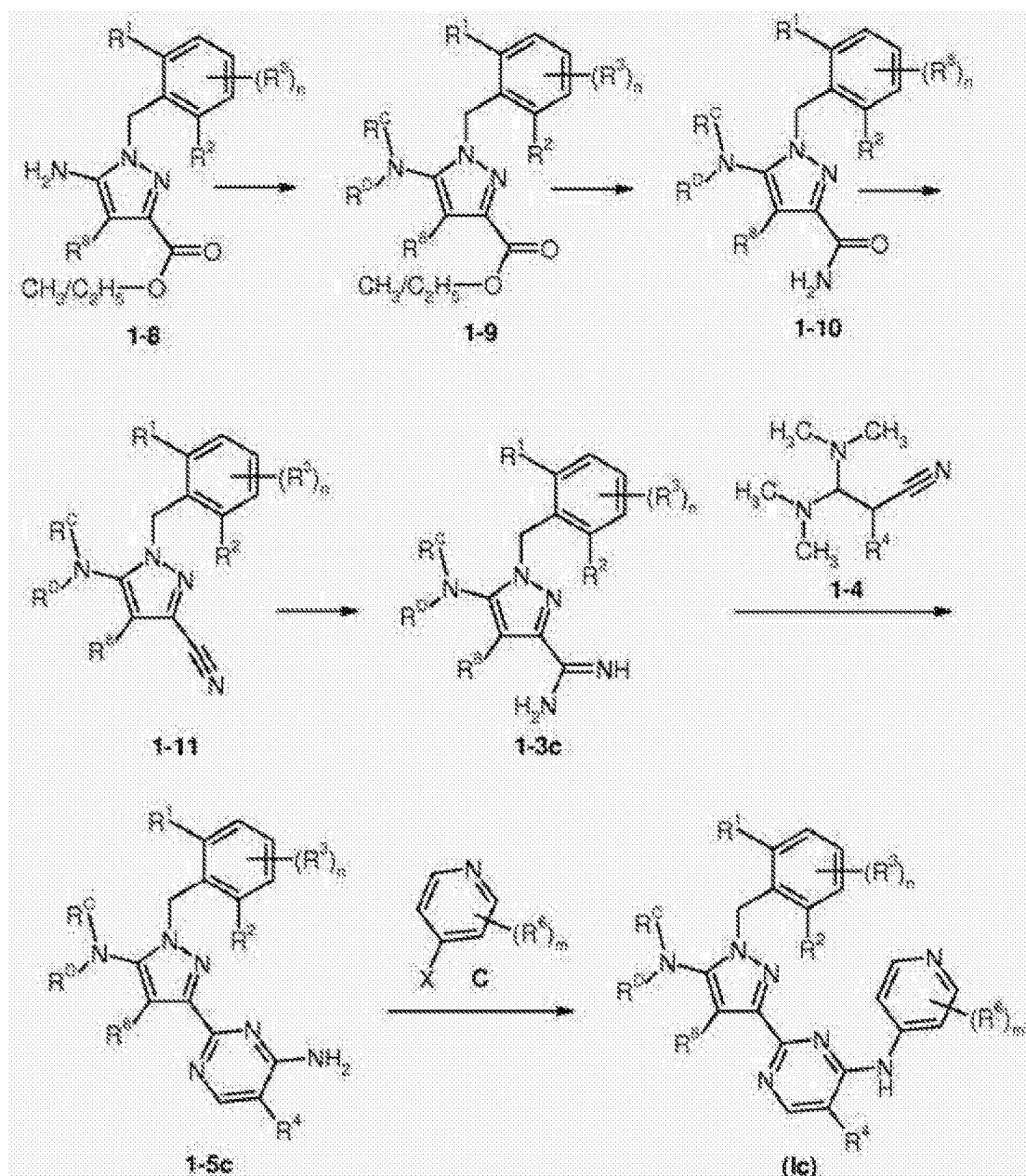
烯丙基氯化钯二聚体、二氯双(苄腈)钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或下述配位体:

外消旋的-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、rac-BINAP、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、双(2-二苯基膦基苯基)醚、二叔丁基甲基膦四氟硼酸盐、2-(二叔丁基膦基)联苯、三叔丁基膦四氟硼酸盐、三-2-呋喃基膦、亚磷酸三(2,4-二叔丁基苯基)酯、三-邻-甲基苯基膦、(9,9-二甲基-9*H*-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)。

[0144] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,三乙胺)、合适的活化剂(例如*N,N*-二甲基吡啶-4-胺)和合适的铜盐(例如乙酸铜(II))存在下在合适的溶剂系统(例如,三氯甲烷)中使通式(1-5b)的中间体与合适的通式(C)的硼酸或硼酸频哪醇酯(例如,(2-氟吡啶-4-基)硼酸)反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式(Ib)的化合物。

[0145] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式(1-5b)的中间体与合适的通式(C)的4-卤代吡啶(例如4-氟吡啶)反应,优选地在90℃进行所述反应,得到通式(Ib)的化合物。

[0146] 方案3(如果 $R^7 = N(\text{烷基})_2$)



方案3:制备通式(Ic)的化合物的路线,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁸、m和n具有上面关于通式(I)给出的含义。X代表F、Cl、Br、I、硼酸或硼酸酯,例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(硼酸频哪醇酯)。R⁶和R⁷代表烷基,特别是1-4C烷基,其中烷基残基可以相同或不同。

[0147] 另外,任意取代基R¹、R²、R³、R⁴、R⁶和R⁸的互变可以在所例示的转化反应之前和/或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的(参见例如T.W. Greene和P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0148] 如本领域技术人员可理解的,化合物C是商购可得的,或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。在随后的段落中描述了具体例子。

[0149] 按照在Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11/6, 781-784中描述的程序,可以制备

中间体 (1-8)。

[0150] 可以如下将通式 (1-8) 的中间体转化成通式 (1-9) 的中间体:在 0℃至各种溶剂的沸点之间的温度,在有合适的碱(例如,氢化锂)存在下,在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中,与合适的烷化剂(例如,碘甲烷)反应,优选地在室温进行所述反应。

[0151] 可以如下将通式 (1-9) 的中间体转化成通式 (1-10) 的中间体:在 0℃至各种溶剂的沸点之间的温度(优选地在 50℃进行所述反应),在 1-10 巴之间的压力(优选地在密闭容器中进行所述反应),在合适的溶剂系统(例如,甲醇)中与氨反应。

[0152] 在 0℃至各种溶剂的沸点之间的温度在有合适的碱(例如,吡啶)存在下在合适的溶剂系统(例如,四氢呋喃)中用三氟甲磺酸酐处理通式 (1-10) 的中间体,优选地在室温进行所述反应,以形成期望的通式 (1-11) 的中间体。

[0153] 可以如下将通式 (1-11) 的中间体转化成通式 (1-3c) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点之间的温度在合适的溶剂系统(例如,对应的醇,例如甲醇)中与合适的醇化物(例如,甲醇钠)反应(优选地在室温进行所述反应),随后在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的酸(例如乙酸)存在下用合适的铵来源(例如,氯化铵)处理(优选地在 50℃进行所述反应)。

[0154] 可以如下将通式 (1-3c) 的中间体转化成通式 (1-5c) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,哌啶)存在下,在合适的溶剂系统(例如,3-甲基丁-1-醇)中,与通式 (1-4) 的适当地取代的 3,3-双(二甲基氨基)丙腈(例如,3,3-双(二甲基氨基)-2-甲氧基丙腈)反应,优选地在 100℃进行所述反应。

[0155] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,2-甲基丙烷-2-醇化钠)和合适的钯催化剂(例如 (1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯)存在下在有合适的配位体(例如 1'-联二萘-2,2'-二基双(二苯基膦烷))存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (1-5c) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶(例如,4-溴吡啶)反应,优选地在 100℃进行所述反应,得到通式 (Ic) 的化合物。可替换地,可以使用下述钯催化剂:

烯丙基氯化钯二聚体、二氯双(苄腈)钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或下述配位体:

外消旋的-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、*rac*-BINAP、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、双(2-二苯基膦基苯基)醚、二叔丁基甲基膦四氟硼酸盐、2-(二叔丁基膦基)联苯、三叔丁基膦四氟硼酸盐、三-2-呋喃基膦、亚磷酸三(2,4-二叔丁基苯基)酯、三-邻-甲基苯基膦、(9,9-二甲基-9*H*-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)。

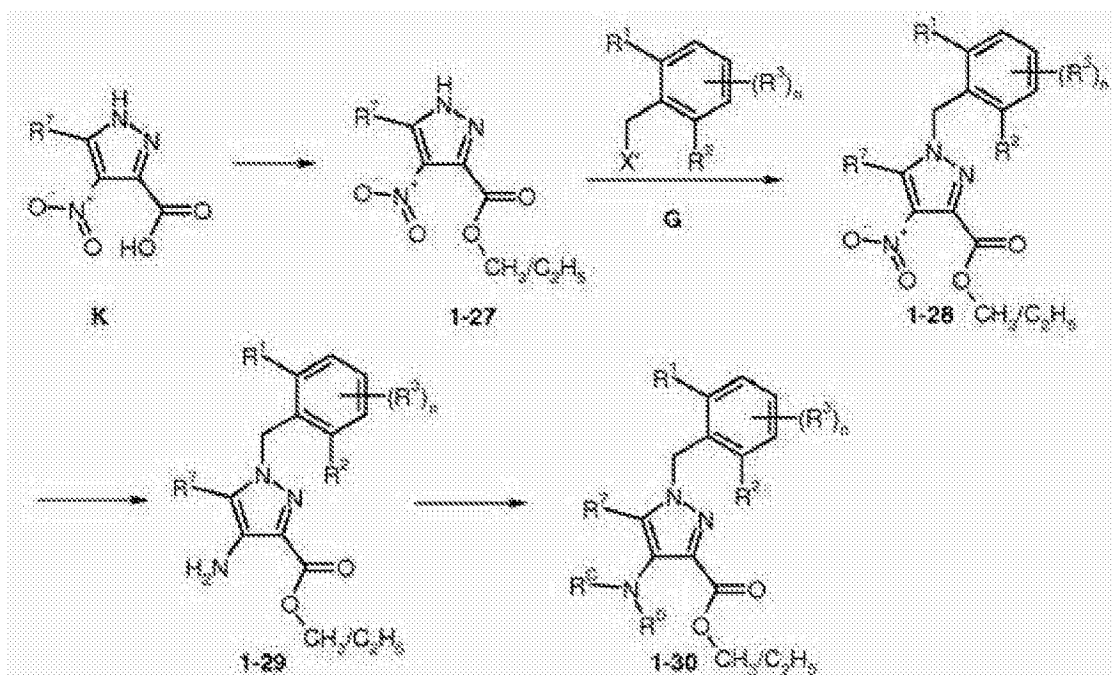
[0156] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,三乙胺)、合适的活化剂(例如 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺)和合适的铜盐(例如乙酸铜(II))存在下在合适的溶剂系统(例如,三氯甲烷)中使通式 (1-5c) 的中间体与合适的通式 (C) 的硼酸或硼酸频哪醇酯(例如,(2-氟吡啶-4-基)硼酸)反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式 (Ic) 的化合物。

[0157] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (1-5c) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶(例如 4-氟吡啶)反应,优选地在 90℃进行所述反应,得到通式

(Ic) 的化合物。

[0158] 根据在方案 3a 中描述的程序,可以从化合物 (K) 合成通式 (1-29) 的中间体,其中 R^8 是 $NR^C R^D$ 。

[0159] 方案 3a (如果 $R^8 = N(\text{烷基})_2$)



方案 3a: 制备通式 (1-30) 的中间体的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。 X' 代表 F、Cl、Br、I 或磺酸酯。 R^C 和 R^D 代表烷基,特别是 1-4C-烷基,其中烷基残基可以相同或不同。

[0160] 另外,任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^7 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0161] 如本领域技术人员可理解的,化合物 G 和 K 是商购可得的,或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。在随后的段落中描述了具体例子。

[0162] 可以在从 0°C 至各种溶剂的沸点范围内的温度在合适的溶剂系统 (例如,四氢呋喃和甲醇) 中用适当的甲基化或乙基化试剂 (例如, (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷)) 酯化具有羧酸官能团的适当地取代的吡唑 (K), 优选地在 0°C 进行所述反应, 得到通式 (1-27) 的中间体。

[0163] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱 (例如, 氢化钠) 存在下在合适的溶剂系统 (例如, 四氢呋喃) 中使通式 (1-27) 的中间体与通式 (G) 的适当地取代的苄基卤或磺酸苄酯 (例如, 苄基溴) 反应, 优选地在室温进行所述反应, 得到通式 (1-28) 的化合物。

[0164] 可以如下将通式 (1-28) 的中间体转化成通式 (1-29) 的中间体: 在 0°C 至各种溶剂的沸点之间的温度, 在合适的溶剂系统 (例如, 甲醇) 中, 与合适的还原剂 (例如, 拉尼镍和

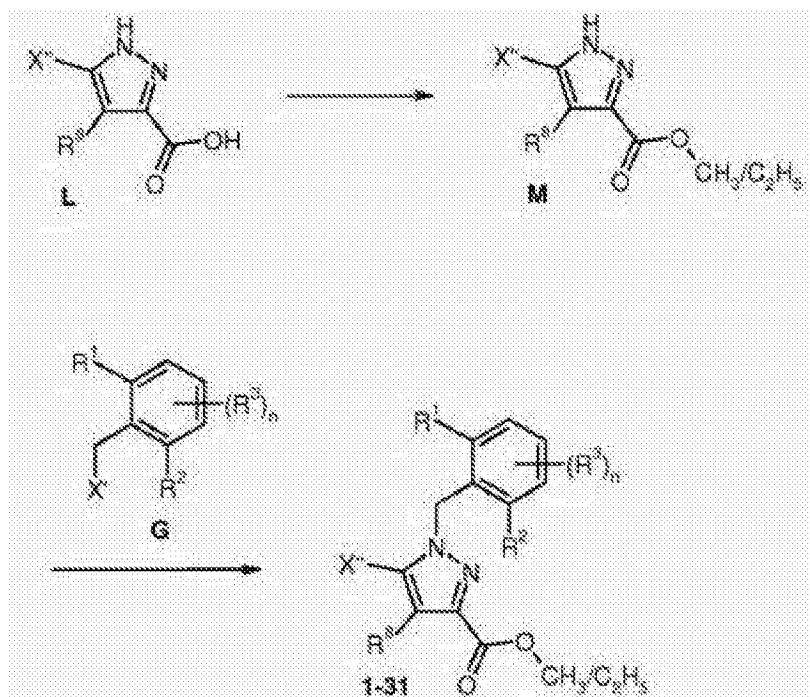
水合肼) 反应, 优选地在室温进行所述反应。

[0165] 可以如下将通式 (1-29) 的中间体转化成通式 (1-30) 的中间体: 在 0°C 至各种溶剂的沸点之间的温度, 在有合适的碱(例如, 氢化锂) 存在下, 在合适的溶剂系统(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺) 中, 与合适的烷基化剂(例如, 碘甲烷) 反应, 优选地在室温进行所述反应。

[0166] 可替换地, 通过还原胺化条件(例如, 甲醛、炭载钯和氢), 可以在 0°C 至各种溶剂的沸点之间的温度在合适的溶剂系统(例如, 四氢呋喃) 中将通式 (1-29) 的中间体烷基化成通式 (1-30) 的中间体, 优选地在室温进行所述反应。

[0167] 通过在方案 1-3、4、13 和 14 中描述的方法, 可以将通式 (1-30) 的中间体转化成通式 (I) 的化合物。

[0168] 方案 3b (如果 $R^7 = \text{卤素}$)



方案 3b: 制备通式 (1-31) 的化合物的路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。 R^7 具有氢、烷基或环烷基的含义, 且 X' 具有氟、氯或溴的含义。

[0169] 如本领域技术人员可理解的, 化合物 G 是商购可得的, 或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。在随后的段落中描述了具体例子。 X' 代表离去基团例如 Cl、Br 或 I, 或 X 代表芳基磺酸酯例如对甲苯磺酸酯, 或代表烷基磺酸酯例如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

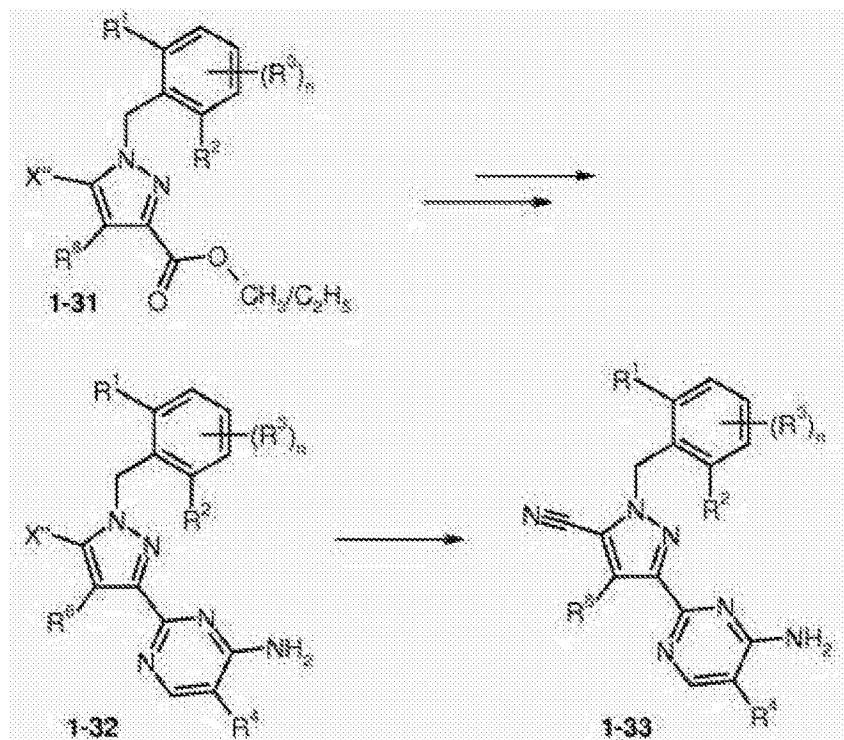
[0170] 如本领域技术人员可理解的, 式 L 和 M 的化合物是商购可得的, 或描述在文献 (例如 CAS 登记号: 881668-70-8、1378271-66-9、1301742-22-2、115964-19-7、1301754-03-9、1416371-96-4、1328893-16-8、1328893-17-9、1392208-46-6、13745-16-9、1092791-47-3、929554-40-5) 中, 或可以根据可得自公共领域的程序来制备。

[0171] 可以在从 0°C 至各种溶剂的沸点范围内的温度在合适的溶剂系统(例如, 四氢呋喃和甲醇) 中用适当的甲基化或乙基化试剂(例如, (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷)) 将式 L 的化合物酯化, 优选地在 0°C 进行所述反应, 得到通式 (M) 的中间体。

[0172] 通过在方案 3a 中描述的方法, 可以将通式 M 的化合物转化成通式 (1-31) 的中间体。

[0173] 通过在方案 1-3、4、13 和 14 中描述的方法,可以将通式 (1-31) 的中间体转化成通式 (I) 的化合物。

[0174] 方案 3c (如果 R^7 = 氰基)



方案 3c:制备通式 (1-33) 的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。 X' 具有氟、氯或溴的含义。

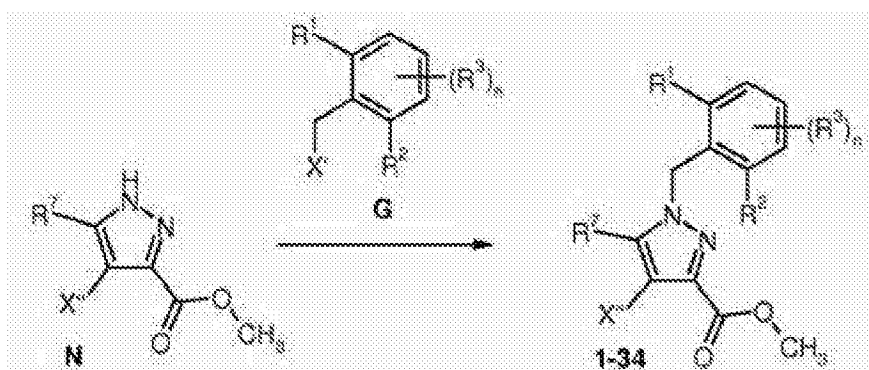
[0175] 另外,任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0176] 通过在方案 1、2、4、13 和 14 中描述的方法,可以将通式 (1-31) 的中间体转化成通式 (1-32) 的化合物。

[0177] 可以如下将通式 (1-32) 的中间体转化成通式 (1-33) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点之间的温度,在合适的溶剂系统(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺)中,与合适的试剂(例如,氰化亚铜 (I))反应,优选地在 150°C 进行所述反应。

[0178] 通过在方案 1-3、4、13 和 14 中描述的方法,可以将通式 (1-32) 的中间体转化成通式 (I) 的化合物。

[0179] 方案 3d (如果 R^7 = 氢、烷基或环烷基,且 R^8 = 卤素)



方案 3d: 制备通式 (1-34) 的化合物的路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。 R^7 具有氢、烷基或环烷基的含义, 且 X'' 具有氟、氯或溴的含义。

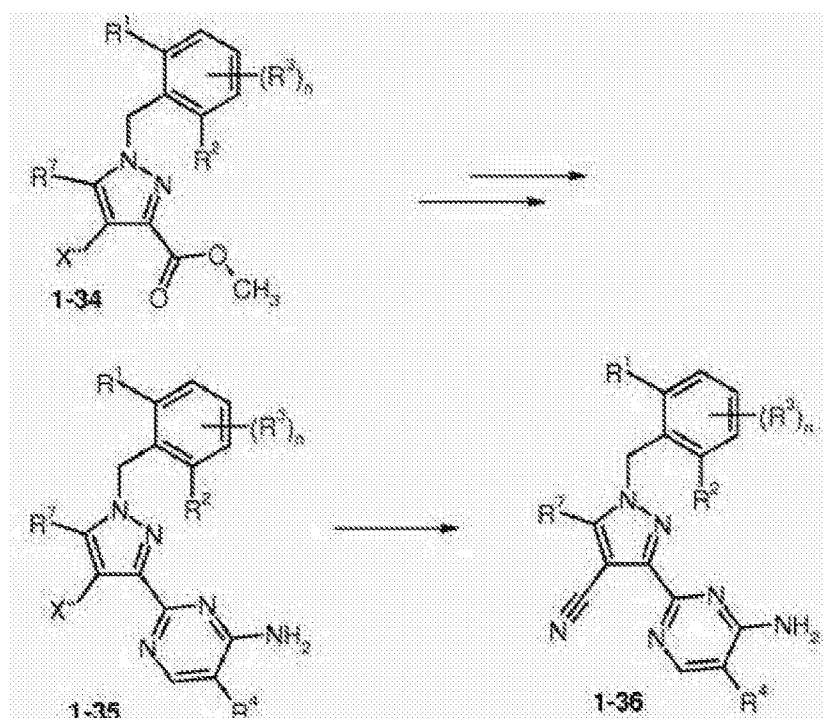
[0180] 如本领域技术人员可理解的, 化合物 G 是商购可得的, 或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。在随后的段落中描述了具体例子。 X' 代表离去基团例如 Cl、Br 或 I, 或 X 代表芳基磺酸酯例如对甲苯磺酸酯, 或代表烷基磺酸酯例如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

[0181] 如本领域技术人员可理解的, 式 N 的化合物是商购可得的, 或描述在文献 (例如 CAS 登记号: 1291177-21-3、1281872-47-6、1232838-31-1、1005584-90-6、681034-80-0) 中, 或可以根据可得自公共领域的程序来制备。

[0182] 通过在方案 3a 中描述的方法, 可以将式 N 的化合物转化成通式 (1-34) 的中间体。

[0183] 通过在方案 1-3、4、13 和 14 中描述的方法, 可以将通式 (1-34) 的中间体转化成通式 (I) 的化合物。

[0184] 方案 3e (如果 R^8 = 氰基)



方案 3e: 制备通式 (1-36) 的化合物的路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。 X'' 具有氟、氯或溴的含义。

[0185] 另外, 任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^7 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、

卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的（参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999）。在随后的段落中描述了具体例子。

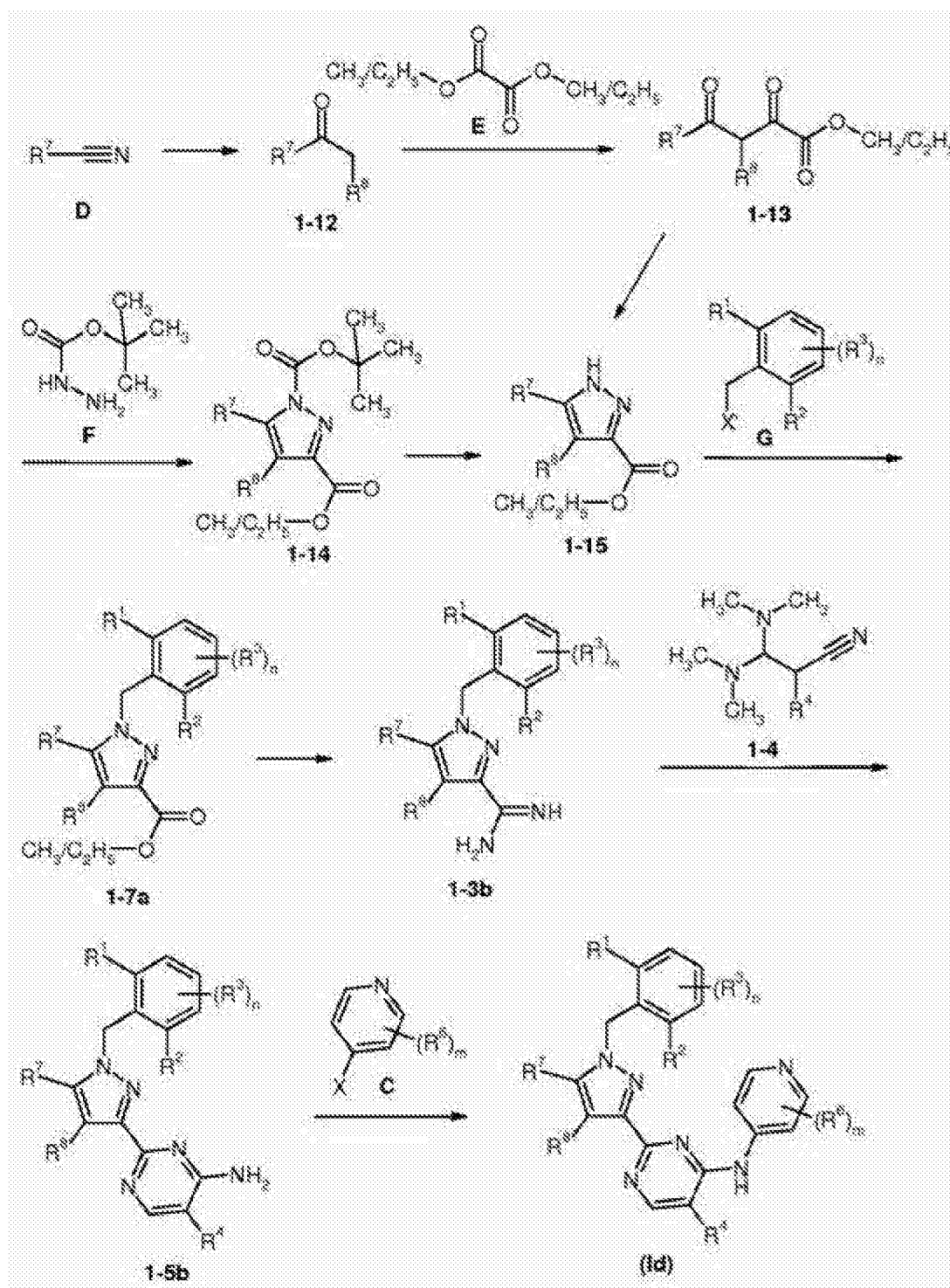
[0186] 通过在方案 1、2、4、13 和 14 中描述的方法, 可以将通式 (1-34) 的中间体转化成通式 (1-35) 的化合物。

[0187] 可以如下将通式 (1-35) 的中间体转化成通式 (1-36) 的中间体: 在室温至各种溶剂的沸点之间的温度, 在合适的溶剂系统(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺)中, 与合适的试剂(例如, 氰化亚铜(I))反应, 优选地在 150°C 进行所述反应。

[0188] 通过在方案 1-3、4、13 和 14 中描述的方法, 可以将通式 (1-36) 的中间体转化成通式 (I) 的化合物。

[0189] 根据在方案 4 中描述的程序, 可以合成通式 (Id) 的化合物。

[0190] 方案 4



方案4:制备通式(I_d)的化合物的替代路线,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、m和n具有上面关于通式(I)给出的含义。X代表F、Cl、Br、I、硼酸或硼酸酯,例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(硼酸频哪醇酯)。

[0191] X'代表F、Cl、Br、I或磺酸酯,例如三氟甲基磺酸酯或对甲苯磺酸酯。

[0192] 另外,任意取代基R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷和R⁸的互变可以在所例示的转化反应之前和/或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人

员众所周知的（参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999）。在随后的段落中描述了具体例子。

[0193] 如下所述,如本领域技术人员可理解的,化合物 C、D、E、F 和 G 是商购可得的,或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。

[0194] 可以如下将通式 D 的中间体转化成通式 (1-12) 的中间体:在 0℃至各种溶剂的沸点之间的温度,在合适的溶剂系统(例如,乙醚)中,与合适的有机金属化合物(例如,溴(乙基)镁)反应,优选地在回流下进行所述反应。

[0195] 可以如下将通式 (1-12) 的中间体转化成通式 (1-13) 的中间体:在 -78℃至室温之间的温度,在有合适的碱(例如,双-(三甲基甲硅烷基)氨基锂)存在下,在合适的溶剂系统(例如,乙醚)中,与合适的草酸酯(E)(例如,草酸二乙酯)反应,优选地在室温进行所述反应。

[0196] 如下将通式 (1-13) 的化合物转化成通式 (1-14) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在合适的溶剂系统(例如,乙醇)中用肼甲酸叔丁酯(F)处理,优选地在各种溶剂的沸点进行所述反应。

[0197] 如下将通式 (1-14) 的化合物转化成通式 (1-15) 的中间体:在从 0℃至室温的温度范围,在合适的溶剂系统(例如,二氧杂环己烷)中,在酸性条件(例如,盐酸)下反应,优选地在室温进行所述反应。

[0198] 可替换地,可以如下将通式 (1-13) 的化合物直接转化成通式 (1-15) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在合适的溶剂系统(例如,乙醇)中用肼处理,优选地在各种溶剂的沸点进行所述反应。

[0199] 可替换地,可以从对应的羧酸制备通式 (1-15) 的化合物。在几种情况下,这些酸以及通式 (1-15) 的化合物是商购可得的。

[0200] 可以在 0℃至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如,四氢呋喃)中使通式 (1-15) 的中间体与通式 (G) 的适当地取代的苄基卤或磺酸苄酯(例如,苄基溴)反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式 (1-7a) 的化合物。

[0201] 在 0℃至各种溶剂的沸点之间的温度在合适的溶剂系统(例如,甲苯)中用通过将氯化铵加入商购可得的三甲基铝中原位制备的试剂甲基氯代氨基铝处理通式 (1-7a) 的中间体,优选地在 80℃进行所述反应,并用合适的溶剂系统(例如,甲醇)淬灭,以形成期望的通式 (1-3b) 的中间体。

[0202] 可以如下将通式 (1-3b) 的中间体转化成通式 (1-5b) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,哌啶)存在下,在合适的溶剂系统(例如,3-甲基丁-1-醇)中,与通式 (1-4) 的适当地取代的 3,3-双(二甲基氨基)丙腈(例如,3,3-双(二甲基氨基)-2-甲氧基丙腈)反应,优选地在 100℃进行所述反应。

[0203] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,2-甲基丙烷-2-醇化钠)和合适的钯催化剂(例如 (1*E*, 4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯)存在下在有合适的配位体(例如 1'-联二萘-2,2'-二基双(二苯基磷烷))存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (1-5b) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶(例如,4-溴吡啶)反应,优选地在 100℃进行所述反应,得到通式 (Id) 的化合物。可

替换地,可以使用下述钯催化剂:

烯丙基氯化钯二聚体、二氯双(苄腈)钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或下述配位体:

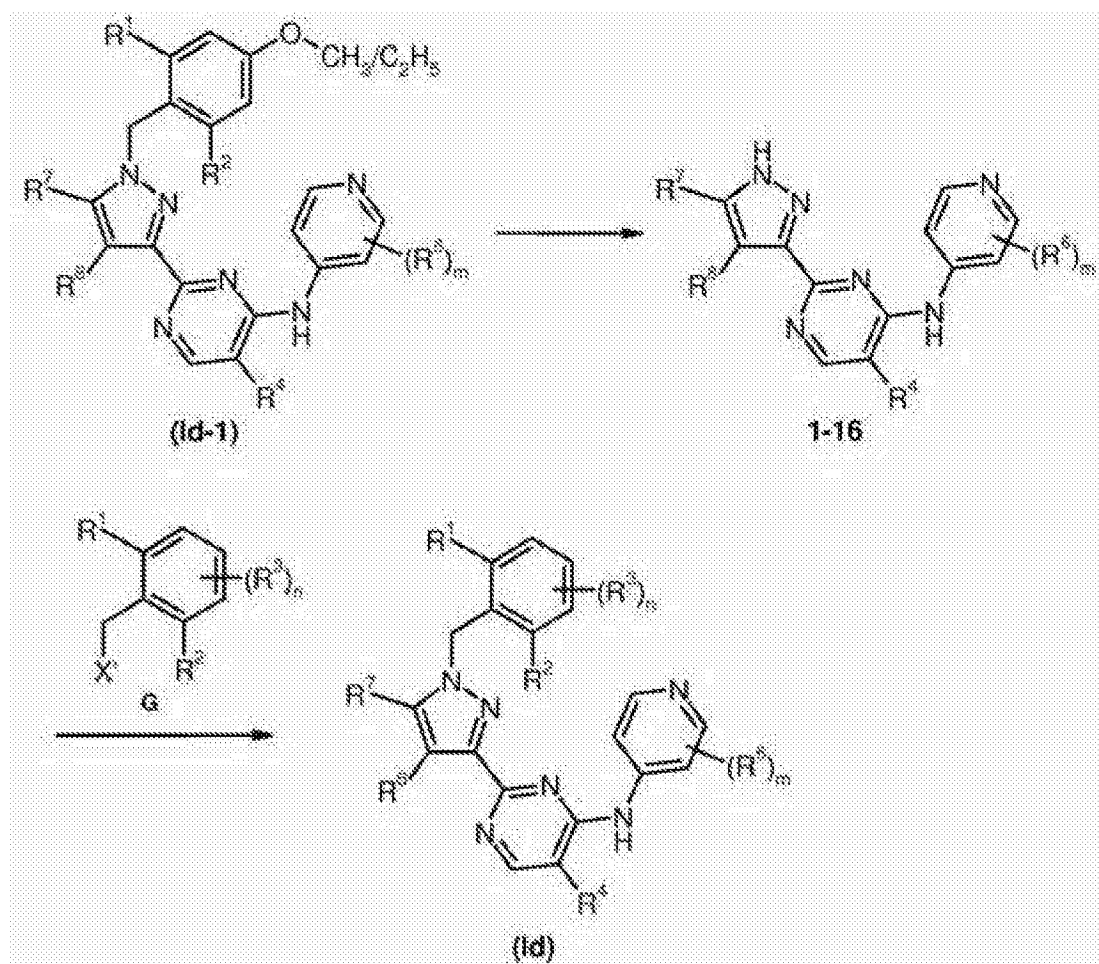
外消旋的-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、rac-BINAP、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、双(2-二苯基膦基苯基)醚、二叔丁基甲基膦四氟硼酸盐、2-(二叔丁基膦基)联苯、三叔丁基膦四氟硼酸盐、三-2-呋喃基膦、亚磷酸三(2,4-二叔丁基苯基)酯、三-邻-甲基膦、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)。

[0204] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,三乙胺)、合适的活化剂(例如,N,N-二甲基吡啶-4-胺)和合适的铜盐(例如乙酸铜(II))存在下在合适的溶剂系统(例如,三氯甲烷)中使通式(1-5b)的中间体与合适的通式(C)的硼酸或硼酸频哪醇酯(例如,(2-氟吡啶-4-基)硼酸)反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式(Id)的化合物。

[0205] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如,N,N-二甲基甲酰胺)中使通式(1-5b)的中间体与合适的通式(C)的4-卤代吡啶(例如4-氟吡啶)反应,优选地在90°C进行所述反应,得到通式(Ib)的化合物。

[0206] 可替换地,根据在方案5中描述的程序,可以经由脱苄基和随后苄基化从通式(Id-1)的其它化合物(其为这样的式(Id)的化合物,其中R³=甲氧基或乙氧基)合成通式(Id)的化合物。

[0207] 方案5



方案5:制备通式 (Id) 的化合物的路线,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。X' 代表 F、Cl、Br、I 或磺酸酯。另外,任意取代基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

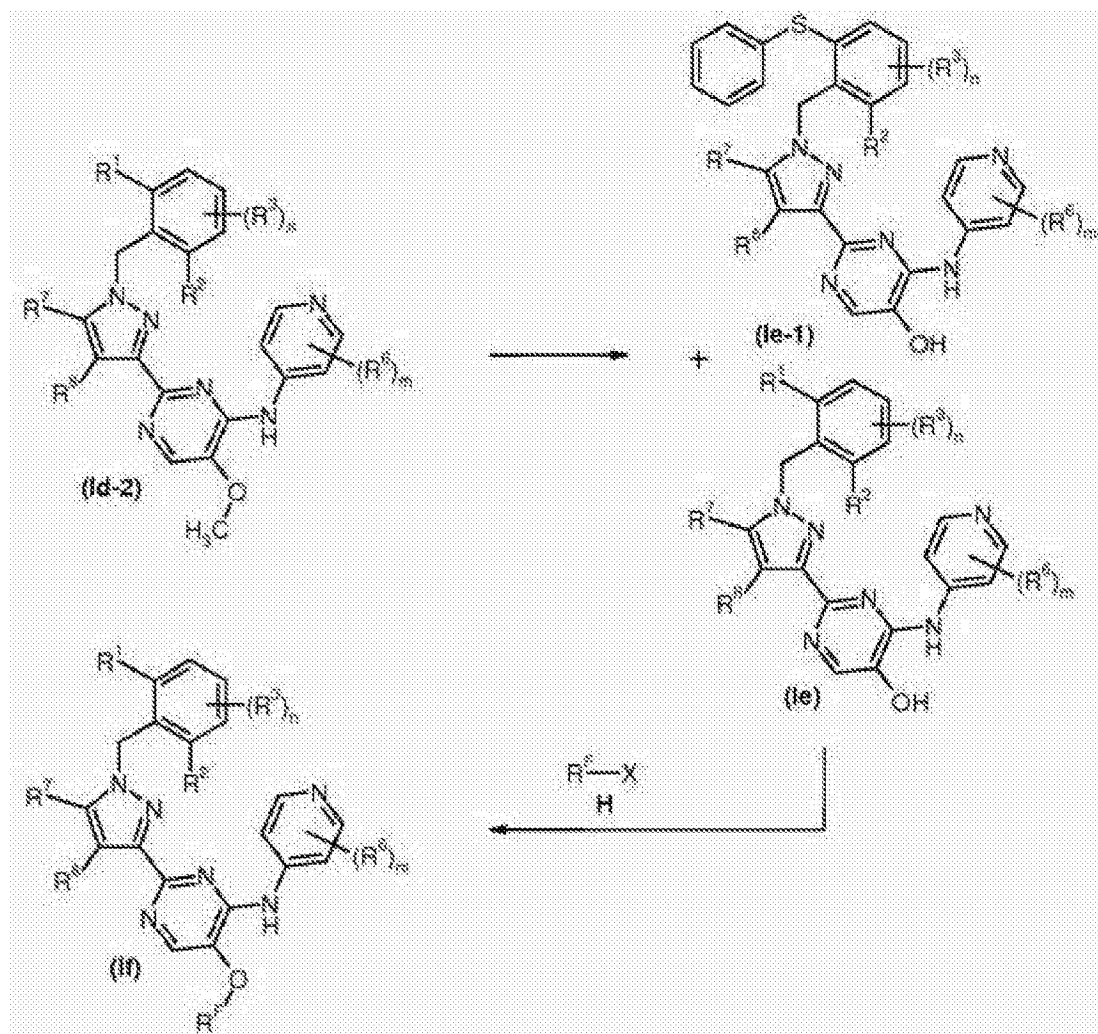
[0208] 如上面在方案1下面所述,如本领域技术人员可理解的,化合物 G 是商购可得的,或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。

[0209] 如下将通式 (Id-1) 的化合物转化成通式 (1-16) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在合适的溶剂(例如,二氯乙烷)中,用合适的酸系统(例如,三氟乙酸和三氟甲磺酸的混合物)处理,优选地在室温进行所述反应。

[0210] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如,四氢呋喃)中使通式 (1-16) 的中间体与通式 (G) 的适当地取代的苄基卤或磺酸苄酯(例如,苄基溴)反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式 (Id) 的化合物。

[0211] 根据在方案6中描述的程序,可以从通式 (Id-2) 的化合物(其为这样的式 (Ib) 的化合物,其中 R⁴ = 甲氧基)合成通式 (Ie)、(Ie-1) 和 (If) 的化合物。

[0212] 方案 6



方案 6: 制备通式 (If) 的化合物的方法: 将通式 (Id-2) 的化合物去甲基化得到通式 (Ie) 的化合物, 随后醚化得到通式 (If) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。另外, 任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

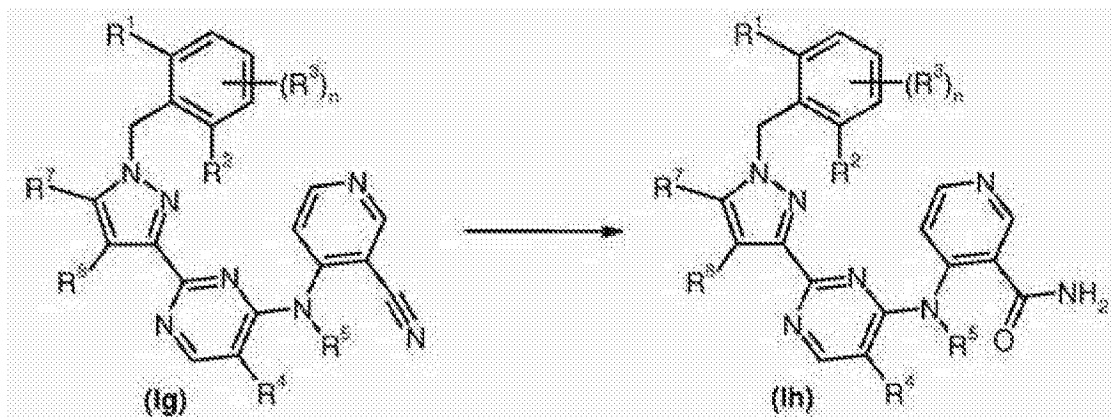
[0213] 通式 H 的化合物是商购可得的, 其中 X 代表离去基团例如 Cl、Br 或 I, 或 X 代表芳基磺酸酯例如对甲苯磺酸酯, 或代表烷基磺酸酯例如甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯 (三氟甲基磺酸酯基)。 R^F 代表烷基 (任选地被以下取代基取代: OH、 NR^9R^{10} 、 SR^{14} 、 $SO_2NR^9R^{10}$)。

[0214] 如下将通式 (Id-2) 的化合物转化成通式 (Ie) 的化合物: 在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在有合适的碱 (例如, 碳酸钾) 存在下, 在合适的溶剂 (例如, 1-甲基吡咯烷-2-酮) 中, 用合适的去甲基化剂 (例如苯硫酚) 处理, 优选地在 190°C 进行所述反应。在 R^1 和 R^2 是氟化物的情况下, 可以分离副产物 Ie-1。

[0215] 然后在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,碳酸钾)存在下在合适的溶剂(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (Ie) 的化合物与如上所述的通式 (H) 的化合物反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式 (If) 的化合物。

[0216] 根据在方案 7 中描述的程序,可以将通式 (Ig) 的化合物转化成通式 (Ih) 的化合物。

[0217] 方案 7



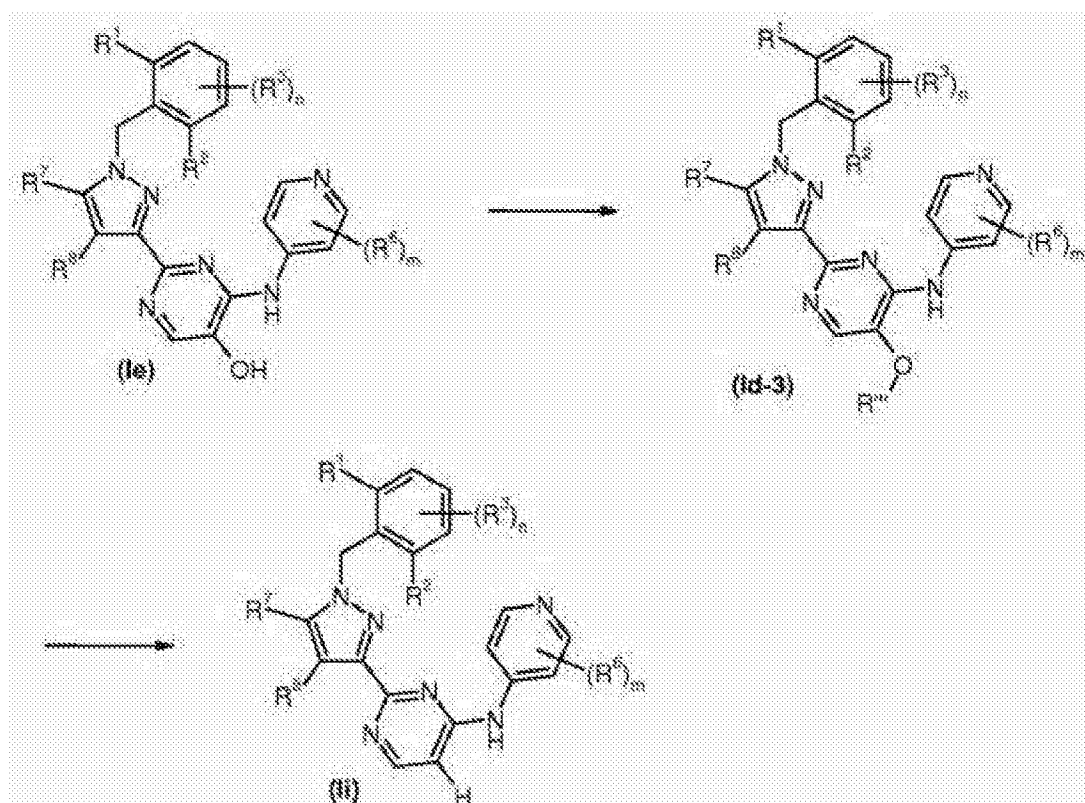
方案 7:经由通式 (Ig) 的化合物制备通式 (Ih) 的化合物的路线,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。另外,任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的(参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0218] 在酸性条件(例如,浓硫酸)下在 0°C 至各种溶剂的沸点之间的温度部分地水解通式 (Ig) 的中间体(其可以如在方案 1、2、3 和 4 中所述制备),优选地在室温进行所述反应,以形成期望的通式 (Ih) 的化合物。

[0219] 根据在方案 8 中描述的程序,可以将通式 (Ie) 的化合物转化成通式 (Ii) 的化合物。

[0220] 方案 8

在该顺序的步骤 2 中,所述残基可能潜在地经历修饰,例如还原。



[0221] 方案8:经由通式 (Id-3) 的中间体将通式 (Ie) 的化合物转化成通式 (Ii) 的化合物的方法,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。O- R''' 代表合适的离去基团,例如三氟甲基磺酸酯基团或九氟丁基磺酰氧基基团。

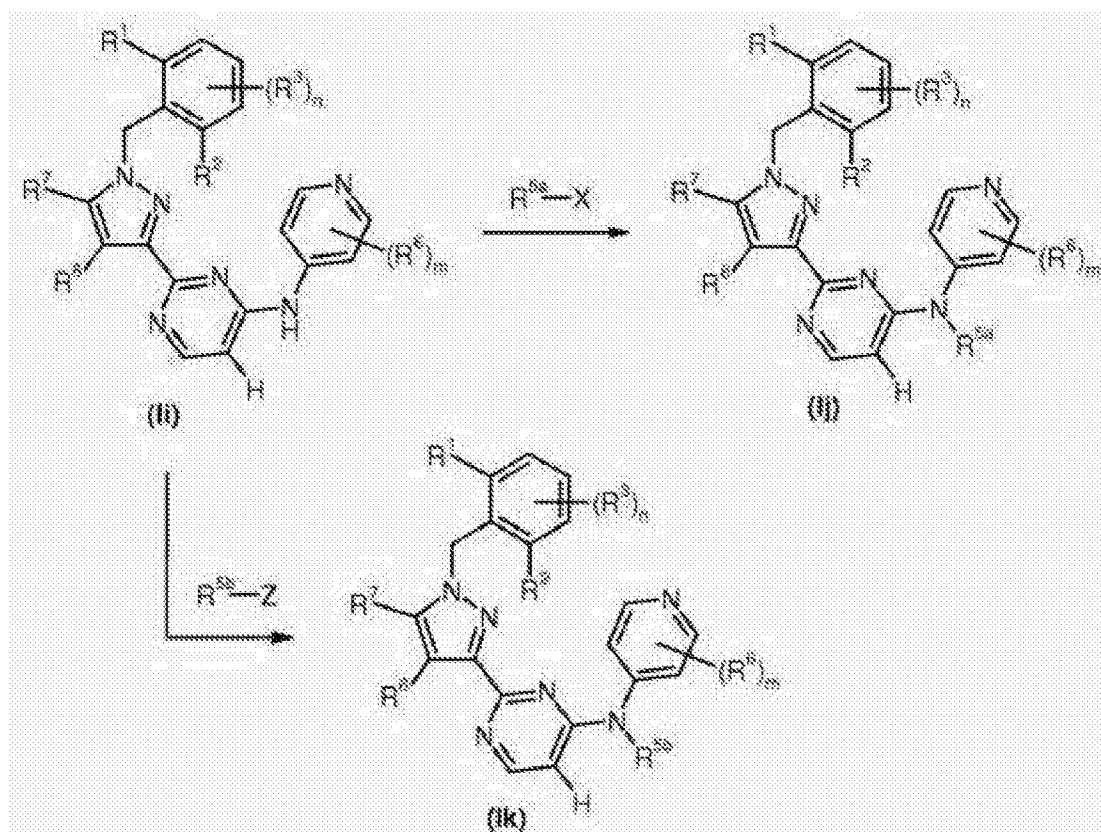
[0222] 另外,任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 或 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和/或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的(参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0223] 可以如下将通式 (Ie) 的化合物转化成通式 (Id-3) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,吡啶)存在下,在合适的溶剂(例如,二氯甲烷)中,与合适的磺酸衍生物(例如,三氟甲烷磺酸酐或 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-九氟代丁烷-1-磺酰基氟)反应,优选地在室温进行所述反应。

[0224] 然后可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的 Pd- 催化剂(例如,乙酸钯 (II)) 以及合适的配位体(例如,丙烷-1, 3-二基双(二苯基磷烷))存在下在合适的溶剂(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (Id-3) 的中间体与合适的氢化物来源(例如,三乙基硅烷)反应,优选地在 60°C 进行所述反应,得到通式 (Ii) 的化合物。

[0225] 根据在方案9中描述的程序,可以将通式 (Ii) 的化合物(其为这样的式 (Id) 的化合物,其中 R^4 = 氢)转化成通式 (Ij 和 Ik) 的化合物。

[0226] 方案9



方案 9: 将通式 (Ii) 的化合物转化成通式 (Ik) 和 (Ij) 的化合物的方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。 R^{5a} 代表 2-6C-羟基烷基, 且 X 代表 F、Cl、Br、I 或磺酸酯, 例如三氟甲基磺酸酯或对甲苯磺酸酯。

[0227] R^{5b} 代表酰基基团, 诸如 $-C(O)-(1-6C-烷基)$ 、 $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$ 、 $-C(O)-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基)$, 且 Z 代表卤素、羟基或 $-O-R^{5b}$ 。

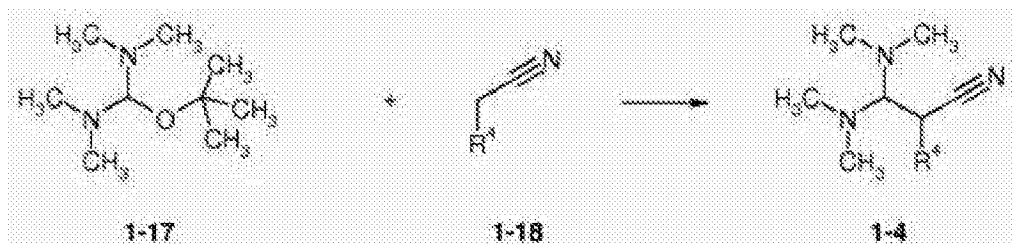
[0228] 另外, 任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 或 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0229] 可以如下将通式 (Ii) 的化合物转化成通式 (Ij) 的化合物: 在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在有合适的碱 (例如, 碳酸铯) 存在下, 在合适的溶剂系统 (例如, *N,N*-二甲基甲酰胺) 中, 与合适的卤代烷基或二氧杂硫杂环戊烷 2-氧化物 (例如, 1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷 2-氧化物) 反应, 优选地在 60°C 进行所述反应。

[0230] 可以如下将通式 (Ii) 的化合物转化成通式 (Ik) 的化合物: 在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在有合适的碱 (例如, *N,N*-二乙基乙胺) 存在下, 在合适的溶剂 (例如, 二氯甲烷) 中, 与合适的碳酸衍生物 (例如羧酸卤化物例如羧酸酰基氯或羧酸酐) 反应, 优选地在室温进行所述反应。

[0231] 根据在方案 10 中描述的程序, 可以将通式 (1-17) 的化合物转化成通式 (1-4) 的化合物。

[0232] 方案 10

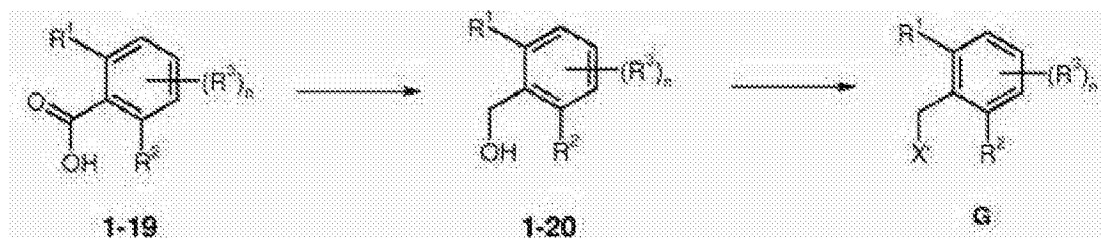


方案 10 : 将通式 (I-17) 的化合物转化成通式 (1-4) 的化合物的方法, 其中 R^4 具有关于通式 (I) 给出的含义。

[0233] 可以如下将通式 (1-17) 的化合物转化成通式 (1-4) 的化合物 : 在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内, 与合适的取代的氰基烷基 (例如, 甲氧基乙腈) 反应, 优选地在 80°C 进行所述反应。

[0234] 根据在方案 11 中描述的程序, 可以将通式 (1-19) 的化合物转化成通式 (G) 的化合物。

[0235] 方案 11



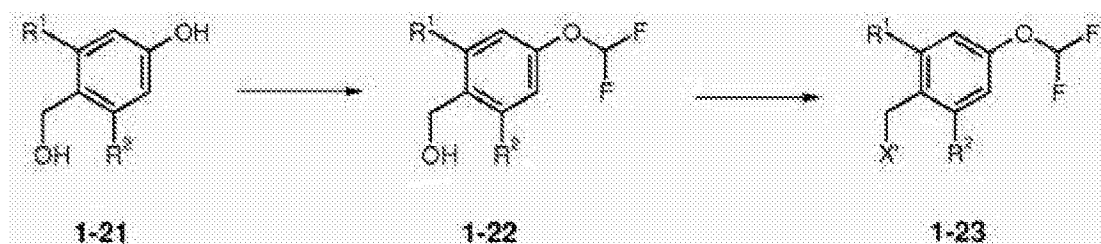
方案 11 : 将通式 (1-19) 的化合物转化成通式 (G) 的化合物的方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 具有关于通式 (I) 给出的含义。 X' 代表 F、Cl、Br、I 或磺酸酯, 例如三氟甲基磺酸酯或对甲苯磺酸酯。

[0236] 可以如下将通式 (1-19) 的化合物转化成通式 (1-20) 的化合物 : 在 -78°C 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在合适的溶剂系统 (例如, 四氢呋喃) 中, 与合适的还原剂 (例如, 硼烷) 反应, 优选地在室温进行所述反应。

[0237] 可以如下将通式 (1-20) 的化合物转化成通式 (G) 的化合物 : 在 0°C 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在合适的溶剂 (例如, 乙酸) 中, 与合适的卤化或磺酰化试剂 (例如溴化氢) 反应, 优选地在室温进行所述反应。

[0238] 根据在方案 12 中描述的程序, 可以将通式 (1-21) 的化合物转化成通式 (1-23) 的化合物。

[0239] 方案 12



方案 12 : 将通式 (1-21) 的化合物转化成通式 (1-23) 的化合物的方法, 其中 R^1 和 R^2 具有关于通式 (I) 给出的含义。 X' 代表 F、Cl、Br、I 或磺酸酯, 例如三氟甲基磺酸酯或对甲苯磺酸酯。

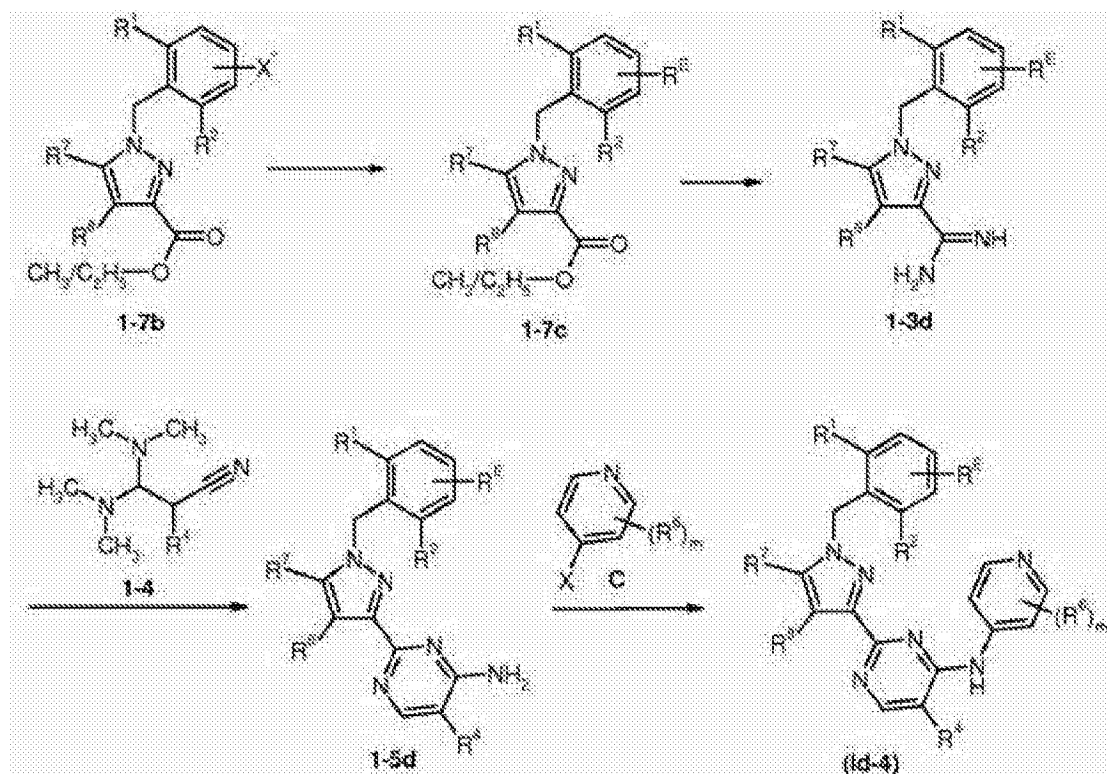
磺酸酯。

[0240] 可以如下将通式 (1-21) 的化合物转化成通式 (1-22) 的化合物:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,碳酸铯)存在下,在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中,与合适的二氟甲基化试剂(例如,氯代(二氟代)乙酸钠)反应,优选地在 100℃进行所述反应。

[0241] 可以如下将通式 (1-22) 的化合物转化成通式 (1-23) 的化合物:在 0℃至各种溶剂的沸点的温度范围内,在合适的溶剂(例如,乙酸)中,与合适的卤化或磺酰化试剂(例如溴化氢)反应,优选地在室温进行所述反应。

[0242] 根据在方案 13 中描述的程序,可以将通式 (1-7b) 的化合物转化成通式 (Id-4) 的化合物。

[0243] 方案 13



方案 13:制备通式 (Id-4) 的化合物的替代路线,其中 R¹、R²、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸和 m 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。X 代表 F、Cl、Br、I、硼酸或硼酸酯,例如 4, 4, 5, 5-四甲基-2-苯基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷(硼酸频哪醇酯)。

[0244] X' 代表 Cl、Br、I 或磺酸酯,例如三氟甲基磺酸酯。

[0245] R^E代表烷基、环烷基或烯基。

[0246] 另外,任意取代基 R¹、R²、R⁴、R⁶、R⁷和 R⁸的互变可以在所例示的转化反应之前和/或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的(参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0247] 如下所述,如本领域技术人员可理解的,化合物 C 是商购可得的,或者可以根据可

得自公共领域的程序来制备。

[0248] 可以如下将通式 (1-7b) 的中间体转化成通式 (1-7c) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,碳酸钠)和合适的钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))存在下,在合适的溶剂系统(例如,1,2-二甲氧基乙烷)中,与硼酸或硼酸频哪醇酯(例如,环丙基硼酸)反应,优选地在 75℃进行所述反应。

[0249] 在 0℃至各种溶剂的沸点之间的温度在合适的溶剂系统(例如,甲苯)中用通过将氯化铵加入商购可得的三甲基铝中原位制备的试剂甲基氯代氨基铝处理通式 (1-7c) 的中间体,优选地在 80℃进行所述反应,并用合适的溶剂系统(例如,甲醇)淬灭,以形成期望的通式 (1-3d) 的中间体。

[0250] 可以如下将通式 (1-3d) 的中间体转化成通式 (1-5d) 的中间体:在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内,在有合适的碱(例如,吡啶)存在下,在合适的溶剂系统(例如,3-甲基丁-1-醇)中,与通式 (1-4) 的适当地取代的 3,3-双(二甲基氨基)丙腈(例如,3,3-双(二甲基氨基)-2-甲氧基丙腈)反应,优选地在 100℃进行所述反应。

[0251] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,2-甲基丙烷-2-醇化钠)和合适的钯催化剂(例如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯)存在下在有合适的配位体(例如1'-联二萘-2,2'-二基双(二苯基膦烷))存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (1-5d) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶(例如,4-溴吡啶)反应,优选地在 100℃进行所述反应,得到通式 (Id-4) 的化合物。可替换地,可以使用下述钯催化剂:

烯丙基氯化钯二聚体、二氯双(苄腈)钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或下述配位体:

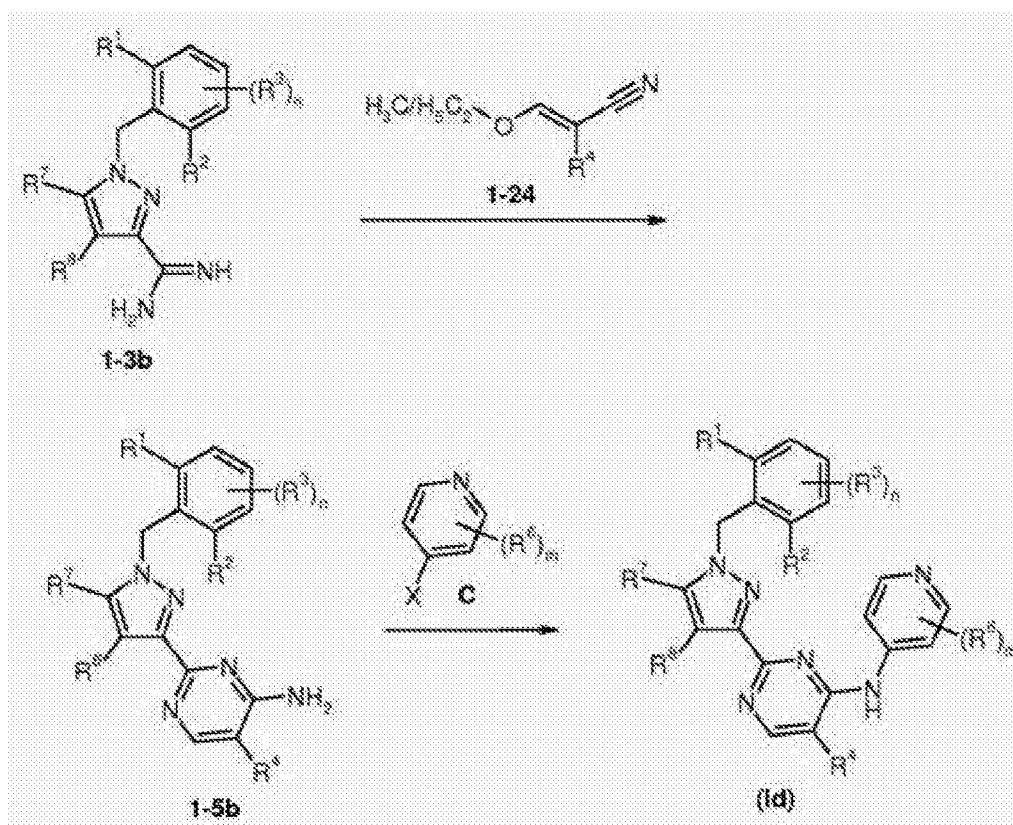
外消旋的-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、*rac*-BINAP、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、双(2-二苯基膦基苯基)醚、二叔丁基甲基膦四氟硼酸盐、2-(二叔丁基膦基)联苯、三叔丁基膦四氟硼酸盐、三-2-呋喃基膦、亚磷酸三(2,4-二叔丁基苯基)酯、三-邻-甲苯基膦、(9,9-二甲基-9*H*-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)。

[0252] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,三乙胺)、合适的活化剂(例如*N,N*-二甲基吡啶-4-胺)和合适的铜盐(例如乙酸铜(II))存在下在合适的溶剂系统(例如,三氯甲烷)中使通式 (1-5d) 的中间体与合适的通式 (C) 的硼酸或硼酸频哪醇酯(例如,(2-氟吡啶-4-基)硼酸)反应,优选地在室温进行所述反应,得到通式 (Id-4) 的化合物。

[0253] 可替换地,可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如,氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如,*N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (1-5d) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶(例如 4-氟吡啶)反应,优选地在 90℃进行所述反应,得到通式 (Id-4) 的化合物。

[0254] 根据在方案 14 中描述的程序,可以将通式 (1-3b) 的化合物转化成通式 (Id) 的化合物。

[0255] 方案 14



方案 14: 制备通式 (Id) 的化合物的替代路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。X 代表 F、Cl、Br、I、硼酸或硼酸酯, 例如 4, 4', 5, 5'-四甲基-2-苯基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷 (硼酸频哪醇酯)。

[0256] 另外, 任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的互变可以在所例示的转化反应之前和/或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0257] 如下所述, 如本领域技术人员可理解的, 化合物 C 是商购可得的, 或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。

[0258] 可以如下将通式 (1-3b) 的中间体转化成通式 (1-5b) 的中间体: 在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在有合适的碱 (例如, 甲醇钠) 存在下, 在合适的溶剂系统 (例如, 甲醇) 中, 与通式 (1-24) 的适当地取代的 3-甲氧基丙烯腈 (例如, (乙氧基亚甲基) 丙二腈) 反应, 优选地在 65°C 进行所述反应。

[0259] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱 (例如, 2-甲基丙烷-2-醇化钠) 和合适的钯催化剂 (例如 (1*E*, 4*E*)-1, 5-二苯基戊-1, 4-二烯-3-酮-钯) 存在下在有合适的配位体 (例如 1'-联二萘-2, 2'-二基双 (二苯基膦烷)) 存在下在合适的溶剂系统 (例如, *N,N*-二甲基甲酰胺) 中使通式 (1-5b) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶 (例如, 4-溴吡啶) 反应, 优选地在 100°C 进行所述反应, 得到通式 (Id) 的化合物。可替换地, 可以使用下述钯催化剂:

烯丙基氯化钯二聚体、二氯双 (苕腈) 钯 (II)、乙酸钯 (II)、氯化钯 (II)、四 (三苯基

膦) 钯 (0)、三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) 或下述配位体:

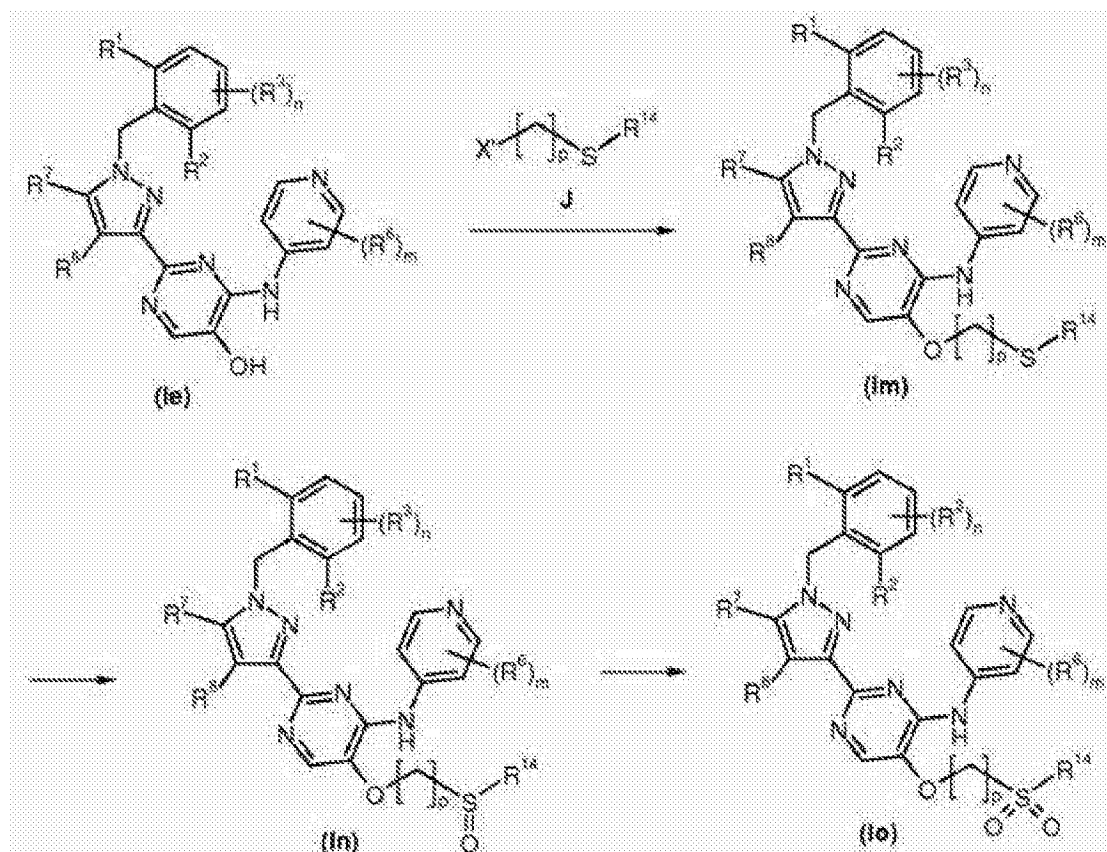
外消旋的-2, 2'-双 (二苯基膦基)-1, 1'-联萘、rac-BINAP、1, 1'-双 (二苯基膦基) 二茂铁、双 (2-二苯基膦基苯基) 醚、二叔丁基甲基膦四氟硼酸盐、2- (二叔丁基膦基) 联苯、三叔丁基膦四氟硼酸盐、三-2-呋喃基膦、亚磷酸三 (2, 4-二叔丁基苯基) 酯、三-邻-甲基苯基膦、(9, 9-二甲基-9H-咕吨-4, 5-二基) 双 (二苯基膦)。

[0260] 可替换地, 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱 (例如, 三乙胺)、合适的活化剂 (例如 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺) 和合适的铜盐 (例如乙酸铜 (II)) 存在下在合适的溶剂系统 (例如, 三氯甲烷) 中使通式 (1-5b) 的中间体与合适的通式 (C) 的硼酸或硼酸频哪醇酯 (例如, (2-氟吡啶-4-基) 硼酸) 反应, 优选地在室温进行所述反应, 得到通式 (Id) 的化合物。

[0261] 可替换地, 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱 (例如, 氢化钠) 存在下在合适的溶剂系统 (例如, *N,N*-二甲基甲酰胺) 中, 使通式 (1-5b) 的中间体与合适的通式 (C) 的 4-卤代吡啶 (例如 4-氟吡啶) 反应, 优选地在 90°C 进行所述反应, 得到通式 (Id) 的化合物。

[0262] 根据在方案 15 中描述的程序, 可以将通式 (Ie) 的化合物转化成通式 (Im)、(In) 和 (Io) 的化合物。

[0263] 方案 15



方案 15: 制备通式 (Im)、(In) 和 (Io) 的化合物的方法, 其中 R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁴、m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。p 代表 1-6 的整数。另外, 任意取代基 R¹、R²、R³、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人

员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的（参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999）。在随后的段落中描述了具体例子。

[0264] 如本领域技术人员可理解的, 通式 (J) 的化合物是商购可得的, 或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。X' 代表 F、Cl、Br、I 或磺酸酯。

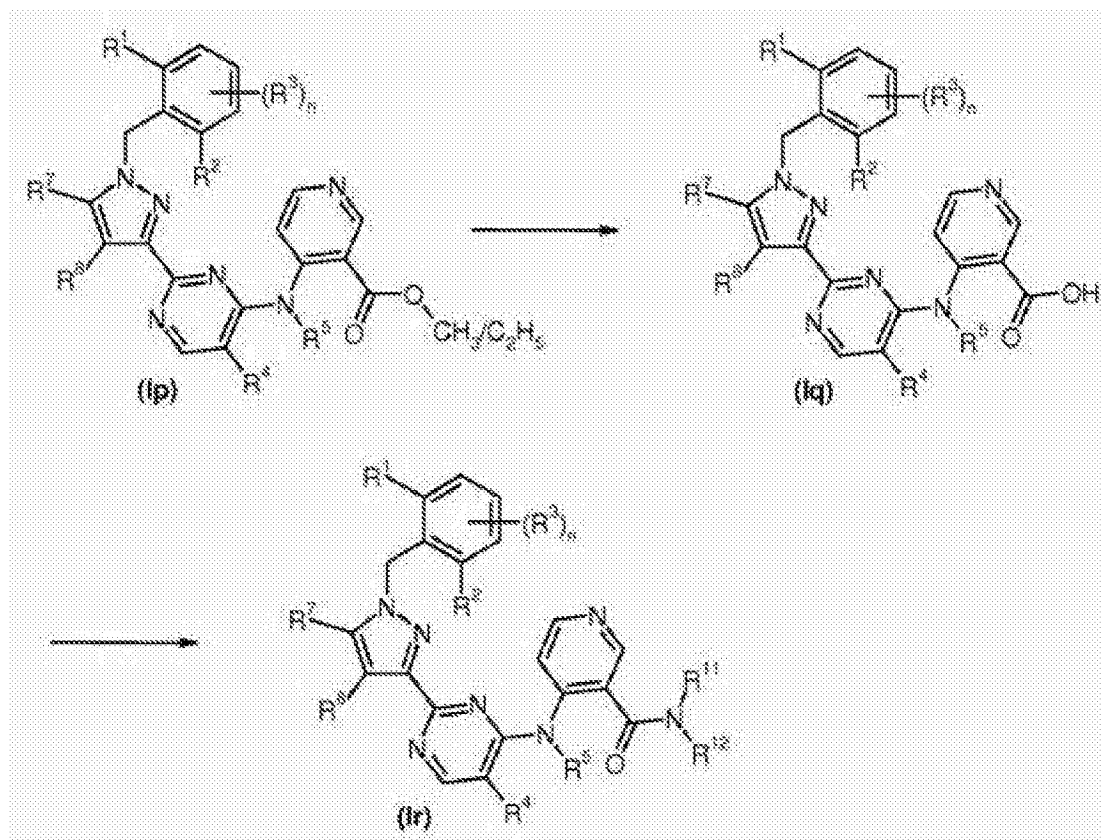
[0265] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如, 碳酸钾)存在下在合适的溶剂系统(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式 (Ie) 的化合物与通式 (J) 的合适的卤代-烷基-烷基-硫醚(sulfide)(例如, 3-氯丙基甲基硫醚)反应, 优选地在 60°C 进行所述反应, 得到通式 (Im) 的化合物。

[0266] 如下将通式 (Im) 的化合物转化成通式 (In) 的化合物: 在 0°C 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在合适的溶剂(例如, 氯仿)中, 用合适的氧化剂(例如间氯过苯甲酸)处理, 优选地在 0°C 进行所述反应。

[0267] 可以如下将通式 (In) 的化合物转化成通式 (Io) 的化合物: 在 0°C 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在合适的溶剂(例如, 四氢呋喃)中, 用合适的氧化剂(例如过氧化氢)和试剂偶氮二甲酸二乙酯处理, 优选地在 50°C 进行所述反应。

[0268] 根据在方案 16 中描述的程序, 可以将通式 (Ip) 的化合物转化成通式 (Iq) 和 (Ir) 的化合物。

[0269] 方案 16



方案 16: 经由通式 (Ip) 的化合物制备通式 (Iq) 和 (Ir) 的化合物的路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义。另外, 任意取代基 R^1 、 R^2 、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的（参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999）。在随后的段落中描述了具体例子。

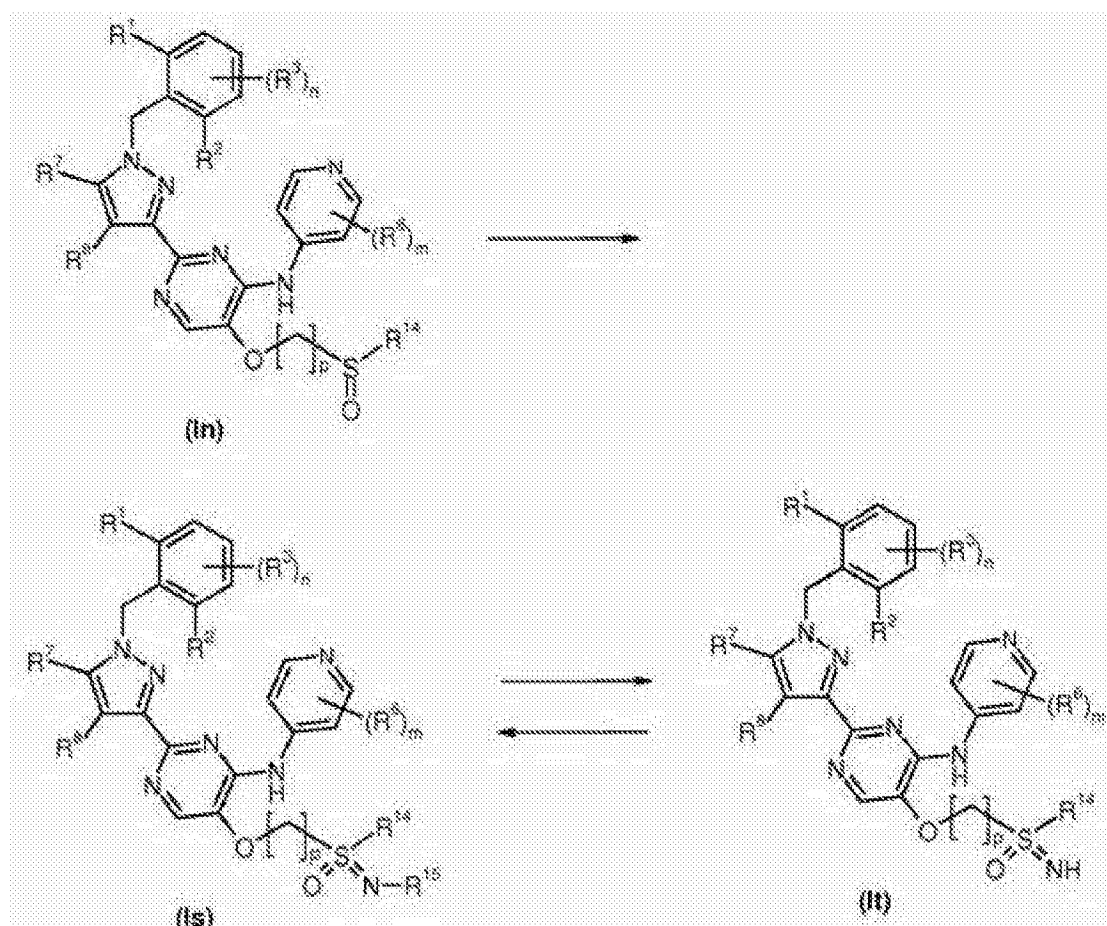
[0270] 如下将通式 (Ip) 的中间体转化成式 (Iq) 的中间体 : 在 0°C 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在合适的溶剂(例如, 四氢呋喃和甲醇) 中, 用合适的碱(例如氢氧化钠) 处理, 优选地在室温进行所述反应。

[0271] 如下将通式 (Iq) 的中间体转化成式 (Ir) 的中间体 : 在 0°C 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 在合适的溶剂(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺) 中, 与合适的偶联剂(例如(苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐)一起加入合适的碱(例如 *N,N*-二异丙基乙胺), 通过用氨或合适的伯胺或仲胺(例如 2-氨基乙基甲基磺) 处理, 优选地在室温进行所述反应。

[0272] 可以如下合成含有亚砷亚胺的化合物 : 将硫醚亚胺化(imination)(a) C. Bolm 等人, Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) C. Bolm 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4888; c) J.M. Babcock, 美国专利公开 US2009/0023782), 随后氧化成 *N*- 氰基亚砷亚胺和去保护 (a) C. Bolm 等人, Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) J.E.G. Kemp 等人, Tet. Lett. 1979, 39, 3785; c) M.R. Loso 等人, 美国专利公开 US2007/0203191; d) J.M. Babcock, 美国专利公开 US2009/0023782.) ; 或者, 将硫醚氧化成亚砷(参见例如 : (a) M.H. Ali 等人, Synthesis 1997, 764; (b) M.C. Carreno, Chem. Rev. 1995, 95, 1717; (c) I. Patel 等人, Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 225; (d) N. Khair 等人, Chem. Rev. 2003, 103, 3651), 随后将亚砷亚胺化和去保护(参见例如 : Bolm 等人, Org. Lett. 2004, 6, 1305)。

[0273] 根据在方案 17 中描述的程序, 可以从通式 (In) 的化合物合成通式 (Is) 和 (It) 的化合物。

[0274] 方案 17



方案 17: 制备通式 (Is) 和 (It) 的化合物的路线, 其中 R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁴、R¹⁵、m 和 n 具有上面关于通式 (I) 给出的含义, 且 p 是 1-6 的整数。另外, 任意取代基 R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁵ 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0275] 可以在 0℃ 至各种溶剂的沸点的温度范围内在合适的溶剂系统 (例如, 二氯甲烷) 中用合适的试剂混合物 (例如, 2, 2, 2-三氟乙酰胺、二乙酸碘苯和氧化镁)、合适的催化剂 (例如, 乙酸铈 (II) 二聚体) 使通式 (In) 的中间体反应成受保护的亚砷亚胺, 优选地在室温进行所述反应, 得到所述受保护的化合物。在合适的条件下, 例如, 在三氟乙酸酯 (trifluoroacetate) 的情况下, 合适的碱 (例如, 碳酸钾), 在合适的溶剂系统 (例如, 甲醇) 中, 在 0℃ 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 可以完成去保护, 优选地在室温进行所述反应, 得到通式 (It) 的化合物。通过几种方法, 可以将通式 (It) 的亚砷亚胺 N- 官能化, 得到通式 (Is) 的亚砷亚胺。

[0276] 关于 N- 官能化的亚砷亚胺的制备, 多种方法是已知的:

- 烷基化: 参见例如: a) U. Lücking 等人, US 2007/0232632; b) C. R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm 等人, Synthesis 2009, 10, 1601。
- 酰化: 参见例如: a) C. Bolm 等人, Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm

等人, Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm 等人, Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118。

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

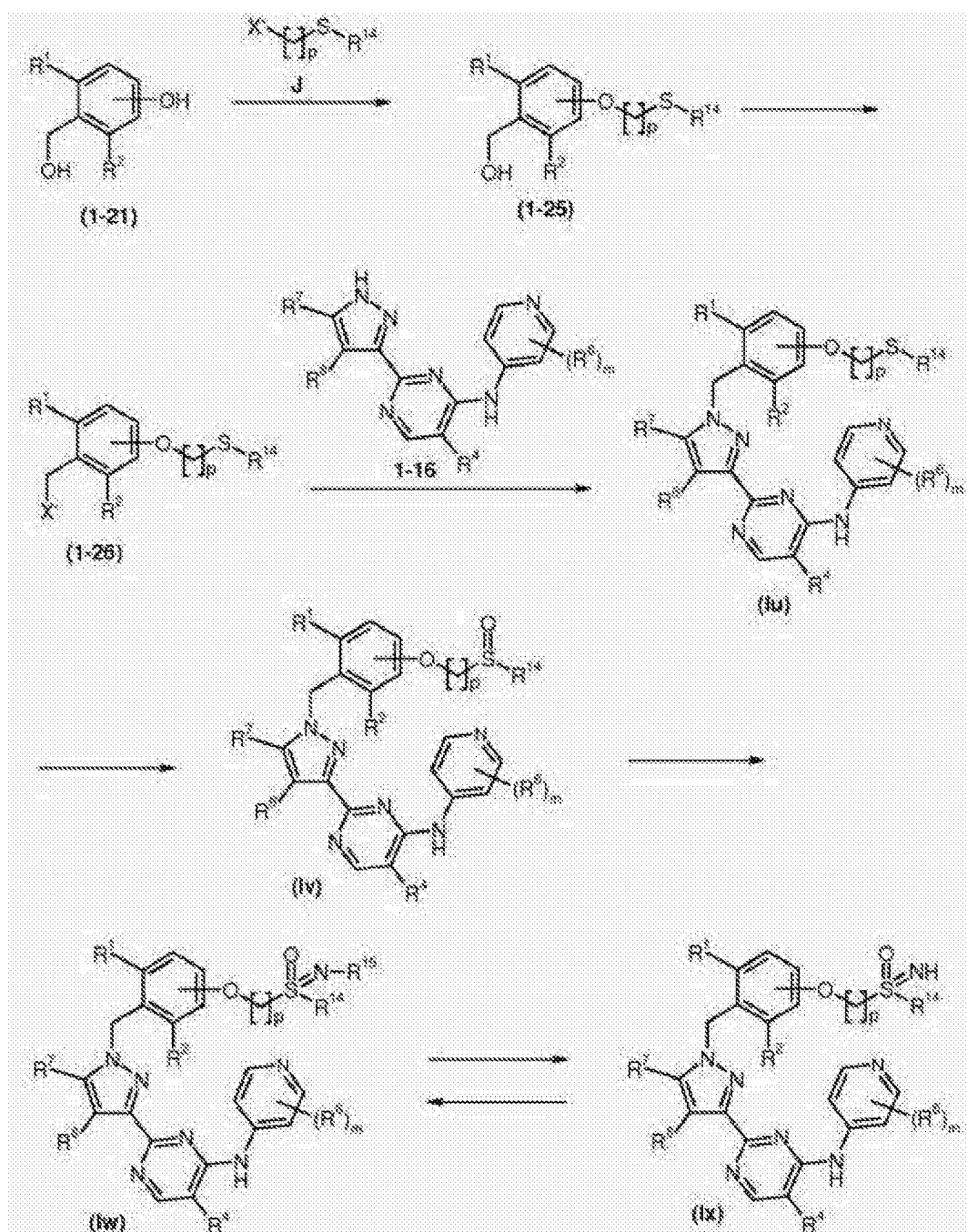
- 与异氰酸酯反应:参见例如:a) V.J. Bauer 等人, J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson 等人, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark 等人, Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking 等人, US2007/0191393。

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

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

[0277] 根据在方案 18 中描述的程序,可以从通式 (1-21) 和 (1-16) 的化合物合成通式 (Iu)、(Iv)、(Iw) 和 (Ix) 的化合物。

[0278] 方案 18



方案 18 : 制备通式 (Iu)、(Iv)、(Iw) 和 (Ix) 的化合物的路线, 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{14} 、 R^{15} 和 m 具有上面关于通式 (I) 给出的含义, 且 p 代表 1-6 的整数。另外, 任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{15} 的互变可以在所例示的转化反应之前和 / 或之后实现。这些修饰可以是诸如保护基团的引入、保护基团的切割、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入允许取代基进一步互变的官能度的那些转化。合适的保护基团以及它们的引入和切割是本领域技术人员众所周知的 (参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley 1999)。在随后的段落中描述了具体例子。

[0279] 如本领域技术人员可理解的, 通式 (J) 的化合物是商购可得的, 或者可以根据可得自公共领域的程序来制备。X' 代表 F、Cl、Br、I 或磺酸酯。

[0280] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱 (例如, 碳酸钾) 存在下

在合适的溶剂系统(例如, *N,N*-二甲基甲酰胺)中使通式(1-21)的中间体与通式(J)的合适的卤代-烷基-烷基-硫醚(例如, 3-氯丙基甲基硫醚)反应, 优选地在 60℃ 进行所述反应, 得到通式(1-25)的化合物。

[0281] 通过例如在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在合适的溶剂系统(例如, 乙醚)中与合适的卤化试剂(例如, 溴化氢)反应, 可以将通式(1-25)的中间体转化成通式(1-26)的中间体, 其中 X' 代表离去基团, 优选地在室温进行所述反应, 得到通式(1-26)的中间体。

[0282] 可以在室温至各种溶剂的沸点的温度范围内在有合适的碱(例如, 氢化钠)存在下在合适的溶剂系统(例如, 四氢呋喃)中使通式(1-16)的中间体与通式(1-26)的适当地取代的苄基卤或磺酸苄酯(例如, 苄基溴)反应, 优选地在室温进行所述反应, 得到通式(Iu)的化合物。

[0283] 可以在 0℃ 至各种溶剂的沸点的温度范围内在合适的溶剂系统(例如, 氯仿)中用合适的氧化剂(例如, 间氯过苯甲酸)氧化通式(Iu)的化合物, 优选地在 0℃ 进行所述反应, 得到通式(Iv)的化合物。

[0284] 可以在 0℃ 至各种溶剂的沸点的温度范围内在合适的溶剂系统(例如, 二氯甲烷)中用合适的试剂混合物(例如, 2, 2, 2-三氟乙酰胺、二乙酸碘苯和氧化镁)、合适的催化剂(例如, 乙酸铈(II)二聚体)使通式(Iv)的化合物反应成受保护的亚砷亚胺, 优选地在室温进行所述反应, 得到所述受保护的化合物。在合适的条件下, 例如, 在三氟乙酸酯的情况下, 合适的碱(例如, 碳酸钾), 在合适的溶剂系统(例如, 甲醇)中, 在 0℃ 至各种溶剂的沸点的温度范围内, 可以完成去保护, 优选地在室温进行所述反应, 得到通式(Ix)的化合物。通过几种方法, 可以将通式(Ix)的亚砷亚胺 N-官能化, 得到通式(Iw)的亚砷亚胺。

[0285] 关于 N-官能化的亚砷亚胺的制备, 多种方法是已知的:

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

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

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

- 与异氰酸酯反应: 参见例如: a) V. J. Bauer 等人, J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson 等人, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark 等人, Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking 等人, US2007/0191393。

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

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

[0286] 本领域技术人员已知, 如果在起始或中间体化合物中存在许多反应中心, 可能

必须通过保护基团暂时封闭一个或多个反应中心,以允许反应特异性地在期望的反应中心处进行。关于大量经证实的保护基团的使用的详细描述,参见,例如,T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999,第3版,或P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000。

[0287] 以本身已知的方式分离并纯化根据本发明的化合物,例如通过在真空中蒸馏出溶剂和重结晶得自合适的溶剂的残余物,或者对其进行常规纯化方法之一,诸如在合适的支持材料上的色谱法。此外,具有足够碱性或酸性官能度的本发明化合物的反相制备型 HPLC 可以导致盐的形成,例如,在足够碱性的本发明化合物的情况下,例如三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在足够酸性的本发明化合物的情况下,例如铵盐。这类盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化成其游离碱或游离酸形式,或者作为盐用在随后的生物学测定中。此外,在分离本发明的化合物的过程中的干燥过程可能不完全除去痕量的共溶剂,特别是诸如甲酸或三氟乙酸,以提供溶剂合物或包络合物。本领域技术人员会认识到哪种溶剂合物或包络合物可接受用在随后的生物学测定中。应当理解,如本文中所述分离的本发明的化合物的具体形式(例如盐、游离碱、溶剂合物、包络合物)不一定是其中所述化合物可以应用于生物学测定以便定量具体生物学活性的唯一形式。

[0288] 可以如下获得根据本发明的式(I)的化合物的盐:将游离化合物溶解在合适的溶剂(例如酮诸如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮,醚诸如乙醚、四氢呋喃或二氧杂环己烷,氯化烃诸如二氯甲烷或氯仿,或者低分子量脂族醇诸如甲醇、乙醇或异丙醇)中,所述溶剂含有期望的酸或碱,或者然后向其中添加期望的酸或碱。酸或碱可以用于盐制备,这取决于是否考虑一元或多元酸或碱,并且取决于期望哪种盐,以等摩尔定量比例或与其不同的比例。通过过滤、再沉淀、用盐的非溶剂沉淀或通过蒸发溶剂,获得盐。可以将获得的盐转化成游离化合物,其依次可以被转化成盐。以此方式,通过本领域技术人员已知的方法,可以将药学上不可接受的盐(其可以例如作为过程产物在工业规模的制备中获得)转化成药学上可接受的盐。特别优选盐酸盐以及在实施例部分中使用的方法。

[0289] 例如,通过不对称合成,通过在合成中使用手性起始化合物,和通过分离在合成中得到的对映异构体和非对映异构体混合物,可以得到根据本发明的化合物和盐的纯非对映异构体和纯对映异构体。

[0290] 通过本领域技术人员已知的方法,可以将对映异构体和非对映异构体混合物分离为纯对映异构体和纯非对映异构体。优选地,通过结晶(特别是分级结晶)或色谱法,分离非对映异构体混合物。例如,通过与手性助剂形成非对映异构体、拆分获得的非对映异构体和除去手性助剂,可以分离对映异构体混合物。作为手性助剂,例如,手性酸可以用来分离对映异构碱,例如扁桃酸,并且手性碱可以用来通过形成非对映异构盐而分离对映异构酸。此外,可以分别利用手性酸或手性醇作为手性助剂分别从醇的对映异构体混合物或酸的对映异构体混合物形成非对映异构衍生物诸如非对映异构酯。此外,非对映异构体复合物或非对映异构体笼形包合物可以用于分离对映异构体混合物。可替换地,在色谱法中使用手性分离柱,可以分离对映异构体混合物。分离对映异构体的另一种合适方法为酶促分离。

[0291] 本发明的一个优选方面是根据实施例制备如本文中所述的式(I)的化合物的方法。

[0292] 任选地,可以将式(I)的化合物转化成它们的盐,或者任选地,可以将式(I)的化

合物的盐转化成游离化合物。相应的方法对于技术人员而言是常规的。

[0293] 任选地,可以将式 (I) 的化合物转化成它们的 N-氧化物。还可以通过中间体引入 N-氧化物。通过在合适的温度(诸如 0℃至 40℃,其中室温通常是优选的)在适当的溶剂(诸如二氯甲烷)中用氧化剂(诸如间氯过苯甲酸)处理适当的前体,可以制备 N-氧化物。形成 N-氧化物的其它相应方法对于技术人员而言是常规的。

[0294] 商业用途

如上所提及的,已经令人惊讶地发现本发明的化合物有效地抑制 Bub1,最终导致细胞凋亡和细胞死亡,并且因此可以用于治疗或预防失控的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,或者伴有失控的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别是其中所述失控的细胞生长、增殖和 / 或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答由 Bub1 介导,例如良性和恶性的瘤形成,更具体地,血液肿瘤、实体瘤和 / 或其转移灶,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头和颈肿瘤(包括脑肿瘤和脑转移灶)、胸部肿瘤(包括非小细胞和小细胞肺肿瘤)、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、泌尿系统肿瘤(包括肾肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤)、皮肤肿瘤和肉瘤、和 / 或其转移灶,

特别是血液肿瘤,乳腺、膀胱、骨、脑、中枢和周围神经系统、子宫颈、结肠、肛门(anum)、内分泌腺(例如甲状腺和肾上腺皮质)、内分泌肿瘤、子宫内膜、食道、胃肠道肿瘤、生殖细胞、肾(kidney)、肝、肺、喉和下咽、间皮瘤、卵巢、胰腺、前列腺、直肠、肾(renal)、小肠、软组织、胃、皮肤、睾丸、输尿管、阴道和外阴的实体瘤和 / 或转移灶以及恶性瘤形成,包括所述器官中的原发性肿瘤和远端器官中相应的继发性肿瘤(“肿瘤转移灶”)。血液肿瘤可以例如例示为白血病和淋巴瘤的侵袭性和惰性形式,即非霍奇金病、慢性和急性髓性白血病(CML/AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、霍奇金病、多发性骨髓瘤和 T-细胞淋巴瘤。还包括骨髓增生异常综合征、浆细胞瘤形成、副肿瘤综合征和未知原发部位的癌症以及 AIDS 相关的恶性肿瘤。

[0295] 本发明的一个方面是根据式 (I) 的化合物用于治疗宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、骨肉瘤、急性髓性白血病、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、黑素瘤的用途。

[0296] 本发明的一个方面是根据式 (I) 的化合物用于治疗宫颈癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤、特别是宫颈癌的用途。

[0297] 本发明的另一个方面是根据式 (I) 的化合物用于治疗宫颈癌、NSCLC、前列腺癌、结肠癌和黑素瘤、特别是宫颈癌的用途以及治疗宫颈癌、NSCLC、前列腺癌、结肠癌和黑素瘤、特别是宫颈癌的方法,所述方法包括施用有效量的式 (I) 的化合物。本发明的另一个方面是根据式 (I) 的化合物用于治疗宫颈癌的用途以及治疗宫颈癌的方法,所述方法包括施用有效量的式 (I) 的化合物。

[0298] 因此,根据本发明的一个方面,本发明涉及用于治疗或预防疾病、特别是用于治疗疾病的如在本文中描述和定义的通式 I 的化合物,或所述化合物的 N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或所述 N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,特别是其药学上可接受的盐,或者它们的混合物。

[0299] 因此,本发明的另一个特定方面是上文所述的通式 I 的化合物、或其立体异构体、

互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐、特别是其药学上可接受的盐、或者它们的混合物用于预防或治疗过度增殖障碍或对细胞死亡(例如细胞凋亡)的诱导有应答的障碍的用途,特别用于治疗过度增殖障碍或对细胞死亡(例如细胞凋亡)的诱导有应答的障碍的用途。

[0300] 在本发明的上下文中,特别是在“不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答”的上下文中,本文中使用的术语“不适当的”应理解为优选地表示这样的应答:其比正常应答更弱或更强,并且其与所述疾病的病理相关、引起或导致所述疾病的病理。

[0301] 优选地,所述用途是用于疾病的治疗或预防,特别是治疗,其中所述疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或其转移灶。另一个方面是式(I)的化合物用于治疗宫颈肿瘤、乳腺肿瘤、非小细胞肺肿瘤、前列腺肿瘤、结肠肿瘤和黑素瘤肿瘤和/或其转移灶的用途,特别优选其治疗。一个优选的方面是式(I)的化合物用于预防和/或治疗宫颈肿瘤的用途,特别优选其治疗。

[0302] 本发明的另一个方面是如本文中所述的式(I)的化合物或如本文中所述的其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐、特别是其药学上可接受的盐、或它们的混合物在药物制备中的用途,所述药物用于治疗或预防疾病,其中这样的疾病是过度增殖障碍或对细胞死亡(例如细胞凋亡)的诱导有应答的障碍。在一个实施方案中,所述疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或其转移灶。在另一个实施方案中,所述疾病是宫颈肿瘤、乳腺肿瘤、非小细胞肺肿瘤、前列腺肿瘤、结肠肿瘤和黑素瘤肿瘤和/或其转移灶。在一个优选的方面,所述疾病是宫颈肿瘤。

[0303] 治疗过度增殖障碍的方法

本发明涉及一种使用本发明化合物及其组合物治疗哺乳动物过度增殖障碍的方法。化合物可以用于实现细胞增殖和/或细胞分裂的抑制、阻断、降低、减少等,和/或造成细胞死亡例如细胞凋亡。该方法包括给有此需要的哺乳动物(包括人)施用一定量的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯等,其有效地治疗所述障碍。过度增殖障碍包括、但不限于,例如,银屑病、瘢痕疙瘩、和其它影响皮肤的增生、良性前列腺增生(BPH)、实体瘤,诸如乳腺、呼吸道、脑、生殖器官、消化道、泌尿道、眼、肝、皮肤、头和颈、甲状腺、副甲状腺的癌症和它们的远端转移灶。那些障碍还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0304] 乳腺癌的例子包括、但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0305] 呼吸道癌症的例子包括、但不限于小细胞和非小细胞肺癌、以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0306] 脑癌的例子包括、但不限于脑干和下丘脑神经胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、以及神经外胚层和松果体的肿瘤。

[0307] 男性生殖器官的肿瘤包括、但不限于前列腺癌和睾丸癌。女性生殖器官的肿瘤包括、但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0308] 消化道的肿瘤包括、但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0309] 泌尿道的肿瘤包括、但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和

人乳头状肾癌。

[0310] 眼癌包括、但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0311] 肝癌的例子包括、但不限于肝细胞癌（有或没有纤维板层变异体的肝细胞癌）、胆管上皮癌（肝内胆管癌）和混合的肝细胞胆管上皮癌。

[0312] 皮肤癌包括、但不限于鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌和非黑素瘤皮肤癌。

[0313] 头和颈癌包括、但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇和口腔癌以及鳞状细胞。淋巴瘤包括、但不限于 AIDS 相关的淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T- 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病和中枢神经系统的淋巴瘤。

[0314] 肉瘤包括、但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0315] 白血病包括、但不限于急性髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病和毛细胞白血病。

[0316] 这些障碍已经在人类中很好地表征，但是也在其它哺乳动物中以类似的病原学存在，并可以通过施用本发明的药物组合物来治疗。

[0317] 贯穿本文件所述的术语“治疗”或“处理”常规地使用，例如为了抵抗、减轻、减少、缓解、改善疾病或障碍（诸如癌）的状况等的目的而管理或护理对象。

[0318] 治疗激酶障碍的方法

本发明还提供了用于治疗与异常的促分裂原胞外激酶活性相关的障碍的方法，所述障碍包括、但不限于中风、心力衰竭、肝肿大、心肥大、糖尿病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化、异种移植排斥的症状、脓毒性休克或哮喘。

[0319] 有效量的本发明的化合物可以用来治疗这样的障碍，包括在上面背景部分中提到的那些疾病（例如癌症）。尽管如此，可以用本发明的化合物治疗这样的癌症和其它疾病，不论作用机理和 / 或所述激酶与所述障碍之间的关系如何。

[0320] 短语“异常的激酶活性”或“异常的酪氨酸激酶活性”包括编码所述激酶的基因或其编码的多肽的任何异常表达或活性。这样的异常活性的例子包括、但不限于所述基因或多肽的过表达；基因扩增；产生组成活性的或高活性的激酶活性的突变；基因突变、缺失、置换、添加等。

[0321] 本发明还提供了抑制激酶活性、特别是促分裂原胞外激酶活性的方法，所述方法包括施用有效量的本发明的化合物，包括其盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物、前药（例如：酯）及其非对映异构形式。可以在细胞中（例如，在体外）、或者在哺乳动物对象（特别是需要治疗的人患者）的细胞中抑制激酶活性。

[0322] 治疗血管生成障碍的方法

本发明还提供了治疗与过度和 / 或异常血管生成相关的障碍和疾病的方法。

[0323] 血管生成的不适当表达和异常表达对生物体可能是有害的。许多病理学状况与新血管的生长有关。这些包括例如糖尿病性视网膜病变、缺血性视网膜静脉闭塞和早产儿视网膜病变 [Aiello 等人. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer 等人. Lab. Invest. 1995, 72, 638]、年龄相关的黄斑变性 [AMD; 参见, Lopez 等人. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、银屑病、晶状体后纤维增

生、血管纤维瘤、炎症、类风湿性关节炎 (RA)、再狭窄、支架内再狭窄、血管移植后再狭窄等。另外,与癌组织和肿瘤组织相关的血液供给增加会促进生长,从而导致快速的肿瘤增大和转移。此外,肿瘤中新血管和淋巴管的生长为变异细胞 (renegade cell) 提供了逃离途径,从而促进转移和导致癌症的扩散。因此,本发明的化合物可以用来治疗和 / 或预防任何前述血管生成障碍,例如,通过抑制和 / 或减少血管形成;通过对内皮细胞增殖或涉及血管生成的其它类型的抑制、阻断、降低、减少等,以及造成这样的细胞类型的细胞死亡例如细胞凋亡。

[0324] 在一个方面,所述方法的疾病是血液肿瘤、实体瘤和 / 或其转移灶。在另一个方面,所述方法的疾病是宫颈癌、NSCLC、前列腺癌、结肠癌和黑素瘤,特别是宫颈癌。

[0325] 本发明的化合物具体地可以用于治疗和防止(即预防),特别是肿瘤生长和转移灶的治疗,特别是在接受或未接受所述肿瘤生长的预防治疗的所有适应症和阶段的实体瘤中。

[0326] 本发明的化合物的药物组合物

本发明还涉及含有一种或多种本发明的化合物的药物组合物。这些组合物可以用来通过施用给有此需要的患者而实现期望的药理学作用。就本发明的目的而言,患者为需要治疗特定病症或疾病的哺乳动物,包括人类。

[0327] 因此,本发明包括这样的药物组合物,其包含药学上可接受的载体或助剂以及药学有效量的本发明的化合物或其盐。

[0328] 本发明的另一个方面是包含药学有效量的式 (I) 的化合物和药学上可接受的助剂的药物组合物,其用于治疗上文提到的疾病,特别是用于治疗血液肿瘤、实体瘤和 / 或其转移灶。

[0329] 药学上可接受的载体或助剂优选地是这样的载体,其在与活性成分的有效活性一致的浓度对患者无毒且无害,从而可归因于所述载体的任何副作用不会破坏所述活性成分的有益效果。载体和助剂是辅助所述组合物适合于施用的所有种类的添加剂。

[0330] 化合物的药学有效量优选地是这样的量:其对正在治疗的特定病症产生结果或者发挥预期的影响。

[0331] 使用任何有效的常规剂量单位形式,包括即释、缓释和定时释放制剂,可以将本发明的化合物与本领域众所周知的药学上可接受的载体或助剂一起如下施用:口服地、胃肠外地、局部地、鼻地、眼部地 (ophthalmically)、眼地 (optically)、舌下地、直肠地、阴道地等。

[0332] 对于口服施用,可以将所述化合物配制为固体或液体制剂诸如胶囊剂、丸剂、片剂、糖锭、锭剂、熔化物、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂,且可以根据本领域已知的制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可以是胶囊剂,其可以是普通的硬壳或软壳明胶类型,其含有助剂,例如,表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂诸如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0333] 在另一个实施方案中,可以将本发明的化合物与常规片剂基质(诸如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)一起并与以下物质组合压制成片剂:粘合剂诸如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;崩解剂,其意图在施用后辅助片剂的破碎和溶解,诸如马铃薯淀粉、海藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄蓍树胶、阿拉伯胶;润滑剂,其意图改善片剂制粒的流动性并防止片剂材料附着至片剂模具和冲具的表面,例如滑石、硬脂酸或者硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌;染料、着色剂和矫味剂诸如薄荷、冬青油或樱桃矫味剂,其意图增强所述片剂的美学特性并使它们更

可被患者接受。用于口服液体剂型的合适赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂诸如水和醇,例如,乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇,加或不加药学上可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。各种其它材料可以作为包衣剂存在,或以其它方式改变剂量单位的物理形式。例如,片剂、丸剂或胶囊剂可以被紫胶、糖或两者包被。

[0334] 可分散的散剂和颗粒适合用于制备水性混悬液。它们会提供与分散剂或润湿剂、助悬剂及一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂和助悬剂以上面已经提到的那些为实例。还可能存在另外的赋形剂,例如上文所述的那些甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0335] 本发明的药物组合物还可以呈水包油乳剂的形式。油相可以为植物油诸如液状石蜡,或者植物油的混合物。合适的乳化剂可以为(1)天然存在的树胶诸如阿拉伯胶和黄蓍树胶,(2)天然存在的磷脂诸如大豆磷脂和卵磷脂,(3)衍生自脂肪酸和己糖醇酐类的酯或偏酯,例如,脱水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述偏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。所述乳剂还可以含有甜味剂和矫味剂。

[0336] 通过将所述活性成分悬浮于植物油(例如,花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(诸如液状石蜡)中,可以配制油性混悬剂。所述油性混悬剂可以含有增稠剂,例如,蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂还可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种矫味剂;以及一种或多种甜味剂,诸如蔗糖或糖精。

[0337] 可以用甜味剂(例如,甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖)配制糖浆剂和酏剂。这样的制剂还可以含有缓和剂和防腐剂(诸如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)以及矫味剂和着色剂。

[0338] 还可以胃肠外地(也就是说,皮下地、静脉内地、眼内地、滑膜内地、肌肉内地或腹膜内地)施用本发明的化合物,作为所述化合物的可注射剂量,优选地在含有药用载体的生理上可接受的稀释剂中,所述药用载体可以为无菌液体或液体的混合物,诸如水,盐水,右旋糖水溶液和相关的糖溶液,醇诸如乙醇、异丙醇或十六烷醇,二醇诸如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮诸如2,2-二甲基-1,1-二氧杂环戊烷-4-甲醇,醚诸如聚(乙二醇)400,油,脂肪酸,脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化的脂肪酸甘油酯,添加或不添加药学上可接受的表面活性剂诸如肥皂或洗涤剂,助悬剂诸如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素,或者乳化剂以及其它药物助剂。

[0339] 可以用于本发明的胃肠外制剂中的油的例子是石油、动物、植物或合成来源的那些油,例如,花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、矿脂和矿物油。合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。合适的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。合适的肥皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,合适的洗涤剂包括阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基卤化铵、烷基吡啶鎓卤化物和烷基胺乙酸盐;阴离子洗涤剂,例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯基磺酸盐,烷基硫酸盐和烷基磺基琥珀酸盐、烯基硫酸盐和烯基磺基琥珀酸盐、醚硫酸盐和醚磺基琥珀酸盐以及甘油单酯硫酸盐和甘油单酯磺基琥珀酸盐;非离子型洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺以及聚(氧乙烯-氧丙烯)或环氧乙烷共聚物或环氧丙烷共聚物;以及两性洗涤剂,例如烷基- β -氨基丙酸盐和2-烷基咪唑啉季铵盐,以及混合物。

[0340] 本发明的胃肠外组合物通常含有在溶液中的约 0.5 重量%至约 25 重量%的活性成分。还可以有利地使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除在注射部位处的刺激,这样的组合物可以含有非离子型表面活性剂,其具有优选约 12 至约 17 的亲水亲油平衡值 (HLB)。这样的制剂中的表面活性剂的量优选范围为约 5 重量%至约 15 重量%。所述表面活性剂可以是具有以上 HLB 的单一组分,或者可以是具有期望的 HLB 的两种或更多种组分的混合物。

[0341] 用于胃肠外制剂中的表面活性剂的例子是聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯的类别,例如,脱水山梨糖醇单油酸酯,以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,所述疏水性基质由环氧丙烷与丙二醇缩合形成。

[0342] 所述药物组合物可以呈无菌可注射水性混悬液的形式。根据已知的方法,使用以下物质可以配制这样的混悬液:合适的分散剂或润湿剂和助悬剂,例如,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,其可以是天然存在的磷脂诸如卵磷脂,环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇,环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物诸如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0343] 无菌可注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液。可以使用的稀释剂和溶剂是,例如,水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外,常规地使用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸可以用于制备可注射物。

[0344] 还可以以用于药物的直肠施用的栓剂的形式施用本发明的组合物。通过将药物与合适的无刺激性的赋形剂混合,可以制备这些组合物,所述赋形剂在常温为固体,但是在直肠温度为液体,且因此在直肠中熔化以释放药物。这样的材料是例如可可脂和聚乙二醇。

[0345] 用于胃肠外施用的控释制剂包括本领域已知的脂质体、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0346] 可能需要或必须通过机械递送装置将所述药物组合物递送至患者。用于递送药学的机械递送装置的构建和使用是本领域众所周知的。例如,将药物直接地施用至脑的直接施用技术常常包括将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。用于将药剂运送至身体的特定解剖学区域的一种这样的可植入递送系统描述于 1991 年 4 月 30 日授权的美国专利号 5,011,472 中。

[0347] 在必要时或期望时,本发明的组合物还可以含有其它常规药学上可接受的混合成分,通常被称作载体或稀释剂。可以利用用于将这样的组合物制成适当剂型的常规程序。

[0348] 这样的成分和程序包括在以下参考文献中描述的那些,它们中的每一篇通过引用并入本文:Powell, M.F. 等人,“Compendium of Excipients for Parenteral Formulations” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G “Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1” PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349;和 Nema, S. 等人,“Excipients and Their Use in Injectable Products” PDA Journal of Pharmaceutical Science &

Technology 1997, 51(4), 166-171。

[0349] 适当时可以用于为它的预期施用途配制所述组合物的常用药物成分包括：

酸化剂（例子包括、但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸）；

碱化剂（例子包括、但不限于氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺 (triethanolamine)、三乙醇胺 (trolamine)）；

吸附剂（例子包括、但不限于粉状纤维素和活性炭）；

气雾剂推进剂（例子包括、但不限于二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 和 CClF_3 ）

空气置换剂 - 例子包括、但不限于氮和氩；

抗真菌防腐剂（例子包括、但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠）；

抗微生物防腐剂（例子包括、但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、三氯叔丁醇、苯酚、苯基乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞）；

抗氧化剂（例子包括、但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴香醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛合次硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠）；

粘合材料（例子包括、但不限于嵌段聚合物、天然的和合成的橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷和苯乙烯 - 丁二烯共聚物）；

缓冲剂（例子包括、但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、醋酸钠、无水柠檬酸钠和柠檬酸钠二水合物）；

载体（例子包括、但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香糖浆、芳香酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙皮糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射液和抑菌的注射用水）；

螯合剂（例子包括、但不限于依地酸二钠和依地酸）；

着色剂（例子包括、但不限于 FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、焦糖和氧化铁红）；

澄清剂（例子包括、但不限于皂粘土）；

乳化剂（例子包括、但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯 50 单硬脂酸酯）；

包封剂（例子包括、但不限于明胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素）；

矫味剂（例子包括、但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛）；

保湿剂（例子包括、但不限于甘油、丙二醇和山梨醇）；

研磨剂（例子包括、但不限于矿物油和甘油）；

油（例子包括、但不限于花生油、矿物油、橄榄油、花生油、芝麻油和植物油）；

软膏基质（例子包括、但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、矿脂、亲水矿脂、白软膏、黄软膏和玫瑰水软膏）；

渗透促进剂（透皮递送）（例子包括、但不限于单羟基或多羟基醇类、一价或多价醇类、饱和的或不饱和的脂肪醇类、饱和的或不饱和的脂肪酸酯类、饱和的或不饱和的二羧酸类、精油类、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜类、酰胺类、醚类、酮类和脲类）；

塑化剂（例子包括、但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油）；

溶剂（例子包括、但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、净化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水）；

硬化剂（例子包括、但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡）；

栓剂基质（例子包括、但不限于可可脂和聚乙二醇（混合物））；

表面活性剂（例子包括、但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚 10、辛苯醇醚 9、聚山梨酯 80、月桂基硫酸钠和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯）；

助悬剂（例子包括、但不限于琼脂、皂粘土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄蓍胶和硅酸镁铝）；

甜味剂（例子包括、但不限于阿司帕坦、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨醇和蔗糖）；

片剂抗粘着剂（例子包括、但不限于硬脂酸镁和滑石）；

片剂粘合剂（例子包括、但不限于阿拉伯胶、海藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩的糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、未交联的聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉）；

片剂和胶囊剂稀释剂（例子包括、但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀的碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨醇和淀粉）；

片剂包衣剂（例子包括、但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素和紫胶）；

片剂直接压片赋形剂（例子包括、但不限于磷酸氢钙）；

片剂崩解剂（例子包括、但不限于海藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、波拉克林钾（polacrillin potassium）、交联的聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、淀粉羟乙酸钠和淀粉）；

片剂助流剂（例子包括、但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石）；

片剂润滑剂（例子包括、但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌）；

片剂/胶囊剂遮光剂（例子包括、但不限于二氧化钛）；

片剂抛光剂（例子包括、但不限于巴西棕榈蜡和白蜡）；

增稠剂（例子包括、但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡）；

张度剂（例子包括、但不限于右旋糖和氯化钠）；

增粘剂（例子包括、但不限于海藻酸、皂粘土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠和黄蓍胶）；和

润湿剂（例子包括、但不限于十七亚乙基氧基鲸蜡醇、卵磷脂、山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯）。

[0350] 可以如下举例说明根据本发明的药物组合物：

无菌的静脉内溶液：可以使用无菌注射用水制备本发明的期望化合物的 5 mg/mL 溶液，并且在必要时调节 pH。用无菌 5% 右旋糖将所述溶液稀释用于 1 - 2 mg/mL 施用，并且作为在约 60 分钟内的静脉内输注施用。

[0351] 用于静脉内施用的低压冻干粉末：可以用以下物质制备无菌制剂：(i) 100 - 1000 mg 本发明的期望化合物，作为低压冻干粉末，(ii) 32- 327 mg/mL 柠檬酸钠，和 (iii) 300 - 3000 mg 葡聚糖 40。将该制剂用无菌注射用盐水或 5% 右旋糖重构至 10-20 mg/mL 的

浓度,将其用盐水或5%右旋糖进一步稀释至0.2 - 0.4 mg/mL,并且静脉内推注或在15-60分钟内静脉内输注施用。

[0352] 肌肉混悬液:可以制备下述溶液或混悬液用于肌肉注射:

50 mg/mL 期望的不溶于水的本发明的化合物

5 mg/mL 羧甲基纤维素钠

4 mg/mL TWEEN 80

9 mg/mL 氯化钠

9 mg/mL 苯甲醇。

[0353] 硬壳胶囊剂:通过用100 mg 粉状活性成分、150 mg 乳糖、50 mg 纤维素和6 mg 硬脂酸镁填充每个标准的两块式硬 galantine 胶囊,制备大量单位胶囊剂。

[0354] 软明胶胶囊剂:制备活性成分在可消化的油(诸如大豆油、棉籽油或橄榄油)中的混合物,并且借助于容积式泵将其注入熔化的明胶中以形成含有100 mg 活性成分的软明胶胶囊剂。将胶囊剂洗涤并干燥。可以将所述活性成分溶解在聚乙二醇、甘油和山梨醇的混合物中以制备水可混溶的药物混合物。

[0355] 片剂:通过常规程序制备大量片剂,使得剂量单位是100 mg 活性成分、0.2 mg 胶体二氧化硅、5 mg 硬脂酸镁、275 mg 微晶纤维素、11 mg 淀粉和98.8 mg 乳糖。可以施加适当的水性的和非水性的包衣以增加适口性、改善外观和稳定性或者延迟吸收。

[0356] 立即释放片剂/胶囊剂:这些是通过常规方法和新方法制备的固体口服剂型。这些单位不需用水即可口服,用于药物的即刻溶出和递送。将所述活性成分在含有成分诸如糖、明胶、果胶和甜味剂的液体中混合。通过冷冻干燥和固态萃取技术,将这些液体固化为固体片剂或囊片。可以将药物化合物与粘弹性的和热弹性的糖和聚合物或泡腾组分一起压片以产生意图不需要水即可立即释放的多孔基质。

[0357] 剂量和施用

基于已知用来评价可用于治疗过度增殖障碍和血管生成障碍的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验和通过用于确定哺乳动物中的上述鉴定的病症的治疗的标准药理学测定,且通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果进行对比,可以容易地确定用于治疗每种期望的适应症的本发明的化合物的有效剂量。在这些病症之一的治疗中要施用的活性成分的量可以根据诸如下述考虑因素广泛地变化:所采用的特定化合物和剂量单位,施用模式,疗程,所治疗的患者的年龄和性别,所治疗的病症的性质和程度。

[0358] 要施用的活性成分的总量通常为约0.001 mg/kg 至约200 mg/kg 体重/天,且优选约0.01 mg/kg 至约20 mg/kg 体重/天。临床上有用的定量施用方案是每日一至三次的定量施用至每四周一次的定量施用。另外,“休药期”(其中在某段时间内不给患者施用药物)对于药理学作用和耐受性之间的总体平衡可能是有益的。单位剂量可以含有约0.5 mg 至约1500 mg 活性成分,并且可以每日一次或多次地施用,或者少于每日一次地施用。通过注射(包括静脉内、肌肉内、皮下和胃肠外注射)以及使用输注技术施用的平均每日剂量优选为0.01-200 mg/kg 总体重。平均每日直肠剂量方案优选为0.01-200mg/kg 总体重。平均每日阴道剂量方案优选为0.01-200 mg/kg 总体重。平均每日局部剂量方案优选为每日一至四次施用的0.1-200 mg。透皮浓度优选为维持0.01-200 mg/kg 的每日剂量所需的浓度。平均每日吸入剂量方案优选为0.01-100 mg/kg 总体重。

[0359] 当然,每位患者的具体开始和后续剂量方案将随以下因素变化:主治诊断医生确定的病症的性质和严重程度,使用的具体化合物的活性,患者的年龄和一般状况,施用时间,施用途径,药物的排泄速率,药物组合,等。本领域技术人员使用常规治疗试验可以确定期望的治疗模式和本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的剂量数目。

[0360] 联合治疗

本发明的化合物可以作为唯一药学试剂施用,或者与一种或多种其它药学试剂组合施用,其中所述组合不会引起不可接受的不良作用。那些组合的药学试剂可以是具有抗增殖效应(例如用于治疗血液肿瘤、实体瘤和/或其转移灶)的其它试剂和/或用于治疗不希望的副作用的试剂。本发明还涉及这样的组合。

[0361] 适合用于与本发明的组合物一起使用的其它抗过度增殖试剂包括、但不限于在以下文献中公认用于治疗肿瘤疾病的那些化合物:Goodman 和 Gilman 的 *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (第九版),Molinoff 等人编辑,McGraw-Hill 出版,第 1225-1287 页(1996)(其特此通过引用并入),特别是如上文所定义的(化疗)抗癌剂。所述组合可以是非固定组合或固定剂量组合,视情况而定。

[0362] 试验特定药理学或药物性质的方法是本领域技术人员众所周知的。

[0363] 本文所述的实施例试验实验用来举例说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[0364] 本领域技术人员会明白,本发明不限于本文描述的特定实施方案,而是覆盖在所附权利要求限定的本发明的精神和范围内的所述实施方案的所有修改。

[0365] 以下实施例更详细地举例说明本发明,但不限制它。可以以类似的方式制备未明确描述其制备的根据本发明的其它化合物。

[0366] 在实施例中提到的化合物及其盐代表本发明的优选实施方案以及覆盖具体实施例公开的式(I)的化合物的残基的所有子组合的权利要求。

[0367] 以所指程序“与……类似地”使用的含义使用实验部分内的术语“根据”。

[0368] 取代的苺基吡唑

实验部分

下表列出了在该段落中和在中间体实施例和实施例部分中使用的缩写(只要不在正文中解释它们)。

缩写	含义
aq.	水性的
alloc	烯丙氧基羰基
boc	叔丁氧基羰基
br	宽峰
CI	化学电离
d	双峰
dd	双组双重峰
DAD	二极管阵列检测器
DCM	二氯甲烷
DMF	<i>N,N'</i> -二甲基甲酰胺
EtOAc	乙酸乙酯
Eq.	当量
ESI	电喷射(ES)电离
h	小时
HATU	2-(7-氮杂-1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(CAS 编号 148893-10-1)
HPLC	高效液相色谱法
LC-MS	液相色谱法质谱法联用
m	多重峰
min	分钟
MS	质谱法
<i>n</i> -BuLi	正丁基锂

NMR	核磁共振光谱法,以 ppm 为单位给出化学位移 (δ)。除非另有说明,通过将 DMSO 信号设定至 2.50 ppm 来校正化学位移。
PoraPak™;	可得自 Waters 的 HPLC 柱
q	四重峰
r. t. 或 rt	室温
RT	以分钟为单位的保留时间 (用 HPLC 或 UPLC 测量的)
s	单峰
SM	起始原料
t	三重峰
THF	四氢呋喃
UPLC	超高效液相色谱法

[0369] 其它缩写具有对于技术人员而言本身常规的它们的含义。

[0370] 通过以下实施例举例说明本申请描述的发明的各个方面,所述实施例不意图以任何方式限制本发明。

[0371] 具体实验描述

当出现在波谱中时,说明以下具体实验描述中的 NMR 峰形式,尚未考虑可能的更高阶的效应。采用微波辐射的反应可以用任选地配有机器人单元的 Biotage Initiator® 微波炉进行。报告的采用微波加热的反应时间意图被理解为达到指定的反应温度之后的固定反应时间。根据本发明的方法生产的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员众所周知的,并且可能存在数种纯化相同化合物的方法。在某些情况下,可能不需要纯化。在某些情况下,所述化合物可以通过结晶来纯化。在某些情况下,可以使用合适的溶剂进行搅拌来除去杂质。在某些情况下,可以如下纯化所述化合物:通过色谱法,特别是快速柱色谱法,其使用例如预填充的硅胶柱,例如得自 Separtis,诸如 Isolute®Flash 硅胶或 Isolute®Flash NH₂硅胶,和 Isolera 自动纯化仪 (Biotage),以及洗脱液诸如例如己烷 / 乙酸乙酯或 DCM / 甲醇的梯度。在某些情况下,通过制备型 HPLC 可以纯化所述化合物,其使用例如配有二极管阵列检测器和 / 或在线电喷射电离质谱仪的 Waters 自动纯化仪和合适的预填充反相柱以及洗脱液诸如可以含有添加剂 (诸如三氟乙酸、甲酸或氨水) 的水和乙腈的梯度。在某些情况下,如上文所述的纯化方法可以提供盐形式的具有足够碱性或酸性官能度的那些本发明的化合物,例如,在足够碱性的本发明的化合物的情况下,例如三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在足够酸性的本发明化合物的情况下,例如铵盐。这类盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化成其游离碱或游离酸形式,或者作为盐用在随后的生物学测定中。应当理解,如本文中所述分离的本发明的化合物的具体形式 (例如盐、游离碱等) 不一定是其中所述化合物可以应用于生物学测定以便定量具体生物学活性的唯一形式。

[0372] 以下实施例中报告的收率百分比是基于以最低摩尔量使用的起始组分。经由注射器或插管转移空气和湿度敏感的液体和溶液,并且将其穿过橡胶隔片引入反应容器中。不经进一步纯化地使用商品级试剂和溶剂。术语“在真空中浓缩”表示在大约 15 mm Hg 的最小压力下使用 Buchi 旋转蒸发器。所有温度以摄氏度 (°C) 为单位进行报告,未修正。

[0373] 为了更好地理解本发明,给出以下实施例。这些实施例仅仅用于举例说明的目的,不应解释为以任何方式限制本发明的范围。本文中提到的所有出版物通过引用以其整体并入。

[0374] 分析 LC-MS 条件

在随后的具体实验描述中给出的 LC-MS- 数据指 (除非另外指出) 以下条件:

系统:	Waters Acquity UPLC-MS: 二元溶剂管理器, 样品管理器/组织器, 柱管理器, PDA, ELSD, SQD 3001 或 ZQ4000
系统:	Waters Acquity UPLC-MS: 二元溶剂管理器, 样品管理器/组织器, PDA, ELSD,
柱:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 mm
溶剂:	A1 = 水+ 0.1%甲酸 A2 = 水+ 0.2%氨 B1 = 乙腈
梯度:	0-1.6 min 1-99%B, 1.6-2.0 min 99%B
流速:	0.8 mL/min
温度:	60℃
注射:	2.0µL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm -> 峰表
	ELSD
方法:	MS ESI+, ESI- Switch -> 多个扫描范围 方法 1: Mass_100_1000 方法 2: Mass_160_1000 方法 3: Mass_160_2000 方法 4: Mass_160_1000_BasicReport 方法 5: NH ₃ _Mass_100_1000 方法 6: NH ₃ _Mass_160_1000

[0375] 制备型 HPLC 条件

在随后的具体实验描述中“通过制备型 HPLC 纯化”表示（除非另外指出）以下条件：
分析（分析前和后：方法 B）：

系统:	Waters Acquity UPLC-MS: 二元溶剂管理器、样品管理器/组织器, 柱管理器, PDA, ELSD, SQD 3001
柱:	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1 mm
溶剂:	A = 水+ 0.1%甲酸 B = 乙腈
梯度:	0-1.6 min 1-99%B, 1.6-2.0 min 99%B
流速:	0.8 mL/min
温度:	60℃
注射:	2.0µL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z
	ELSD

[0376] 制备：

系统:	Waters 自动纯化系统: 泵 2545, 样品管理器 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
柱:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
溶剂:	A = 水 + 0.1% 甲酸 B = 乙腈
梯度:	0-1 min 1%B, 1-8 min 1-99%B, 8-10 min 99%B
流速:	50 mL/min
温度:	室温
溶液:	最大 250 mg/2.5 mL 二甲基亚砜或 DMF
注射:	1 x 2.5 mL
检测:	DAD 扫描范围 210-400 nm MS ESI+, ESI-, 扫描范围 160-1000 m/z

[0377] 手性 HPLC 条件

在随后的具体实验描述中给出的手性 HPLC- 数据表示以下条件：
分析：

系统:	Dionex: 泵 680, ASI 100, Waters: 紫外检测器 2487
柱:	Chiralpak IC 5 μ m 150x4.6 mm
溶剂:	己烷/乙醇 80:20 + 0.1% 二乙胺
流速:	1.0 mL/min
温度:	25°C
溶液:	1.0 mg/mL 乙醇/甲醇 1:1
注射:	5.0 μ L
检测:	UV 280 nm

[0378] 制备：

系统:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep 泵, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
柱:	Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm
溶剂:	己烷/乙醇 80:20 + 0.1% 二乙胺
流速:	40 mL/min
温度:	室温
溶液:	660 mg/5.6 mL 乙醇
注射:	8 x 0.7 mL
检测:	UV 280 nm

[0379] 快速柱色谱法条件

如在随后的具体实验描述中所述的“通过（快速）柱色谱法纯化”表示使用 Biotage Isolera 纯化系统。关于技术规范, 参见 www.biotage.com 上的“Biotage 产品目录”。

[0380] 旋光度条件的确定

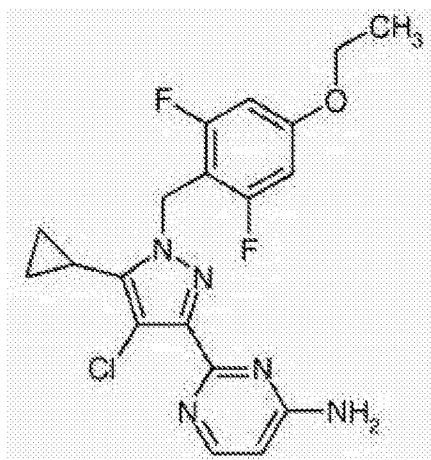
在二甲基亚砜中在 589 nm 波长、20°C、浓度 1.0000 g/100 mL、积分时间 10 s、膜厚度 100.00 mm 测量旋光度。

实施例

[0381] 合成的中间体

中间体 1-1-1

2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺的制备

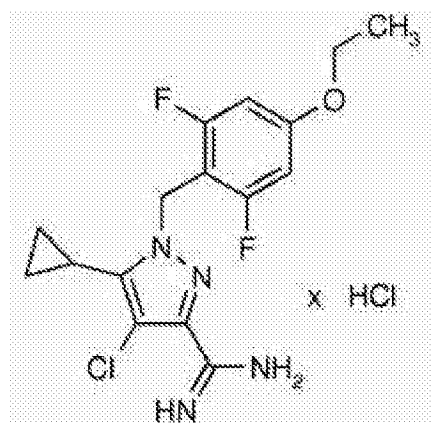


将 5.35 g 2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺 1-2-1 (11.91 mmol, 79% 紫外纯度, 1.0 当量)、3.58 g (2*E*)-3-乙氧基丙烯腈 (35.74 mmol, 3.0 当量) 和 1.81 g 2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-*a*]氮杂环庚三烯 (11.91 mmol, 1.0 当量) 溶解在 108 mL 吡啶中, 并将混合物在氩气下在 110℃ 搅拌 22 h。由于反应没有完全, 将混合物在 115℃ 搅拌另外 22 h。将水加入反应混合物中, 并将水层用 DCM 萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物从甲醇结晶, 得到 2.52 g (6.21 mmol, 52%) 95% 纯的目标化合物。

[0382] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.86 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.75 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 5.34 (d, 2H), 6.29 (d, 1H), 6.73 (br. d, 2H), 6.84 (br. s, 2H), 8.05 (d, 1H)。

[0383] 中间体 1-2-1

4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯盐酸盐的制备

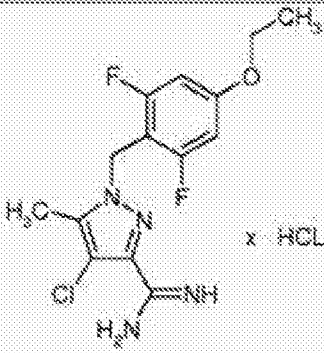
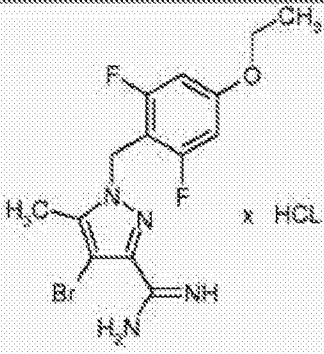
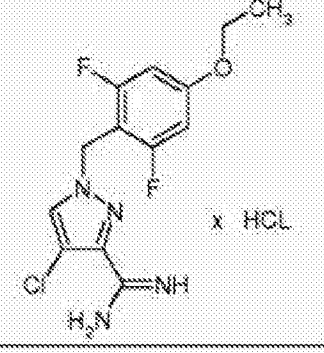


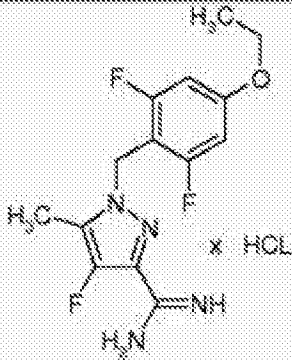
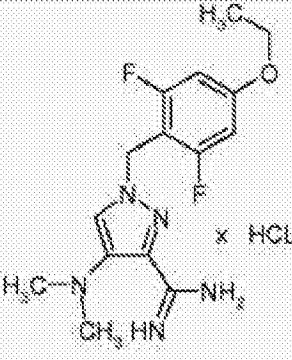
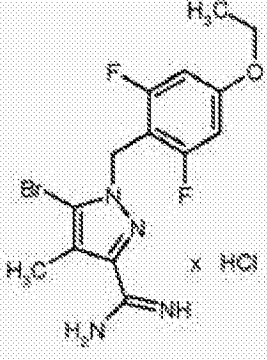
在 0℃ 在氩气下将三甲基铝 (2M 在己烷中) 逐滴加入氯化铵在甲苯中的混悬液中。将混合物温热至室温, 并在室温搅拌 1.5 h, 直到不再观察到气体形成。将 6.50 g 4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯 1-3-1 (17.53 mmol, 1.0 当量) 溶解在 50 mL 甲苯中, 并逐滴加入前述的混悬液中。将混合物在 80℃ 搅拌以形成稀

(mild) 混悬液, 然后冷却至 0℃, 在该温度加入 100 mL 甲醇。混合物形成浓混悬液。将沉淀物滤出并用甲醇冲洗。将滤液在真空中浓缩, 并用 DCM/ 甲醇 9:1 稀释以形成混悬液。将沉淀物滤出并用 DCM 冲洗 2 次。合并的固体产生 5.41 g (15.25 mmol, 87%) 98% 纯的目标化合物。

[0384] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.84 - 0.90 (m, 2H), 1.04 - 1.12 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.71 - 6.79 (m, 2H), 9.12 (br. s., 3H)。

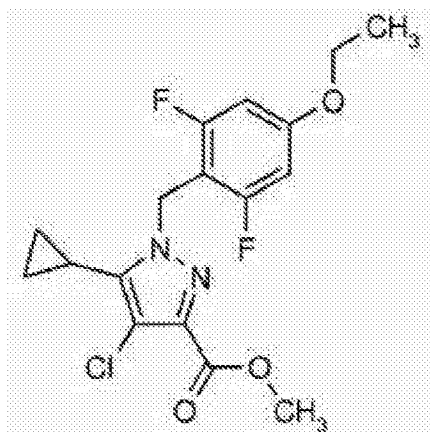
[0385] 根据相同的程序从指示的起始原料 (SM = 起始原料) 制备下述中间体:

1-2-2 SM = 1-3-2		4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲脒盐酸盐	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.27 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.96 - 6.33 (m, 3H), 6.68 - 6.76 (m, 2H).
1-2-3 SM = 1-3-3		4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲脒盐酸盐	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 9.11 (br. s., 3H).
1-2-4 SM = 1-3-4		4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-甲脒盐酸盐	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.70 - 6.86 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.17 (br. s., 2H), 9.50 (br. s., 2H).

1-2-5 SM = 1-3-5		1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲脒盐酸盐	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.32 (d, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.74 – 6.82 (m, 2H), 7.91 (br. s., 4H).
1-2-6 SM = 1-6-1		4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲脒盐酸盐	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.56 (s, 6H), 4.05 (q, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.72 – 6.84 (m, 2H), 7.25 – 7.51 (m, 4H), 7.92 (s, 1H).
1-2-7 SM = 1-3-7		5-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲脒盐酸盐(1:1)	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.70 – 6.83 (m, 2H), 7.84 – 8.92 (m, 4H).

[0386] 中间体 1-3-1

4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯的制备

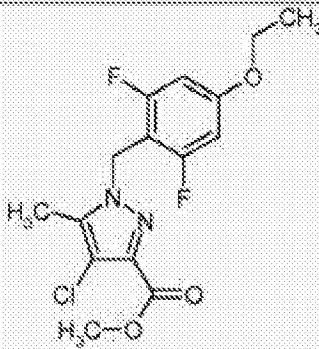
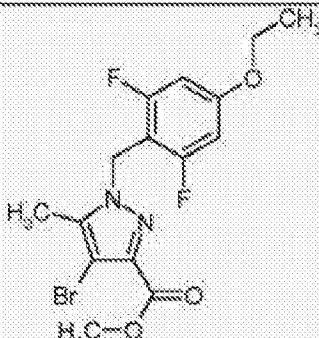
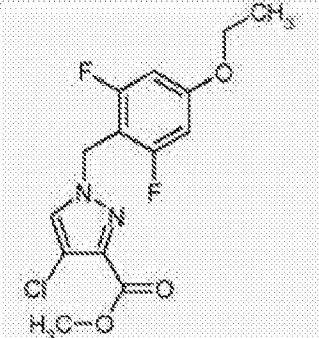
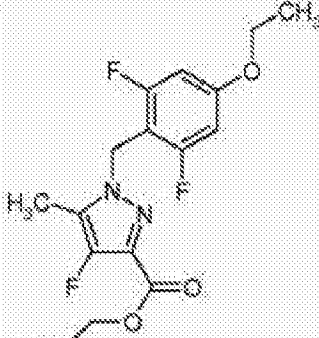


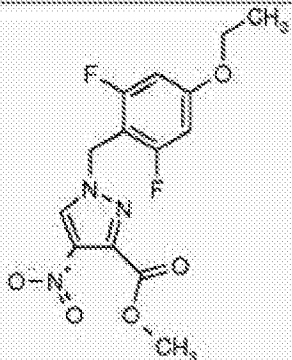
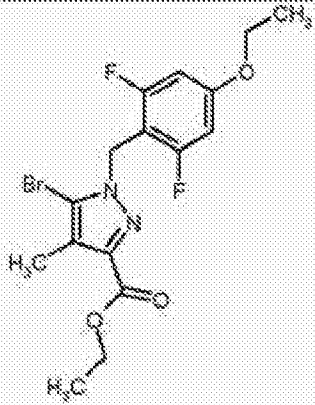
将 1.00 g 4-氯-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯 (5.73 mmol, 1.0 当量, CAS-登记

号 1291177-21-3) 溶解在 14 mL THF 中。将混合物冷却至 0℃, 并加入 275 mg 氢化钠 (60%, 6.87 mmol, 1.2 当量)。将混合物在 0℃ 搅拌 10 min, 然后加入 1.58 g 2-(溴甲基)-5-乙氧基-1,3-二氟苯 (6.30 mmol, 1.1 当量), 并在室温搅拌 2 h。加入水, 并将混合物在室温剧烈搅拌 30 min。分离各层, 并将水相用乙酸乙酯洗涤 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 滤出并在真空中浓缩。将粗产物经由快速柱色谱法纯化, 得到 1.85 g (5.38 mmol, 94%) 95% 纯的目标化合物。

[0387] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.86 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.74 (m, 2H)。

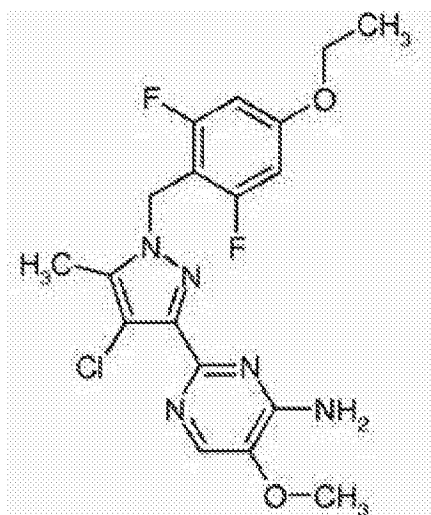
[0388] 根据相同的程序从商购得到的起始原料制备下述中间体:

1-3-2 SM = CAS- 登记号 12818 72-47- 6		4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.27 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.69 - 6.78 (m, 2H).
1-3-3 SM = CAS- 登记号 12328 38-31- 1		4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.31 (t, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.06 (q, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 6.72 - 6.82 (m, 2 H).
1-3-4 SM = CAS- 登记号 10055 84-90- 6		4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.27 (t, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.65 - 6.83 (m, 2H), 8.18 (s, 1H).
1-3-5 SM = CAS- 登记号 68103 4-80-0		1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.27 (d, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.23 (q, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.70 - 6.81 (m, 2H).

1-3-6		1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.27 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.69 - 6.83 (m, 2H), 9.06 (s, 1H).
1-3-7		5-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 - 1.36 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.23 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.67 - 6.84 (m, 2H).

[0389] 中间体 1-4-1

2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺的制备

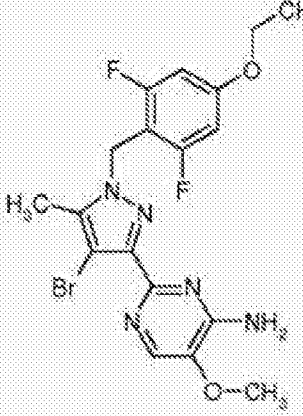
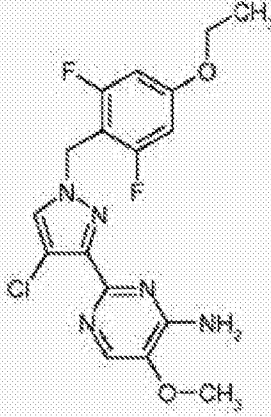
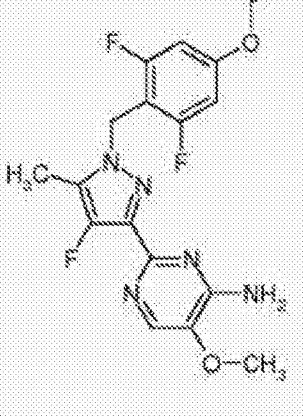


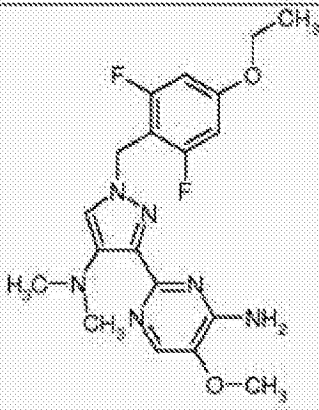
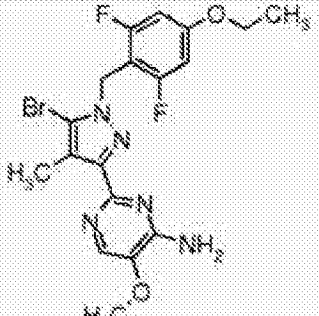
在氮气下在棕色玻璃烧瓶中将 500 mg 4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基-甲脒 1-2-2 (1.52 mmol, 1.0 当量)、357 mg 3,3-双(二甲基氨基)-2-甲氧基丙腈 (2.08 mmol, 1.37 当量) 和 26 mg 吡啶 (0.30 mmol, 0.2 当量) 溶解在 5.5 mL 3-甲基丁-1-醇中, 并将混合物在 100℃ 搅拌 48 h。冷却至室温后, 形成混悬液, 将其在室温搅拌另外 18 h。将沉淀物滤出, 用冷异丙醇洗涤, 并在减压下在 50℃ 干燥, 以产生 276 mg (0.67 mmol, 44%) 98% 纯的目标化合物。

[0390] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.27 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.80

(s, 3H), 4.02 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.64 - 6.78 (m, 4H), 7.84 (s, 1H)。

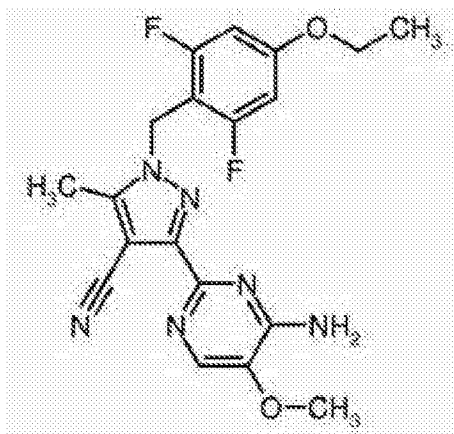
[0391] 根据相同的程序从指示的起始原料 (SM = 起始原料) 制备下述中间体:

1-4-2 SM = 1-2-3		2-[4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.64 - 6.83 (m, 4H), 7.88 (s, 1H).
1-4-3 SM = 1-2-4		2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.63 - 6.93 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 8.00 (s, 1H).
1-4-4 SM = 1-2-5		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺	LC-MS: 保留时间: 0.92 min MS ES+: 394.1 [M+H] ⁺

1-4-5 SM = 1-2-6		2-[4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.62 (br. s, 2H), 6.71 - 6.80 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).
1-4-6 SM = 1-2-7		2-[5-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺	LC-MS: 保留时间: 1.29 min MS ES+: 456.1 [M+H] ⁺

[0392] 中间体 1-5-1

3-(4-氨基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲腈的制备

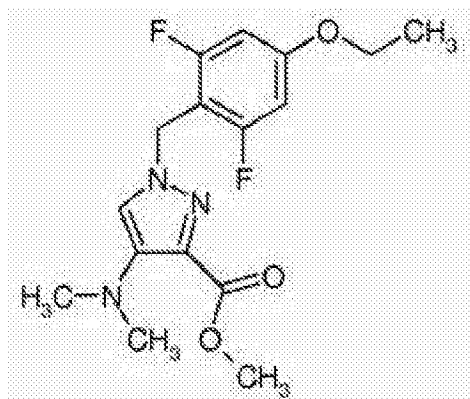


将 250 mg 2-[4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺 1-4-2 (0.55 mmol, 1.0 当量) 溶解在 4 mL DMF 中, 并加入 271 mg 氰化亚铜(I) (3.03 mmol, 5.5 当量), 并将得到的混合物在室温搅拌 2.5 h。将 4 mL 氨 (33%) 加入反应混合物中。加入乙酸乙酯以后, 将水层用乙酸乙酯萃取 4 次。将合并的有机层经硅过滤器干燥, 并在真空中浓缩。不经进一步纯化地使用 81% 纯的粗产物: 48 mg (0.1 mmol, 18%)。

[0393] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 6.86 (br. s., 2H), 7.90 (s, 1H)。

[0394] 中间体 1-6-1

4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的制备

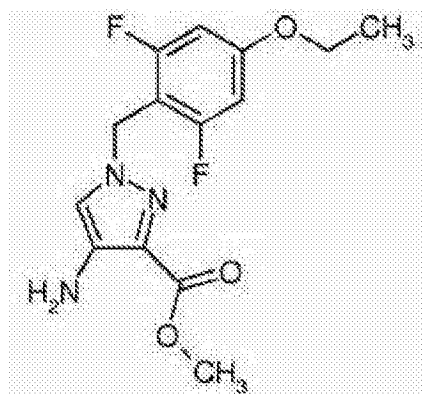


将 250 mg 4-氨基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 1-7-1 (0.80 mmol, 1.0 当量) 溶解在 1.5 mL 四氢呋喃中, 并加入 0.30 mL 甲醛 (37% 的水溶液; 4.01 mmol, 5.0 当量) 和 43 mg 炭载钯 (10%, 0.04 mmol, 0.05 当量)。将反应混合物在室温在氢气气氛中搅拌 1 天。将反应混合物穿过硅藻土过滤, 并用乙醇洗涤。将滤液通过快速色谱法纯化, 得到 259 mg (0.73 mmol, 90%) 95% 纯的目标化合物。

[0395] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.59 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.74 - 6.79 (d, 2H), 7.40 (s, 1H)。

[0396] 中间体 1-7-1

4-氨基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的制备

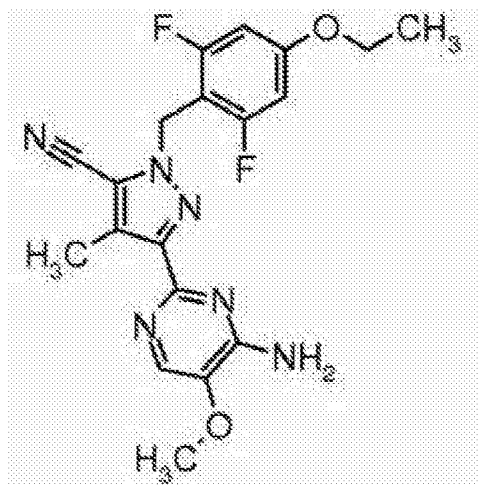


将 200 mg 1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 1-3-6 (0.57 mmol, 1.0 当量) 溶解在 31 mL 甲醇中, 并加入 201 mg 拉尼镍 (50%, 1.172 mmol, 2.0 当量) 和 0.41 mL 水合肼 (35%, 2.93 mmol, 5.0 当量)。将反应混合物在室温在氩气氛下搅拌 4 h。将反应混合物经硅藻土过滤, 并用乙醇洗涤。将滤过的物质在真空中浓缩, 得到 90% 纯的目标化合物: 134 mg, 0.39 mmol, 66%, 将其不经进一步纯化地使用。

[0397] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.27 (t, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.09 (s, 1H)。

[0398] 中间体 1-8-1

3-(4-氨基-5-甲氧基嘧啶-2-基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲腈的制备



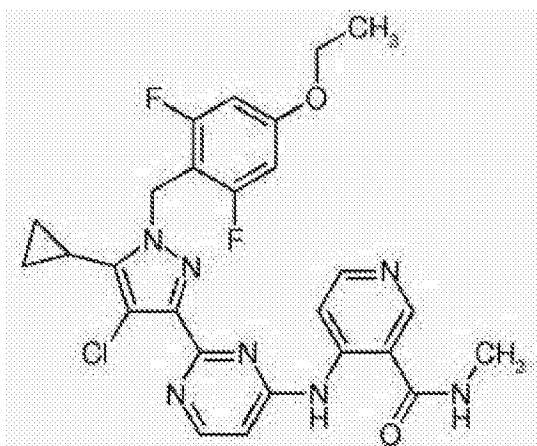
将 1.0 g 2-[5-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-胺 1-4-6 (61% 纯, 1.34 mmol, 1.0 当量) 溶解在 9.8 mL DMF 中, 并加入 661 mg 氰化亚铜 (I) (7.4 mmol, 5.5 当量)。将反应混合物在 150℃ 在氩气氛下搅拌过夜。再次加入 661 mg 氰化亚铜 (I) (7.4 mmol, 5.5 当量)。将反应混合物在 150℃ 在氩气氛下搅拌 4 h。加入 4 mL 氨水溶液 (33%) 和乙酸乙酯, 并在室温搅拌 30 min。将水层用乙酸乙酯萃取 4 次。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经硅过滤器干燥, 并在真空中浓缩。将纯的粗产物通过快速色谱法纯化, 以 99% 纯度得到目标化合物: 32 mg (0.08 mmol, 6%)。

[0399] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.68 – 6.98 (m, 4H), 7.88 (s, 1H)。

[0400] 实施例化合物

实施例 2-1-1

4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)-N-甲基烟酰胺的制备

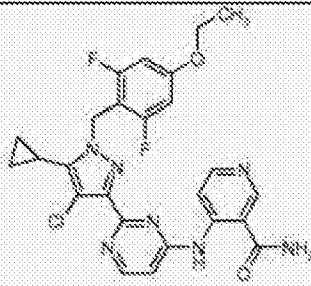


将 160 mg 4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)吡啶-3-甲酸乙酯 2-2-2 (0.29 mmol, 1.0 当量) 溶解在 10 mL 甲胺中, 并将混合物在微波炉中加热至 130℃ 保持 2 h。冷却至室温以后, 将混合物在真空中浓缩, 然后进行 HPLC 纯化, 得到 30 mg (0.06 mmol, 20%) 96% 纯的目标化合物。

[0401] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.89 – 0.96 (m, 2H), 1.05 – 1.11 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.77 – 1.87 (m, 1H), 2.80 (d, 3H), 4.03 (q, 2H), 5.41

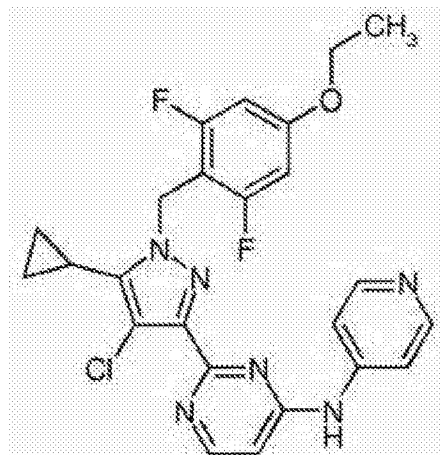
(s, 2H), 6.73 – 6.81 (m, 2H), 6.91 – 6.96 (m, 1H), 8.37 – 8.42 (m, 1H), 8.45 – 8.50 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.87 (br. s, 1H), 8.90 – 8.94 (m, 1H), 11.47 (br. s, 1H)。

[0402] 根据相同的程序从指示的起始原料 (SM = 起始原料) 制备下述化合物：

2-1-2 SM = 2-2-2		4-((2-(4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]吡啶-4-基]氨基)烟酰胺	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.93 (s, 2H), 1.05 - 1.12 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.79 - 1.87 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.91 (br. d, 1H), 7.86 (br. s, 1H), 8.37 - 8.44 (m, 2H), 8.48 (br. d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.94 (br. d, 1H), 11.80 (br. s, 1H).
------------------------------------	---	--	---

[0403] 实施例 2-2-1

2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺的制备

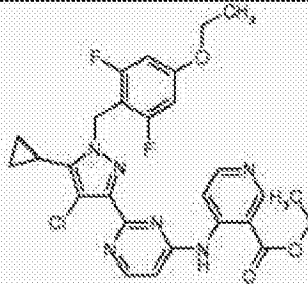
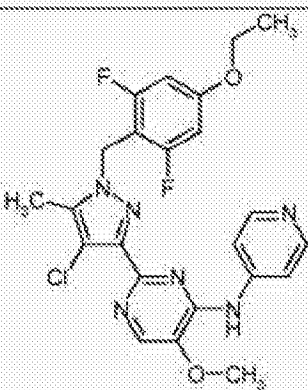


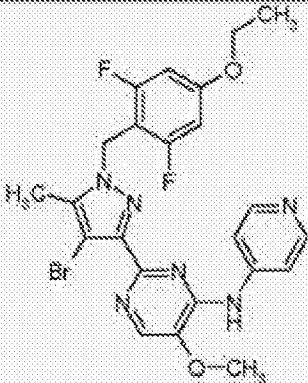
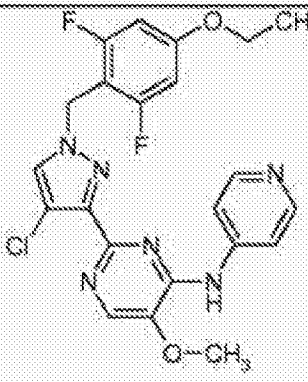
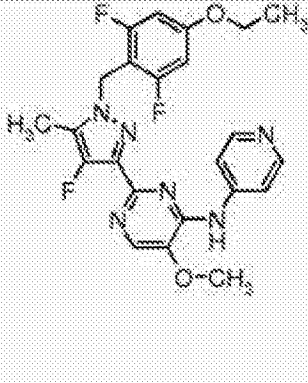
将 150 mg 2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-胺 1-1-1 (0.37 mmol, 1.0 当量) 溶解在 5 mL 二氧杂环己烷中, 并加入 8 mg 乙酸钪 (II) (0.04 mmol, 0.1 当量)、32 mg (9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦) (0.055 mmol, 0.15 当量) 和 361 mg 碳酸铯 (1.11 mmol, 3.0 当量)。将反应混合物在 105℃ 在氩气氛下搅拌 18 h。冷却至室温以后, 将沉淀物滤出, 用 DCM/ 异丙醇冲洗, 并将滤液在真空中浓缩。将粗产物进行 HPLC 纯化, 得到 57 mg (0.12 mmol, 32%) 95% 纯的目标化合物。

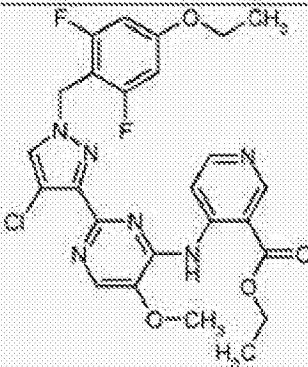
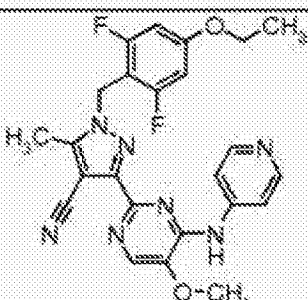
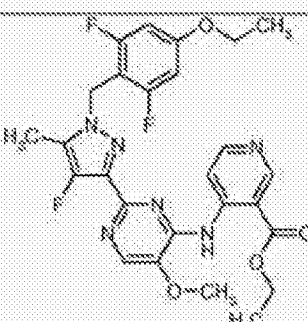
[0404] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.88 – 0.96 (m, 2H), 1.04 – 1.12 (m, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.77 – 1.92 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.73 – 6.81 (m, 2H), 7.78 – 7.83 (m, 2H), 8.28 – 8.34 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.41 (d,

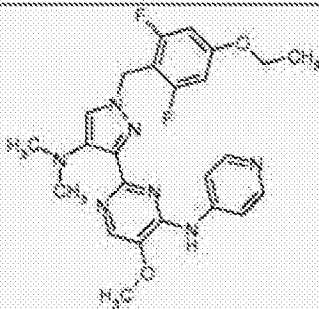
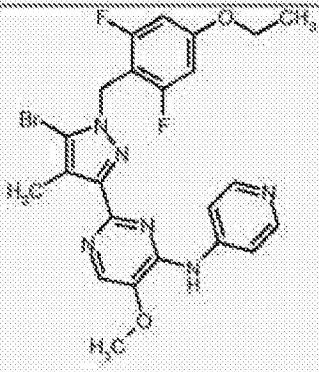
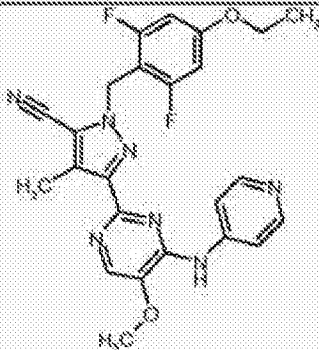
1H), 10.03 (br. s, 1H)。

[0405] 根据相同的程序从指示的起始原料 (SM = 起始原料) 制备下述化合物：

2-2-2 SM = 1-1-1		4-((2-((4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基]氨基)烟酸)乙酯	¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): Shift [ppm]= 0.88 - 0.96 (m, 2H), 1.03 - 1.13 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 4.35 (q, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.73 - 6.81 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).
2-2-3 SM = 1-4-1		2-((4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺	¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.27 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.71 - 6.81 (m, 2H), 8.08 (br. d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (br. d, 2H), 9.25 - 9.31 (m, 1H).

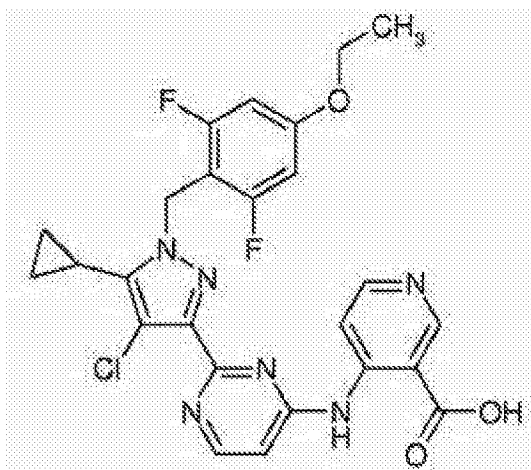
2-2-4 SM = 1-4-2		2-[4-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.01 - 4.10 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.80 (d, 2 H), 8.12 (d, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.35 (d, 2 H), 9.35 (s, 1 H).
2-2-5 SM = 1-4-3		2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 3.95 - 4.11 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 6.75 - 6.84 (m, 2H), 8.05 - 8.17 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.30 - 8.40 (m, 2H), 9.33 (s, 1H).
2-2-6 SM = 1-4-4		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.73 - 6.89 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, 2H), 9.24 - 9.40 (m, 1H).

2-2-7 SM = 1-4-3		4-((2-[4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酸乙酯	¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.98 - 4.10 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.75 - 6.87 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 11.26 (s, 1H).
2-2-8 SM = 1-5-1		1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-5-甲基-1H-吡唑-4-甲腈	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.77 - 6.86 (m, 2H), 8.07 - 8.14 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.32 - 8.38 (m, 2H), 9.39 (br. s., 1H).
2-2-9 SM = 1-4-4		4-((2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酸乙酯	¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.97 - 4.13 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.74 - 6.89 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 11.25 (s, 1H).

2-2-10 SM = 1-4-5		2-[4-(二甲基氨基)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 2.58 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.72 - 6.85 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.17 - 8.27 (m, 3H), 8.29 - 8.38 (m, 2H), 9.27 (s, 1H).
2-2-11 SM = 1-4-6		2-[5-溴-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.74 - 6.85 (m, 2H), 8.02 - 8.13 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.28 - 8.41 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).
2-2-12 SM = 1-8-1		1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-3-[5-甲氧基-4-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-5-甲腈	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.78 - 6.87 (m, 2H), 8.00 - 8.11 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 2H), 9.39 (s, 1H).

[0406] 实施例 2-3-1

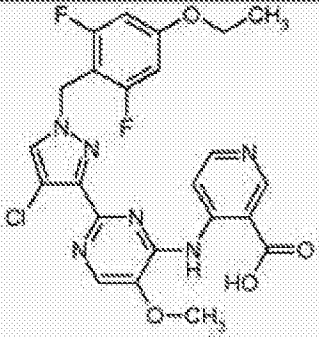
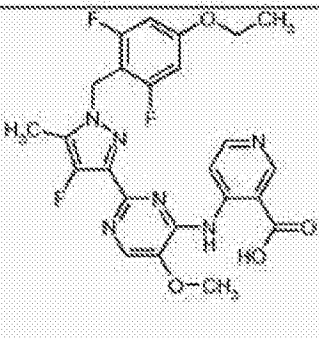
4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)烟酸的制备



将 300 mg 4-({2-[4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}氨基)吡啶-3-甲酸乙酯 2-2-2 (0.54 mmol, 1.0 当量) 悬浮于 10 mL 甲醇中, 加入 17 mg 氢氧化锂 (0.70 mmol, 0.13 当量), 并将混合物在室温搅拌 12 小时。将混合物用 1.35 mL 氢氧化钠水溶液稀释, 并在室温搅拌另外 12 h。加入水和柠檬酸, 直到达到 pH = 4, 这导致混悬液的形成。将沉淀物滤出, 用水洗涤达到中性 pH, 然后在减压下在 50°C 干燥, 得到 285 mg (0.54 mmol, 100%) 纯的目标化合物。

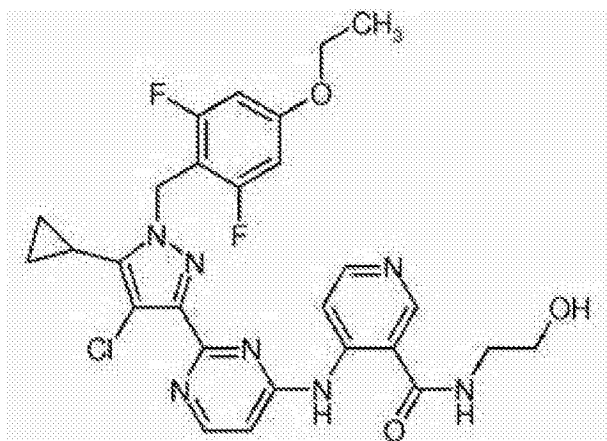
[0407] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.89 – 0.97 (m, 2H), 1.04 – 1.13 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.76 – 1.86 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.77 (d, 3H), 7.30 (d, 1H), 8.67 (br. d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.45 (br. d, 1H), 11.91 (br. s, 1H)。

[0408] 根据相同的程序从指示的起始原料 (SM = 起始原料) 制备下述化合物:

2-3-2 SM = 2-2-7		4-((2-((4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基咪唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 3.97 - 4.11 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 6.77 - 6.83 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 12.81 (br. s, 1H).
2-3-3 SM = 2-2-9		4-((2-((1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基咪唑-4-基)氨基)吡啶-3-基)烟酰胺	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.74 - 6.85 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.15 (d, 1H).

[0409] 实施例 2-4-1

4-((2-([4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]咪唑-4-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)烟酰胺的制备

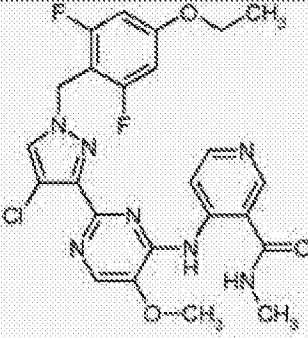
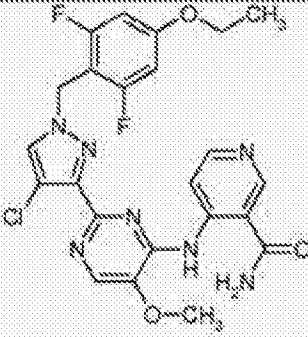
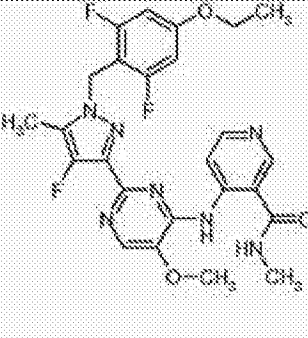


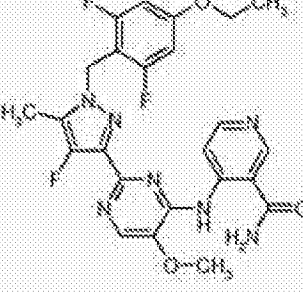
将 120 mg 4-((2-([4-氯-5-环丙基-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]咪唑-4-基)氨基)吡啶-3-甲酸 2-3-1 (0.23 mmol, 1.0 当量) 和 0.04 mL 2-氨基乙醇 (0.68 mmol, 3.0 当量) 溶解在 5 mL DMF 中。向该混合物中, 加入 142 mg (苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐 (0.27 mmol, 1.2 当量) 和 0.119 mL 乙基二

异丙基胺。将混合物在室温搅拌 24 h,然后用乙酸乙酯稀释。将形成的沉淀物滤出,并在减压下在 50℃干燥,得到 85 mg (0.15 mmol, 65%) 98% 纯的目标化合物。

[0410] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.90 - 0.96 (m, 2H), 1.05 - 1.12 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 3.31 - 3.38 (m, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.75 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.73 - 6.81 (m, 2H), 6.93 (br. d, 1H), 8.40 (br. d, 1H), 8.47 (br. d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.85 - 8.89 (m, 1H), 8.91 (br. d, 1H), 11.40 (br. s, 1H)。

[0411] 根据相同的程序从指示的起始原料 (SM = 起始原料) 制备下述化合物:

2-4-2 SM = 2-3-2		4-((2-((4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基咪唑-4-基)氨基)-N-甲基烟酰胺	¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 2.82 (d, 3H), 3.93 - 4.12 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 6.72 - 6.88 (m, 2H), 8.09 - 8.19 (m, 1H), 8.28 - 8.37 (m, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.87 - 8.96 (m, 1H), 9.16 (d, 1H), 11.94 (s, 1H).
2-4-3 SM = 2-3-2		4-((2-((4-氯-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基咪唑-4-基)氨基)烟酰胺	¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 3.95 - 4.12 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 6.73 - 6.87 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.11 - 8.20 (m, 1H), 8.28 - 8.37 (m, 1H), 8.39 - 8.50 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 12.18 (s, 1H).
2-4-4 SM = 2-3-3		4-((2-((1-(4-乙氧基-2,6-二氟苄基)-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-5-甲氧基咪唑-4-基)氨基)-N-甲基烟酰胺	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.30 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.82 (d, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.70 - 6.87 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.40 - 8.50 (m, 1H), 8.79 - 8.94 (m, 2H), 9.10 - 9.17 (m, 1H), 11.94 (s, 1H).

2-4-5 SM = 2-3-3		4-((2-((1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)吡啶-3-甲酰胺	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.76 - 6.85 (m, 2H), 7.83 (br. s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.41 (br. s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 12.19 (s, 1H).
----------------------------	---	--	--

[0412] 生物学研究

可以使用以下测定举例说明根据本发明的化合物的商业实用性。

[0413] 将实施例在所选的生物学测定中试验一次或多次。当试验超过一次时，将数据报告为平均值或中位值，其中

- 平均值，也称为算术平均值，代表获得的值的总和除以试验的次数，和
- 中位值代表当以升序或降序排列时值的集合的中间数。如果数据集中的值的数目为奇数，则中位值为中间的值。如果数据集中的值的数目为偶数，则中位值为两个中间值的算术平均值。

[0414] 实施例被合成一次或多次。当合成超过一次时，得自生物学测定的数据代表利用得自一个或多个合成批次的试验的数据集计算出的平均值。

[0415] 生物学测定 1.0：

Bub1 激酶测定

使用时间分辨荧光能量转移 (TR-FRET) 激酶测定定量在本发明中描述的化合物的 Bub1- 抑制活性，所述测定测量人 Bub1 的（重组）催化结构域（氨基酸 704-1085）对购自例如 Biosyntan（柏林，德国）的合成肽生物素 -Ahx-VLLPKSFAEPG（C- 端为酰胺形式）的磷酸化，所述催化结构域在 Hi5 昆虫细胞中表达，具有 N- 端 His6- 标签，并通过亲和 -（Ni-NTA）和尺寸排阻色谱法纯化。

[0416] 在典型的测定中，在相同的微量滴定板内一式两份地试验 11 个不同浓度的每种化合物（0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μM 和 20 μM）。为此目的，通过在透明的低容量 384- 孔源微量滴定板（Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国）中系列稀释（1:3.4）2 mM 储备液，事先制备 100 倍浓缩的化合物溶液（在 DMSO 中），从其将 50 nL 化合物转移进得自相同供应商的黑色低容量试验微量滴定板中。随后，将在水性测定缓冲液 [50 mM Tris/HCl pH 7.5、10 mM 氯化镁 (MgCl₂)、200 mM 氯化钾 (KCl)、1.0 mM 二硫苏糖醇 (DTT)、0.1 mM 原钒酸钠、1% (v/v) 甘油、0.01% (w/v) 牛血清白蛋白 (BSA)、0.005% (v/v) Triton X-100 (Sigma)、1x 完全无 EDTA 的蛋白酶抑制剂混合物 (Roche)] 中的 2 μL Bub1（根据酶批次的活性调节 Bub1 的终浓度以便在测定的

线性动态范围内:通常使用~ 200 ng/mL) 加给试验板中的化合物,并将混合物在 22℃温育 15 min 以允许假定的酶-抑制剂复合物在激酶反应开始之前预平衡,通过添加 3μL 腺苷三磷酸(ATP, 10μM 终浓度)的 1.67 倍浓缩的溶液(在测定缓冲液中)和肽底物(1μM 终浓度)来开始所述激酶反应。将得到的混合物(5μL 终体积)在 22℃温育 60 min,并且通过添加 5μL EDTA 水溶液(50 mM EDTA, 在 100 mM HEPES pH 7.5 和 0.2%(w/v) 牛血清白蛋白中)来停止反应,所述 EDTA 水溶液还含有 TR-FRET 检测试剂(0.2μM 抗生蛋白链菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, 法国]和 1 nM 抗磷酸-丝氨酸抗体 [Merck Millipore, 目录号 35-001]和 0.4 nM LANCE EU-W1024 标记的抗-小鼠 IgG 抗体 [Perkin-Elmer, 产品编号 AD0077, 可替换地,可以使用得自 Cisbio Bioassays 的铋-穴状化合物-标记的抗-小鼠 IgG 抗体])。将停止的反应混合物在 22℃进一步温育 1 h,以允许在肽和检测试剂之间形成复合物。随后,通过测量从识别磷酸丝氨酸残基的 Eu-螯合物-抗体复合物向结合至肽的生物素基团的抗生蛋白链菌素-XL665 的共振能量转移,评价产物的量。为此目的,在 TR-FRET 平板读数器例如 Rubystar 或 Pherastar (两者均得自 BMG Labtechnologies, Offenburg, 德国)或 Viewlux (Perkin-Elmer) 中测量在 330-350 nm 激发之后在 620 nm 和 665 nm 的荧光发射,并且将发射的比率(665 nm/622 nm)用作磷酸化底物的量的指示物。使用高-(=没有抑制剂的酶反应=0%=最小抑制)和低-(=所有测定组分(没有酶)=100%=最大抑制)Bub1 活性的两套(通常 32-)对照孔,将数据归一化。通过将归一化的抑制数据拟合至 4-参数逻辑方程(最小,最大,IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$)来计算 IC₅₀值。

[0417] 生物学测定 2.0:

增殖测定:

根据各个细胞系的生长速率,将培养的肿瘤细胞(除了从 EPO-GmbH, Berlin 订购的 HeLa-MaTu 和 HeLa-MaTu-ADR 以外,细胞得自 ATCC)以 1000-5000 个细胞/孔的密度铺板在 96-孔多滴定板内的 200 μL 它们各自的补充了 10% 胎牛血清的生长培养基中。24 小时以后,将一块板(零点板)的细胞用结晶紫染色(参见下文),同时用加有不同浓度(0 μM 以及在 0.001-10 μM 的范围中;溶剂二甲亚砜的终浓度为 0.5%)的试验物的新鲜培养基(200 μL)替换其它平板的培养基。在试验物存在下将细胞温育 4 天。通过用结晶紫将细胞染色,确定细胞增殖:通过在室温加入 20 μL/测量点的 11% 戊二醛溶液保持 15 分钟,将细胞固定。在将固定的细胞用水洗涤三个循环以后,将平板在室温干燥。通过加入 100 μL/测量点的 0.1% 结晶紫溶液(pH 3.0),将细胞染色。在将染色的细胞用水洗涤三个循环以后,将平板在室温干燥。通过加入 100 μL/测量点的 10% 乙酸溶液,溶解染料。在 595 nm 波长通过光度测定法确定吸收。通过将测量值归一化至零点板的吸收值(=0%)和未处理的(0 μm)细胞的吸收(=100%),计算细胞数目的变化,以百分比计。通过 4 参数拟合确定 IC₅₀值。

[0418] 表 1. 已经在下述细胞系中评价了化合物,它们例证了列出的子适应症

肿瘤适应症	细胞系
宫颈癌	HeLa HeLa-MaTu-ADR
非小细胞肺癌(NSCLC)	NCI-H460
前列腺癌	DU145
结肠癌	Caco2
黑色素瘤	B16F10

[0419] 下表给出了本发明的实施例关于生物学测定 1 和 2 的数据：

实施例编号	生物学测定1: Bub1 激酶测定 中位 IC ₅₀ [mol/l]	生物学测定2: 增殖测定 (HeLa细胞系) 中位 IC ₅₀ [mol/l]
2-1-1	4.7E-9	>1.0E-5
2-1-2	8.1E-9	8.6E-6
2-2-1	5.6E-9	8.8E-6
2-2-2	3.7E-8	9.2E-6
2-2-3	1.0E-8	3.8E-6
2-2-4	2.4E-8	3.3E-6
2-2-5	3.3E-8	6.8E-6
2-2-6	4.1E-8	4.5E-6
2-2-8	3.2E-6	Nd
2-2-9	4.0E-8	Nd
2-2-10	2.5E-7	>1.0E-5
2-2-11	1.3E-8	1.3E-6
2-2-12	1.0E-7	>1.0E-5
2-3-1	1.1E-8	Nd
2-3-2	1.8E-8	Nd
2-4-1	5.4E-8	>1.0E-5
2-4-2	1.3E-8	>1.0E-5
2-4-3	7.4E-9	>1.0E-5
2-4-4	1.0E-8	>1.0E-5
2-4-5	1.1E-8	>1.0E-5

[0420] 如在生物学测定 2.0 下面所述,可以确定根据本发明的化合物对 HeLa-MaTu-ADR、

NCI-H460、DU145、Caco-2 和 B16F10 细胞的增殖的抑制。证实了根据本发明的化合物对前述细胞系的增殖的抑制。