



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104822663 B

(45)授权公告日 2017.03.08

(21)申请号 201380063031.5

(22)申请日 2013.10.04

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104822663 A

(43)申请公布日 2015.08.05

(30)优先权数据
61/709,534 2012.10.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.02

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/063555 2013.10.04

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/055934 EN 2014.04.10

(73)专利权人 犹他大学研究基金会

地址 美国犹他州

(72)发明人 H·梵卡亚拉帕蒂 V·索纳
S·L·沃纳 D·J·贝尔斯
S·沙尔玛

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 王媛 钟守期

(51)Int.Cl.
C07D 239/24(2006.01)

(56)对比文件
W0 2010129053 A2,2010.11.11,
W0 2010129053 A2,2010.11.11,

审查员 旭昀

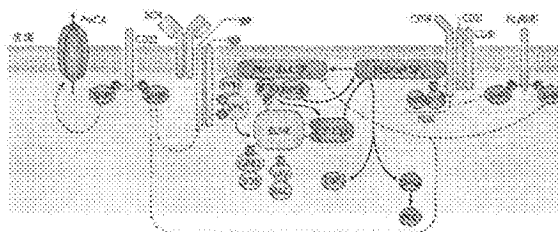
权利要求书6页 说明书109页 附图2页

(54)发明名称

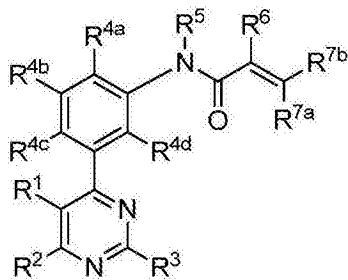
作为酪氨酸受体激酶BTK抑制剂的取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物

(57)摘要

一方面,本发明涉及取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物、其衍生物和相关化合物,它们可用作BTK激酶的抑制剂;用于制备所述化合物的合成方法;包含所述化合物的药物组合物;以及使用所述化合物和组合物以治疗与所述BTK激酶的功能障碍相关的病症的方法。本摘要旨在作为用于在特定领域中搜索目的的浏览工具,而非意图限制本发明。



1. 一种化合物,其具有由下式表示的结构:



其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;

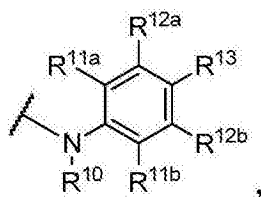
其中R⁸选自氢和C1-C6烷基;

其中Ar¹是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;

其中R⁹选自氢和C1-C6烷基;

其中R²是氢;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;

其中R³是由下式表示的结构:

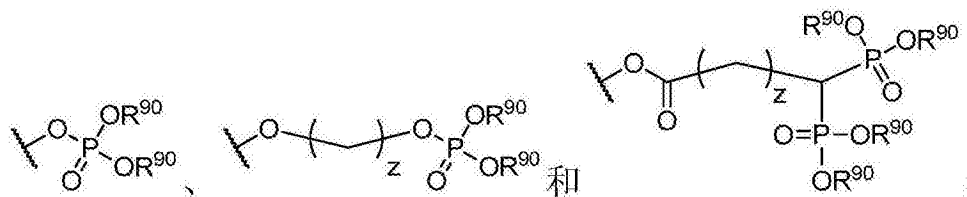


其中R¹⁰选自氢和C1-C6烷基;

其中R^{11a}和R^{11b}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;

其中R^{12a}选自氢、卤素和C1-C6烷基;且

其中R^{12b}选自羟基和具有由下式表示的结构基团:



其中z是选自1、2和3的整数;

其中每次出现的R⁹⁰,当存在时,独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基;

其中R¹³为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环;

其中R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、和R^{4d}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;

其中R⁵选自氢和C1-C6烷基;

其中R⁶选自氢和C1-C6烷基;且

其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基，或其药学上可接受的盐。

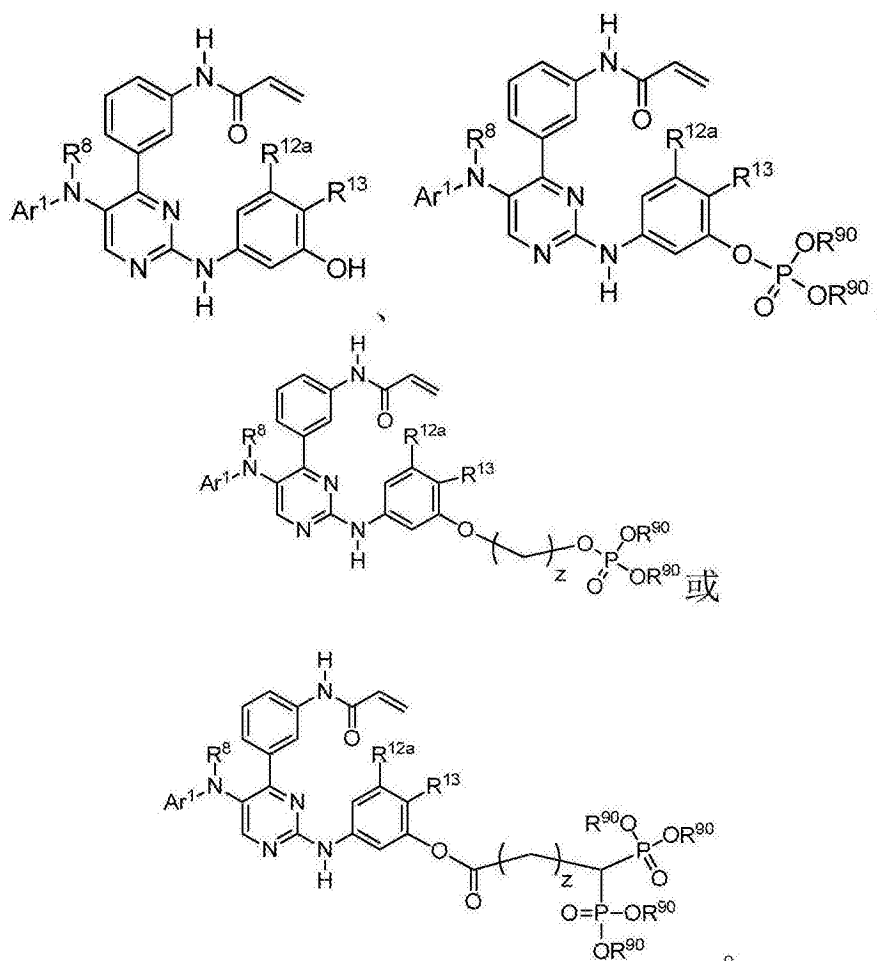
2. 如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 NR^8Ar^1 。

3. 如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是卤素。

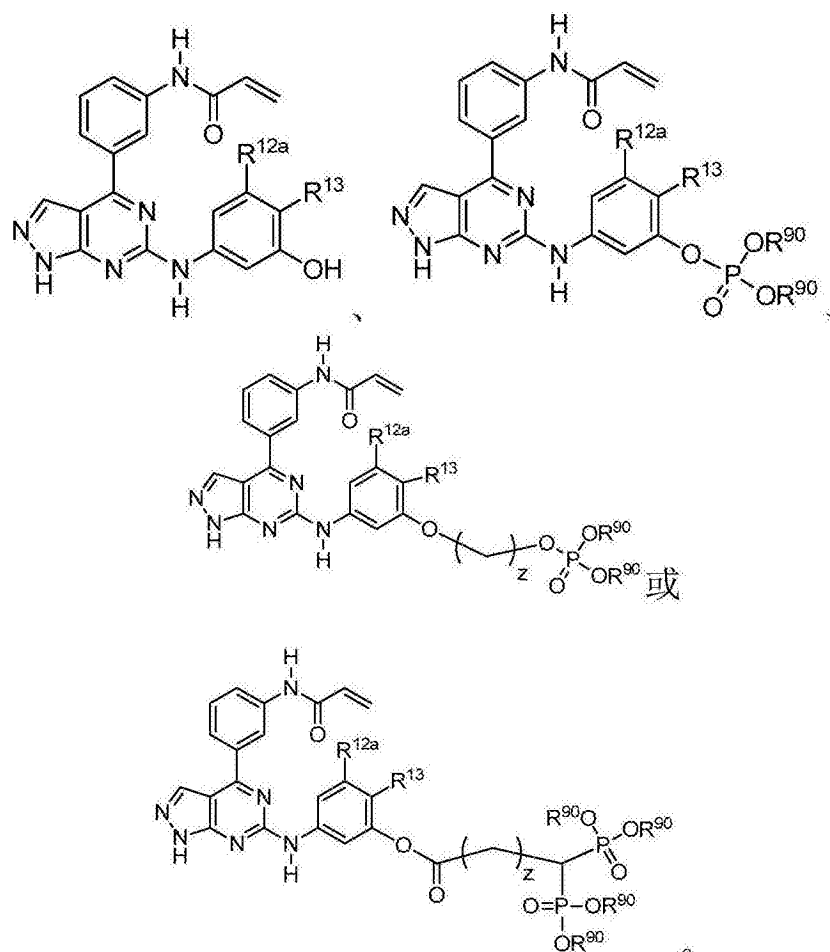
4. 如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环。

5. 如权利要求4所述的化合物，其中所述化合物所述杂环是任选取代的吡唑环。

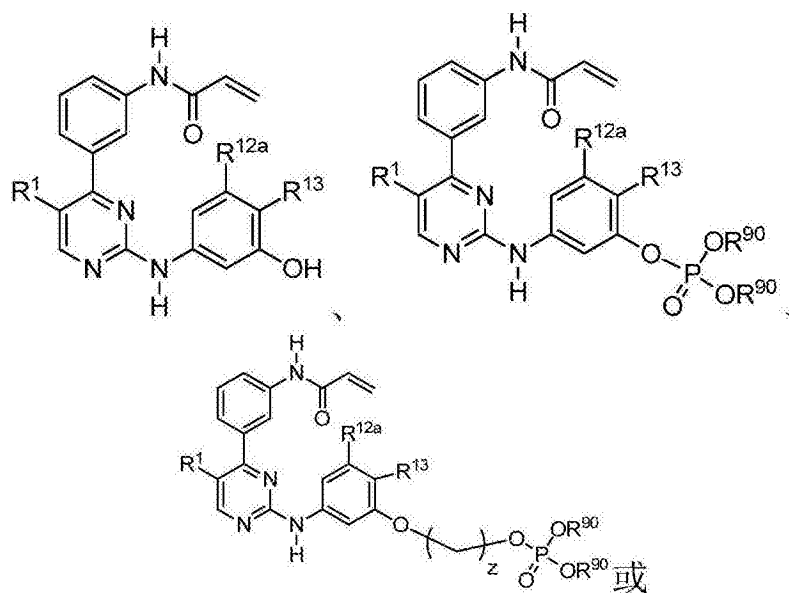
6. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有由下式表示的结构：

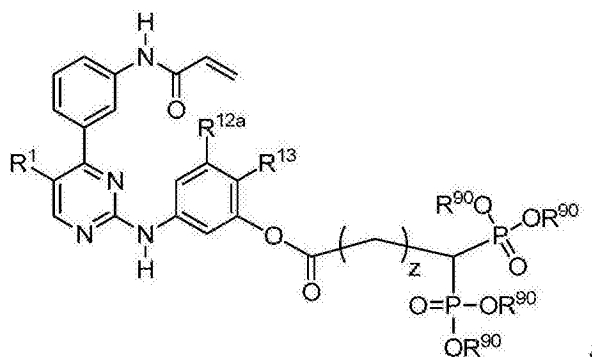


7. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有由下式表示的结构：



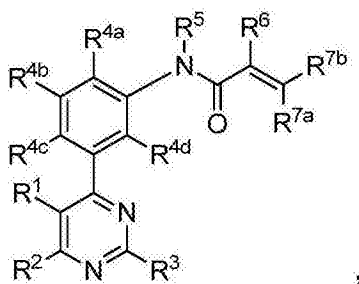
8. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有由下式表示的结构:





其中R¹是卤素。

9.至少一种具有由下式表示的结构化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗哺乳动物中不受控制的细胞增殖病症的药物的用途：



其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹；或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；

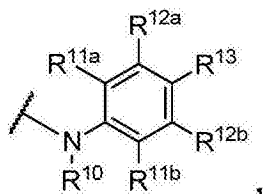
其中R⁸选自氢和C1-C6烷基；

其中Ar¹是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基；

其中R⁹选自氢和C1-C6烷基；

其中R²是氢；或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；

其中R³是由下式表示的结构：

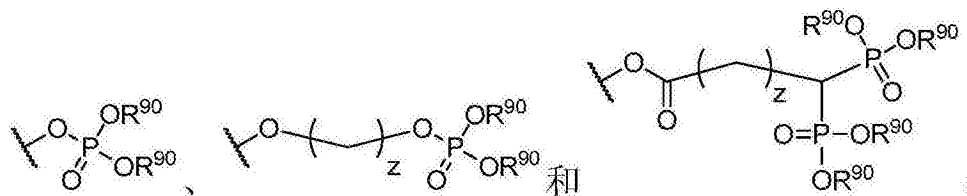


其中R¹⁰选自氢和C1-C6烷基；

其中R^{11a}和R^{11b}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；

其中R^{12a}选自氢、卤素和C1-C6烷基；且

其中R^{12b}选自羟基和具有由下式表示的结构基团：



其中 z 是选自1、2和3的整数；

其中每次出现的 R^{90} ，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；

其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环；

其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；

其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基；

其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基；且

其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基。

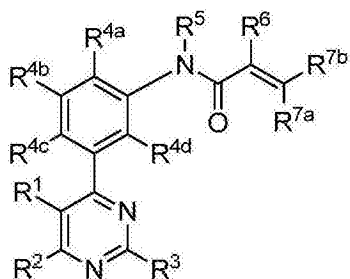
10. 如权利要求9所述的用途，其中所述不受控制的细胞增殖病症与蛋白激酶功能障碍相关；并且其中所述蛋白激酶为酪氨酸蛋白激酶的Tec家族的成员。

11. 如权利要求10所述的用途，其中所述蛋白激酶为酪氨酸-蛋白激酶BTK。

12. 如权利要求9所述的用途，其中所述不受控制的细胞增殖病症为癌症。

13. 如权利要求所述12的用途，其中所述癌症选自慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、B-细胞非霍奇金淋巴瘤和大B细胞淋巴瘤。

14. 至少一种具有由下式表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗哺乳动物中炎症性病症的药物的用途：



其中 R^1 是卤素或 NR^8Ar^1 ；或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；

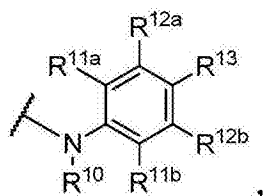
其中 R^8 选自氢和C1-C6烷基；

其中 Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基；

其中 R^9 选自氢和C1-C6烷基；

其中 R^2 是氢；或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；

其中 R^3 是由下式表示的结构：

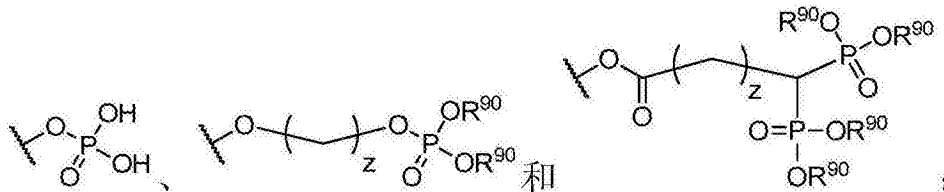


其中 R^{10} 选自氢和C1-C6烷基；

其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；

其中 R^{12a} 选自氢、卤素和C1-C6烷基；且

其中 R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构基团：



其中 z 是选自1、2和3的整数；

其中每次出现的 R^{90} ，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；

其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环；

其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；

其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基；

其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基；且

其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基。

15. 如权利要求14所述的用途，其中所述炎症性病症是关节炎性疾病。

16. 如权利要求15所述的用途，其中所述关节炎性疾病选自炎症性关节炎、骨关节炎、与淋巴细胞无关的关节炎、类风湿性关节炎。

作为酪氨酸受体激酶BTK抑制剂的取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于2012年10月4日提交的美国临时申请No. 61/709,534的权益,所述申请以引用方式整体并入本文。

[0003] 背景

[0004] 蛋白激酶在占大比例的生化过程中起重要作用,所述生化过程调节在肿瘤形成中至关重要的细胞的功能,包括:细胞增殖、基因组修复、细胞凋亡、迁移和侵入。在许多情况下,这些蛋白通过磷酸化过程用作调节靶蛋白活性的分子“开关”。在正常的细胞生理中,多种激酶的协调为紧密调节的过程,使细胞以其被设计的方式发挥功能。蛋白激酶和磷酸酶在肿瘤发生过程中起着显著的作用。正常的细胞生理取决于激酶和磷酸酶活性之间的适当平衡以在耐受水平内保持重要的信号通路。编码这些蛋白的基因的突变经常导致为改变细胞功能奠定基础的异常的信号传导。许多蛋白激酶通路的改变最终导致影响通路的细胞功能的失调,所述通路为肿瘤表型的标志。

[0005] 非受体酪氨酸激酶的Tec家族的成员—布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)在B-细胞信号转导通路中起着重要作用,将细胞表面B-细胞受体(BCR)刺激连接于下游细胞内响应。如Btk基因的突变所证实,在人类和小鼠中需要B淋巴细胞的正常发育和功能,所述Btk基因的突变在人体内导致X连锁无丙种球蛋白血症(XLA)表型以及在小鼠中导致不太严重的X连锁免疫缺陷表型(XID)(如,D.A.Fruman等人,(2000),Immunity 13:1-3)。Btk在所有造血细胞类型中表达(除T淋巴细胞和自然杀伤细胞之外),并参与多种TLR和细胞因子受体信号转导通路,包括巨噬细胞中脂多糖(LPS)诱导的TNF- α 的产生,表明BTK在免疫调节中的一般作用。

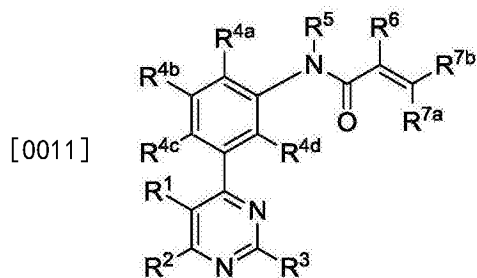
[0006] BTK含有氨基末端普列克底物蛋白同源(PH)结构域,随后是Tec同源(TH)结构域,调节Src同源(SH3、SH2)结构域和C-末端激酶(SH1)结构域。在未受刺激的B细胞中,Btk定位于细胞质,在细胞质中它为无催化活性的,推测是由于激酶结构域和SH2和/或SH3结构域之间的阻断底物接近活性位点的分子内相互作用产生三级构象。在BCR刺激之后,经由N-末端PH结构域与细胞膜磷酸肌醇之间的相互作用,BTK被募集至细胞膜。然后膜联BTK通过Src家族激酶将在活化环中的Tyr 551处磷酸化。随后BTK在Tyr 223处的自磷酸化稳定活性构象并完全激活BTK激酶活性。活化的BTK磷酸化磷脂酶(PLC γ)引发钙动员并产生作为第二信号的二酰基甘油(DAG),最终导致转录活化和BCR刺激的放大。

[0007] 总之,BTK为哺乳动物癌症中经常改变的几个信号转导通路的中心激活剂,从而使它成为用于治疗干预的有吸引力的靶标。因此,在本领域中迫切需要有效的BTK抑制剂。

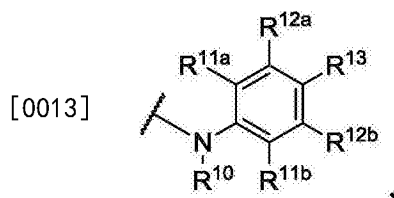
[0008] 概述

[0009] 根据本发明的目的,如本文体现和广泛描述的,在一方面,本发明涉及用作PI3K/Akt通路抑制剂的化合物、用作BTK抑制剂的化合物、制备它们的方法、包含它们的药物组合物以及使用它们治疗不受控制的细胞增殖病症的方法。

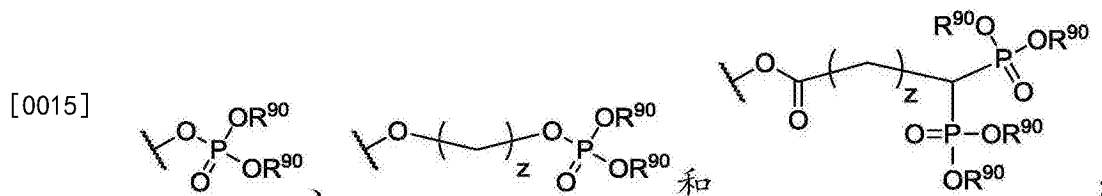
[0010] 公开了具有由下式表示的结构化合物:



[0012] 其中 R^1 是卤素或 NR^8Ar^1 ;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^8 选自氢和C1-C6烷基;其中 Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;其中 R^9 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^2 是氢;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^3 是由下式表示的结构:



[0014] 其中 R^{10} 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中 R^{12a} 选自氢、卤素和C1-C6烷基;并且其中 R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构基团:



[0016] 其中 z 是选自1、2和3的整数;其中每次出现的 R^{90} ,当存在时,独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基;其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环;其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基;并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物。

[0017] 也公开了药物组合物,其包含治疗有效量的一种或多种公开的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物和药学上可接受的载体。

[0018] 也公开了用于治疗哺乳动物中不受控制的细胞增殖病症的方法,所述方法包括给哺乳动物施用有效量的至少一种化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,从而治疗所述病症的步骤。

[0019] 用于治疗哺乳动物中炎症性病症的方法,所述方法包括给哺乳动物施用有效量的

至少一种化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,从而治疗所述病症的步骤。

[0020] 也公开了用于降低哺乳动物中激酶活性的方法,所述方法包括给哺乳动物施用有效量的至少一种化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,从而降低哺乳动物中激酶活性的步骤。

[0021] 也公开了用于降低至少一种细胞的激酶活性的方法,所述方法包括将至少一种细胞与有效量的至少一种化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物接触,从而降低所述细胞的激酶活性的步骤。

[0022] 也公开了公开的化合物、公开的制备产物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物的用途。

[0023] 也公开了公开的化合物、公开的制备产物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物在制造用于治疗哺乳动物中与激酶功能障碍相关的病症的药剂中的用途。

[0024] 也公开了用于制造抑制哺乳动物中BTK酪氨酸激酶的药剂的方法,所述方法包含将至少一种所公开的化合物或至少一种公开的制备产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0025] 也公开了试剂盒,其包含至少一种所公开的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,以及以下的一种或多种:(a)至少一种已知增加激酶活性的药剂;(b)至少一种已知降低激酶活性的药剂;(c)至少一种已知治疗不受控制的细胞增殖病症的药剂;或(d)用于治疗与不受控制的细胞增殖相关的病症的说明书。

[0026] 虽然可以用特定的法定类别(诸如系统法定类别)对本发明的方面进行描述和要求保护,但这仅是为了方便,并且本领域技术人员将理解,可以用任何的法定类别对本发明的各方面进行描述和要求保护。除非另外明确地说明,否则决非意图将本文所列出的任何方法或方面解释为要求以特定顺序来进行其步骤。因此,在权利要求书或说明书中,当方法权利要求没有特别地说明步骤是限于特定顺序时,在任何方面决非意图推断顺序。这适用于任何可能的非表达解释基础,包括相对于步骤排列或操作流程的逻辑事项、从语法组织或标点中得到的明显含义或者在说明书中所描述的方面的数字或类型。

[0027] 附图简述

[0028] 并入本说明书且构成其一部分的附图图解了几个方面,并且连同说明书一起用来解释本发明的原理。

[0029] 图1示出用于B细胞活化的信号转导网络的图示。

[0030] 图2示出来自BTK的抑制对骨髓中多发性骨髓瘤细胞和活化的破骨细胞的双重效果的模型的图示。

[0031] 本发明的其它优点将在下面的描述中部分列出,并且部分将由描述而变得显而易见,或可以通过本发明的实践来学习。本发明的优点将借助在所附权利要求书中特别指出的要素和组合来实现和达到。应理解,以上概述和以下详述都仅是示例性和解释性的,并且不限制要求保护的本发明。

[0032] 描述

[0033] 可以通过参考本发明的以下详述和其中包括的实施例更容易地理解本发明。

[0034] 在公开和描述本发明化合物、组合物、制品、系统、装置、和/或方法之前,应理解除

非另有说明,否则其不限于特定的合成方法(除非另有说明)或特定的试剂(除非另有说明),因此这些当然可以变化。也应理解本文中使用的术语仅为了描述特定的方面且并不旨在限制。虽然类似于或等同于本文所述的那些的任何方法和材料可用于实践或检验本发明,但现在描述实施例的方法和材料。

[0035] 本文提及的所有出版物通过引用方式并入本文以公开和描述与所引述的出版物相关的方法和/或材料。本文所论述的出版物仅针对它们在本申请提交日之前的公开内容而提供。此处的任何信息都不应解释为承认本发明没有资格因为在先发明而先于这些出版物。此外,本文所提供的公开日可能不同于实际的公开日,这可能需要单独来证实。

[0036] A. 定义

[0037] 如本文所用,使用通用名称、IUPAC、IUBMB或CAS命名的建议,可以给定化合物(包括有机化合物)的命名。当存在一种或多种立体化学特征时,可以使用针对立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则来指定立体化学的优先级、E/Z规范等。如果给定名称,那么本领域技术人员可以通过使用命名约定的化合物结构的系统性还原或通过商购获得的软件,诸如CHEMDRAW™(Cambridgesoft Corporation,U.S.A.)容易地确定化合物的结构。

[0038] 如本说明书和所附权利要求中所用,除非上下文中另外明确指定,否则单数形式“一种/一个(a)”、“一种/一个(an)”和“该(the)”包括复数指示物。因此,例如,提到“官能团”、“烷基”或“残基”,包括两种或多种此类官能团、烷基或残基等的混合物。

[0039] 范围在本文中 can 表示为从“约”一个特定值,和/或至“约”另一特定值。当表达此范围时,其它方面包括从一个特定值和/或至其它特定值。类似地,通过使用先前的“约”,当数值表示为近似值时,应理解该特定值形成其它方面。还应进一步理解每个范围的端点相对于其它端点和独立于其它端点之外均为重要的。还应理解,本文公开许多数值,且本文的每个数值还公开为除了该数值本身之外的“约”该特定值。例如,如果公开数值“10”,那么也公开“约10”。还应理解,还公开在两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开10和15,那么也公开11、12、13和14。

[0040] 在说明书和最后的权利要求中提及的组合物中重量份的特定元素或组分表示为组合物或制品中的元素或组分和任何其它元素或组分之间的重量关系,其中重量份针对组合物或制品被表示。因此,在含有2重量份的组分X和5重量份的组分Y的化合物中,X和Y以2:5的重量比存在且始终以此种比存在,不管另外的组分是否含于化合物中。

[0041] 组分的重量百分比(wt.%),除非相反地特别说明,否则基于制剂或组合物的总重量,其中所述组分包括在所述制剂或组合物中。

[0042] 本文所用的术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,且该描述包括所述事件或情况发生的情况和所述事件或情况不发生的情况。

[0043] 本文所用的术语“BTK”、“受体酪氨酸激酶BTK”和“BTK受体酪氨酸激酶”可以互换使用且是指由BTK基因编码的蛋白激酶,所述BTK基因具有Xq21.3-q22的基因图谱基因座。术语BTK是指具有659个氨基酸,分子量为约76281Da的天然蛋白。所述术语是指具有EC编号为2.7.10.2的蛋白。术语BTK包括剪接同种型且也包括诸如以下的备选名称:如本领域技术人员使用的无丙种球蛋白血症酪氨酸激酶、AGMX1、AT、ATK、B细胞祖激酶、BPK、B细胞祖激酶、布鲁顿无丙种球蛋白血症酪氨酸激酶、布鲁顿酪氨酸激酶、BTK;显性负激酶缺陷布鲁顿酪氨酸激酶、IMD1、MGC126261、MGC126262、PSCTK1、酪氨酸蛋白激酶BTK和XLA。

[0044] 本文所用的术语“受试者”可以为脊椎动物,诸如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,本文所公开的方法的受试者可以为人类、非人类灵长类、马、猪、兔、犬、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿类动物。所述术语不表示特定的年龄或性别。因此,旨在涵盖成年和新生受试者以及胎儿,无论雄性或雌性。一方面,所述受试者为哺乳动物。患者是指患有疾病或病症的受试者。术语“患者”包括人和兽医受试者。在所公开方法的一些方面,在施用步骤之前,所述受试者已经被诊断为需要治疗与蛋白激酶功能障碍相关的不受控制的细胞增殖病症。在所公开方法的一些方面,在施用步骤之前,所述受试者被诊断为需要抑制蛋白激酶。

[0045] 本文所用的术语“受试者”可以为脊椎动物,诸如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,本文所公开的方法的受试者可以为人类、非人类灵长类、马、猪、兔、犬、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿类动物。所述术语不表示特定的年龄或性别。因此,旨在涵盖成年和新生受试者以及胎儿,无论雄性或雌性。一方面,所述受试者为哺乳动物。患者是指患有疾病或病症的受试者。术语“患者”包括人和兽医受试者。在所公开方法的一些方面,在施用步骤之前,所述受试者已经被诊断为需要治疗与蛋白激酶功能障碍相关的不受控制的细胞增殖病症。在所公开方法的一些方面,在施用步骤之前,所述受试者被诊断为需要抑制蛋白激酶。

[0046] 本文所用的术语“治疗”是指患者的医学管理意图治愈、改善、稳定、或预防疾病、病理性病患或病症。所述术语包括积极疗法,即特异地针对改善疾病、病理性病患或病症的治疗,且还包括病因疗法,即针对去除相关疾病、病理性病患或病症的原因的治疗。此外,所述术语包括姑息治疗,即设计用于缓解症状而不是治愈疾病、病理性病患或病症的治疗;预防性治疗,即针对最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理性病患或病症的形成的治疗;和支持性治疗,即用来补充针对相关疾病、病理性病患或病症改善的另一种特定治疗的治疗;和支持性治疗,即用来补充针对相关疾病、病理性病患或病症改善的另一种特定治疗的治疗。在不同方面,术语涵盖受试者的任何治疗,包括哺乳动物(如,人),且包括:(i)预防可能有患病倾向但尚未诊断为患有该疾病的受试者中疾病的发生;(ii)抑制疾病,即阻止其形成或(iii)缓解疾病,即引起疾病逆转。一方面,受试者为哺乳动物,诸如灵长类,以及在另一方面,受试者为人类。术语“受试者”也包括家养动物(如猫、犬等)、家畜(如牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验室动物(如小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0047] 本文所用的术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”是指遏阻、减轻、避免、预防、阻止或阻碍某些事情的发生,尤其是提前作用。应理解,本文使用减少、抑制或预防时,除非特别地指出,否则也明确公开本文使用的其它两个词语。

[0048] 本文所用的术语“诊断”意指已经由技术人员,例如医师,经身体检查并发现具有可以通过本文公开的化合物、组合物或方法诊断或治疗的病患。例如,“诊断患有不受控制的细胞增殖病症”意指已经由技术人员,例如医师,经身体检查并发现具有可以通过能够抑制蛋白激酶的化合物或组合物诊断或治疗的病患。作为另一实例,“诊断需要蛋白激酶的抑制”是指已经由技术人员,例如医师,经身体检查并发现特征为蛋白激酶功能障碍的病患。这种诊断可以参见如本文所论述的病症,诸如不受控制的细胞增殖病症、癌症等。例如,术语“诊断需要抑制蛋白激酶活性”是指已经由技术人员,例如医师,经身体检查并发现具有可以通过抑制蛋白激酶活性来诊断或治疗的病患。例如,“诊断需要治疗与蛋白激酶功能障

碍相关的一种或多种不受控制的细胞增殖病症”意指已经由技术人员,例如医师,经身体检查并发现具有与蛋白激酶功能障碍相关的一种或多种不受控制的细胞增殖病症。

[0049] 本文所用短语“鉴定为需要治疗病症”等是指基于治疗病症的需要来选择受试者。例如,基于技术人员的早期诊断可将受试者鉴定为需要治疗病症(如,与蛋白激酶活性的功能障碍相关的病症),此后该受试者经受病症的治疗。可以设想,一方面,鉴定可以由不同于作出诊断的人的人进行。还可设想,在另一方面,所述施用可以由随后进行施用的人进行。

[0050] 本文所用的术语“施用(administering)”和“施用(administration)”是指给受试者提供药物制剂的任何方法。这些方法为本领域技术人员熟知的且包括但不限于口服施用、透皮施用、通过吸入施用、鼻腔施用、局部施用、阴道内施用、眼部施用、耳内施用、颅内施用、直肠施用、舌下施用、口腔施用、和肠胃外施用,包括可注射的,诸如静脉内施用、动脉内施用、肌内施用和皮下施用。施用可以为连续的或间歇的。在不同方面,制剂可以治疗性地施用;即,施用以治疗现有的疾病或病患。在其它不同方面,制剂可以预防性地施用;即,施用以预防疾病或病患。

[0051] 本文所用的术语“接触”是指以如下方式将所公开的化合物与细胞、靶蛋白激酶或其它生物实体合在一起,即化合物可以直接地;即,通过靶标自身相互作用,或间接地;即,通过与另一分子、辅助因子、因子或靶标活性所依赖的蛋白影响靶标的活性(如,剪接体、细胞等)。

[0052] 本文所用的术语“有效量(effective amount)”和“有效的量(amount effective)”是指足以实现所需结果或对不希望的病患有效效果的量。例如,“治疗有效量”是指足以实现所需治疗结果或对不希望的症状有效效果的量,但是通常不足以引起不利副作用。任何特定患者的特定治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的病症和病症的严重性;使用的特定组合物;患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食;施用时间;施用途径;使用的特定化合物的排泄率;治疗的持续时间;与使用的特定化合物组合使用或偶然使用的药物以及在医学领域熟知的类似的因素。例如,化合物的起始剂量水平低于需要实现所需的治疗效果并逐渐增加剂量直至实现所需效果为本领域技术人员熟知的。如果需要,为了施用目的,可以将有效日剂量分成多剂量。因此,单剂量组合物可以含有此量或其约数来构成日剂量。所述剂量可以由个体医师进行调节以防发生任何禁忌症。剂量可以变化且可以每日一次或多次剂量施用,持续一天或几天。对于给定类别的药物产品的适当剂量可见于文献中的指南。在其它不同方面,制剂可以“预防有效量”(即,有效用于预防疾病或病患的量)施用。

[0053] 本文所用“试剂盒”意指一批至少两种组成试剂盒的组分。为了给定的目的,组分一起构成功能单元。各成员组分可以物理地包装在一起或单独地包装。例如,包括使用该试剂盒的说明书的试剂盒可以或可以不物理地包括带有其它单个元件组分的说明书。相反,说明书可以书面形式或电子形式的单独元件组分(其可在计算机可读存储设备上提供或从互联网网站下载)提供,或以记录演示提供。

[0054] 本文所用“说明书”意指描述有关试剂盒的相关材料或方法的文件。这些材料可以包括以下的任意组合:背景信息、组分清单及其可用性信息(购买信息等)、针对使用试剂盒的简单或详细的方案、解决难题、参考资料、技术支持和任何其它相关文件。说明书可与试剂盒一起提供或以书面形式或电子形式的单独元件组分(其可在计算机可读存储设备上提

供或从互联网网站下载)提供,或以记录演示提供。说明书可以包括一个或多个文件且意在包括将来的更新。

[0055] 本文所用的术语“治疗剂”包括任何合成的或天然存在的生物活性化合物或物质的组合物,当施用于生物体(人或非人动物)时,所述化合物或组合物通过局部和/或全身作用诱导所需的药理、免疫原性和/或生理作用。因此,该术语包括传统上被认为是药物、疫苗和包括分子(诸如蛋白、肽、激素、核酸、基因构建体等)的生物药物的那些化合物或化学物质。治疗剂的实例描述于熟知的参考文献诸如Merck Index(第14版)、Physicians' Desk Reference(第64版)和The Pharmacological Basis of Therapeutics(第12版),且它们包括但不限于药物;维生素;矿物质补充剂;用于治疗、预防、诊断、治愈或减轻疾病或病的物质;影响身体的结构或功能的物质;或前药,在将所述前药置于生理环境之后,它们变得具有生物活性或活性更高。例如,术语“治疗剂”包括在所有主要的治疗领域中使用的化合物或组合物,包括但不限于:佐剂;抗感染药诸如抗生素和抗病毒药;镇痛药和镇痛药组合、减食欲剂、抗炎药、抗癫痫药、局部和全身麻醉药、安眠药、镇静药、抗精神病剂、安定药、抗抑郁药、抗焦虑药、拮抗药、神经元阻断剂、抗胆碱能药和拟胆碱能药、抗毒蕈碱药和毒蕈碱药、抗肾上腺素药、抗心律不齐药、抗高血压药、激素类和营养素、抗关节炎药、镇喘药、抗惊厥药、抗组织胺药、止恶心药、抗肿瘤药、止痒药、解热药;解痉药、心血管制剂(包括钙通道阻滞剂、 β -阻断剂、 β -激动剂和抗心律不齐药(antiarrhythmic))、抗高血压药、利尿药、血管舒张剂;中枢神经系统刺激剂;咳嗽和感冒制剂;解充血药;诊断;激素类;骨生长刺激剂和骨再吸收抑制剂;免疫抑制剂;肌肉松弛药;精神兴奋药;镇静药;安神药;蛋白、肽类及其片段(不管是天然存在、化学合成或重组生成);以及核酸分子(两个或多个核苷酸,核糖核苷酸类(RNA)或脱氧核糖核苷酸类(DNA)的聚合形式,包括双链和单链分子两者、基因构建体、表达载体、反义分子等)、小分子(如,多柔比星)和其它生物活性大分子诸如,例如,蛋白和酶。所述药剂可以为用于医药(包括兽医)应用和农业(诸如,植物)以及其它领域中的生物活性剂。术语治疗剂还包括但不限于药物;维生素;矿物补充物;用于治疗、预防、诊断、治愈或减轻疾病或病患的物质;或影响身体的结构或功能的物质;或前药,在将所述前药置于预先决定的生理环境之后,它们变得具有生物活性或活性更高。

[0056] 本文所用“EC₅₀”意图是指生物过程或过程的组分(包括蛋白、亚基、细胞器、核糖核蛋白等)的50%激动或活化所需的物质(如,化合物或药物)的浓度。一方面,EC₅₀可以是指体内50%激动或活化所需的物质的浓度,如本文别处进一步定义。在另一方面,EC₅₀是指引起基线和最大响应之间中间响应的激动剂或活化剂的浓度。

[0057] 本文所用“IC₅₀”意图是指生物过程或过程的组分(包括蛋白、亚基、细胞器、核糖核蛋白等)的50%抑制所需的物质(如,化合物或药物)的浓度。例如,IC₅₀可以是指体内50%抑制所需的物质的浓度或所述抑制在体外测量,如本文别处进一步定义。或者,IC₅₀是指物质的半数最大(50%)抑制浓度(IC)。所述抑制可以在诸如拉莫斯(Ramos)(RA-1)、Granta-519、BxPC-3或OPM-2的细胞系中进行测量。在再一方面,抑制在用突变或野生型哺乳动物蛋白激酶(如Btk)转染的细胞系(如HEK-293或HeLa)中测量。

[0058] 术语“药学上可接受的”描述不为生物上或其它不希望的(即,不会引起不希望的生物效果的不可接受水平或以有害的方式相互作用)的物质。

[0059] 本文所用的术语“衍生物”是指具有衍生自母体化合物(如,本文公开的化合物)结

构的结构的化合物且其结构非常类似于本文公开的那些化合物,且本领域技术人员基于该相似性将期望,其结构将显示出与要求保护的化合物相同或类似的活性和有效性或作为前体诱导出与要求保护的化合物相同或类似的活性和有效性。示例性的衍生物包括母体化合物的盐、酯、酰胺、酯或酰胺的盐和N-氧化物。

[0060] 本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指无菌水性或非水性溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂以及用于在使用之前复溶成无菌可注射溶液剂或分散剂的无菌粉剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)以及可注射有机酯诸如油酸乙酯。例如,可通过使用包衣材料(诸如卵磷脂)、通过维持所需的粒度(在分散体的情况下)以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。这些组合物还可以含有佐剂诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂诸如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等确保对微生物作用的预防。也可取的是,包括等渗剂,诸如糖、氯化钠等。可通过包括延迟吸收的药剂,诸如单硬脂酸铝和明胶引起注射用药物形式的吸收延长。通过在诸如聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐)的可生物降解聚合物中形成药物的微胶囊基质来制造可注射储库形式。根据药物与聚合物的比及所使用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。还通过将所述药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库式可注射制剂。可以例如,通过经细菌截留过滤器过滤,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来对可注射制剂进行灭菌,可以在使用之前将所述无菌固体组合物溶解于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。合适的惰性载体可以包括糖诸如乳糖。期望至少95重量%的活性成分颗粒具有0.01至10微米范围内的有效粒度。

[0061] 如用于说明书和最后的权利要求的化学物质的残基是指化学物质在特定反应流程中的所得产物或随后制剂或化学产物的部分,不论该部分实际上是否得自化学物质。因此,聚酯中的乙二醇残基是指在聚酯中的一个或多个 $-OCH_2CH_2O-$ 单元,不论是否使用乙二醇制备聚酯。类似地,聚酯中的癸二酸残基是指聚酯中的一个或多个 $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分,不论残基是否通过反应癸二酸或其酯获得聚酯而获得。

[0062] 本文所用的术语“取代的”是指包括有机化合物的所有可允许的取代基。在一个广义方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和无支化、碳环和杂环以及芳族和非芳族的取代基。示例性的取代基包括,例如,下文所述的那些。对于适当的有机化合物,可允许的取代基可以为一个或多个以及相同或不同的。为了公开的目的,杂原子(诸如氮)可以具有氢取代基和/或满足杂原子化合价的本文所述有机化合物的任何可允许的取代基。本公开不旨在以任何方式受有机化合物的可允许的取代基的限制。此外,术语“取代”或“被取代”包括隐含的条件,这样的取代符合被取代原子和取代基的允许化合价,且该取代得到稳定的化合物,如不会自发进行转化(诸如通过重排、环化、消除等)的化合物。还设想,在某些方面,除非明确地指出有相反情况,否则单个取代基可以进一步任选地被取代(即,进一步取代或未取代)。

[0063] 在定义的各种术语中,“ A^1 ”、“ A^2 ”、“ A^3 ”和“ A^4 ”在本文中用作为通用符号来表示各种特定的取代基。这些符号可以为任何取代基,但并不限于本文所公开的那些,当在一种情况下将它们定义为某些取代基时,在另一种情况下,可以将它们定义为一些其它取代基。

[0064] 本文使用的术语“脂族”或“脂族基团”表示可以为直链(即,未支化)、支链或环状

(包括稠合、桥连和螺稠合的多环)的烃部分且可以完全饱和的或可以含有一个或多个不饱和但不为芳族的单元。除非另外说明,否则脂族基团含有1-20个碳原子。脂族基团包括但不限于直链或支链的烷基、烯基和炔基及其混合物诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环炔基)烯基。

[0065] 本文所用的术语“烷基”为1至24个碳原子的支链或未支化饱和烃基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。所述烷基可以为支链的或未支化的。所述烷基也可以为取代的或未取代的。例如,烷基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。“低级烷基”为含有一至六个(如,一至四个)碳原子的烷基。术语烷基也可以为C1烷基、C1-C2烷基、C1-C3烷基、C1-C4烷基、C1-C5烷基、C1-C6烷基、C1-C7烷基、C1-C8烷基、C1-C9烷基、C1-C10烷基等最高且包括C1-C24烷基。

[0066] 例如,“C1-C3烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基或其子集。在某些方面,“C1-C3烷基”基团可以任选被进一步取代。作为另一实例,“C1-C4烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和环丁基或其子集。在某些方面,“C1-C4烷基”基团可以任选被进一步取代。作为另一实例,“C1-C6烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷和环己烷或其子集。在某些方面,“C1-C6烷基”基团可以任选被进一步取代。作为另一实例,“C1-C8烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷、环己烷、庚烷、环庚烷、辛烷和环辛烷或其子集。在某些方面,“C1-C8烷基”基团可以任选被进一步取代。作为另一实例,“C1-C12烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷、环己烷、庚烷、环庚烷、辛烷、环辛烷、壬烷、环壬烷、癸烷、环癸烷、十一烷、环十一烷、十二烷和环十二烷或其子集。在某些方面,“C1-C12烷基”基团可以任选被进一步取代。

[0067] 在整个说明书中,“烷基”通常用于指未取代的烷基和取代的烷基;然而,取代的烷基在本文中也特异性地指识别烷基上的特定取代基。例如,术语“卤化烷基(halogenated alkyl)”或“卤代烷基(haloalkyl)”特异性地指被一个或多个卤化物(如,氟、氯、溴或碘)取代的烷基。或者,术语“单卤代烷基”特异性地指被单个卤化物(如,氟、氯、溴或碘)取代的烷基。术语“多卤代烷基”特异性地指被两个或多个卤化物独立取代的烷基,即每个卤化物取代基不必为与另一卤化物取代基相同的卤化物,卤化物取代基的多个情况也不必位于相同的碳上。术语“烷氧基烷基”特异性地指被一个或多个如下所述的烷氧基取代的烷基。术语“氨基烷基”特异性地指被一个或多个氨基取代的烷基。术语“羟基烷基”特异性地指被一个或多个羟基取代的烷基。当将“烷基”用于一种情况下且将特定术语诸如“羟基烷基”用于另一种情况下时,也并不意在暗示术语“烷基”不是指诸如“羟基烷基”等的特定术语。

[0068] 本实践也用于本文所述的其它基团。即,此外,当术语诸如“环烷基”是指未取代的

和取代的环烷基部分时,可以在本文中特异性地识别取代的部分;例如,特定取代的环烷基可被称为,如,“烷基环烷基”。类似地,取代的烷氧基可以被特异性地称为,如,“卤代烷氧基”,特定取代的烯基可以为,如,“烯基醇”等。再次地,使用通用术语,诸如,“环烷基”和特定术语,诸如“烷基环烷基”的实施并不意在暗示通用术语也不包括特定术语。

[0069] 本文所用的术语“环烷基”为至少由三个碳原子组成的非芳族碳基环。环烷基的实例包括但不限于诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。所述环烷基可以为取代的或未取代的。环烷基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。

[0070] 本文所用的术语“聚亚烷基”为具有两个或多个彼此连接的 CH_2 基团。聚亚烷基可以由式 $-(\text{CH}_2)_a-$ 表示,其中“a”为2至500的整数。

[0071] 本文所用的术语“烷氧基(alkoxy)”和“烷氧基(alkoxyl)”是指通过醚键键合的烷基或环烷基;即,可以将“烷氧基”定义为 $-\text{OA}^1$,其中 A^1 为如上定义的烷基或环烷基。“烷氧基”还包括上述烷氧基的聚合物,即,烷氧基可以为诸如 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ 或 $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ 的聚醚,其中“a”为1至200的整数且 A^1 、 A^2 和 A^3 为烷基和/或环烷基。

[0072] 本文所用的术语“烯基”为具有含有至少一个碳-碳双键的结构式的2至24个碳原子的烃基。非对称的结构诸如 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 旨在包括E和Z异构体两者。这可以在本文的结构式中进行假设,其中存在不对称烯烃,或者它可以由双键符号 $\text{C}=\text{C}$ 明确地指出。烯基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。

[0073] 本文所用的术语“环烯基”为至少由三个碳原子组成且含有至少一个碳-碳双键(即, $\text{C}=\text{C}$)的非芳族碳基环。环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、降冰片烯基等。所述环烯基可以为取代的或未取代的。环烯基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。

[0074] 本文所用的术语“炔基”为具有含有至少一个碳-碳三键结构式的2至24个碳原子的烃基。炔基可以为未取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。

[0075] 本文所用的术语“环炔基”为至少由七个碳原子组成且含有至少一个碳-碳三键结合的非芳族碳基环。环炔基的实例包括但不限于环庚炔基、环辛炔基、环壬炔基等。所述环炔基可以为取代的或未取代的。环炔基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。

[0076] 本文所用的术语“芳族基团”是指在分子平面的上下具有离域 π 电子的环状云的结构,其中 π 云含有 $(4n+2)$ 个 π 电子。芳香性的进一步讨论见于Morrison和Boyd, Organic Chemistry, (第5版,1987),第13章,标题为“Aromaticity,”第477-497页,通过引用并入本文。术语“芳族基团”包括芳基和杂芳基两者。

[0077] 本文所用的术语“芳基”为含有任何碳基芳族基团的基团,包括但不限于苯、萘、苯基、联苯基、蒽等。所述芳基可以为取代的或未取代的。芳基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、 $-\text{NH}_2$ 、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。术语“联芳基”为特定类型的芳基且包括在“芳基”的定义内。此外,芳基可以为单环结构或包含为稠合的环结构或经由一个或多个桥连基团(诸如碳-碳键)连接的多环结构。例如,联芳基是指经由稠合的环结构结合在一起的两个芳基(如萘)或经由一个或多个碳-碳键连接的两个芳基(如联苯基)。

[0078] 本文所用的术语“醛”由式 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 表示。在整个说明书中,“ $\text{C}(\text{O})$ ”为羰基(即, $\text{C}=\text{O}$)的简写符号。

[0079] 本文所用的术语“胺”或“氨基”由式 $-\text{N}^1\text{A}^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。氨基的特定实例为 $-\text{NH}_2$ 。

[0080] 本文所用的术语“烷基氨基”由式 $-\text{NH}(\text{一烷基})$ 和 $-\text{N}(\text{一烷基})_2$ 表示,且其中烷基如本文所述。烷基可以为 C_1 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基等,高达且包括 $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 烷基。代表性的实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、(仲丁基)氨基、(叔丁基)氨基、戊基氨基、异戊基氨基、(叔戊基)氨基、己基氨基、 N-乙基-N-甲基氨基 、 N-甲基-N-丙基氨基 和 N-乙基-N-丙基氨基 。代表性的实例包括但不限于二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、二异丁基氨基、二(仲丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二戊基氨基、二异戊基氨基、二(叔戊基)氨基、二己基氨基、 N-乙基-N-甲基氨基 、 N-甲基-N-丙基氨基 、 N-乙基-N-丙基氨基 等。

[0081] 本文所用的术语“单烷基氨基”由式 $-\text{NH}(\text{一烷基})$ 表示,其中烷基如本文所述。烷基可以为 C_1 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基等,高达且包括 $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 烷基。代表性的实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、(仲丁基)氨基、(叔丁基)氨基、戊基氨基、异戊基氨基、(叔戊基)氨基、己基氨基等。

[0082] 本文所用的术语“二烷基氨基”由式 $-\text{N}(\text{一烷基})_2$ 表示,其中烷基如本文所述。烷基可以为 C_1 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基等,高达且包括 $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 烷基。应理解,如在代表性化合物(诸如 N-乙基-N-甲基氨基 、 N-甲基-N-丙基氨基 和 N-乙基-N-丙基氨基)中,每个烷基可以独立地变化。代表性的实例包括但不限于二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、二异丁基氨基、二(仲丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二戊基氨基、二异戊基氨基、二(叔戊基)氨基、二己基氨基、 N-乙基-N-甲基氨基 、 N-甲基-N-丙基氨基 、 N-乙基-N-丙基氨基 等。

[0083] 本文所用的术语“羧酸”由式 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 表示。

[0084] 本文所用的术语“酯”由式 $-\text{OC}(\text{O})\text{A}^1$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^1$ 表示,其中 A^1 可以为本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。本文所用的术语“聚酯”由式 $-(\text{A}^1\text{O}(\text{O})\text{C}-\text{A}^2-\text{C}(\text{O})\text{O})_a-$ 或 $-(\text{A}^1\text{O}(\text{O})\text{C}-\text{A}^2-\text{OC}(\text{O}))_a-$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所

述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基且“a”为1至500的整数。术语“聚酯”是用来描述通过具有至少两个羧酸基团的化合物与具有至少两个羟基基团的化合物之间反应生成的基团。

[0085] 本文所用的术语“醚”由式 A^1OA^2 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。本文所用的术语“聚醚”由式 $-(A^1O-A^2O)_a-$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基且“a”为1至500的整数。聚醚基的实例包括聚环氧乙烷、聚环氧丙烷和聚环氧丁烷。

[0086] 本文所用的术语“卤代”、“卤素”或“卤化物”在本文可互换使用且是指F、Cl、Br或I。

[0087] 本文所用的术语“拟卤化物”、“拟卤素”或“拟卤代”可以互换使用且是指表现基本上类似于卤化物的官能团。此类官能团包括,例如,氰基、硫代氰基、叠氮基、三氟甲基、三氟甲氧基、全氟烷基和全氟烷氧基。

[0088] 本文所用的术语“杂烷基”是指含有至少一个杂原子的烷基。合适的杂原子包括但不限于O、N、Si、P和S,其中所述氮、磷和硫原子任选被氧化,且氮原子任选被季铵化。杂烷基可以被如上针对烷基所定义进行取代。

[0089] 本文所用的术语“杂芳基”是指具有至少一个并入于芳族基团环内的杂原子的芳族基团。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷,其中N-氧化物、硫氧化物和二氧化物允许杂原子取代。杂芳基可以为取代的或未取代的,且杂芳基可以为单环、双环或多环芳族环。杂芳基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。应理解,杂芳基可以通过环中的杂原子(在化学上可能的情况下)或包含杂芳基环的其中一个碳原子结合。

[0090] 各种杂芳基在本领域为已知的且包括但不限于含氧环、含氮环、含硫环、含有混合杂原子的环、含有杂原子的稠合环及其组合。杂芳基环的非限制性实例包括呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、氮杂萘基、三嗪基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁三唑基、氧杂萘基、硫杂萘基、二氮杂萘基、苯并呋喃基、硫代萘(thionaphthene)、吲哚基、苯并唑基(benzazolyl)、吡喃并吡咯基(吡喃opyrrolyl)、异吲唑基(isoindazolyl)、吲哚噁基(indoxazinylyl)、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并二唑酮基(benzodiazonyl)、萘啶基、苯并噻吩基、吡啶并吡啶基、吡啶基、咪唑基和嘌呤环。

[0091] 本文所用的术语“单环杂芳基”是指芳族单环环系统且其中至少一个环原子为杂原子。单环杂芳基包括但不限于以下示例性基团:吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩、吡咯、异噁唑、异噻唑、吡唑、噁唑、噻唑、咪唑、噁二唑(包括1,2,3-噁二唑,1,2,5-噁二唑)和1,3,4-噻二唑,包括1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑、三唑(包括1,2,3-三唑,1,3,4-三唑)、四唑(包括1,2,3,4-四唑和1,2,4,5-四唑)、哒嗪、吡嗪、三嗪(包括1,2,4-三嗪和1,3,5-三嗪)、四嗪(包括1,2,4,5-四嗪)等。根据标准化学命名法对单环杂芳基编号。

[0092] 本文所用的术语“双环杂芳基”是指包含双环系统的环系统,其中两个环中的至少一者为芳族的且两环中的至少一者含有杂原子。双环杂芳基包括环系统,其中芳族环与另一芳族环稠合,或其中芳族环与非芳族环稠合。双环杂芳基包括环系统,其中苯环稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元环,或其中吡啶环稠合于含有1、2或3个环杂原子的5或6元

环。双环杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(bexothiophenyl)、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻嗪基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基(quinolizyl)、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基(quinazolizinylyl)、喹喔啉基、蔡啶基和蝶啶基。根据标准化学命名法对双环杂芳基编号。

[0093] 本文所用的术语“杂环烷基”是指脂族的、部分不饱和的或完全饱和的3至14元环系统,包括3至8个原子的单环和双环及三环系统,其中环中的至少一个碳原子被杂原子(诸如但不限于氮、氧、硫或磷)替换。杂环烷基可以包括一至四个独立地选自氧、氮和硫的杂原子,其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化且氮杂原子可以任选地被取代。代表性的杂环烷基包括但不限于以下示例性基团:吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。术语杂环烷基也可以为C2杂环烷基、C2-C3杂环烷基、C2-C4杂环烷基、C2-C5杂环烷基、C2-C6杂环烷基、C2-C7杂环烷基、C2-C8杂环烷基、C2-C9杂环烷基、C2-C10杂环烷基、C2-C11杂环烷基等,高达且包括C2-C14杂环烷基。例如,C2杂环烷基包含具有两个碳原子和至少一个杂原子的基团,包括但不限于氮丙啶基、二氮杂环丁基(diazetidinylyl)、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基等。或者,例如,C5杂环烷基包含具有五个碳原子且至少一个杂原子的基团,包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、二氮杂环庚烷基等。应理解,杂环烷基可以通过环中的杂原子(在化学上可能的情况下)或包含杂环烷基的其中一个碳原子结合。所述杂环烷基可以为取代的或未取代的。杂环烷基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或巯基。

[0094] 本文使用的术语“羟基”或“羟基”可以互换使用且是指由式—OH表示的基团。

[0095] 本文所用的术语“酮”由式 $A^1C(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0096] 本文所用的术语“叠氮化物”或“叠氮基”可以互换使用且是指由式— N_3 表示的基团。

[0097] 本文所用的术语“硝基”由式— NO_2 表示。

[0098] 本文所用的术语“腈”或“氰基”可以互换使用且是指由式—CN表示的基团。

[0099] 本文所用的术语“甲硅烷基”由式— $SiA^1A^2A^3$ 表示,其中 A^1 、 A^2 和 A^3 可以独立地为本文所述的氢或烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0100] 本文所用的术语“磺基-氧代”由式— $S(O)A^1$ 、— $S(O)_2A^1$ 、— $OS(O)_2A^1$ 或— $OS(O)_2OA^1$ 表示,其中 A^1 可以为本文所述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。在整个说明书中,“ $S(O)$ ”为 $S=O$ 的简写符号。本文所用的术语“磺酰基”是指由式— $S(O)_2A^1$ 表示的磺基-氧代基团,其中 A^1 可以为本文所述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。本文所用的术语“砜”由式 $A^1S(O)_2A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。本文所用的术语“亚砜”由式 $A^1S(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0101] 本文所用的术语“巯基”由式—SH表示。

[0102] 本文所用“ R^1 ”、“ R^2 ”、“ R^3 ”、“ R^n ”(其中n为整数)可以独立地具有一个或多个以上所

列基团。例如,如果 R^1 为直链烷基,那么所述烷基的其中一个氢原子可以任选地被羟基、烷氧基、烷基、卤化物等取代。根据所选择的基团,可以将第一基团并入于第二基团中,或者,可以将第一基团悬垂(即,连接)于第二基团。例如,对于短语“包含氨基的烷基”,可以将所述氨基并入于烷基的主链中。或者,可以将氨基连接于烷基的主链上。如果第一基团嵌入或连接于第二基团,那么将确定所选择的基团的性质。

[0103] 如本文所述,本发明化合物可以含有“任选取代的”部分。通常,无论前面有无术语“任选地”,术语“取代的”意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替换。除非另外指出,否则“任选取代的”基团可以在基团的每个可取代位置具有合适的取代基,且当任一给定结构中一个以上的位置可经一个以上选自指定群组的取代基取代时,每一位置上的取代基可以相同或不同。由本发明所设想的取代基组合优选为使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些。还设想,在某些方面,除非明确地指出有相反情况,否则单个取代基可以进一步任选被取代(即,进一步取代或未取代)。

[0104] 本文所用的术语“稳定的”是指当经受允许化合物产生、检测及在某些方面其回收、纯化和用于本文所公开的一个或多个目的的条件时实质上未改变的化合物。

[0105] 在“任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$,其可以被 R° 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$,其可以被 R° 取代; $-CH=CHPh$,其可以被 R° 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基,其可以被 R° 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 直链或支链的亚烷基) $O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链的亚烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$,其中每个 R° 可以被如下文定义所取代且独立地为氢、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-(5-6$ 元杂芳基环)或5-6元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基,或虽然已有上述定义,两个独立出现的 R° 与它们的插入原子合起来一起形成3-12元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基单环或双环,所述芳基单环或双环可以被如下文定义所取代。

[0106] R° 上的合适的单价取代基(或通过将两个独立出现的 R° 与它们的插入原子合起来一起形成的环)独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链的亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$ 其中每个 $R^\bullet$ 为未取代的或在之前加有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代,且独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或5-6元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基。在 R° 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0107] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括如下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{*2}$ 、 $=NNHC(O)R^{*}$ 、 $=NNHC(O)OR^{*}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{*}$ 、 $=NR^{*}$ 、 $=NOR^{*}$ 、 $-O(C(R^{*2}))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^{*2}))_{2-3}S-$ ，其中每个独立出现的 R^{*} 选自氢、可以被如下文定义所取代的 C_{1-6} 脂族，或未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环。结合至“任选取代的”基团的邻近可取代碳的合适的二价取代基包括： $-O(CR^{*2})_{2-3}O-$ ，其中每个独立出现的 R^{*} 选自氢、可以如下文所定义的 C_{1-6} 脂族或未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环。

[0108] 在 R^{*} 的脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每个 $R^{\bullet}$ 为未取代的或在之前加有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或5-6元饱和、部分不饱和或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫杂原子的芳基环。

[0109] 在“任选取代的”基团的可取代氮原子上的合适的取代基包括 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ 或 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ；其中每个 $R^{\dagger}$ 独立地为氢、可以被下文定义所取代的 C_{1-6} 脂族，未取代的 $-OPh$ 或未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环，或虽然已有上述定义，两个独立出现的 $R^{\dagger}$ 与它们的插入原子合起来一起形成未取代的3-12元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基单环或双环。

[0110] 在 $R^{\dagger}$ 的脂族基团的合适的取代基独立地为卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每个 $R^{\bullet}$ 为未取代的或在之前加有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代，且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或5-6元饱和的、部分不饱和的或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环。

[0111] 术语“离去基团”是指具有吸电子能力的原子(或原子团)，其可被替换为稳定的物种，同时其作为成键电子。合适的离去基团实例包括卤化物-包括氯、溴、和碘-以及拟卤化物(磺酸酯)-包括三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯。还可以设想，羟基部分可以经由Mitsunobu反应转化成离去基团。

[0112] 术语“保护基团”意指保护化合物的一个或多个官能团产生指定化合物的保护的衍生物的基团。可以得到保护的官能团包括，例如，氨基、羟基等。保护基团为本领域技术人员熟知且描述于，例如，T.W.Greene和G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York, 1999, 以及其中引用的参考。

[0113] 术语“氨基保护基团”意指适于预防氨基处发生不希望的反应的保护基团，包括但不限于叔丁氧羰基(BOC)、三苯甲基(Tr)、苄氧基羰基(Cbz)、9-苄基甲氧基羰基(FMOC)、甲酰基、三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)、苄基、对甲氧基苄基、对氟苄基、对氯苄基、对溴苄基、二苯基甲基、萘基甲基等。

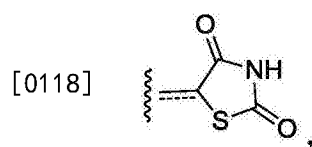
[0114] 术语“羟基保护基团”意指适于预防羟基处发生不希望的反应的保护基团。代表性的羟基保护基团包括但不限于甲硅烷基，包括三(1-6C)-烷基甲硅烷基，诸如三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等；酯(酰基)包括(1-6C)烷

酰基,诸如甲酰基、乙酰基等;芳基甲基,诸如苄基(Bn)、对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)、二苯基甲基(二苯甲基,DPM)等。

[0115] 术语“可水解基团”和“可水解部分”是指能够进行水解(如在碱性或酸性条件下)的官能团。可水解基团的实例包括但不限于酰卤、活化的羧酸和本领域已知的各种保护基团(参见,例如“Protective Groups in Organic Synthesis,”T.W.Greene,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,1999)。

[0116] 术语“有机残基”定义含有残基的碳(即,包含至少一个碳原子的残基),且包括但不限于如上所定义的含碳基团、残基或基团。有机残基可以含有各种杂原子,或通过杂原子(包括氧、氮、硫、磷等)键合于另一分子。有机残基的实例包括但不限于烷基或取代的烷基、烷氧基或取代的烷氧基、单或二取代的氨基、酰胺基等。有机残基可以优选地包含1至18个碳原子、1至15个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。在另一方面,有机残基可以包含2至18个碳原子、2至15个碳原子、2至12个碳原子、2至8个碳原子、2至4个碳原子或2至4个碳原子。

[0117] 非常接近术语“残基”的同义词为用于说明书和最后的权利要求中的术语“基团”,其是指本文所述分子的片段、基团或亚结构,不管所述分子是如何制备的。例如,在特定化合物中的2,4-噻唑烷二酮基团具有以下结构:



[0119] 不管噻唑烷二酮是否用于制备所述化合物。在一些实施方案中,通过已键合至基团(例如烷基)的一个或多个“取代基团”,可以对该基团进行进一步修饰(即,取代的烷基)。在给定基团中的原子数目不是本发明的关键,除非文中别处指出有相反情况。

[0120] 本文定义和所用术语“有机基团”含有一个或多个碳原子。有机基团可以具有,例如,1-26个碳原子、1-18个碳原子、1-12个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子或1-4个碳原子。在另一方面,有机基团可以具有2-26个碳原子、2-18个碳原子、2-12个碳原子、2-8个碳原子、2-6个碳原子或2-4个碳原子。有机基团经常具有结合至有机基团的至少一些碳原子的氢。不包含无机原子的有机基团的一个实例为5,6,7,8-四氢-2-萘基。在一些实施方案中,有机基团可以含有结合至其或其中的1-10个无机杂原子,包括卤素、氧、硫、氮、磷等。有机基团的实例包括但不限于烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基甲酰胺、取代的烷基甲酰胺、二烷基甲酰胺、取代的二烷基甲酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫代烷基、硫代卤代烷基、烷氧基、取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、杂环或取代的杂环基团,其中所述术语定义于本文别处。包括杂原子的有机基团的一些非限制性实例包括烷氧基、三氟甲氧基、乙酰氧基、二甲基氨基等。

[0121] 本文定义和所用术语“无机基团”不含有碳原子且因此仅包含碳之外的原子。无机基团包括选自氢、氮、氧、硅、磷、硫、硒和卤素(诸如氟、氯、溴和碘)的原子的键合的组合,所述原子可以单独存在或以其化学上稳定的组合键合在一起。无机基团含有10个或更少,或优选地一至六个或一至四个如上列出的键合在一起的无机原子。无机基团的实例包括但不限于氨基、羟基、卤素、硝基、巯基、硫酸盐、磷酸盐和类似的通常已知的无机基团。无机基团

不具有其中键合的元素周期表的金属元素(诸如碱金属、碱土金属、过渡金属、镧系金属或铜系金属),尽管对于阴离子无机基团(诸如硫酸根、磷酸根等阴离子无机基团),这些金属离子有时可以作为药学上可接受的阳离子。无机基团不包括类金属元素诸如硼、铝、镓、锗、砷、锡、铅或碲或惰性气体元素,除非本文中别处特别地指出。

[0122] 本文所述的化合物可以含有一个或多个双键,且因此可能产生顺/反(E/Z)异构体以及其它构象异构体。除非有相反的说明,否则本发明包括所有这些可能的异构体以及这些异构体的混合物。

[0123] 除非有相反的说明,否则仅显示为实线而非楔形或虚线的化学键的式涵盖每种可能的异构体,如,对映异构体和非对映异构体以及异构体的混合物,诸如外消旋或非外消旋混合物。本文所述化合物可以含有一个或多个不对称中心,且因此可能产生非对映异构体和光学异构体。除非有相反的说明,否则本发明包括所有这些可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其大体上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体也包括在内。用于制备此类化合物的合成方法的过程中,或在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化方法中,这种方法的产物可以为立体异构体的混合物。

[0124] 许多有机化合物以能够旋转平面偏振光的平面的光学活性形式存在。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物的平面偏振光的旋转标记。例如,以(-)或l为前缀的化合物意指化合物为左旋的,以及以(+)或d为前缀的化合物为右旋的。对于给定的化学结构,称为立体异构体的这些化合物为相同的,不同之处在于它们为彼此不能重叠的镜像。还可以将特定的立体异构体称为对映异构体,以及此类异构体的混合物经常被称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合物被称为外消旋混合物。本文所述的许多化合物可以具有一个或多个手性中心并因此可以不同的对映异构体形式存在。如果需要,手性碳可以用星号(*)指定。当将至手性碳的键在所公开式中描述为直线时,应理解,手性碳的(R)和(S)构型两者,以及因此两者的对映异构体及其混合物均包括在式中。如本领域所用,当需要指定手性碳的绝对构型时,至手性碳的键中的一者可以被描述为楔形(至平面以上的原子的键),而其它可以被描述为一系列或楔形的短平行线(至平面以下的原子的键)。Cahn-Ingold-Prelog系统可以用来将所述(R)或(S)构型指定为手性碳。

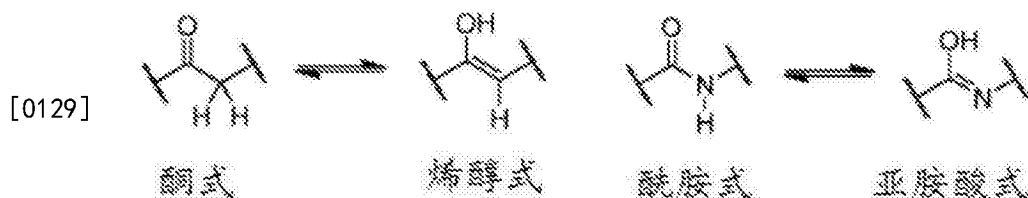
[0125] 本文所述的化合物包含在其天然同位素丰度和非天然丰度两者中的原子。所公开的化合物可以为同位素标记的或同位素取代的化合物,所述化合物与所述那些化合物相同,但存在以下事实:其一个或多个原子被具有与通常在自然界发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替换。可以并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。化合物还包括其前药和所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐,所述化合物或前药含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如并入诸如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素的那些化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定中。氚化(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素为特别优选的因为它们易于制备和检测。此外,经较重同位素诸如氘(即, ^2H)取代可以提供由较大的代谢稳定性产生的某些治疗优势(例如活体内半衰期延长或剂量需要减少),并且因此在一些情况下可能为优选的。经同位素标记的

本发明化合物及其前药一般可以通过进行下面的方法,通过用易于获得的经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0126] 在本发明中描述的化合物可以溶剂合物形式存在。在一些情况下,用于制备溶剂合物的溶剂为水溶液,然后通常将溶剂合物称为水合物。所述化合物可以水合物存在,其可以,例如,通过从溶剂或从水溶液中结晶获得。在这方面,一个、两个、三个或任意数目的溶剂或水分子可以与本发明的化合物结合以形成溶剂合物和水合物。除非有相反的说明,否则本发明包括所有这些可能的溶剂合物。

[0127] 术语“共晶”意指两个或多个分子的物理缔合,其通过非共价相互作用赋予它们的稳定性。该分子复合物的一种或多种组分提供晶格中稳定的骨架。在某些情况中,客体分子以脱水物或溶剂合物结合于晶格,参见如“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?”Almarasson, O. 等人, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004。共晶的实例包括对甲苯磺酸和苯磺酸。

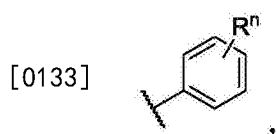
[0128] 还应该理解,本文所述的某些化合物可以互变异构体的平衡存在。例如,具有 α -氢的酮可以酮式和烯醇式的平衡存在。



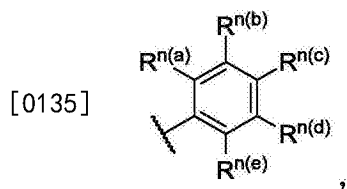
[0130] 同样,具有N-氢的酰胺可以酰胺形式和亚胺酸形式的平衡存在。除非有相反的说明,否则本发明包括所有这些可能的互变异构体。

[0131] 已知化学物质形成以不同有序状态存在的固体,其被称为多晶型物或修饰。不同修饰的多晶型物质可以在其物理性质中有很大的不同。本发明的化合物可以不同的多晶型物存在,因而对于特定修饰可能是亚稳的。除非有相反的说明,否则本发明包括所有这些可能的多晶型物。

[0132] 在一些方面,化合物的结构可以由下式表示:



[0134] 可理解为等价于下式:



[0136] 其中n通常为整数。即, R^n 应被理解为表示五个独立取代基, $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ 。所谓的“独立取代基”,意指每个R取代基可以被独立地定义。例如,如果在一种情况下 $R^{n(a)}$ 为卤素,那么 $R^{n(b)}$ 在此情况下不一定为卤素。

[0137] 本文公开的某些物质、化合物、组合物和组分可以商购获得或使用本领域技术人

员众所周知的技术易于合成。例如,用于制备本公开化合物和组合物的起始材料和试剂可以获自商业供应商诸如Aldrich Chemical Co.,(Milwaukee,Wis.)、Acros Organics (Morris Plains,N.J.)、Fisher Scientific(Pittsburgh,Pa.)或Sigma(St.Louis,Mo.)或通过本领域技术人员已知的方法按照如下文献阐述的程序进行制备,诸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷及增补卷(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991);March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons,第4版);以及Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

[0138] 除非另外明确地说明,否则决非意图将本文所列出的任何方法解释为要求以特定顺序来进行其步骤。因此,在权利要求书或说明书中,当方法权利要求实际上并未陈述待遵循其步骤的顺序或当方法权利要求没有特别地说明步骤是限于特定顺序时,决非意图以任何方面推断顺序。这适用于任何可能的非表达解释基础,包括相对于步骤排列或操作流程的逻辑事项、由语法组织或标点得到的明显含义或者在说明书中所描述的实施方案的数字或类型。

[0139] 本发明公开待用于制备本发明组合物的组分以及待用于本文所公开方法中的组合物自身。本文公开这些和其它材料,且应理解当公开这些材料的组合、子集、相互作用、组等时,尽管不能明确地公开这些化合物的每个不同个体的和共同的组合和排列的具体参考,但是本文对每种进行特别考虑和描述。例如,如果公开和讨论特定的化合物,那么讨论可以对包括所述化合物的多个分子进行多种修改,特别考虑化合物的每个和每种组合和排列以及可能的修饰,除非特别地指出有相反情况。因此,如果公开一类分子A、B和C以及一类分子D、E和F以及公开组合分子A-D的实例,那么即使没有单独陈述每个是单独地和共同地考虑的含义组合,也认为公开A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F。同样,也公开任何子集或这些组合。因此,例如,也将认为公开亚组A-E、B-F和C-E。该概念适用于本申请的所有方面,包括但不限于本发明的制备方法中的步骤以及组合物的用途。因此,如果可以进行多种另外的步骤,那么应理解可以用本发明方法的任何具体实施方案或实施方案的组合进行这些另外的步骤中的每一个。

[0140] 应理解,本文公开的组合物具有某些功能。本文公开进行所公开功能的某些结构要求,且应理解,存在多种可以进行与所公开结构相关的相同功能的结构,且这些结构通常将会实现相同结果。

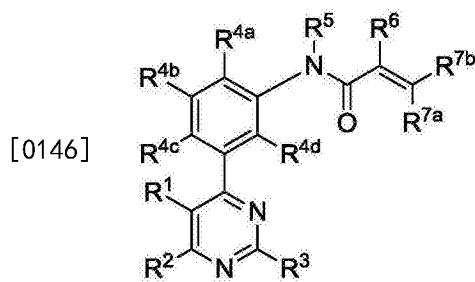
[0141] B. 化合物

[0142] 一方面,本发明涉及用作蛋白激酶抑制剂的化合物。在另一方面,所述化合物用作布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。此外,一方面,本发明的化合物适用于治疗不受控制的细胞增殖病症。在另一方面,不受控制的细胞增殖病症为癌症或肿瘤。在另一方面,本发明的化合物适用于治疗炎症性病症。在又一方面,不受控制的细胞增殖病症与BTK功能障碍相关,如本文进一步所述。

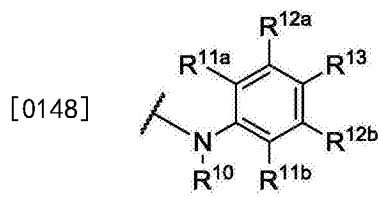
[0143] 可以设想,每个公开的衍生物可以任选地被进一步取代。还可以设想,任何一种或多种衍生物可以任选地从本发明省略。应理解,所公开的化合物可以通过所公开方法提供。还应理解,所公开的化合物可用于所公开的使用方法。

[0144] 1. 结构

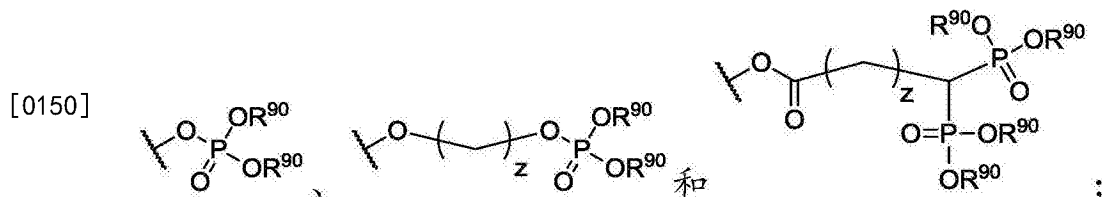
[0145] 一方面, 本发明涉及具有由下式表示的结构的化合物:



[0147] 其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹; 或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环; 其中R⁸选自氢和C1-C6烷基; 其中Ar¹是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基; 其中R⁹选自氢和C1-C6烷基; 其中R²是氢; 或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环; 其中R³是由下式表示的结构:



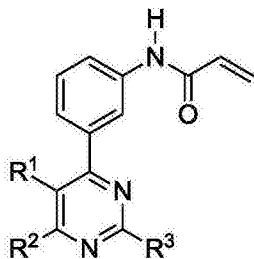
[0149] 其中R¹⁰选自氢和C1-C6烷基; 其中R^{11a}和R^{11b}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基; 其中R^{12a}选自氢、卤素和C1-C6烷基; 并且其中R^{12b}选自羟基和具有由下式表示的结构的基团:



[0151] 其中z是选自1、2和3的整数; 其中每次出现的R⁹⁰, 当存在时, 独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基; 其中R¹³为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环; 其中R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基; 其中R⁵选自氢和C1-C6烷基; 其中R⁶选自氢和C1-C6烷基; 并且其中R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物。

[0152] 在另一方面, 所述化合物具有由下式表示的结构:

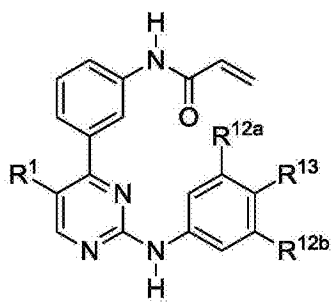
[0153]



[0154] 并且其中所有变量如本文所定义。

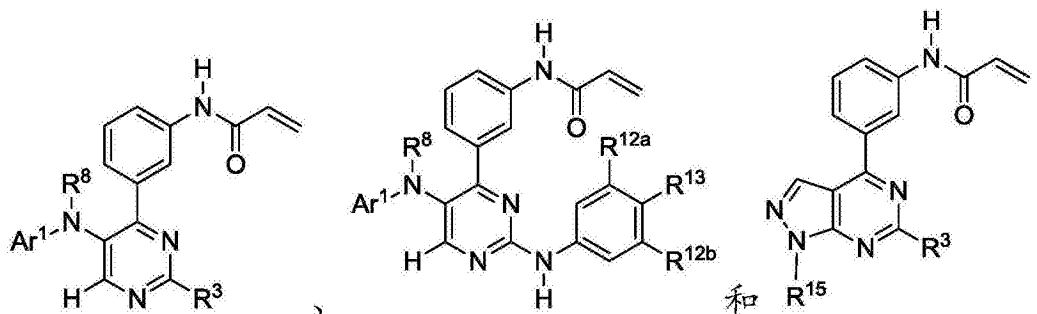
[0155] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0156]

[0157] 其中R¹是卤素;并且其中所有变量如本文所定义。

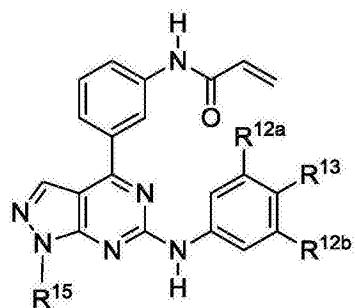
[0158] 在另一方面,所述化合物具有由选自以下的式表示的结构:

[0159]

[0160] 其中R¹⁵选自氢和C1-C6烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

[0161] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

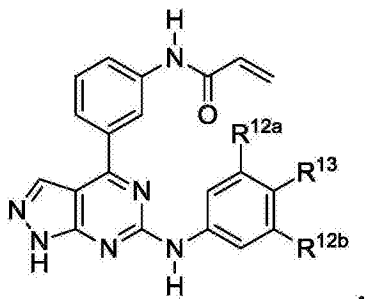
[0162]



[0163] 氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

[0164] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

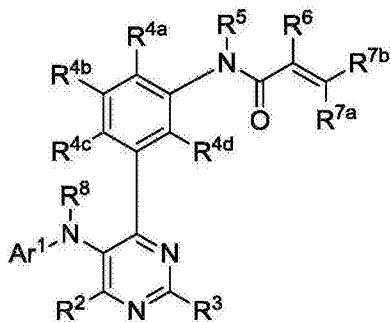
[0165]



[0166] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0167] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

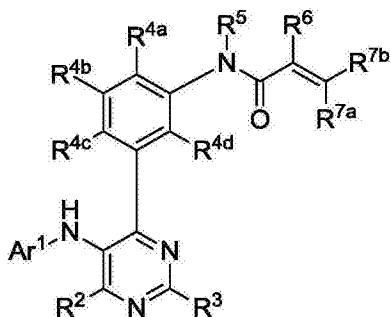
[0168]



[0169] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0170] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

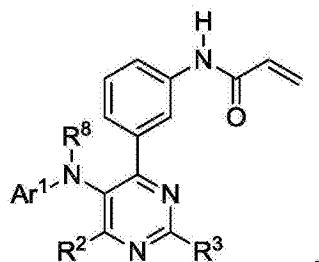
[0171]



[0172] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0173] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

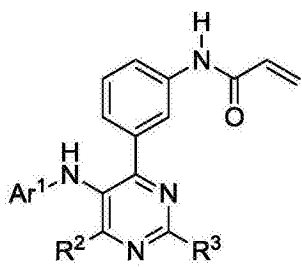
[0174]



[0175] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0176] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

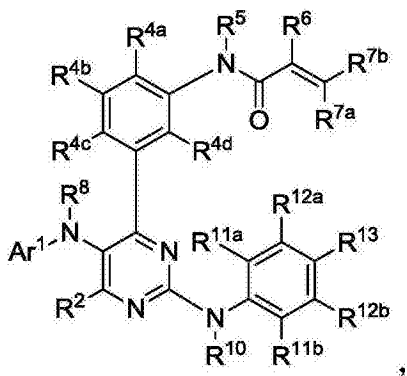
[0177]



[0178] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0179] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

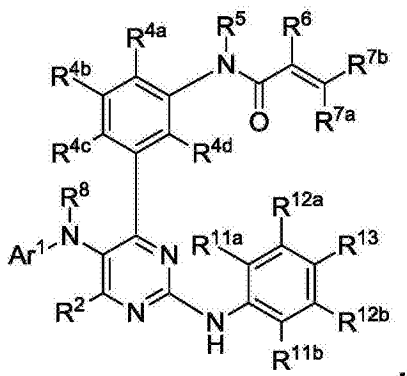
[0180]



[0181] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0182] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

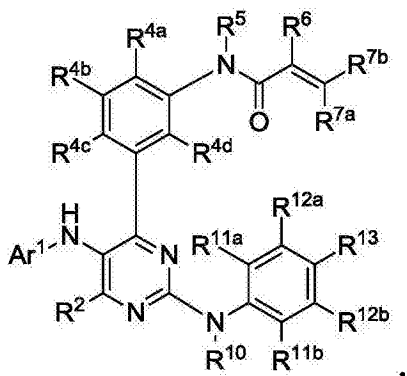
[0183]



[0184] 并且其中所有变量如本文所定义。

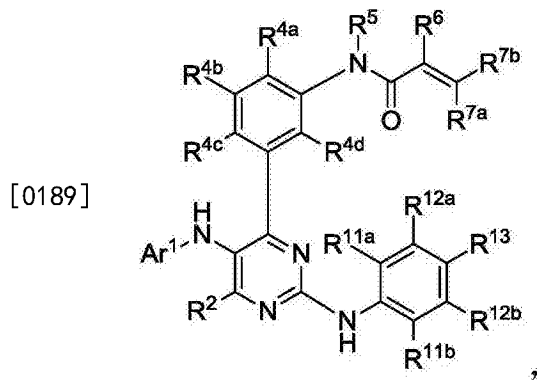
[0185] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0186]



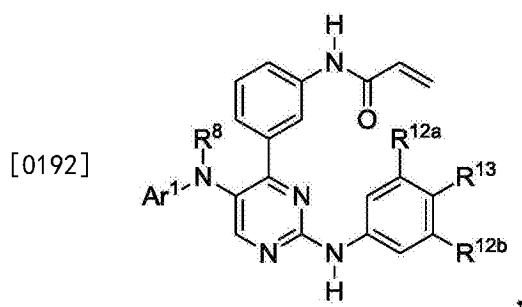
[0187] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0188] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



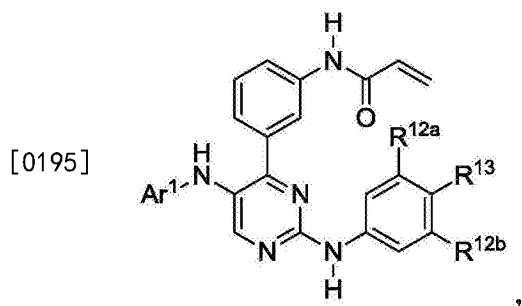
[0190] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0191] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



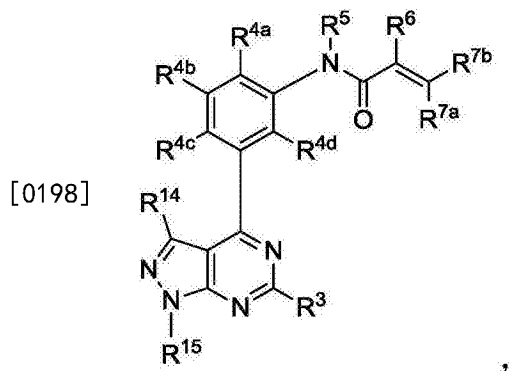
[0193] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0194] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0196] 并且其中所有变量如本文所定义。

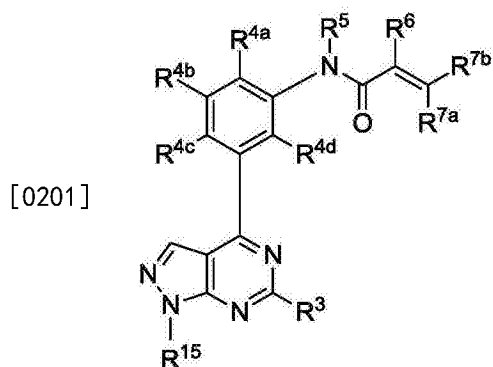
[0197] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0199] 其中R¹⁴选自氢、卤素和C1-C6烷基;并且其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷

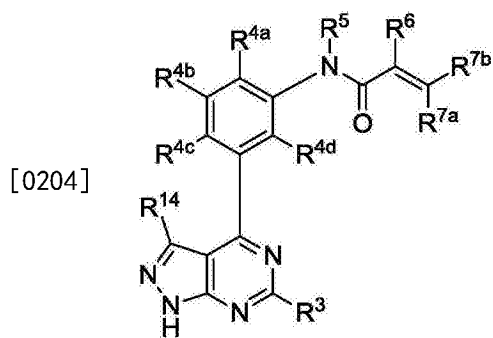
基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0200] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



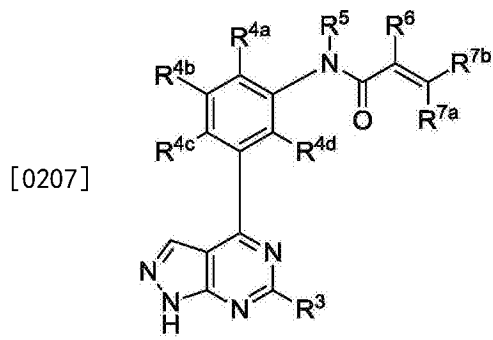
[0202] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0203] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



[0205] 其中R¹⁴选自氢、卤素和C1-C6烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

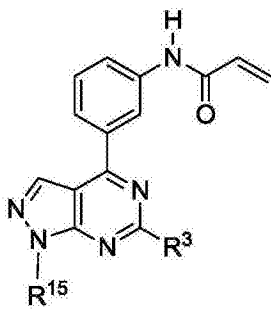
[0206] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



[0208] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0209] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：

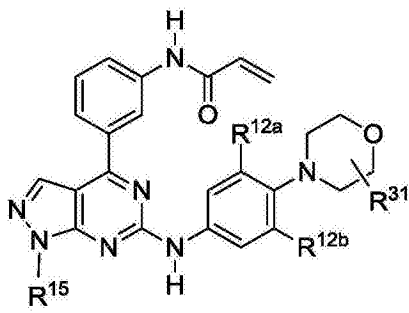
[0210]



[0211] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0212] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

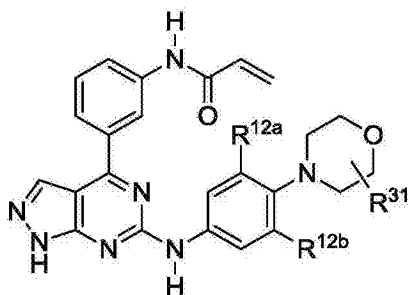
[0213]



[0214] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢;并且其中所有变量如本文所定义。

[0215] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

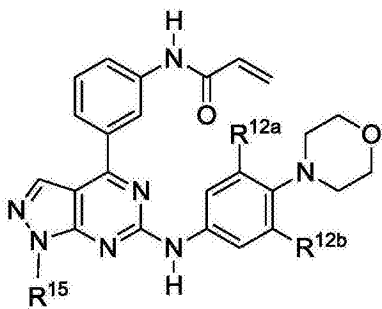
[0216]



[0217] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢;并且其中所有变量如本文所定义。

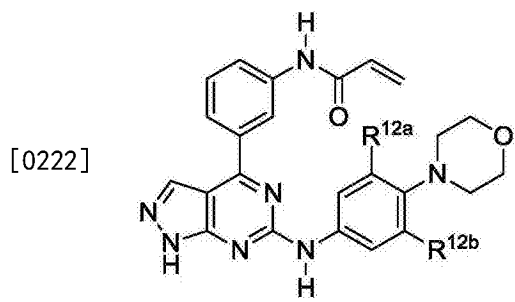
[0218] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0219]



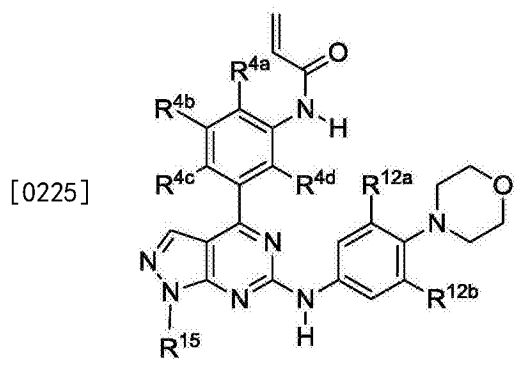
[0220] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

[0221] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



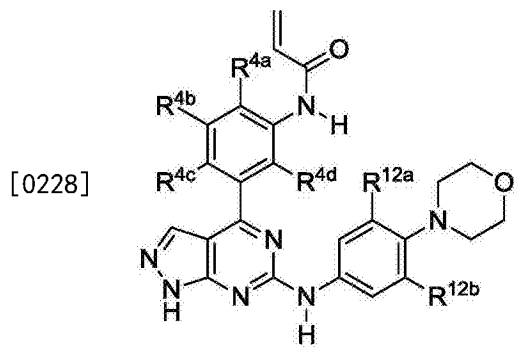
[0223] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0224] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



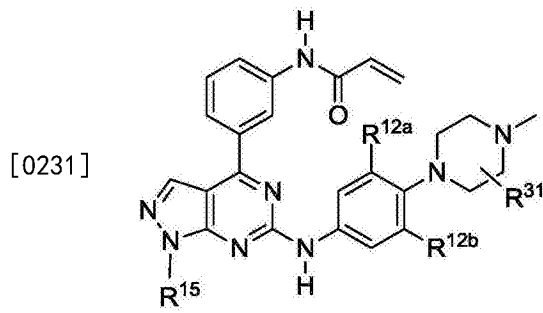
[0226] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

[0227] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0229] 并且其中所有变量如本文所定义。

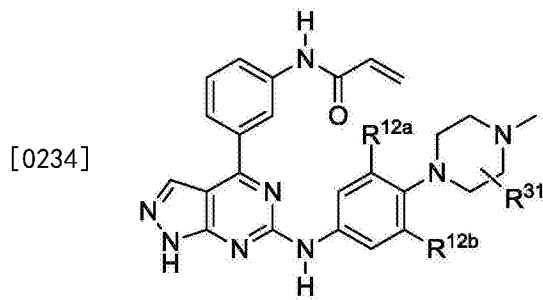
[0230] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0232] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;其中每次出现的

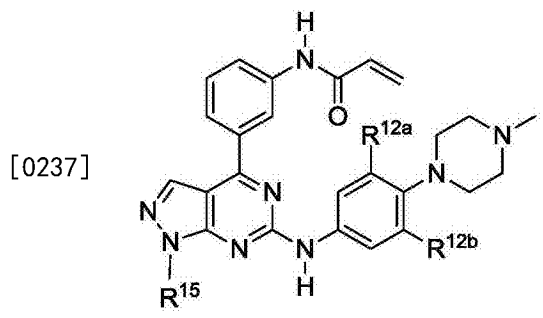
R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基，条件是至少一次出现是氢；并且其中所有变量如本文所定义。

[0233] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



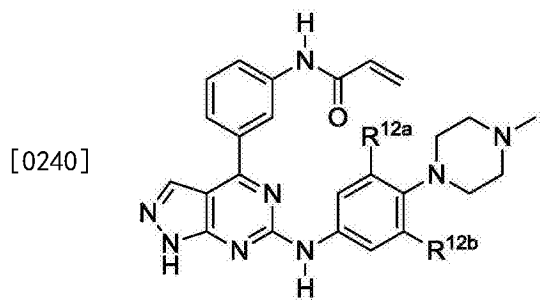
[0235] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基，条件是至少一次出现是氢；并且其中所有变量如本文所定义。

[0236] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



[0238] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

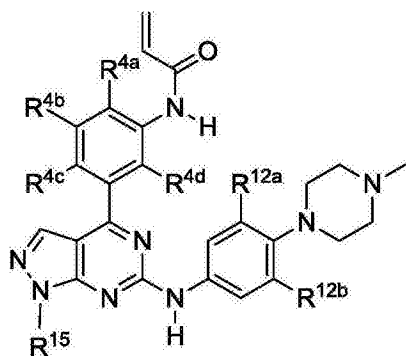
[0239] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



[0241] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0242] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：

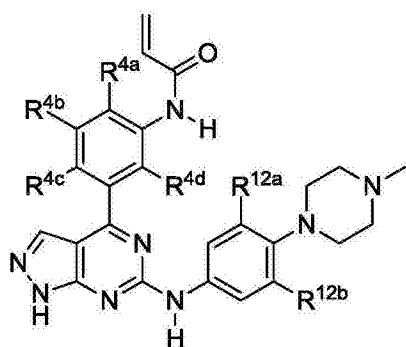
[0243]



[0244] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0245] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

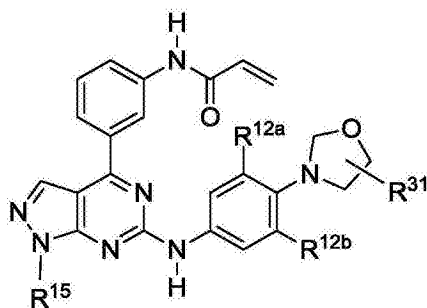
[0246]



[0247] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0248] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

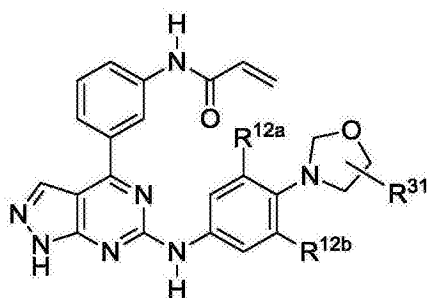
[0249]



[0250] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

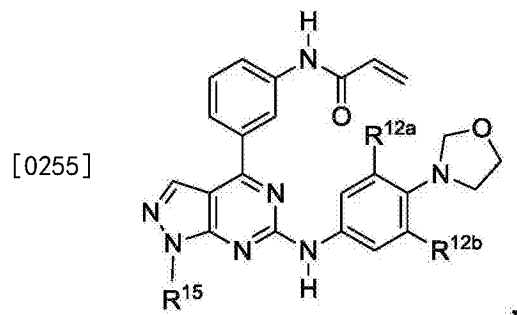
[0251] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0252]



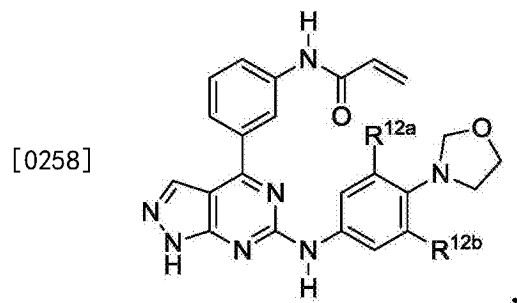
[0253] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0254] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



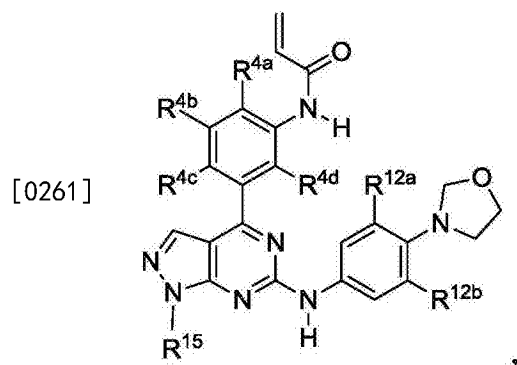
[0256] 其中 R^{15} 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0257] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0259] 并且其中所有变量如本文所定义。

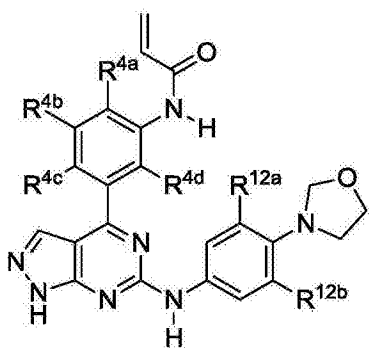
[0260] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0262] 其中 R^{15} 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0263] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0264]



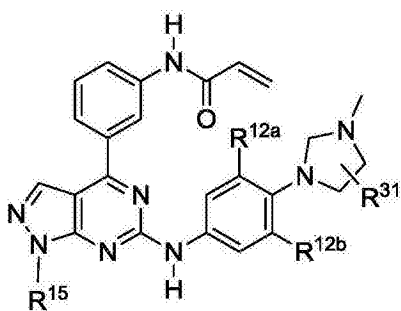
[0265]

并且其中所有变量如本文所定义。

[0266]

在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0267]



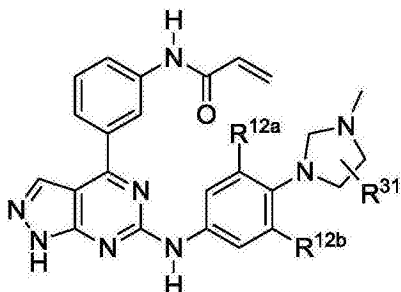
[0268]

其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

[0269]

在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0270]



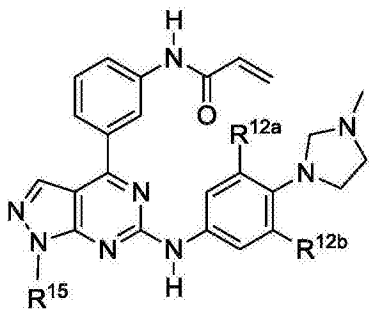
[0271]

其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

[0272]

在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0273]

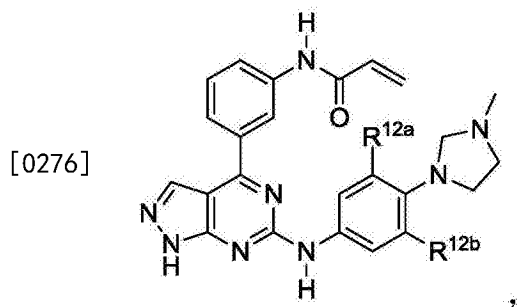


[0274]

其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变

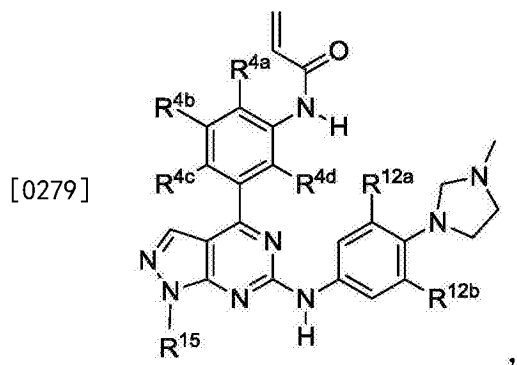
量如本文所定义。

[0275] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



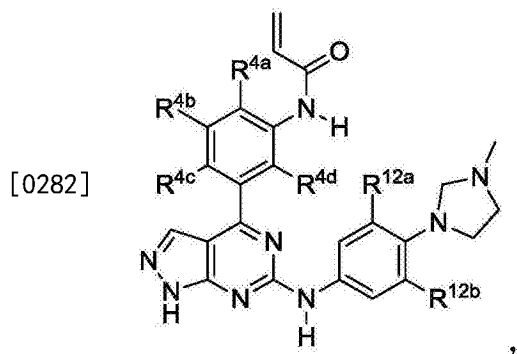
[0277] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0278] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0280] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

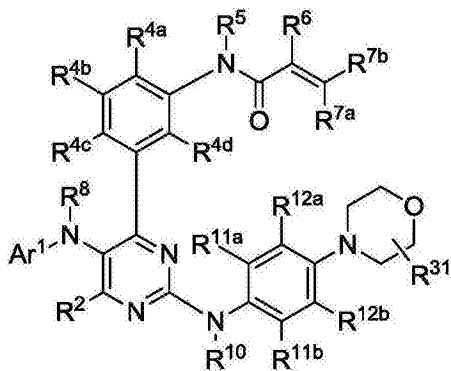
[0281] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0283] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0284] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

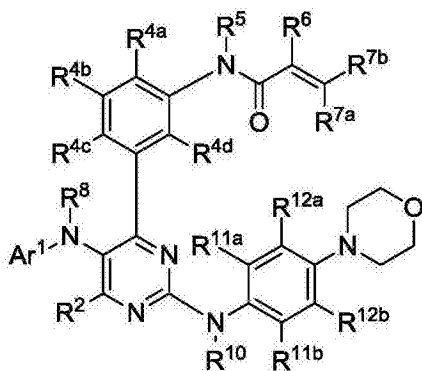
[0285]



[0286] 其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基，条件是至少一次出现是氢；并且其中所有变量如本文所定义。

[0287] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：

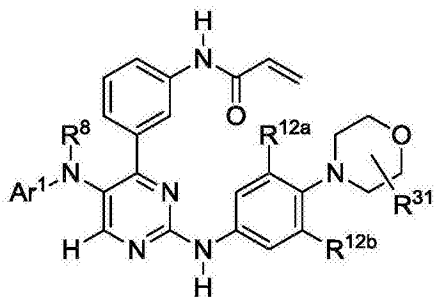
[0288]



[0289] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0290] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：

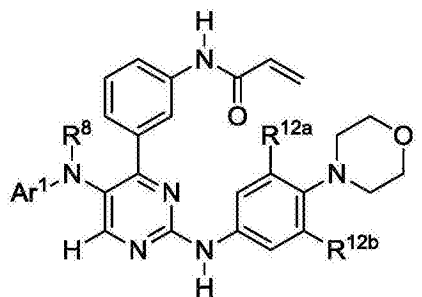
[0291]



[0292] 并且其中所有变量如本文所定义。

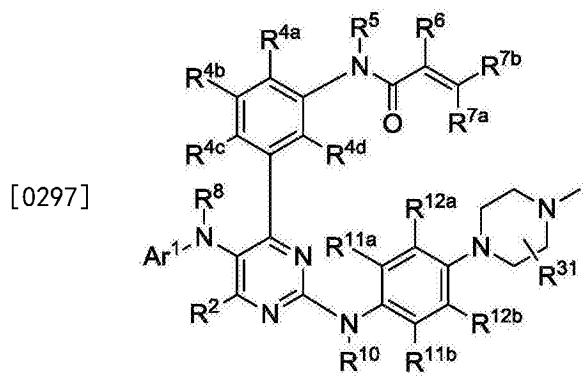
[0293] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：

[0294]



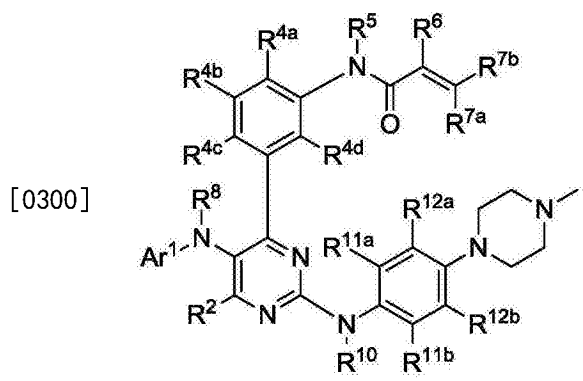
[0295] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0296] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



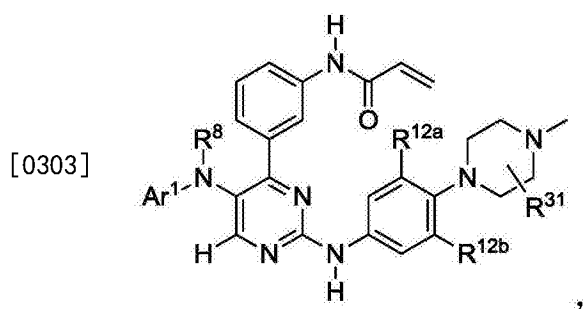
[0298] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢;并且其中所有变量如本文所定义。

[0299] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



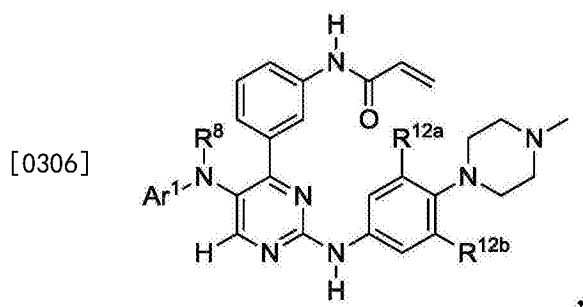
[0301] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0302] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



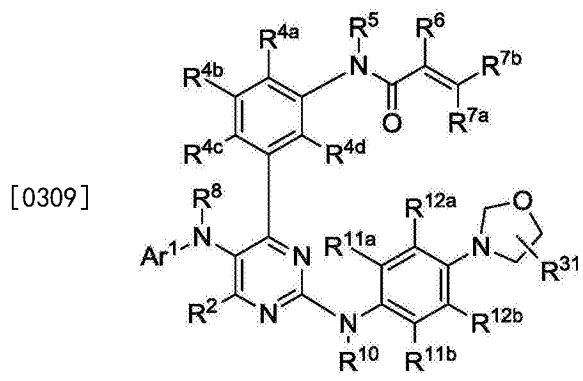
[0304] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢;并且其中所有变量如本文所定义。

[0305] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



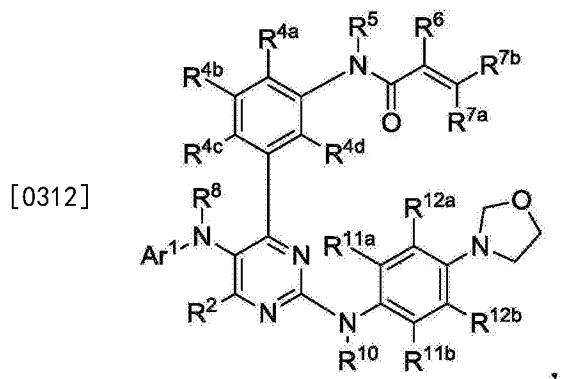
[0307] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0308] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



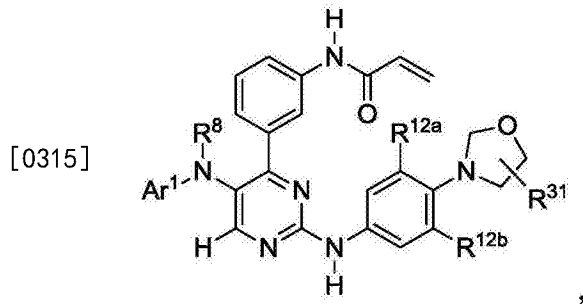
[0310] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基;并且其中所有变量如本文所定义。

[0311] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0313] 并且其中所有变量如本文所定义。

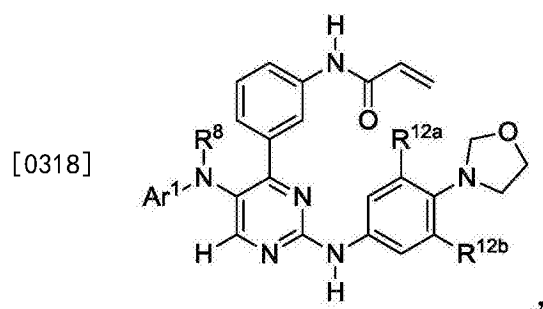
[0314] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0316] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6卤代

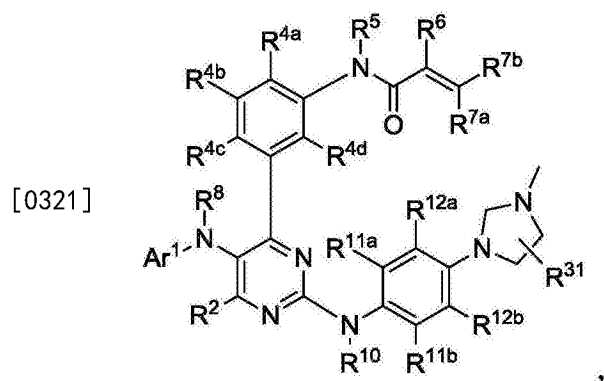
烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0317] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



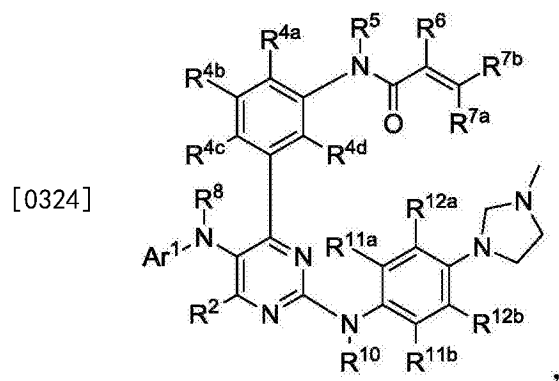
[0319] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0320] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



[0322] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

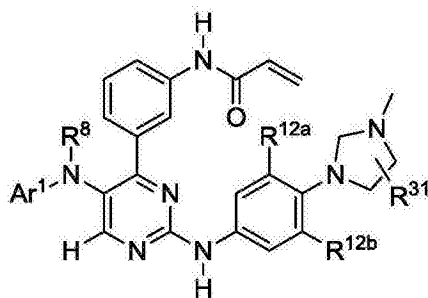
[0323] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：



[0325] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0326] 在另一方面，所述化合物具有由下式表示的结构：

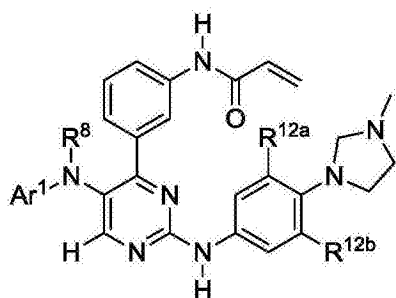
[0327]



[0328] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0329] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

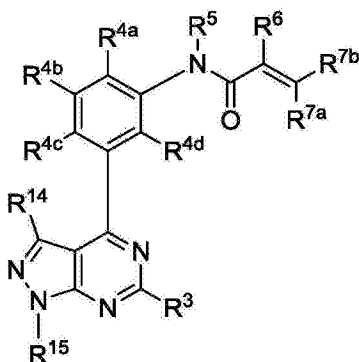
[0330]



[0331] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0332] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

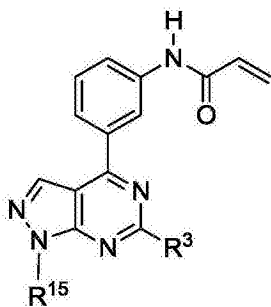
[0333]



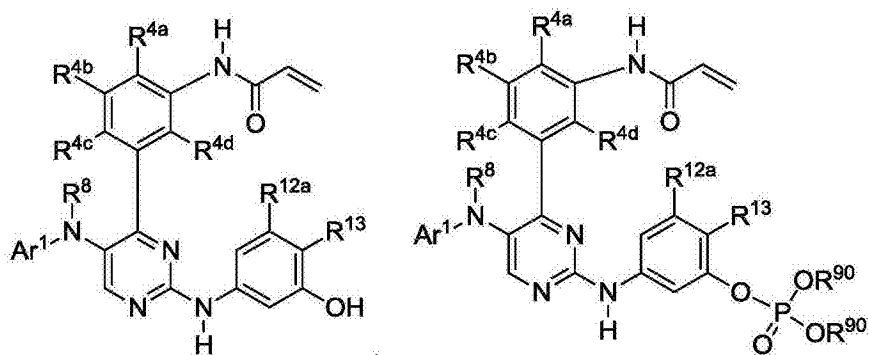
[0334] 其中R¹⁴选自氢和C1-C6烷基；其中R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基；并且其中所有变量如本文所定义。

[0335] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

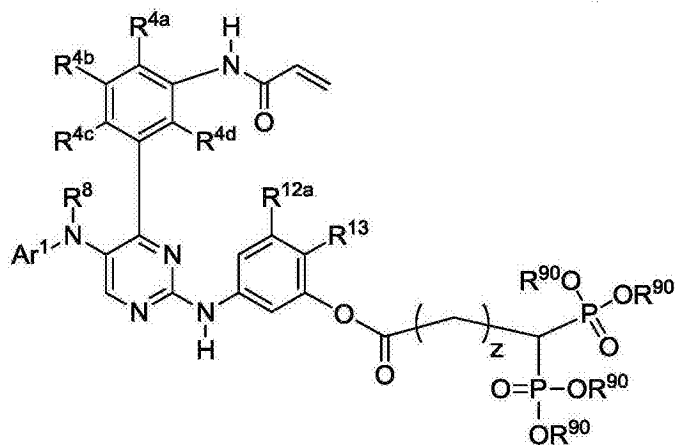
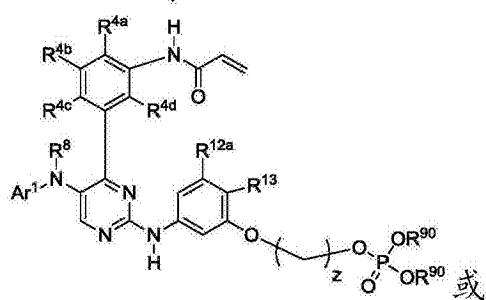
[0336]



[0337] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

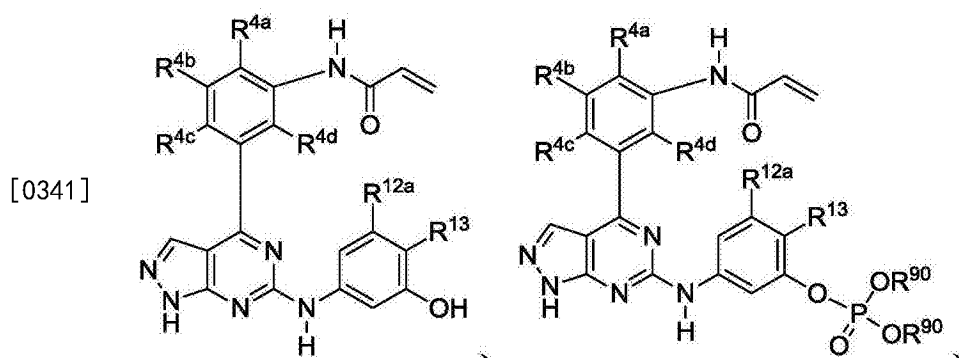


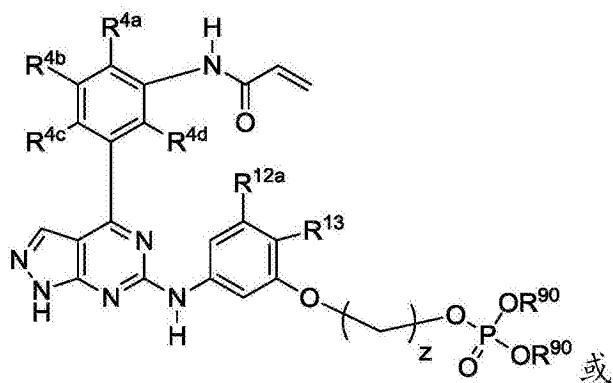
[0338]



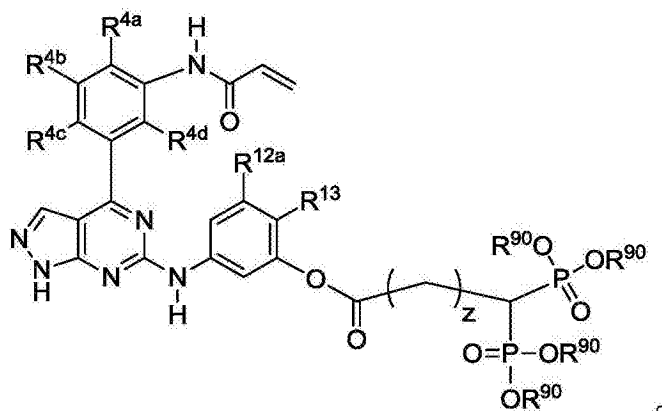
[0339] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0340] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



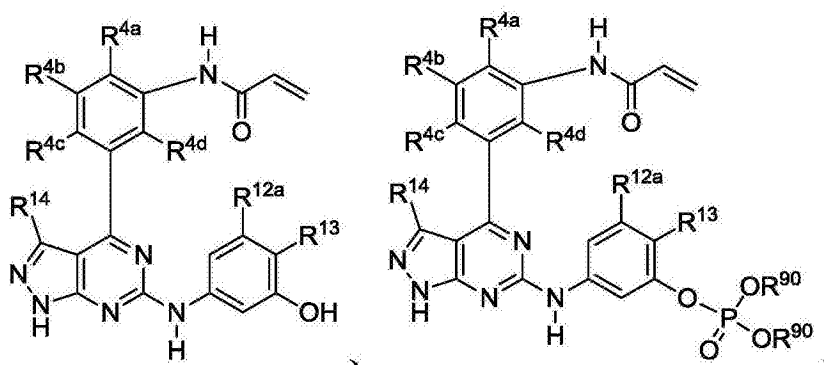


[0342]

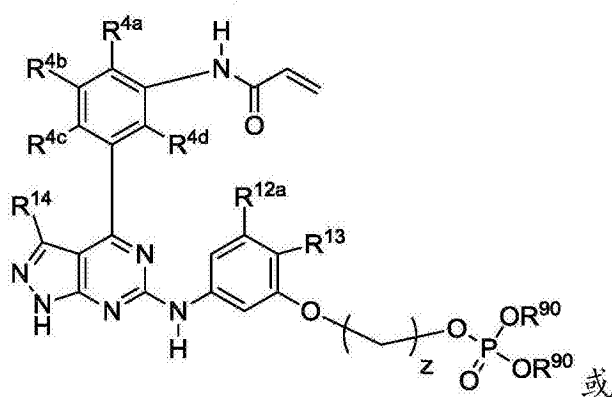


[0343] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0344] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0345]



[0346]

The chemical structure shows a central pyrimidine ring substituted at positions 2, 4, and 6. At position 2, there is an amino group (-NH-) connected to a benzene ring which has substituents R^{12a} and R¹³, and an ester group (-O-C(=O)-(CH₂)_z-CH(O-OR⁹⁰)-P(=O)(OR⁹⁰)). At position 4, there is a direct bond to another benzene ring which has substituents R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, and R^{4d}, and an amide group (-NH-C(=O)-CH=CH₂). At position 6, there is a substituent R¹⁴.

[0347] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0348] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

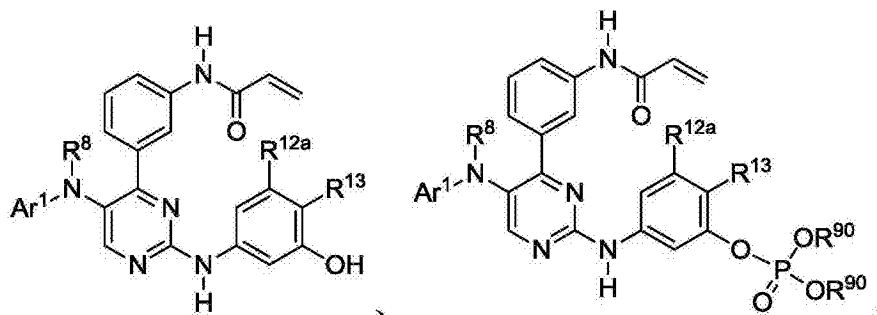
[0349]

[0350]

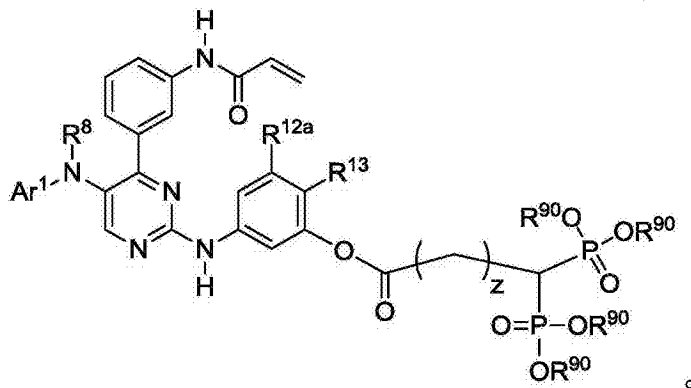
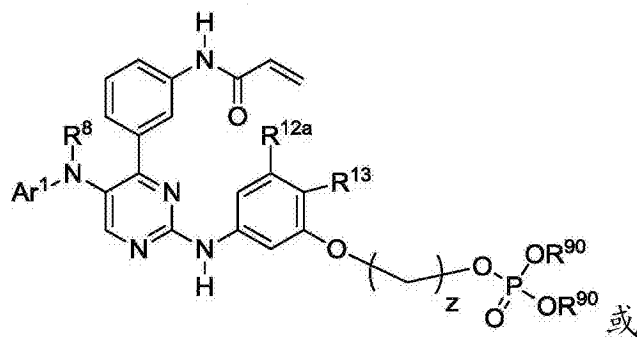
The chemical structure shows a pyrimidine ring substituted with R¹, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, and R^{4d}. The pyrimidine ring is connected to a benzene ring via an amine group (-NH-). The benzene ring is substituted with R^{12a} and R¹³. The benzene ring is further connected to a polyether chain with a terminal phosphonate group. The polyether chain consists of a repeating unit (CH₂)_z and a terminal unit -CH₂-P(=O)(OR⁹⁰)₂.

[0351] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0352] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

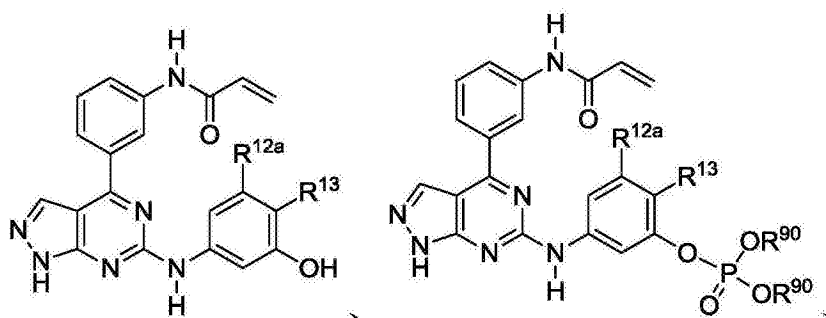


[0353]

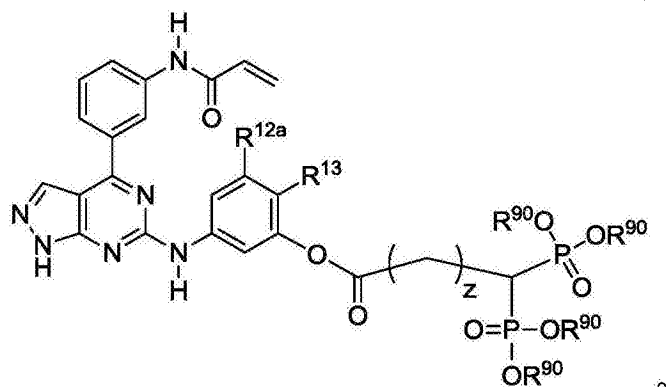
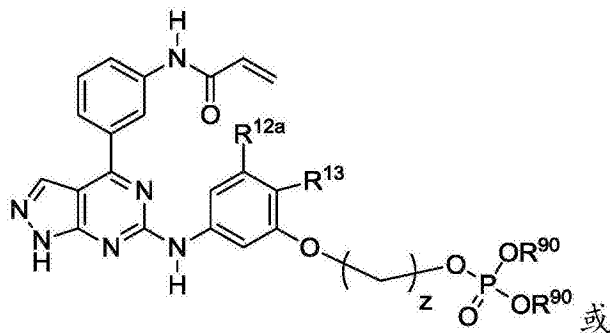


[0354] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0355] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



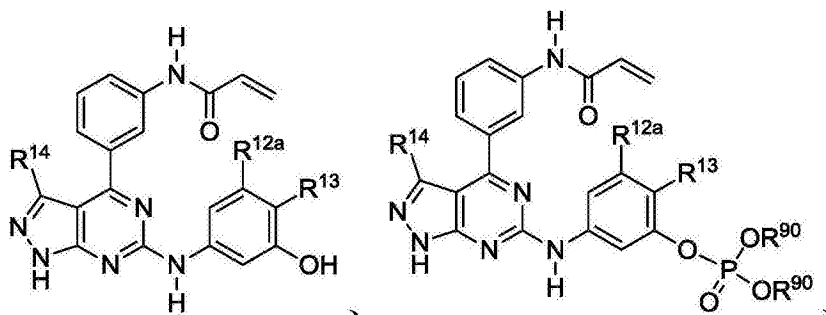
[0356]

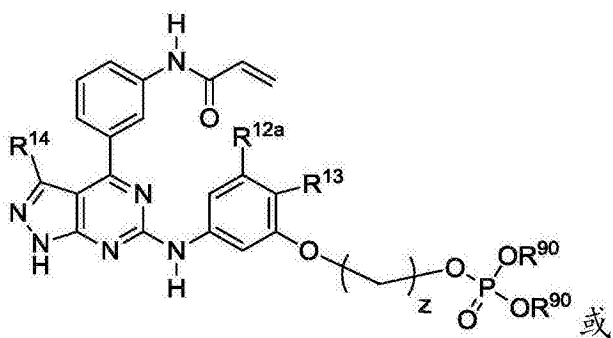


[0357] 并且其中所有变量如本文所定义。

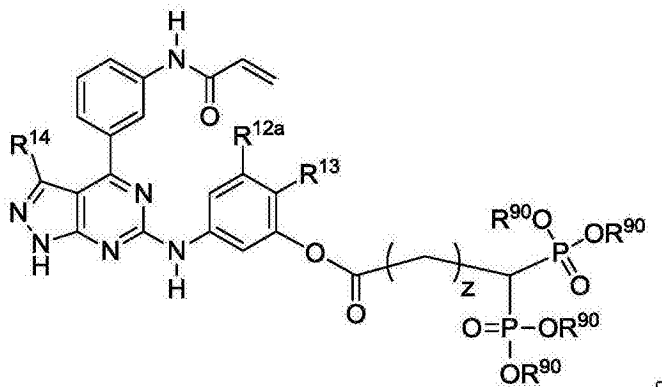
[0358] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0359]



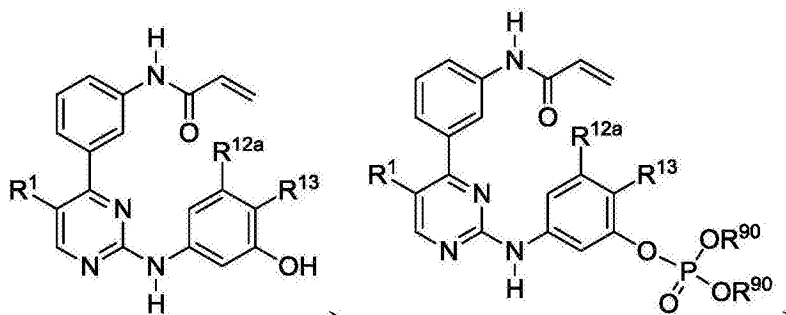


[0360]

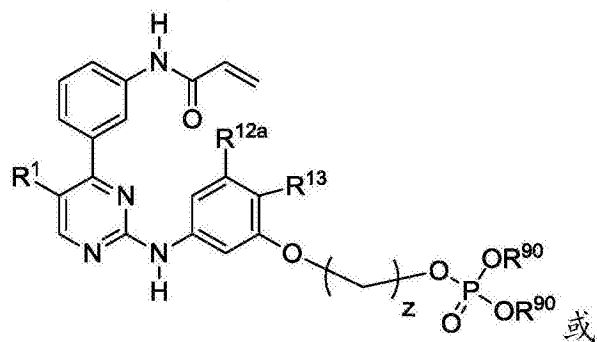


[0361] 并且其中所有变量如本文所定义。

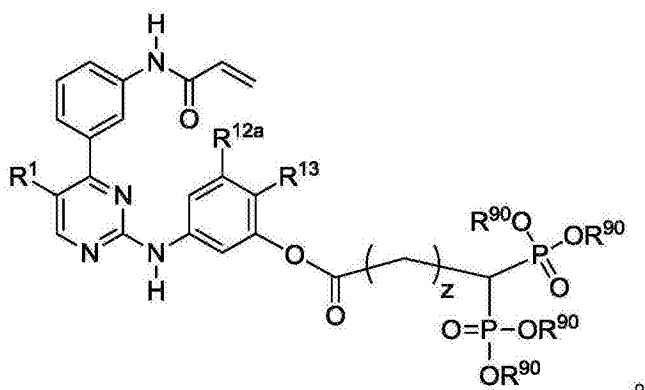
[0362] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0363]



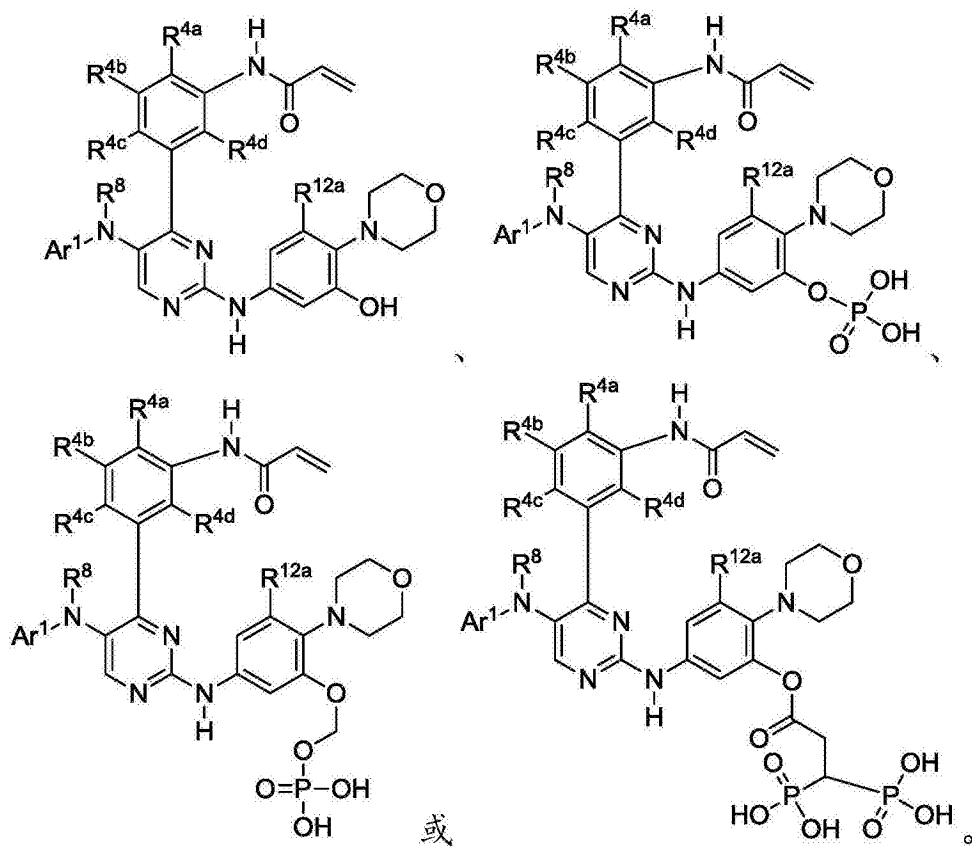
[0364]



[0365] 并且其中所有变量如本文所定义。

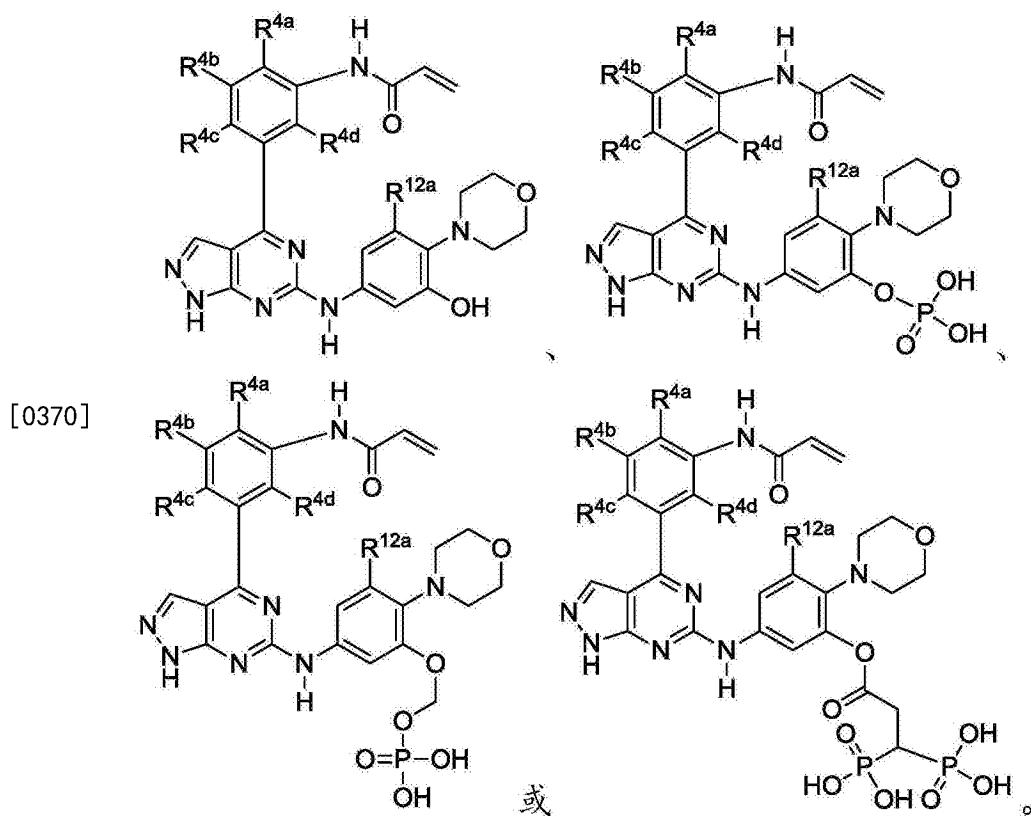
[0366] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

[0367]



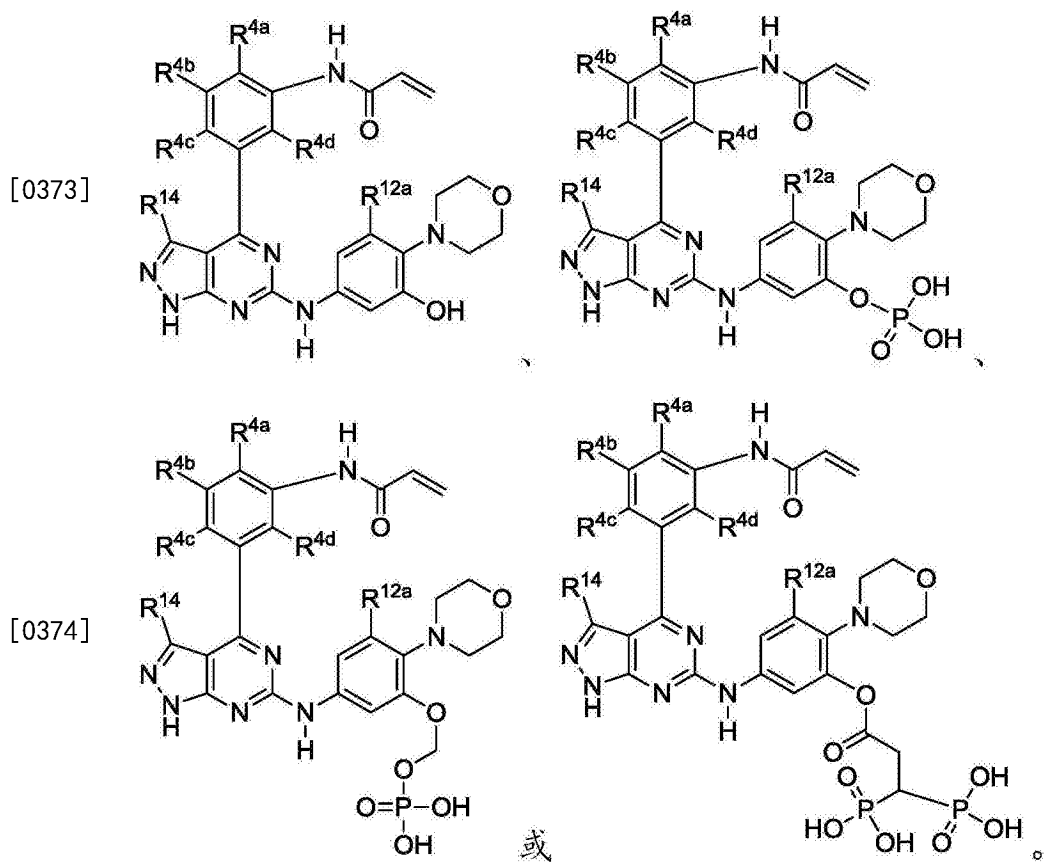
[0368] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0369] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



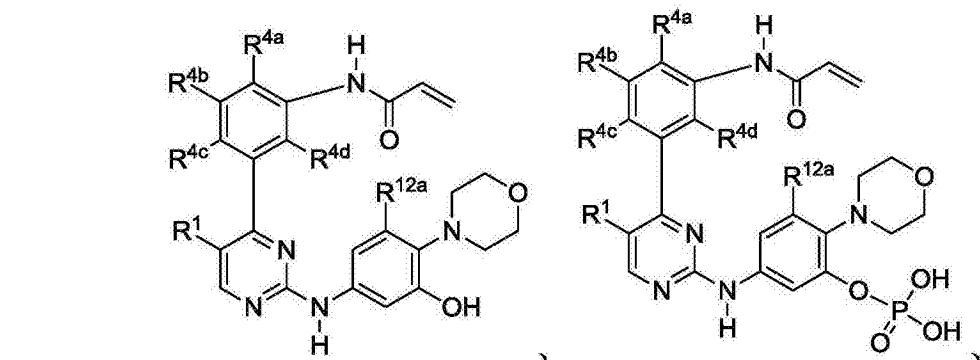
[0371] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0372] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

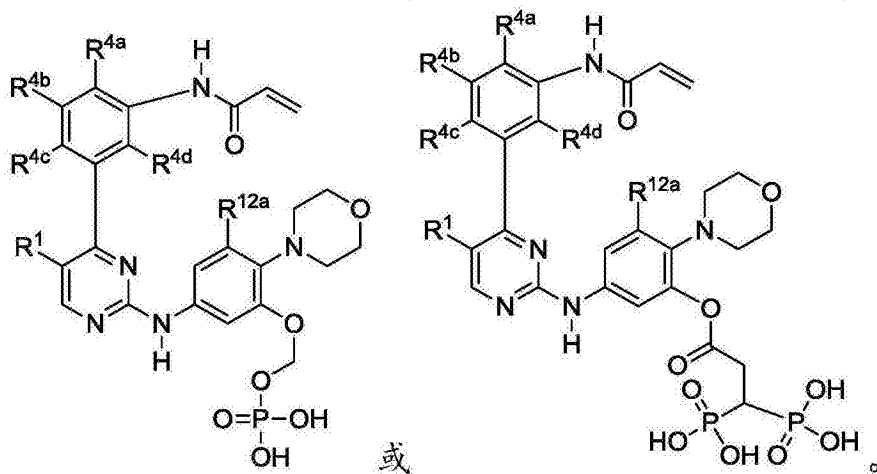


[0375] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0376] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

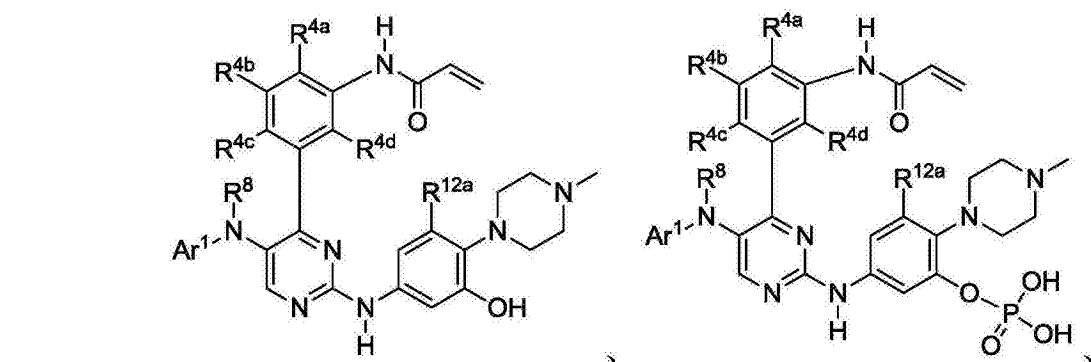


[0377]

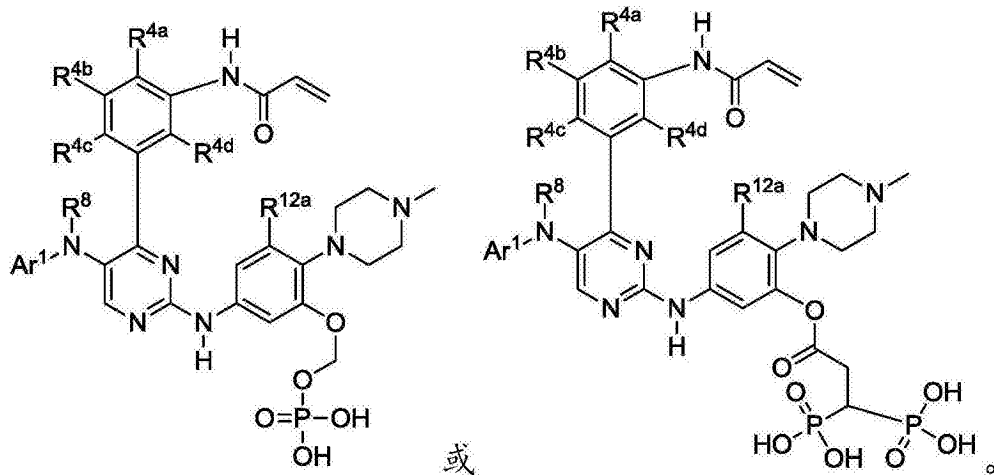


[0378] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0379] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:

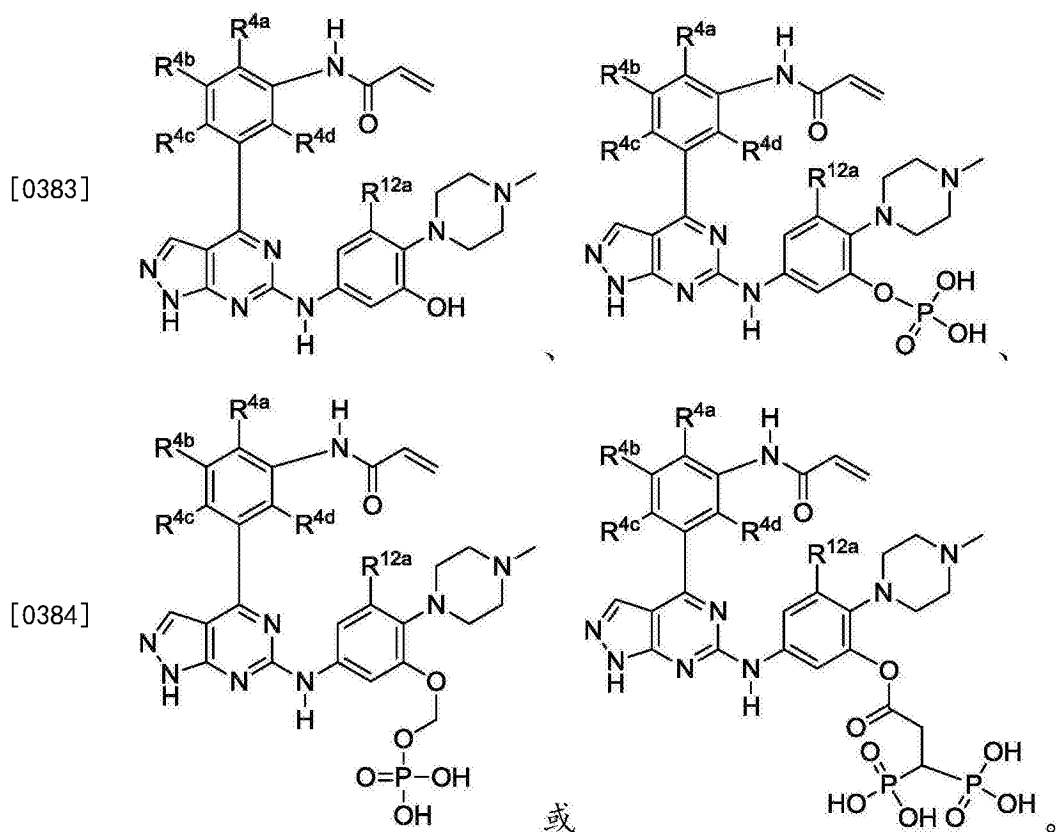


[0380]



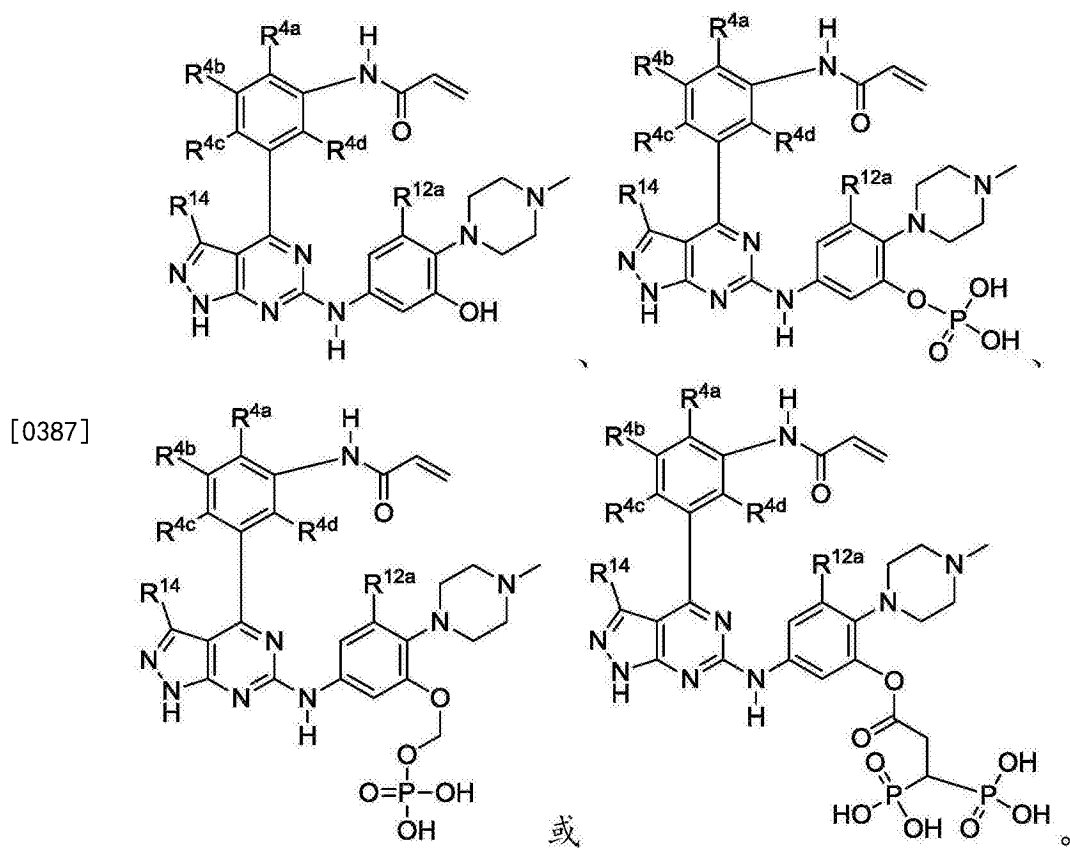
[0381] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0382] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



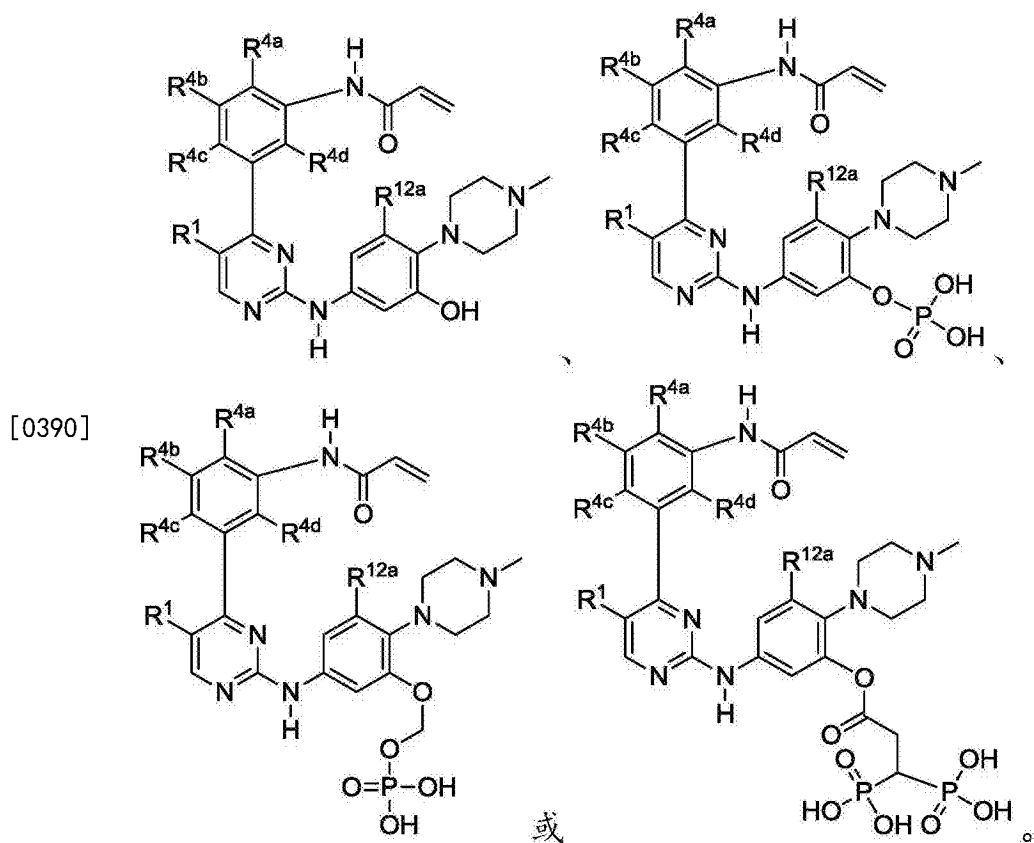
[0385] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0386] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0388] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0389] 在另一方面,所述化合物具有由下式表示的结构:



[0391] 并且其中所有变量如本文所定义。

[0392] 合适的取代基在下面描述。

[0393] a. Ar^1 基团

[0394] 一方面, Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基。

[0395] 在另一方面, Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基。在另一方面, Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-3个基团取代的苯基。在另一方面, Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-2个基团取代的苯基。在另一方面, Ar^1 是被选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的基团取代的苯基。

[0396] 在另一方面, Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基。在另一方面, Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-3个基团取代的单环杂芳基。在另一方面, Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-2个基团取代的单环杂芳基。在另一方面, Ar^1 是被选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的基团取代的单环杂芳基。

[0397] 在另一方面, Ar^1 选自吡啶基、嘧啶基;哒嗪基和吡嗪基;且 Ar^1 被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代。另一方面, Ar^1 选自吡啶基、嘧啶基;哒嗪基和吡嗪基;且 Ar^1 被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-3个基团取代。在另一方面, Ar^1 选自吡啶基、嘧啶基;哒嗪基和吡嗪基;且 Ar^1 被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-2个基团取代。在另一方面, Ar^1 选自吡啶基、嘧啶基;哒嗪基和吡嗪基;且 Ar^1 被选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的基团单取代。

[0398] 在另一方面, Ar^1 是吡啶基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代。在另一方面, Ar^1 是吡啶基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、

C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-3个基团取代。在另一方面， Ar^1 是吡啶基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-2个基团取代。在另一方面， Ar^1 是被选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的基团单取代的吡啶基。

[0399] 在另一方面， Ar^1 是噻啶基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代。在另一方面， Ar^1 是噻啶基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-3个基团取代。在另一方面， Ar^1 是噻啶基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-2个基团取代。在另一方面， Ar^1 是被选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的基团单取代的噻啶基。

[0400] 在另一方面， Ar^1 是哒嗪基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代。在另一方面， Ar^1 是哒嗪基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-3个基团取代。在另一方面， Ar^1 是哒嗪基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-2个基团取代。在另一方面， Ar^1 是被选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的基团单取代的哒嗪基。

[0401] 在另一方面， Ar^1 是吡嗪基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代。在另一方面， Ar^1 是吡嗪基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-3个基团取代。在另一方面， Ar^1 是吡嗪基且被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的1-2个基团取代。在另一方面， Ar^1 是被选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的基团单取代的吡嗪基。

[0402] 在另一方面， Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CI}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 、

(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—(CH₂)₂CHI₂、—(CH₂)₂CI₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—OCH(CH₂CH₃)(CH₃)、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃和—NHCH(CH₃)₂的0-3个基团取代的苯基。在又一方面,Ar¹是被独立地选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CI₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃、—NHCH(CH₃)₂、—N(CH₃)₂和—N(CH₃)CH₂CH₃的0-3个基团取代的苯基。在再一方面,Ar¹是被独立地选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CI₃、—OCH₃、—NHCH₃和—N(CH₃)₂的0-3个基团取代的苯基。

[0403] 在另一方面,Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂I、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—CH₂CH₂I、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂I、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CHI₂、—CI₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—CH₂CHI₂、—CH₂CI₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—(CH₂)₂CHI₂、—(CH₂)₂CI₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—OCH(CH₂CH₃)(CH₃)、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃和—NHCH(CH₃)₂的1-3个基团取代的苯基。在又一方面,Ar¹是被独立地选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CI₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃、—NHCH(CH₃)₂、—N(CH₃)₂和—N(CH₃)CH₂CH₃的1-3个基团取代的苯基。在再一方面,Ar¹是被独立地选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CI₃、—OCH₃、—NHCH₃和—N(CH₃)₂的1-3个基团取代的苯基。

[0404] 在另一方面,Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂I、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—CH₂CH₂I、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂I、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CHI₂、—CI₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—CH₂CHI₂、—CH₂CI₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—(CH₂)₂CHI₂、—(CH₂)₂CI₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—OCH(CH₂CH₃)(CH₃)、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃和—NHCH(CH₃)₂的1-2个基团取代的苯基。在又一方面,Ar¹是被独立地选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CI₃、—CH₂CHF₂、—

CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃、—NHCH(CH₃)₂、—N(CH₃)₂和—N(CH₃)CH₂CH₃的1-2个基团取代的苯基。在再一方面, Ar¹是独立地选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—Cl₃、—OCH₃、—NHCH₃和—N(CH₃)₂的1-2个基团取代的苯基。

[0405] 在另一方面, Ar¹是被选自卤代、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂I、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—CH₂CH₂I、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂I、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CHI₂、—CI₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—CH₂CHI₂、—CH₂CI₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—(CH₂)₂CHI₂、—(CH₂)₂CI₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—OCH(CH₂CH₃)(CH₃)、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃和—NHCH(CH₃)₂的基团单取代的苯基。在又一方面, Ar¹是被选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—OCH₃、—OCH₂CH₃、—O(CH₂)₂CH₃、—OCH(CH₃)₂、—NHCH₃、—NHCH₂CH₃、—NH(CH₂)₂CH₃、—NHCH(CH₃)₂、—N(CH₃)₂和—N(CH₃)CH₂CH₃的基团单取代的苯基。在再一方面, Ar¹是被选自—F、—Cl、—Br、氰基、甲基、乙基、丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—OCH₃、—NHCH₃和—N(CH₃)₂的基团单取代的苯基。

[0406] 在另一方面, Ar¹是被选自—F、—Cl和—Br的基团单取代的苯基。在又一方面, Ar¹是被选自甲基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂和—CBr₃的基团单取代的苯基。在又一方面, Ar¹是被选自—OCH₃、—NHCH₃和—N(CH₃)₂的基团单取代的苯基。在甚至另一方面, Ar¹是被选自甲基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂和—CCl₃的基团单取代的苯基。在又一方面, Ar¹是被选自甲基、—CH₂F、—CHF₂和—CF₃的基团单取代的苯基。

[0407] 在另一方面, Ar¹是被独立地选自—F、—Cl和—Br的0-3个基团取代的苯基。在又一方面, Ar¹是被独立地选自—F、—Cl和—Br的1-3个基团取代的苯基。在再一方面, Ar¹是被独立地选自—F、—Cl和—Br的1-2个基团取代的苯基。

[0408] 在另一方面, Ar¹是被0-3个—F基团取代的苯基。在又一方面, Ar¹是被1-3个—F基团取代的苯基。在再一方面, Ar¹是被1-2个—F基团取代的苯基。在甚至另一方面, Ar¹是被—F基团单取代的苯基。

[0409] b. R¹基团

[0410] 一方面, R¹是卤素、NR⁸Ar¹, 或R¹和R²共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环。在另一方面, R¹是NR⁸Ar¹, 或R¹和R²共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环。

[0411] 在另一方面, R^1 是 NR^8Ar^1 。

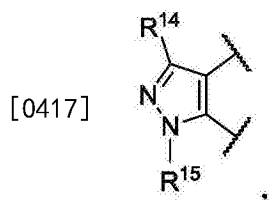
[0412] 在另一方面, R^1 是卤素。在又一方面, R^1 选自—F、—Cl 和—Br。在再一方面, R^1 选自—F 和—Cl。在甚至在另一方面, R^1 选自—F 和—Br。在又一方面, R^1 选自—Cl 和—Br。在再一方面, R^1 是—F。在甚至另一方面, R^1 是—Cl。在又一方面, R^1 是—Br。

[0413] 在另一方面, R^1 和 R^2 共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元 C2-C5 杂环。

[0414] 在另一方面, 杂环为五-元环。在另一方面, 杂环为六-元环。在另一方面, 杂环为 C2-C4 环。在另一方面, 杂环为 C3-C5 环。在另一方面, 杂环为 C3-C4 环。在另一方面, 杂环是任选取代的吡唑环。在另一方面, 杂环是任选取代的吡咯环。

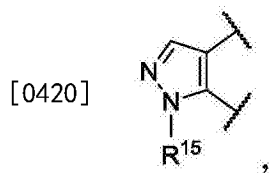
[0415] 在另一方面, 杂环是任选取代的选自三唑啉环、呋喃环、吡咯环、咪唑环、吡唑环、三唑环、异噁唑环、噁唑环和噻吩环的环。在又一方面, 杂环是任选取代的吡唑环。在再一方面, 杂环是任选取代的吡咯环。

[0416] 在另一方面, R^1 和 R^2 共价键合以及连同中间碳构成由下式表示的结构环:



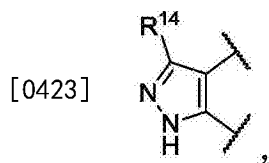
[0418] R^{14} 选自氢和 C1-C6 烷基; 和 R^{15} 选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基和 C1-C6 多卤代烷基。

[0419] 在另一方面, R^1 和 R^2 共价键合以及连同中间碳构成由下式表示的结构环:



[0421] 且 R^{15} 选自氢、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基和 C1-C6 多卤代烷基。

[0422] 在另一方面, R^1 和 R^2 共价键合以及连同中间碳构成由下式表示的结构环:



[0424] 且 R^{14} 选自氢和 C1-C6 烷基。

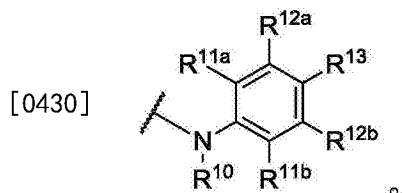
[0425] 在另一方面,

[0426] c. R^2 基团

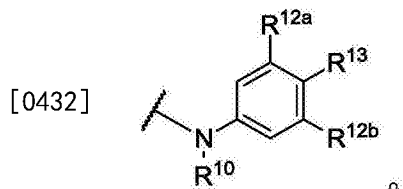
[0427] 一方面, R^2 是氢, 或 R^1 和 R^2 共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元 C2-C5 杂环。在另一方面, R^2 是氢。

[0428] d. R^3 基团

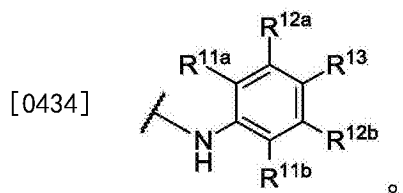
[0429] 一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



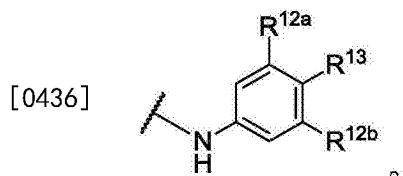
[0431] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



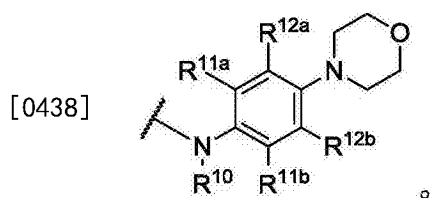
[0433] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



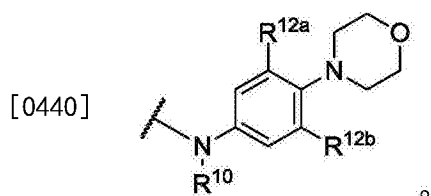
[0435] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



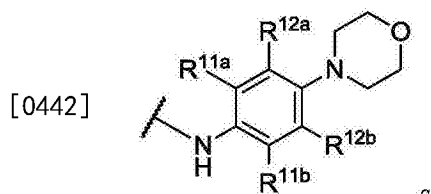
[0437] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



[0439] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

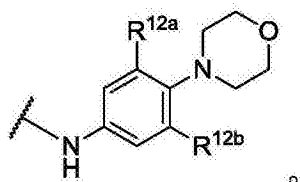


[0441] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

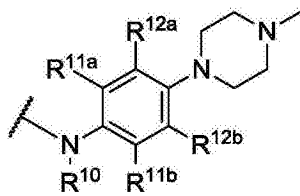


[0443] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

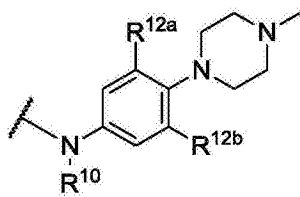
[0444]

[0445] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

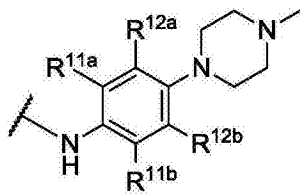
[0446]

[0447] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

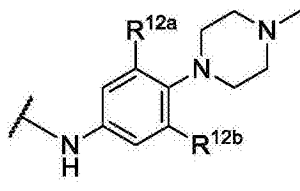
[0448]

[0449] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

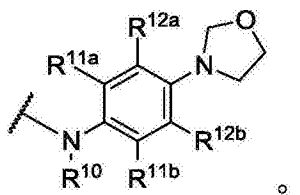
[0450]

[0451] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

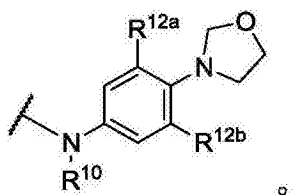
[0452]

[0453] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

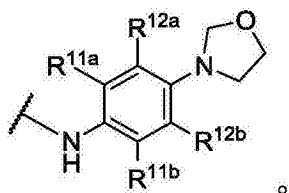
[0454]

[0455] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

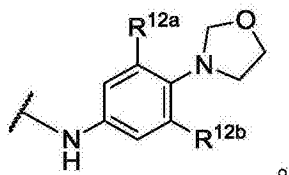
[0456]

[0457] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

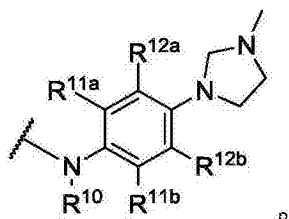
[0458]

[0459] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

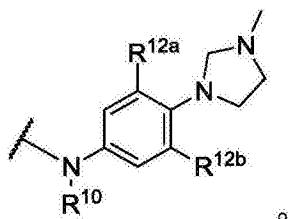
[0460]

[0461] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

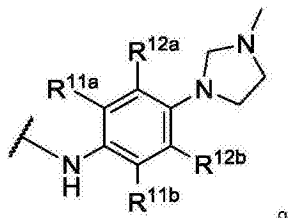
[0462]

[0463] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

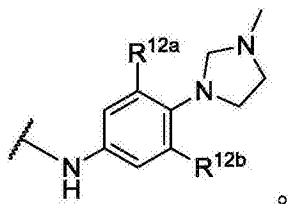
[0464]

[0465] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

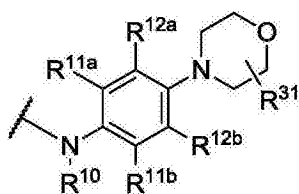
[0466]

[0467] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

[0468]

[0469] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

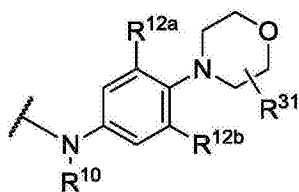
[0470]



[0471] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0472] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

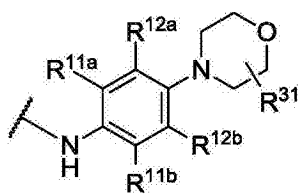
[0473]



[0474] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0475] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

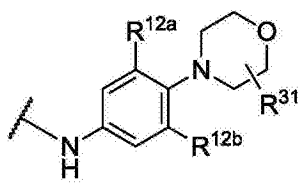
[0476]



[0477] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0478] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

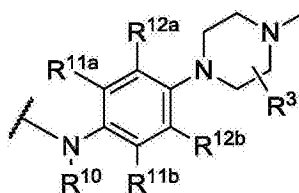
[0479]



[0480] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

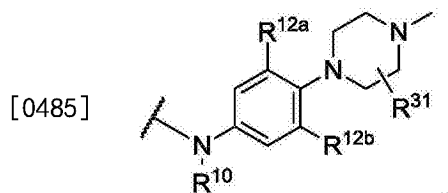
[0481] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

[0482]



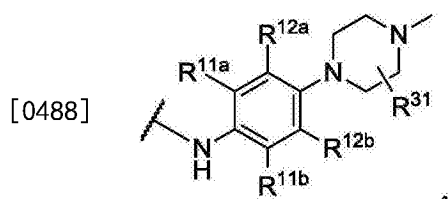
[0483] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0484] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



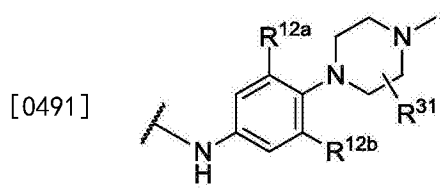
[0486] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0487] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



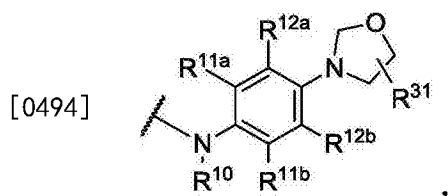
[0489] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0490] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



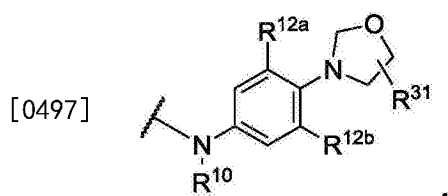
[0492] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0493] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



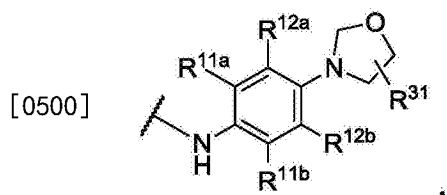
[0495] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0496] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



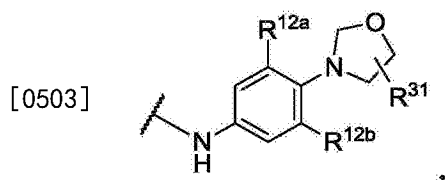
[0498] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0499] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



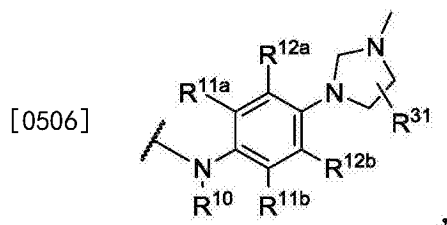
[0501] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0502] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



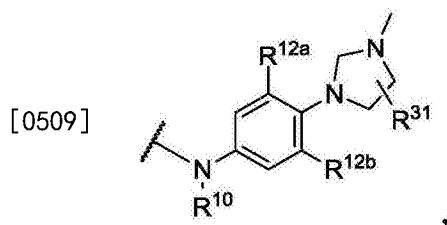
[0504] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0505] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



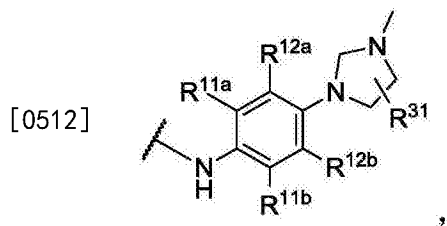
[0507] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0508] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



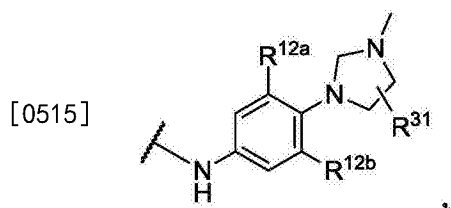
[0510] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0511] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



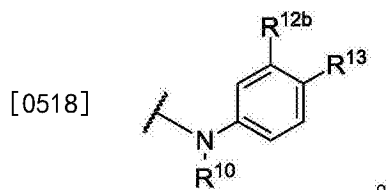
[0513] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0514] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

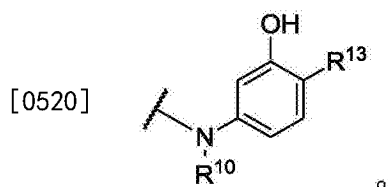


[0516] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

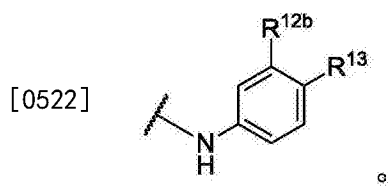
[0517] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



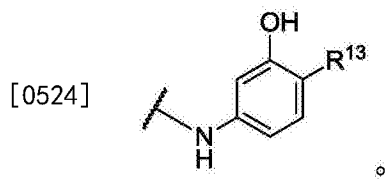
[0519] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



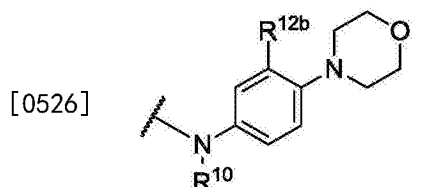
[0521] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:



[0523] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

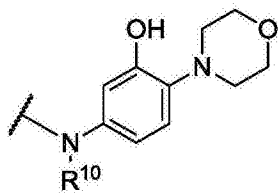


[0525] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

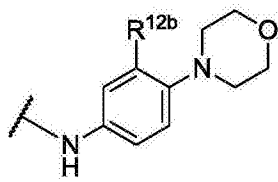


[0527] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构的基团:

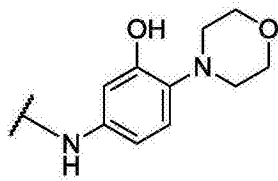
[0528]

[0529] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构的基团:

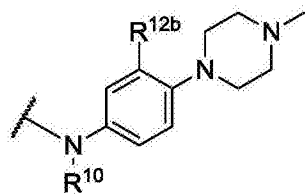
[0530]

[0531] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构的基团:

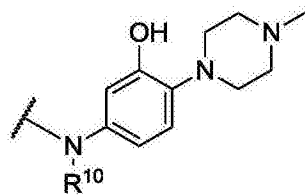
[0532]

[0533] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构的基团:

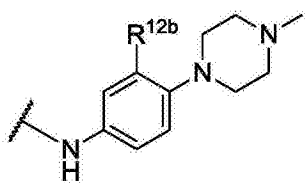
[0534]

[0535] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构的基团:

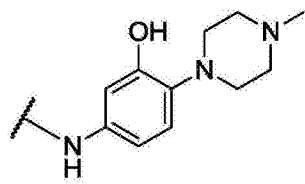
[0536]

[0537] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构的基团:

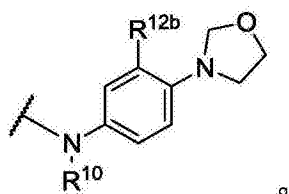
[0538]

[0539] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构的基团:

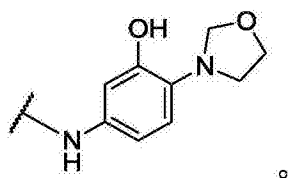
[0540]

[0541] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构的基团:

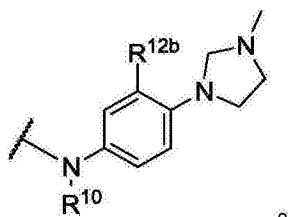
[0542]

[0543] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构基团:

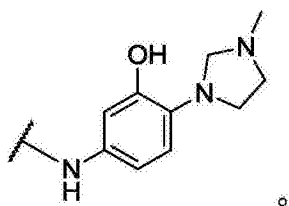
[0544]

[0545] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构基团:

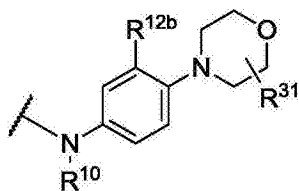
[0546]

[0547] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构基团:

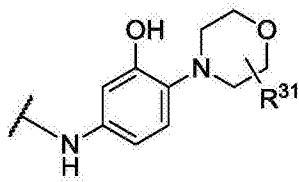
[0548]

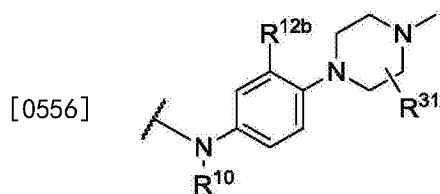
[0549] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构基团:

[0550]

[0551] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。[0552] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构基团:

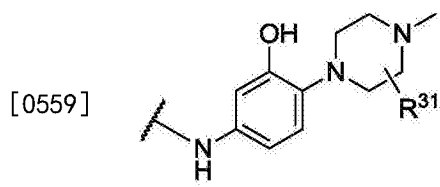
[0553]

[0554] 其中每次出现的R³¹选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。[0555] 在另一方面, R³为具有由下式表示的结构基团:



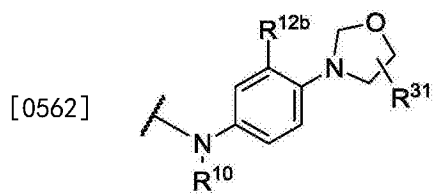
[0557] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0558] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



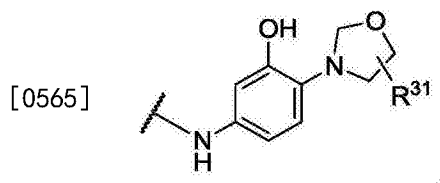
[0560] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。

[0561] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



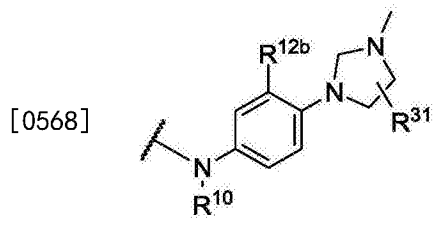
[0563] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0564] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



[0566] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

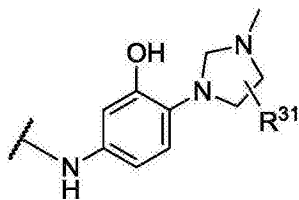
[0567] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:



[0569] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0570] 在另一方面, R^3 为具有由下式表示的结构基团:

[0571]



[0572] 其中每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0573] e. R^4 基团

[0574] 一方面,每个 R^4 基团(即, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的任一个)独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基,例如C1-C4烷基。在另一方面, R^{4a} 是氢。在另一方面, R^{4a} 是卤素或C1-C6烷基。在另一方面, R^{4b} 是氢。在另一方面, R^{4b} 是卤素或C1-C6烷基。在另一方面, R^{4c} 是氢。在另一方面, R^{4c} 是卤素或C1-C6烷基。在另一方面, R^{4d} 是氢。在另一方面, R^{4d} 是卤素或C1-C6烷基。

[0575] 在另一方面, R^{4a} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 为氢。在又一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 为氢。在再一方面, R^{4a} 和 R^{4b} 为氢。在又一方面, R^{4a} 和 R^{4c} 为氢。在甚至另一方面, R^{4a} 和 R^{4d} 为氢。在又一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4d} 为氢。在再一方面, R^{4a} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 为氢。在甚至另一方面, R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 为氢。

[0576] 在另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、卤素甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、—F、—Cl,甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、—F、—Cl、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、—F和甲基。

[0577] 在另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢和甲基。

[0578] 在另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,是甲基。

[0579] 在另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢和卤素。在又一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、—F、—Cl和—Br。在再一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢、—F和—Cl。在甚至另一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢和—F。在又一方面, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者,当存在时,独立地选自氢和—Cl。

[0580] f. R^5 基团

[0581] 一方面, R^5 选自氢和C1-C6烷基。在另一方面, R^5 是氢。在另一方面, R^5 是C1-C6烷基, 例如C1-C4烷基。

[0582] 在另一方面, R^5 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^5 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^5 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^5 选自氢和甲基。

[0583] 在另一方面, R^5 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^5 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^5 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^5 是甲基。

[0584] g. R^6 基团

[0585] 一方面, R^6 选自氢和C1-C6烷基。在另一方面, R^6 是氢。在另一方面, R^6 是C1-C6烷基, 例如C1-C4烷基。

[0586] 在另一方面, R^6 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^6 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^6 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^6 选自氢和甲基。

[0587] 在另一方面, R^6 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^6 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^6 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^6 是甲基。

[0588] h. R^7 基团

[0589] 一方面, 每个 R^7 基团(即, R^{7a} 和 R^{7b} 中任一个)独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基, 例如C1-C4烷基。在另一方面, R^{7a} 是氢。在另一方面, R^{7a} 是C1-C6烷基。在另一方面, R^{7b} 是氢。在另一方面, R^{7b} 是C1-C6烷基。在另一方面, R^6 、 R^{7a} 和 R^{7b} 均为氢。

[0590] 在另一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者独立地来自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者独立地来自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者独立地来自氢和甲基。

[0591] 在另一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者独立地来自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者独立地来自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者独立地来自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{7a} 和 R^{7a} 中的每一者是甲基。

[0592] 在另一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 选自

氢和甲基。

[0593] 在另一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{7a} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0594] 在另一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 选自氢和甲基。

[0595] 在另一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{7b} 是氢且 R^{7a} 是甲基。

[0596] i. R^8 基团

[0597] 一方面, R^8 选自氢和C1-C6烷基。在另一方面, R^8 是氢。在另一方面, R^8 是C1-C6烷基, 例如C1-C4烷基。

[0598] 在另一方面, R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^8 选自氢和甲基。

[0599] 在另一方面, R^8 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^8 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^8 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^8 是甲基。

[0600] j. R^9 基团

[0601] 一方面, R^9 选自氢和C1-C6烷基。在另一方面, R^9 是氢。在另一方面, R^9 是C1-C6烷基, 例如C1-C4烷基。

[0602] 在另一方面, R^9 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^9 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^9 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^9 选自氢和甲基。

[0603] 在另一方面, R^9 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^9 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^9 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^9 是甲基。

[0604] k. R^{10} 基团

[0605] 一方面, R^{10} 选自氢和C1-C6烷基。在另一方面, R^{10} 是氢。在另一方面, R^{10} 是C1-C6烷基, 例如C1-C4烷基。

[0606] 在另一方面, R^{10} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{10} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{10} 选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{10} 选自氢和甲基。

[0607] 在另一方面, R^{10} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基。在又一方面, R^{10} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在再一方面, R^{10} 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, R^{10} 是甲基。

[0608] 1. R^{11} 基团

[0609] 一方面, 每个 R^{11} 基团(即, R^{11a} 和 R^{11b} 中任一个)独立地选自氢、卤素和 C1-C6 烷基, 例如 C1-C4 烷基。在另一方面, R^{11a} 是氢。在另一方面, R^{11a} 是 C1-C6 烷基。在另一方面, R^{11b} 是氢。在另一方面, R^{11a} 和 R^{11b} 均为氢。

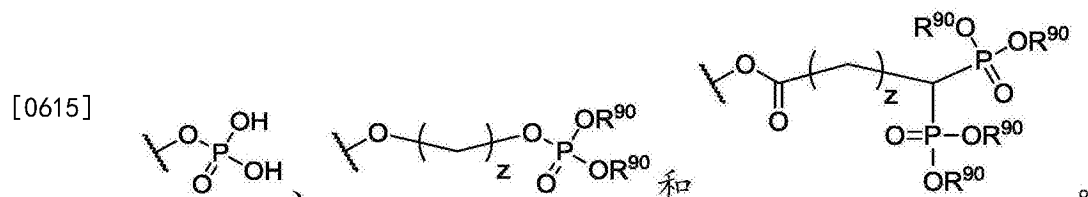
[0610] m. R^{12A} 基团

[0611] 一方面, R^{12a} 选自氢、卤素和 C1-C6 烷基, 例如 C1-C4 烷基。在另一方面, R^{12a} 是氢。在另一方面, R^{12a} 是 C1-C6 烷基。

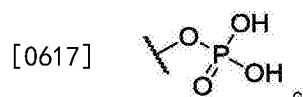
[0612] 在另一方面, R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12a} 全为氢。

[0613] n. R^{12B} 基团

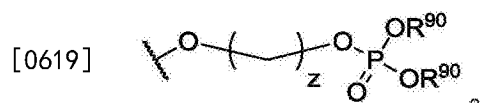
[0614] 一方面, R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构的基团:



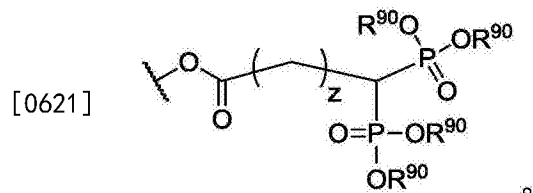
[0616] 在另一方面, R^{12b} 是羟基。在又一方面, R^{12b} 是具有由下式表示的结构的基团:



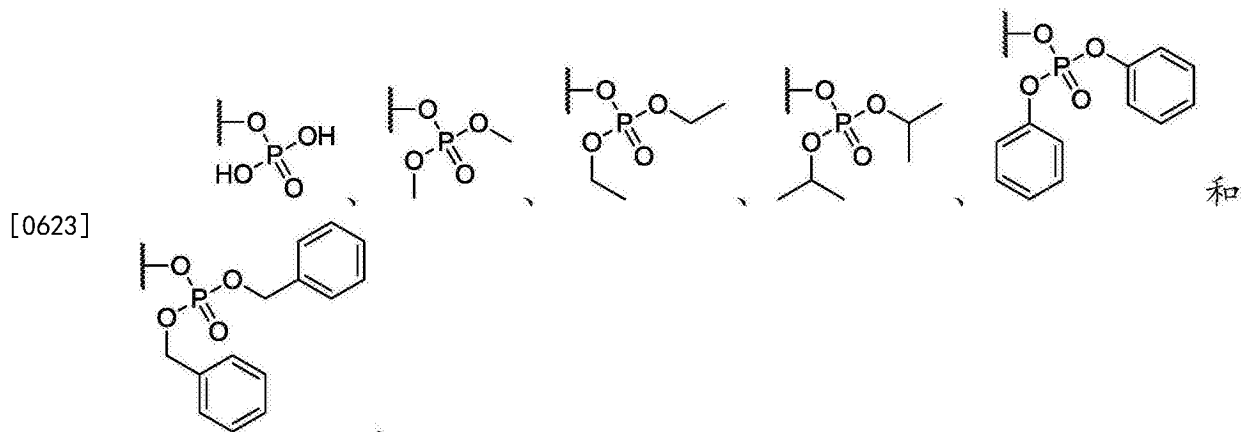
[0618] 在另一方面, R^{12b} 是具有由下式表示的结构的基团:



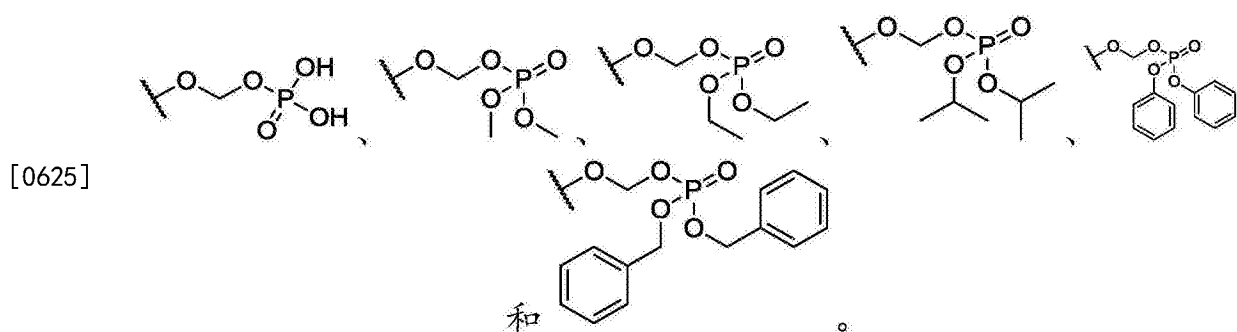
[0620] 在另一方面, R^{12b} 是具有由下式表示的结构的基团:



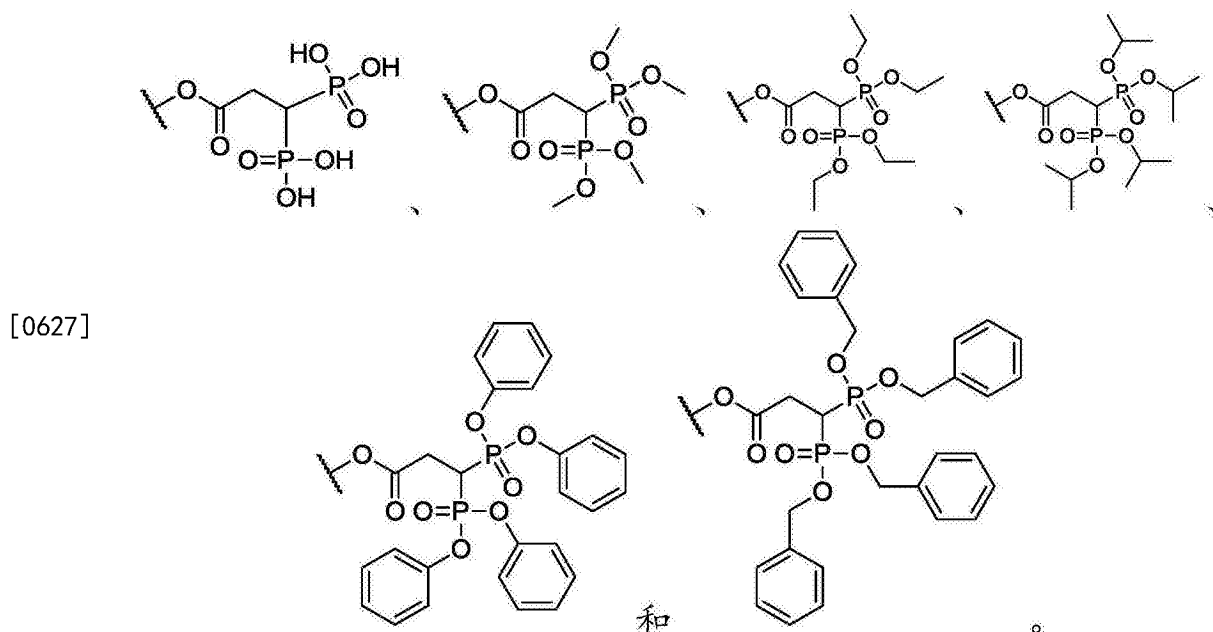
[0622] 在另一方面, R^{12b} 选自具有由下式表示的结构的基团:



[0624] 在另一方面, R^{12b} 选自具有由下式表示的结构基团:



[0626] 在另一方面, R^{12b} 选自具有由下式表示的结构基团:

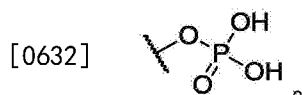


[0628] 在另一方面, R^{12b} 选自具有由下式表示的结构基团:

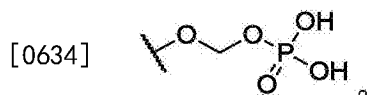
[0629] 在另一方面, R^{12b} 选自具有由下式表示的结构基团:

[0630] 在另一方面, R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12b} 全为氢, 且 R^{12b} 是羟基。

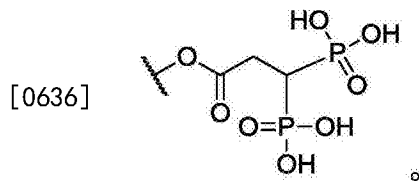
[0631] 在另一方面, R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12b} 全为氢, 且 R^{12b} 是具有由下式表示的结构基团:



[0633] 在另一方面, R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12b} 全为氢,且 R^{12b} 是具有由下式表示的结构基团:



[0635] 在另一方面, R^{11a} 、 R^{11b} 和 R^{12b} 全为氢,且 R^{12b} 是具有由下式表示的结构基团:



[0637] o. R^{13} 基团

[0638] 一方面, R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环。在另一方面, R^{13} 为五-元杂环。在另一方面, R^{13} 为六-元杂环。在另一方面, R^{13} 为C4杂环。在另一方面, R^{13} 为C5杂环。在另一方面, R^{13} 是未取代的。在另一方面, R^{13} 是单取代的。在另一方面, R^{13} 是二取代的。

[0639] 在另一方面, R^{13} 被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的1-3个基团取代。在另一方面, R^{13} 被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的1-2个基团取代。在另一方面, R^{13} 被选自C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的1-3个基团取代。

[0640] 在另一方面, R^{13} 选自4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基、吗啉基、哌啶-1-基、1,3-噁嗪烷-3-基、1,3,5-二噁嗪烷-5-基、1,3,5-三嗪烷-1-基、四氢嘧啶-1(2H)-基和硫代吗啉基。在另一方面, R^{13} 选自3-甲基咪唑烷-1-基、咪唑烷-1-基、噁唑烷-3-基和噻唑烷-3-基。

[0641] p. R^{14} 基团

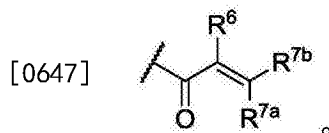
[0642] 一方面, R^{14} 选自氢和C1-C6烷基。在另一方面, R^{14} 是氢。在另一方面, R^{14} 选自氢和C1-C6烷基,例如C1-C4烷基。

[0643] q. R^{15} 基团

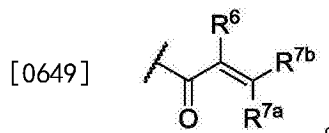
[0644] 一方面,其中 R^{15} 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。在另一方面, R^{15} 是氢或C1-C6烷基,例如C1-C4烷基。在另一方面, R^{15} 是氢。在另一方面, R^{15} 是C1-C6烷基,例如C1-C4烷基。在另一方面, R^{15} 是C1-C6卤代烷基或C1-C6多卤代烷基。在另一方面, R^{15} 选自氢、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基。

[0645] r. R^{16} 基团

[0646] 一方面, R^{16} 是氢、保护基、或具有由下式表示的结构基团:



[0648] 在另一方面, R^{16} 是氢。在另一方面, R^{16} 是保护基,例如,胺保护基。在另一方面, R^{16} 是具有由下式表示的结构基团:



[0650] s. R^{17} 基团

[0651] 一方面,每个 R^{17} 基团(即, R^{17a} 和 R^{17b})独立地选自氢和 C1-C6 烷基;或 R^{17a} 和 R^{17b} 共价键合以及连同中间原子构成任选取代的杂环。在另一方面, R^{17a} 是氢或 C1-C6 烷基。在另一方面, R^{17a} 是氢或 C1-C6 烷基,例如 C1-C4 烷基。在另一方面, R^{17b} 是氢或 C1-C6 烷基。在另一方面, R^{17b} 是氢或 C1-C6 烷基,例如 C1-C4 烷基。在另一方面, R^{17a} 和 R^{17b} 均为氢。在另一方面, R^{17a} 和 R^{17b} 均为 C1-C6 烷基,例如 C1-C4 烷基。

[0652] 在另一方面, R^{17a} 和 R^{17b} 共价键合以及连同中间原子构成任选取代的杂环。在另一方面, R^{17a} 和 R^{17b} 共价键合以及连同中间硼构成硼酸频哪醇酯、硼酸三亚甲基二醇酯或 9-硼杂二环[3.3.1]壬烷(9-BBN)。

[0653] t. R^{18} 基团

[0654] 一方面,每个 R^{18} 基团(即, R^{18a} 、 R^{18b} 和 R^{18c})独立地选自 C1-C6 烷基,例如 C1-C4 烷基。在另一方面, R^{18a} 、 R^{18b} 和 R^{18c} 均为丁基。

[0655] 在另一方面,每个 R^{18} 基团(即, R^{18a} 、 R^{18b} 和 R^{18c})独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基和 2,3-二甲基丁-2-基。在再一方面,每个 R^{18} 基团(即, R^{18a} 、 R^{18b} 和 R^{18c})独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在又一方面,每个 R^{18} 基团(即, R^{18a} 、 R^{18b} 和 R^{18c})独立地选自甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0656] u. R^{31} 基团

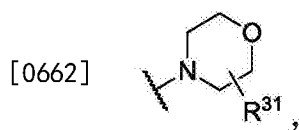
[0657] 一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 卤代烷基和 C1-C6 多卤代烷基,条件是至少一次出现是氢。在另一方面,每次出现的 R^{31} 是氢。

[0658] 在另一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 卤代烷基和 C1-C6 多卤代烷基,条件是不超过三次出现不是氢。

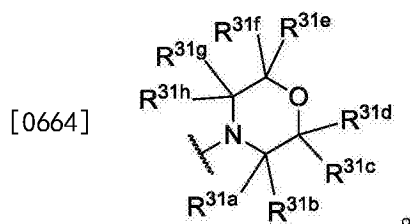
[0659] 在另一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、新戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、3,3-二甲基丁-2-基、2,3-二甲基丁-2-基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CI}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CBr}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHI}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CI}_3$ 。在又一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 。在再一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢、 $-\text{F}$ 、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$ 。

[0660] 在另一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢和卤素。在又一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢、 $-\text{F}$ 和 $-\text{Cl}$ 。在再一方面,每次出现的 R^{31} 选自氢和 $-\text{F}$ 。

[0661] 例如,应理解化合物的结构可由下式表示:

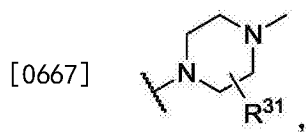


[0663] 其应理解成等同于下式:

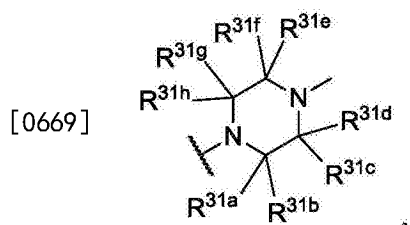


[0665] 即, R^{31} 应理解表示八个独立取代基 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{31c} 、 R^{31d} 、 R^{31e} 、 R^{31f} 、 R^{31g} 和 R^{31h} 。所谓“独立取代基”意指每个 R 取代基可被独立地定义。例如, 如果在一种情况下 R^{31a} 是卤素, 那么 R^{31b} 在这种情况下不一定是卤素。

[0666] 在另一实例中, 应理解化合物的结构可由下式表示:

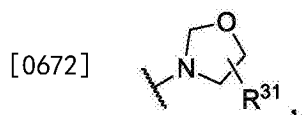


[0668] 其应理解成等同于下式:

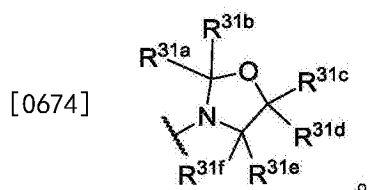


[0670] 即, R^{31} 应理解表示八个独立取代基 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{31c} 、 R^{31d} 、 R^{31e} 、 R^{31f} 、 R^{31g} 和 R^{31h} 。

[0671] 在又一实例中, 应理解化合物的结构可由下式表示:

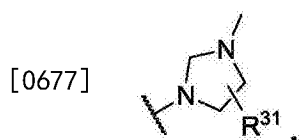


[0673] 其应理解成等同于下式:

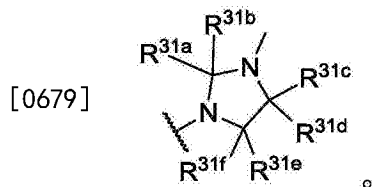


[0675] 即, R^{31} 应理解表示八个独立取代基 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{31c} 、 R^{31d} 、 R^{31e} 和 R^{31f} 。

[0676] 在再一实例中, 应理解化合物的结构可由下式表示:



[0678] 其应理解成等同于下式:



[0680] 即, R^{31} 应理解表示八个独立取代基 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{31c} 、 R^{31d} 、 R^{31e} 和 R^{31f} 。

[0681] v. R^{90} 基团

[0682] 一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基。在另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 是氢。在又一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 是苯基。在再一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 是甲基。在甚至另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 是乙基。在又一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 是丙基。在再一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 是异丙基。在甚至另一方面, R^{90} , 当存在时, 是丁基。

[0683] 在各个其它方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢和C1-C8烷基。在又一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基和仲丁基。在再一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、甲基和乙基。

[0684] 在另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自苯基和C1-C8烷基。在又一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自苯基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基和仲丁基。在再一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自苯基、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自苯基、甲基和乙基。

[0685] 在另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、苯基和C1-C6烷基。在又一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、苯基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基和仲丁基。在再一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、苯基、甲基、乙基、丙基和异丙基。在甚至另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢、苯基、甲基和乙基。

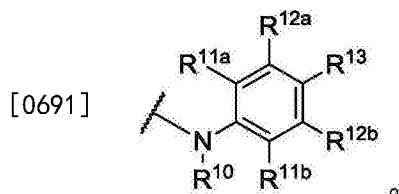
[0686] 在另一方面, 每次出现的 R^{90} , 当存在时, 独立地选自氢和苯基。

[0687] w. X^1 基团

[0688] 一方面, X^1 是卤化物或类卤化物。在另一方面, X^1 是卤素, 例如, 氟、氯、溴或碘。在另一方面, X^1 是氯、溴或碘。在另一方面, X^1 是溴或碘。在另一方面, X^1 是氯。一方面, X^1 是类卤化物, 例如, 三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或对溴苯磺酸酯。在另一方面, X^1 是能够经受过渡金属介导的偶联反应的基团。

[0689] x. X^2 基团

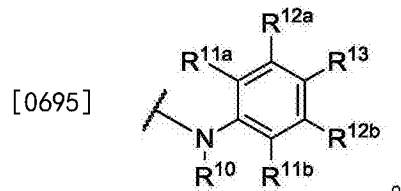
[0690] 一方面, X^2 是卤化物、类卤化物、氢、C1-C6烷基或具有由下式表示的结构基团:



[0692] 在另一方面, X^2 是氢或C1-C6烷基。在另一方面, X^2 是氢。在另一方面, X^2 是C1-C6烷基, 例如C1-C4烷基。

[0693] 在另一方面, X^2 是卤化物或类卤化物。在另一方面, X^2 是卤素, 例如, 氟、氯、溴或碘。在另一方面, X^2 是氯、溴或碘。在另一方面, X^2 是溴或碘。在另一方面, X^2 是氯。一方面, X^2 是类卤化物, 例如, 三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或对溴苯磺酸酯。在另一方面, X^2 是能够经受过渡金属介导的偶联反应的基团。

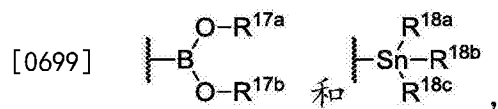
[0694] 在另一方面, X^2 为具有由下式表示的结构基团:



[0696] 在另一方面, X^1 和 X^2 二者为卤化物。在另一方面, X^1 和 X^2 二者为氯。

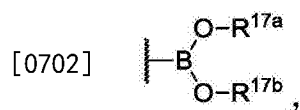
[0697] y.M基团

[0698] 一方面, M 是能够经受过渡金属介导的偶联反应的基团。在另一方面, M 选自:



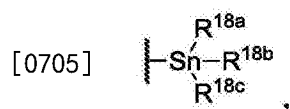
[0700] 其中 R^{17a} 和 R^{17b} 中的每一者独立地选自氢和 C1-C6 烷基; 或 R^{17a} 和 R^{17b} 共价键合以及连同中间原子构成任选取代的杂环; 并且其中 R^{18a} 、 R^{18b} 和 R^{18c} 中的每一者独立地是 C1-C6 烷基。

[0701] 在另一方面, M 是具有以下结构的基团



[0703] 其中 R^{17a} 和 R^{17b} 中的每一者独立地选自氢和 C1-C6 烷基; 或 R^{17a} 和 R^{17b} 共价键合以及连同中间原子构成任选取代的杂环。

[0704] 在另一方面, M 是具有以下结构的基团:

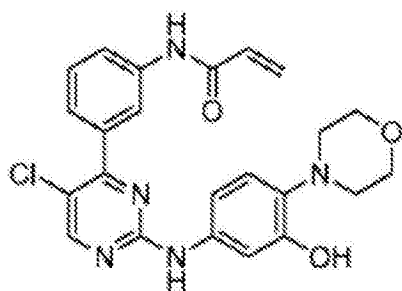


[0706] 其中 R^{18a} 、 R^{18b} 和 R^{18c} 中的每一者独立地是 C1-C6 烷基。

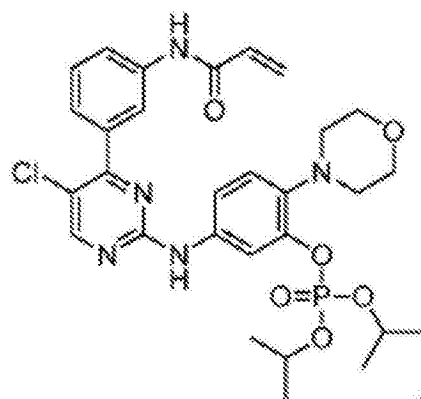
[0707] 2. 示例性化合物

[0708] 一方面, 化合物可以以下形式存在:

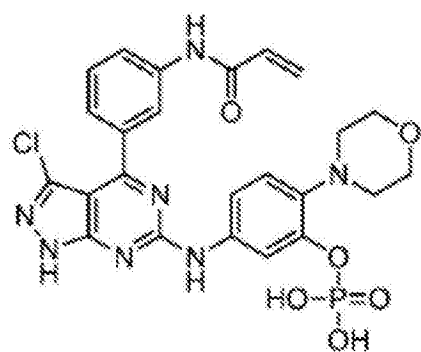
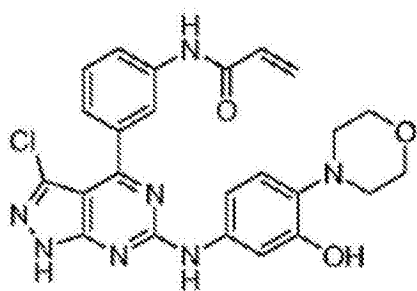
[0709]



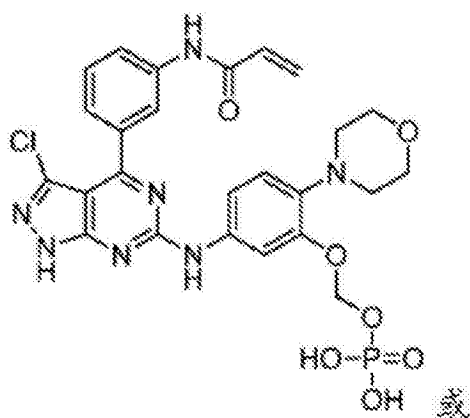
或



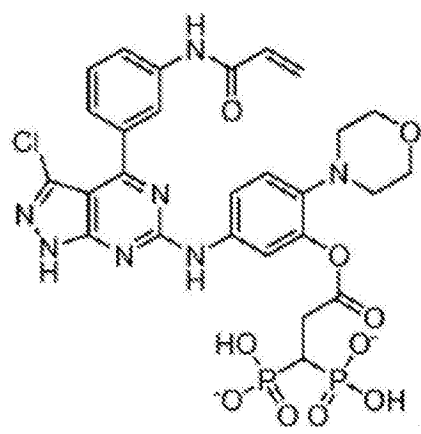
[0710] 一方面,化合物可以以下形式存在:



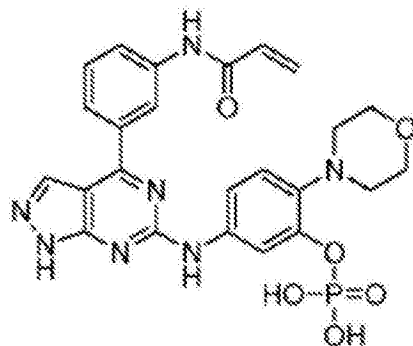
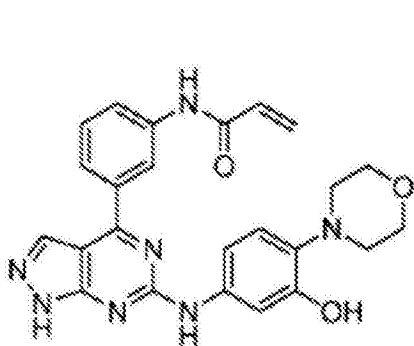
[0711]



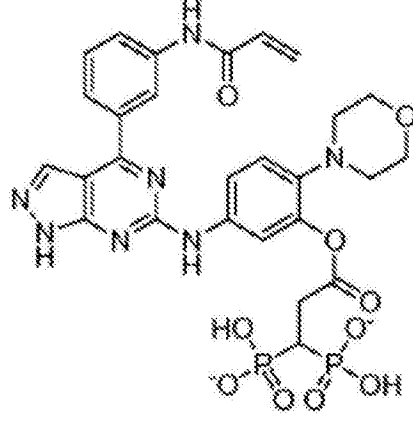
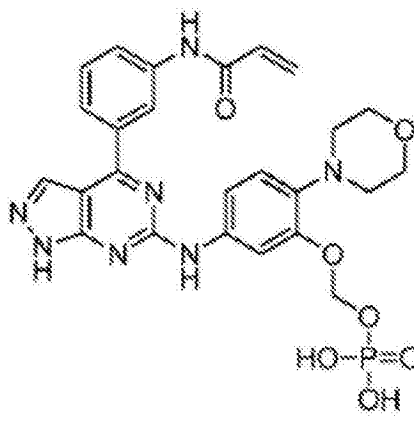
或



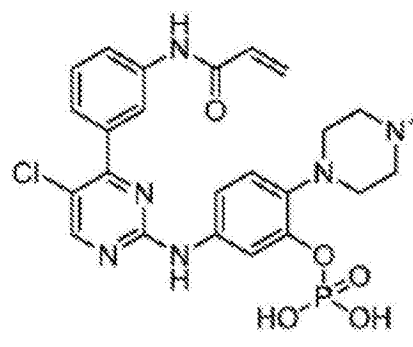
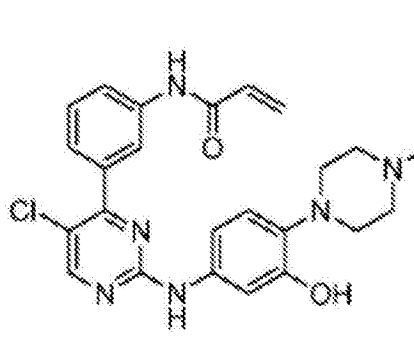
[0712] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



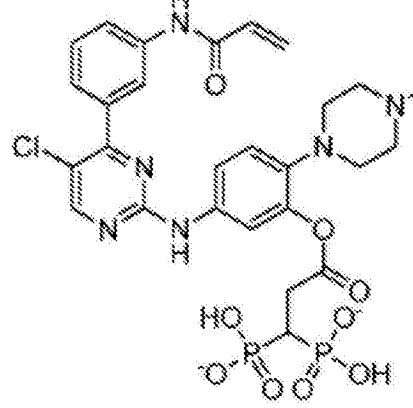
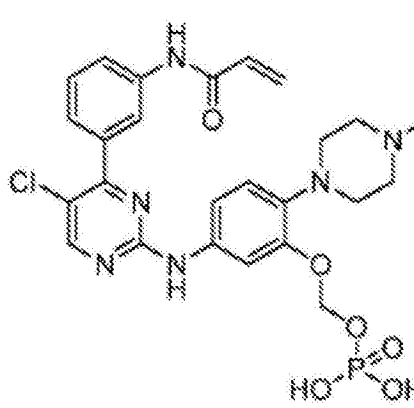
[0713]



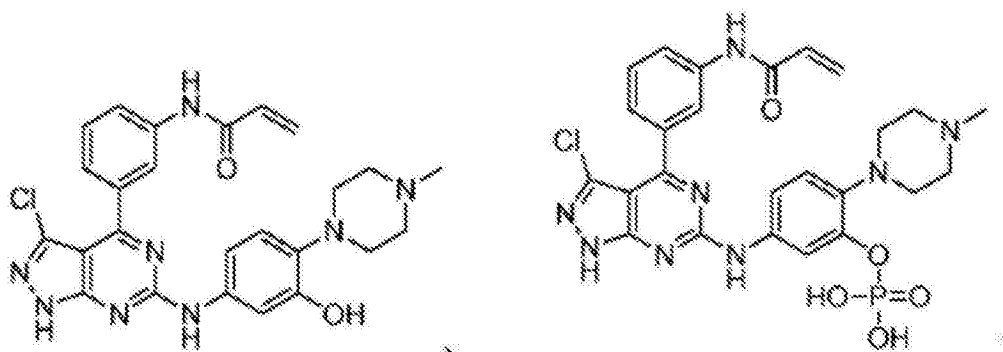
[0714] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



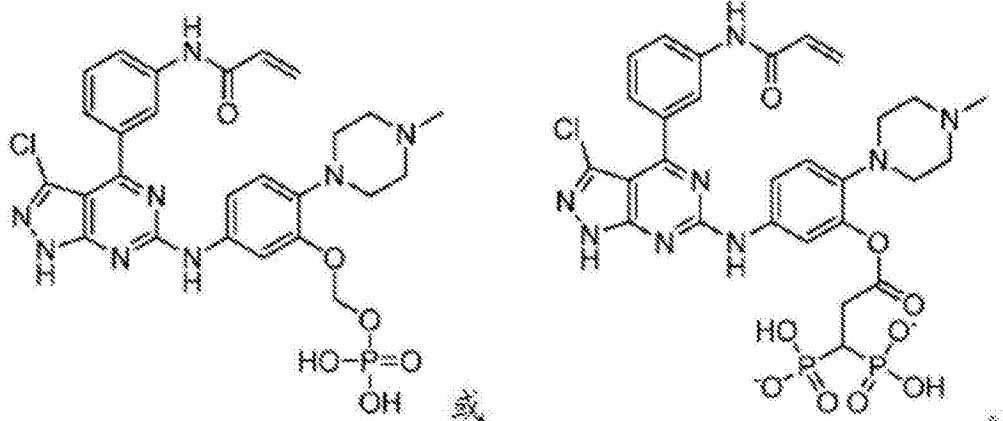
[0715]



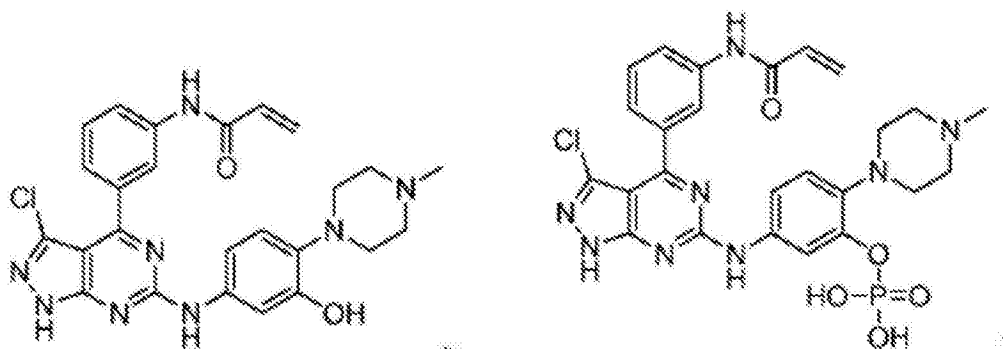
[0716] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



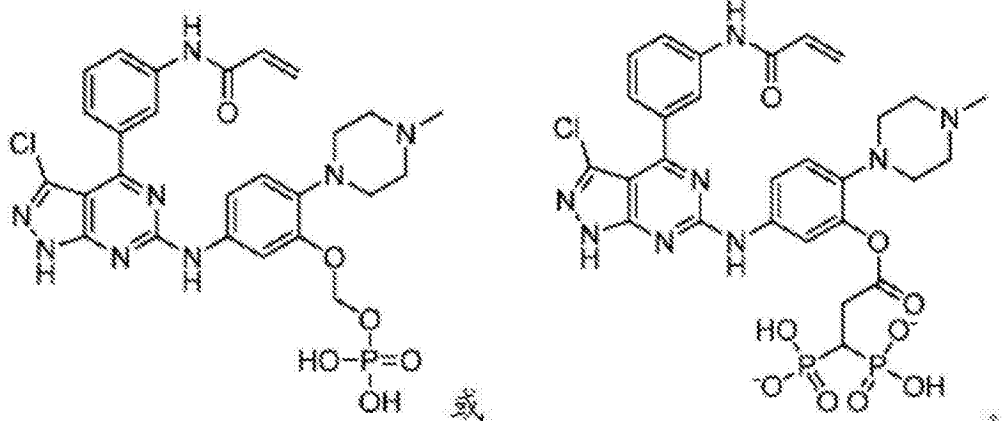
[0717]



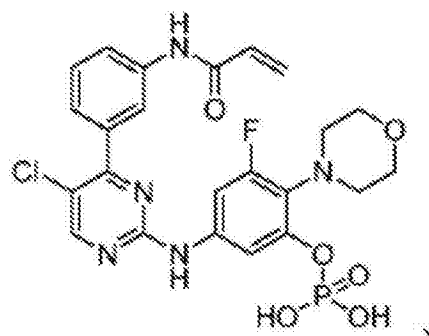
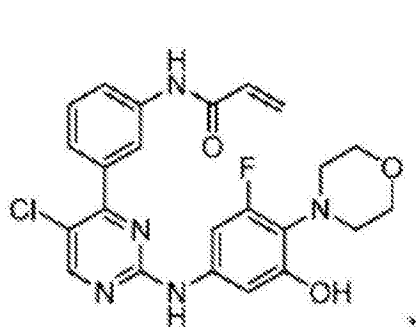
[0718] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



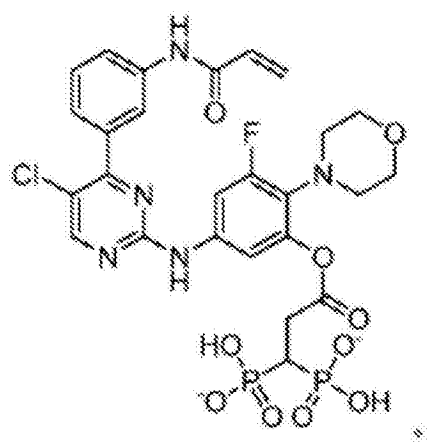
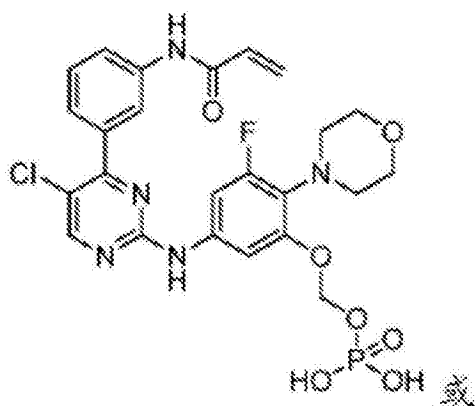
[0719]



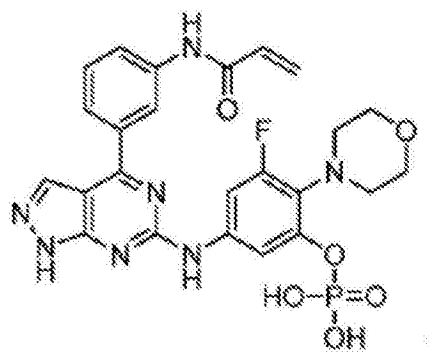
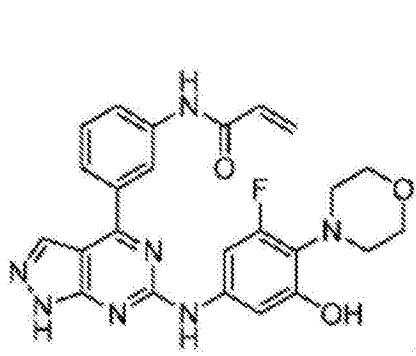
[0720] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



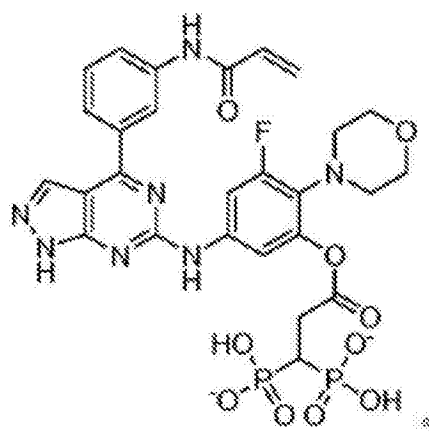
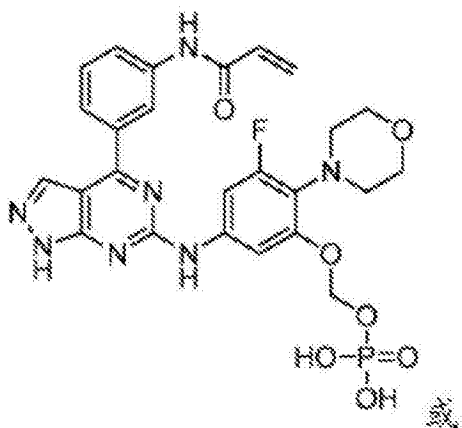
[0721]



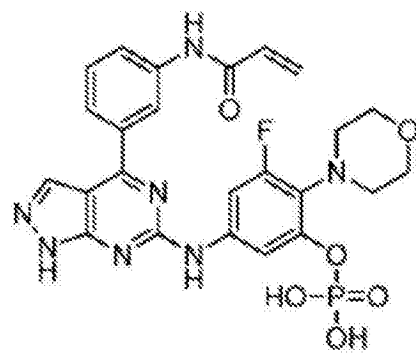
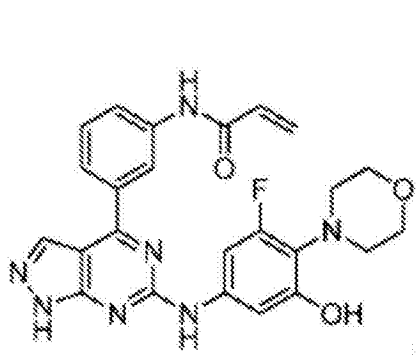
[0722] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



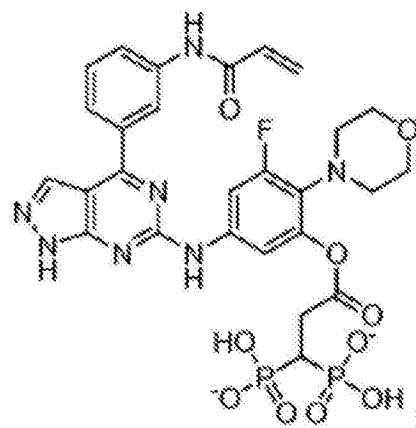
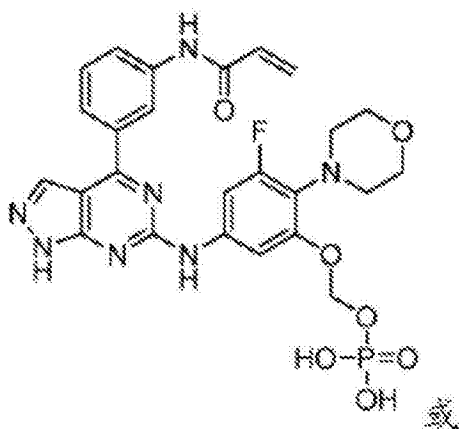
[0723]



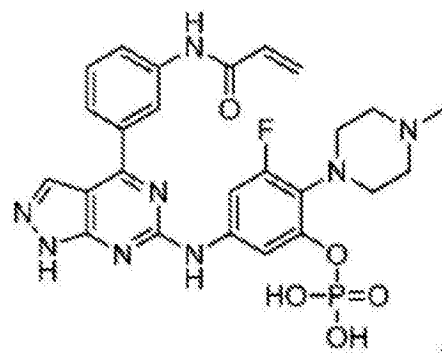
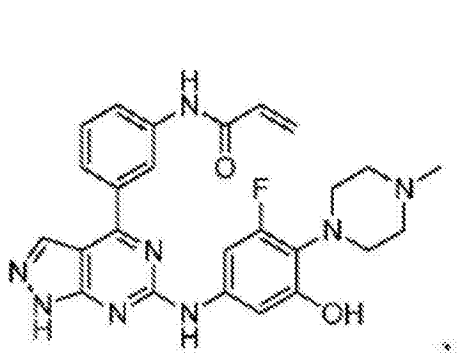
[0724] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



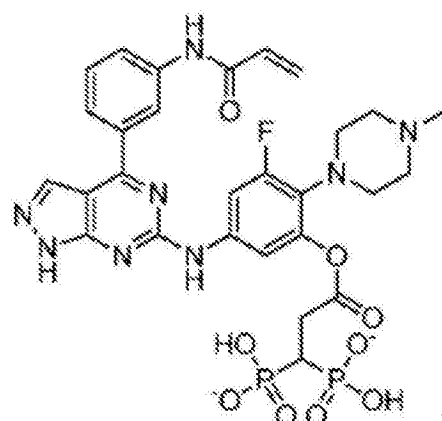
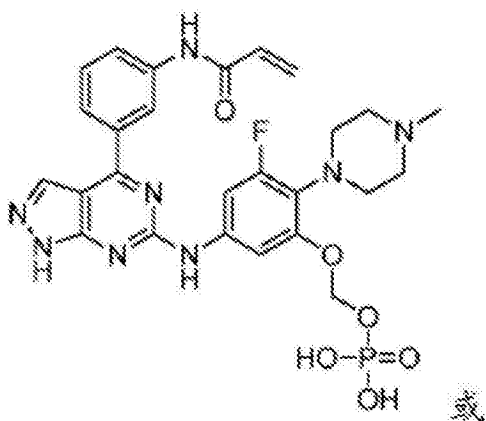
[0725]



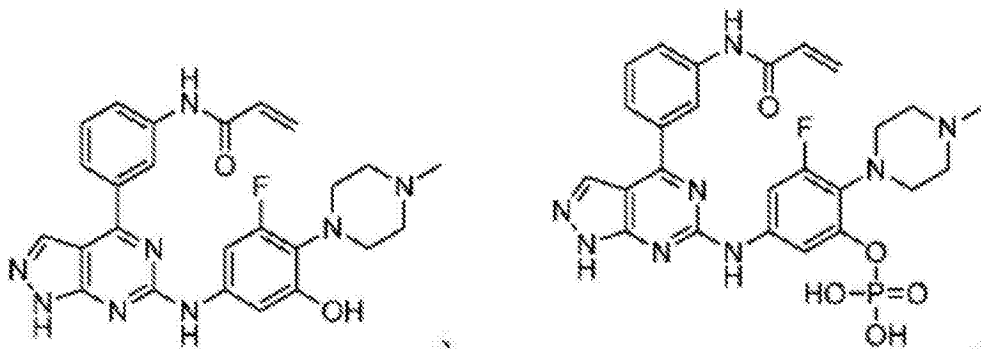
[0726] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



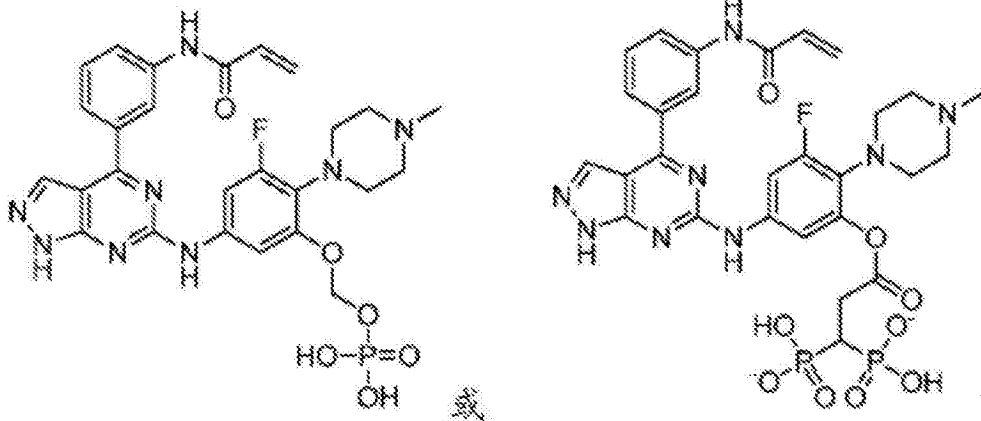
[0727]



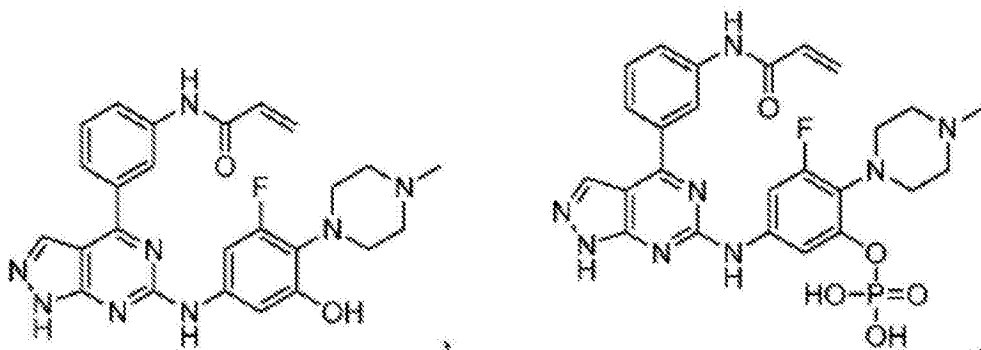
[0728] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



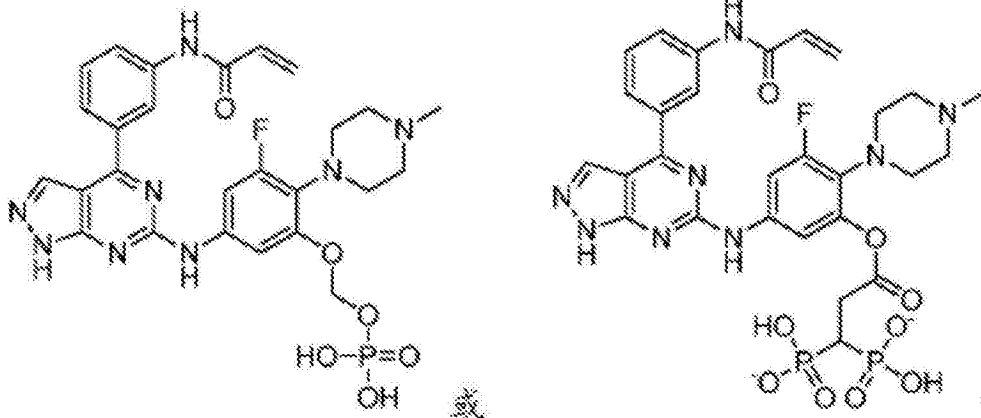
[0729]



[0730] 在另一方面,化合物可以以下形式存在:



[0731]



[0732] 可以设想,一种或多种化合物可以任选地从所公开发明中省略。

[0733] 3. 蛋白激酶活性的抑制

[0734] 如本文中讨论,BTK为B-细胞发育、活化、信号转导和存活的关键调节剂(如,参见

Kurosaki, T. *Curr. Opin. Immunol.* (2000) 12: 276-281; 以及 Schaeffer, E. M. 和 P. L. Schwartzberg. *Curr. Opin. Immunol.* (2000) 12: 282-288)。此外, B细胞受体信号转导也牵涉于恶性B细胞的存活且用作细胞分化、活化、增殖和存活的重要的调节剂(R. W. Hendriks, *Nat. Chem. Biol.* (2011) 7: 4-5)。此外, 由于BTK在B细胞功能中的整体作用, 针对靶向涉及B细胞活化的炎性疾病(如类风湿性关节炎)的治疗干预为重要的靶标。B-细胞信号转导通路的方面示于图1。

[0735] 如示意性地示于图2, 在某些方面, 靶向BTK对于骨髓瘤中的治疗干预具有生物优势。不希望受特定理论的束缚, 例如, 生长因子可以诱导骨髓中骨髓瘤细胞的BTK-依赖性生长和迁移。此外, 破骨细胞在骨髓疾病的发育中发挥作用且BTK在破骨细胞中进行表达。因此, 不希望受特定理论的束缚, 能够抑制BTK活性的化合物可以直接作用于骨髓瘤细胞并活化骨髓中的破骨细胞, 从而为该疾病中的治疗干预提供双重方法。

[0736] 通常, 所公开的化合物显示调节BCR信号转导通路。在另一方面, 化合物显示抑制蛋白激酶。

[0737] 在另一方面, 所述蛋白激酶为酪氨酸蛋白激酶的Tec家族的成员。

[0738] 在另一方面, 所述蛋白激酶选自酪氨酸蛋白激酶ITK/TSK、酪氨酸蛋白激酶BTK、胞质性酪氨酸蛋白激酶BMX、受体酪氨酸蛋白激酶erbB-4、酪氨酸蛋白激酶Tec和表皮生长因子受体(受体酪氨酸蛋白激酶erbB-1)。在另一方面, 所述蛋白激酶选自酪氨酸蛋白激酶ITK/TSK、酪氨酸蛋白激酶BTK和胞质性酪氨酸蛋白激酶BMX。在另一方面, 所述蛋白激酶为酪氨酸蛋白激酶BTK。

[0739] 一方面, 抑制具有的 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-4} M$ 。在另一方面, 抑制具有的 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-5} M$ 。在另一方面, 抑制具有的 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-6} M$ 。在另一方面, 抑制具有的 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-7} M$ 。在另一方面, 抑制具有的 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-8} M$ 。在另一方面, 抑制具有的 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-9} M$ 。

[0740] C. 制备所述化合物的方法

[0741] 一方面, 本发明涉及制备用作蛋白激酶抑制剂的化合物的方法, 其可用于治疗不受控制的细胞增殖病症。在另一方面, 所述蛋白激酶为BTK。

[0742] 除了在文献中已知的、在实验部分中举例的或本领域技术人员清楚的其它标准操作之外, 本发明的化合物可以通过使用以下方案所示的反应来制备。为了清楚起见, 示出了具有单个取代基的实施例, 其中在本文公开的定义中, 允许存在多个取代基。

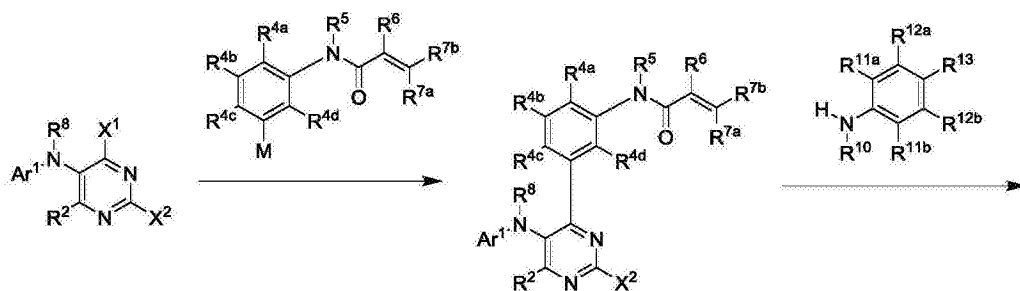
[0743] 除了文献中已知的或本领域技术人员已知的其它标准操作之外, 用于生成本发明化合物的反应通过使用以下反应方案所示的反应来制备。提供以下实施例使得本发明可以得到更充分的理解, 以下实施例仅为阐释性的且不应理解为限制。

[0744] 一方面, 本公开的化合物包含本文所述的合成方法的产物。在另一方面, 本公开的化合物包含通过本文所述的合成方法生成的化合物。在又一方面, 本发明包含含有治疗有效量的所公开方法的产物和药学上可接受载体的药物组合物。在又一方面, 本发明包含用于制造药物的方法, 所述方法包括将任何所公开的化合物中的至少一种化合物或所公开方法的至少一种产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

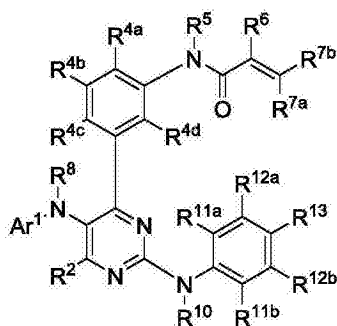
[0745] 1. 路线I

[0746] 一方面, 取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物可如下面所示那样进行

制备。

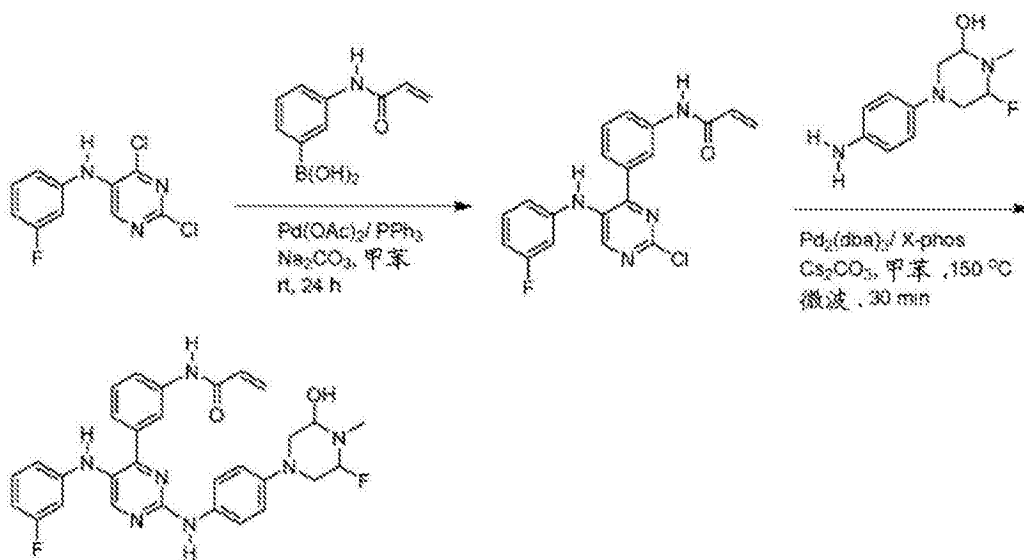


[0747]



[0748] 化合物以通用形式表示,取代基如本文别处的化合物描述中所指出。更具体的实例在下面列出。

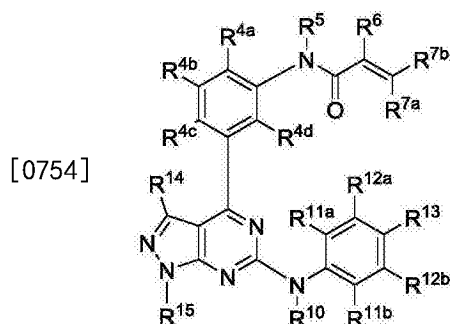
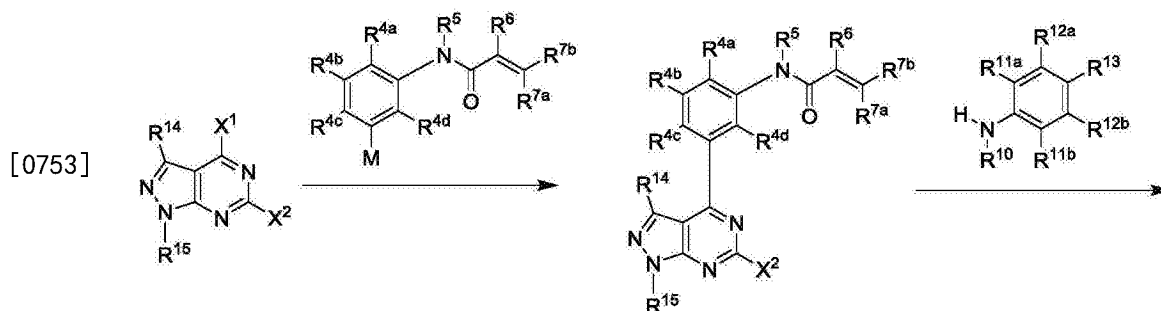
[0749]



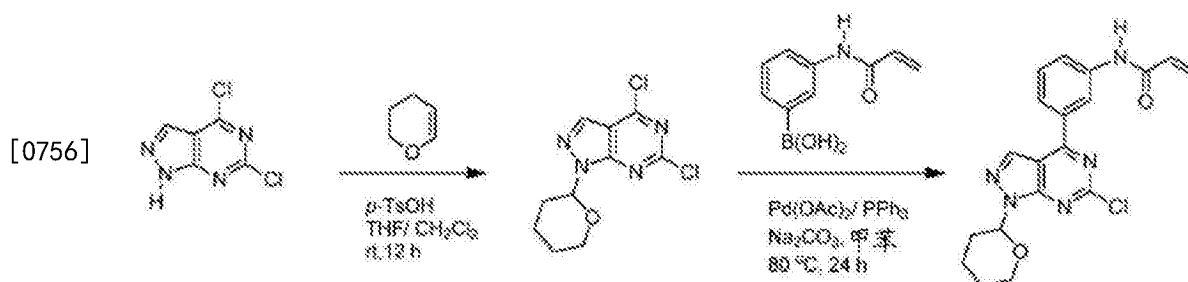
[0750] 例如,N-(3-(2-((4-(3-氟-5-羟基-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-((3-氟苯基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺可根据路线I进行制备。以2,4-二氯-N-(3-氟苯基)嘧啶-5-胺开始,钯催化的与(3-丙烯酰胺基苯基)硼酸的偶联反应在温和的条件下提供N-(3-(2-氯-5-((3-氟苯基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺。该产物与4-(4-氨基苯基)-6-氟-1-甲基哌嗪-2-醇在钯催化的氨解条件下的反应可产生期望产物。

[0751] 2.路线II

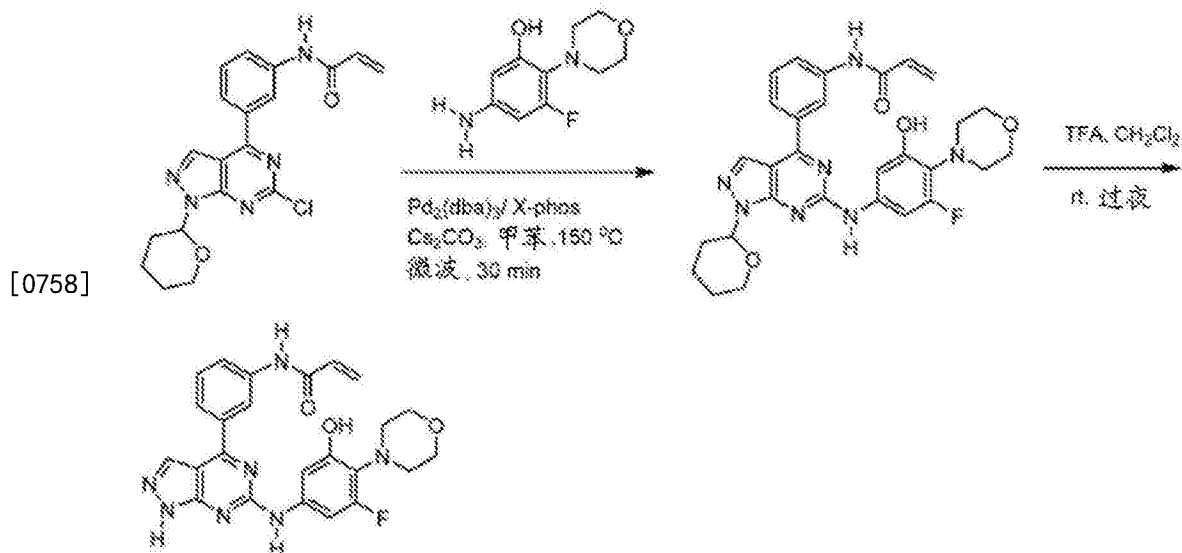
[0752] 一方面,取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物可如下面示出那样制备。



[0755] 化合物以通用形式表示,取代基如本文别处的化合物描述中所指出。更具体的实例在下面列出。



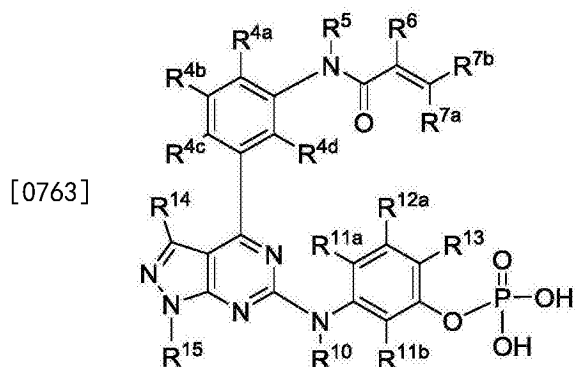
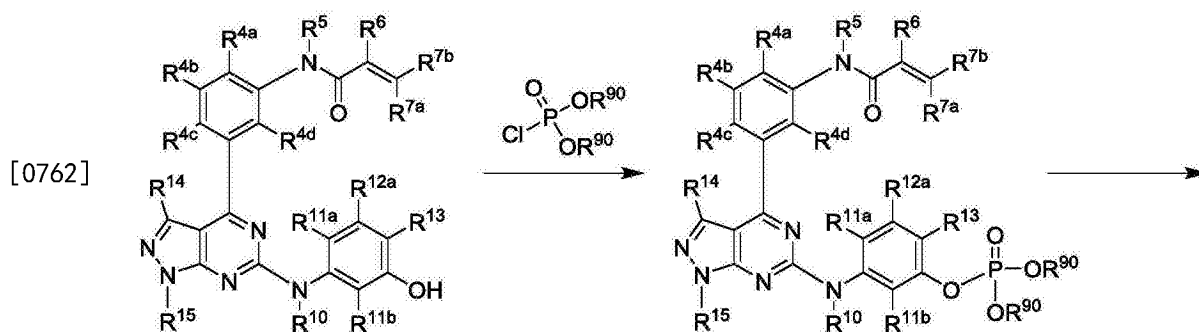
[0757] 例如,N-(3-(6-((3-氟-4-吗啉代苯基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺可根据路线II进行制备。以4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶开始,保护可通过与3,4-二氢-2H-吡喃在存在下p-TsOH下于合适的溶剂诸如THF和二氯甲烷的溶液中反应来实现。反应在合适的温度例如约15-30℃下进行合适的时间段例如约8-18小时,直至反应完成。反应的完成可通过数种简便方法(包括通过TLC监测反应)来确定。所得4,6-二氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶然后可在钯催化条件下与(3-丙烯酰胺基苯基)硼酸偶联以提供N-(3-(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺。



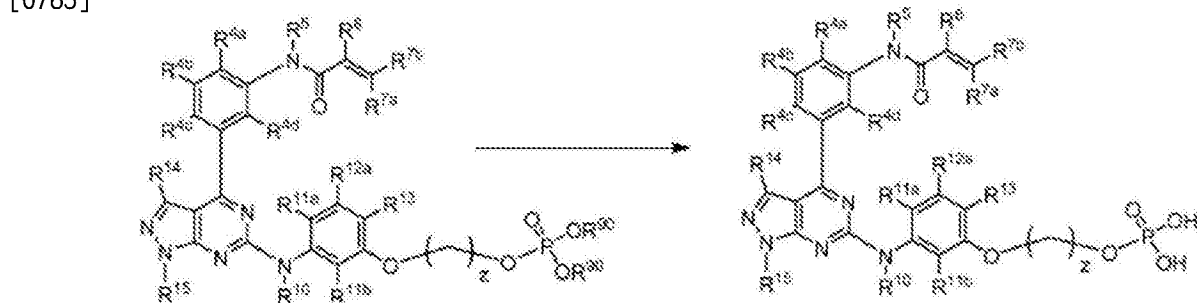
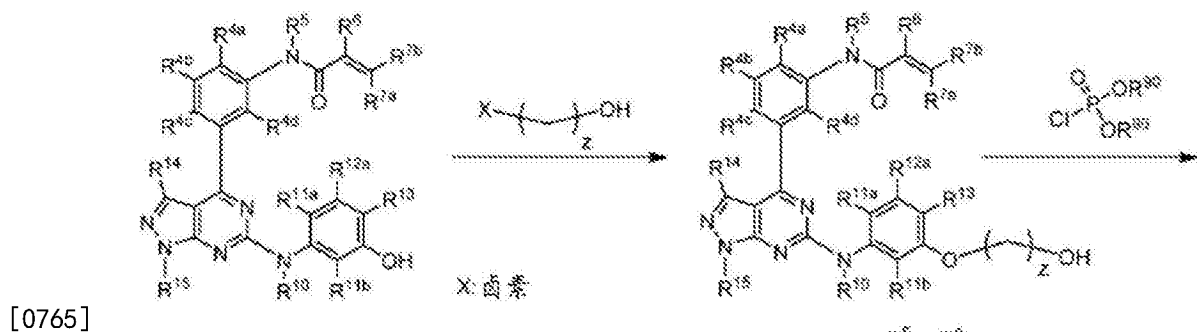
[0759] N-(3-(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺然后可与5-氨基-3-氟-2-吗啉代苯酚在钯催化的氢解条件下反应以得到N-(3-(6-((3-氟-5-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺,其可在弱酸性条件下脱保护以提供N-(3-(6-((3-氟-5-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺。

[0760] 3.路线III

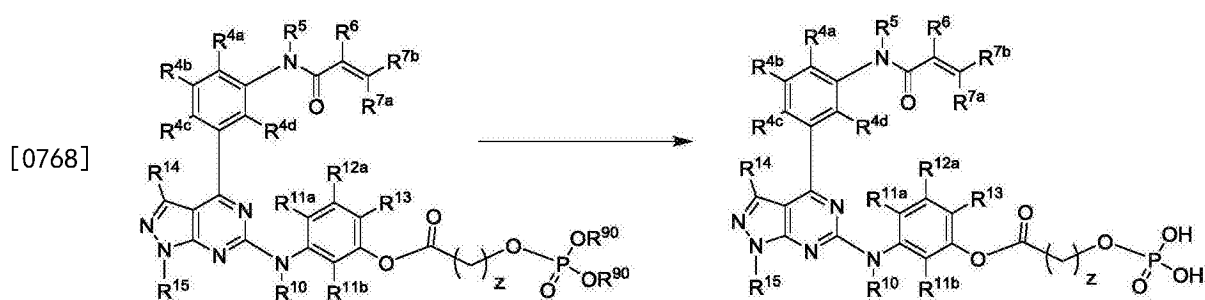
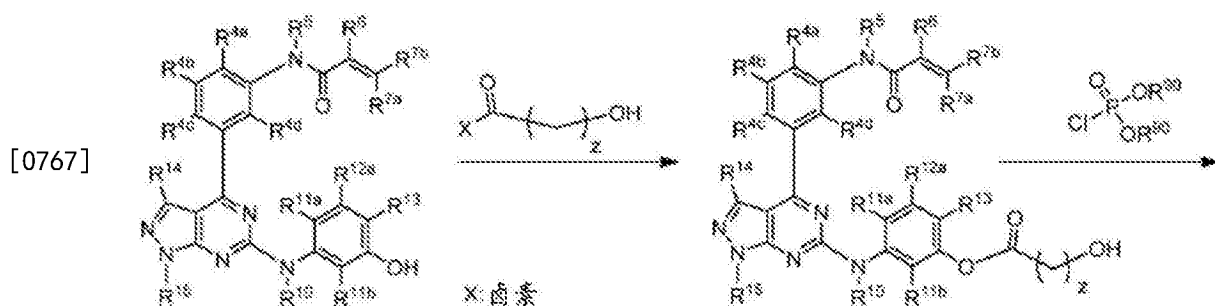
[0761] 一方面,取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物可如下面示出那样制备。



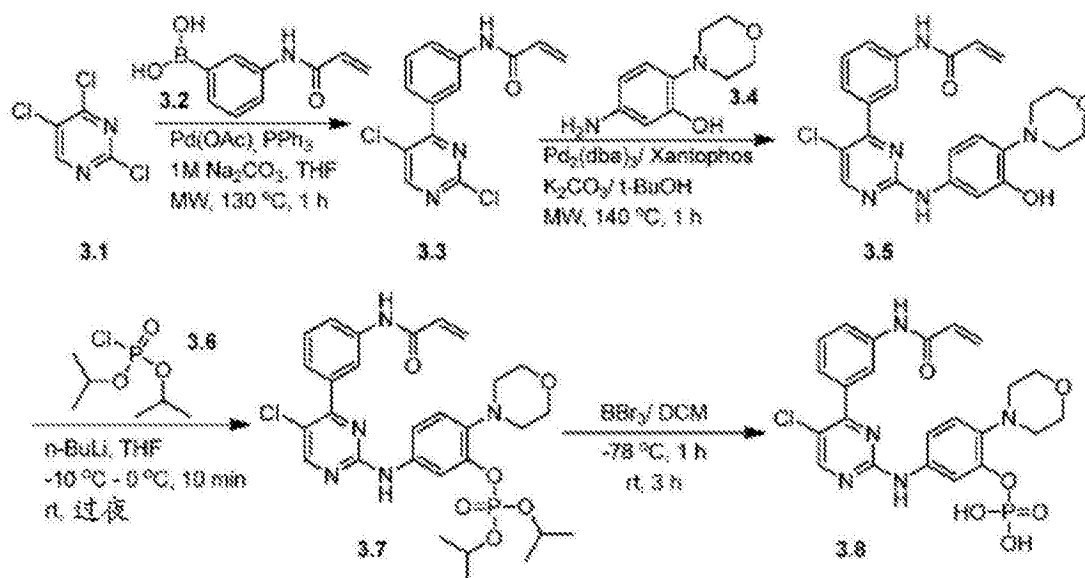
[0764] 在各个方面,取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物可如下面示出那样制备。



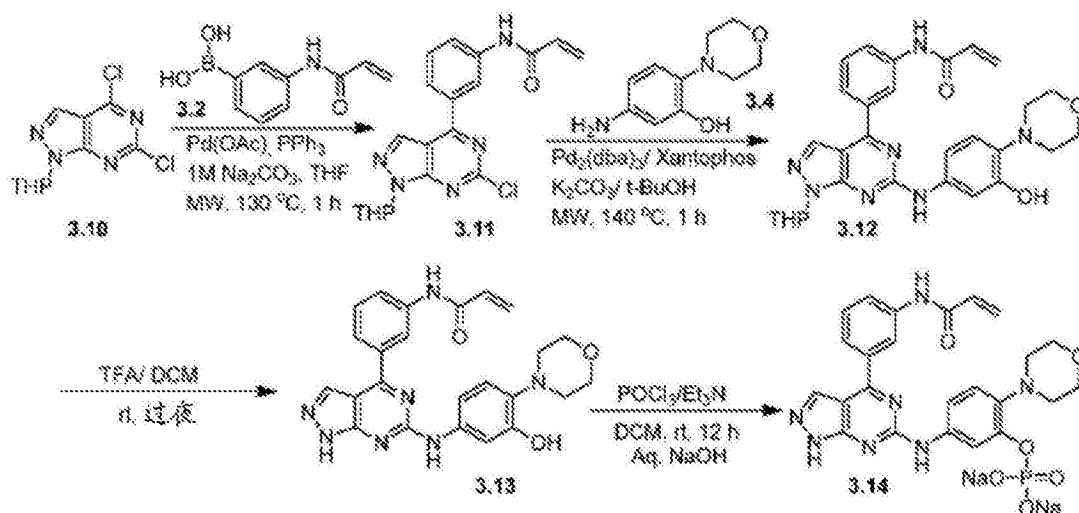
[0766] 在各个方面,取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物可如下面示出那样制备。



[0769] 化合物以通用形式表示,取代基如本文别处的化合物描述中所指出。更具体的实例在下面列出。



[0771] 类型(3.8)的磷酸酯化合物可如上面本文反应中描述那样制备。例如,以合适的类型(3.1)的三卤嘧啶开始,进行在温和条件下钯催化的与类型(3.2)的化合物的偶联反应以提供类型(3.3)的化合物。该产物与类型(3.4)的化合物在钯催化的氨解条件下的反应可产生期望产物,类型(3.5)的化合物。吗啉代苯基的羟基部分用合适的卤代磷酸烷基酯例如类型(3.6)的化合物诸如卤代磷酸二异丙酯在如反应方案指示的合适的反应条件下修饰,尽管变化是可能的且可根据所牵涉的具体反应物需要所述变化。此类反应条件在本领域技术人员的技能范围内。反应提供类型(3.7)的化合物。此类化合物可在适当情况下被去烷基化,并且去烷基化可使用反应条件诸如反应方案中描述的那些来显示,尽管变化是可能的且可根据所牵涉的具体反应物需要所述变化。反应条件的此类变化在本领域技术人员的技能范围内。



[0773] 可选地,化合物类型(3.14)可以类型(3.5)的化合物开始如上面本文的反应流程中所示那样进行制备。从类型(3.10)的化合物至类型(3.13)的化合物的起始步骤与先前本文所述的那些类似。磷酸酯基团可使用磷酰氯作为如前所述的卤代磷酸二烷基酯的替代方案在如上所示的吗啉代苯基的羟基部分处引入。适当的反应条件如所示,尽管变化是可能的且可根据所牵涉的具体反应物需要所述变化。反应条件的此类变化在本领域技术人员的

技能范围内。

[0774] 在另一方面,生成的化合物展现出对BCR信号转导通路的抑制。在又一方面,生成的化合物展现出对细胞活力的抑制。

[0775] 在另一方面,生成的化合物展现出对蛋白激酶的抑制。在又一方面,蛋白激酶是酪氨酸蛋白激酶的Tec家族的成员。在再一方面,蛋白激酶选自酪氨酸-蛋白激酶ITK/TSK、酪氨酸-蛋白激酶BTK、胞质性酪氨酸-蛋白激酶BMX、受体酪氨酸-蛋白激酶erbB-4、酪氨酸-蛋白激酶Tec和表皮生长因子受体(受体酪氨酸-蛋白激酶erbB-1)。在甚至另一方面,蛋白激酶选自酪氨酸-蛋白激酶ITK/TSK、酪氨酸-蛋白激酶BTK和胞质性酪氨酸-蛋白激酶BMX。在又一方面,蛋白激酶为酪氨酸-蛋白激酶BTK。

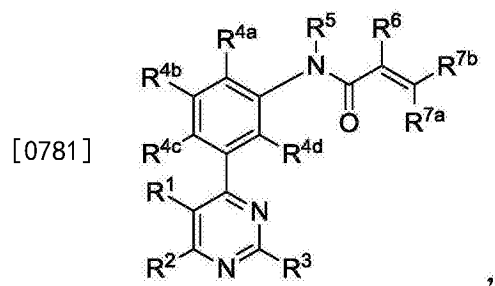
[0776] 在另一方面,生成的化合物展现出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-4}M$ 的抑制。在又一方面,生成的化合物展现出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-5}M$ 的抑制。在再一方面,生成的化合物展现出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-6}M$ 的抑制。在甚至另一方面,生成的化合物展现出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-7}M$ 的抑制。在又一方面,生成的化合物展现出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-8}M$ 的抑制。在再一方面,生成的化合物展现出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-9}M$ 的抑制。

[0777] 可以设想每个公开的方法可以还包含另外的步骤、操作和/或组分。还可以设想,任何一个或多个步骤、操作和/或组分可以任选地从本发明省略。应理解所公开方法可用于提供所公开的化合物。还应理解,所公开方法的产物可以用于所公开的使用方法。

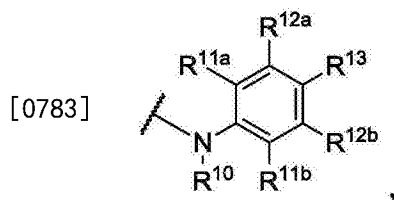
[0778] D. 药物组合物

[0779] 一方面,本发明涉及包含所公开的化合物的药物组合物。即,可提供包含治疗有效量的至少一种所公开的化合物,或所公开方法的至少一种产物和药学上可接受的载体的药物组合物。

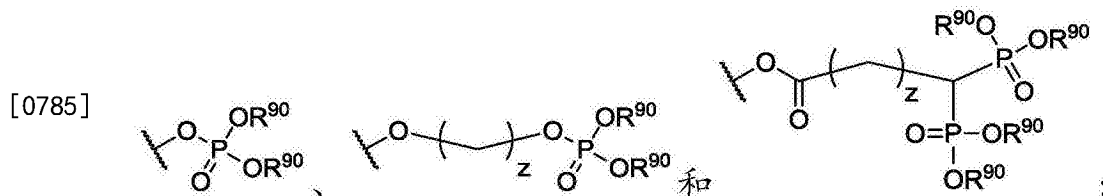
[0780] 在另一方面,药物组合物可包含药学上可接受的载体和有效量的由下式表示的化合物:



[0782] 其中 R^1 是卤素或 NR^8Ar^1 ;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^8 选自氢和C1-C6烷基;其中 Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;其中 R^9 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^2 是氢;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^3 是由下式表示的结构:



[0784] 其中 R^{10} 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^{12a} 选自氢、卤素和C1-C6烷基；并且其中 R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构基团：



[0786] 其中 z 是选自1、2和3的整数；其中每次出现的 R^{90} ，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五元或六元C3-C6杂环；其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基；并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物。

[0787] 在某些方面，所公开的药物组合物包含作为活性成分的所公开的化合物(包括其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和，任选地，其它治疗成分或佐剂。本组合物包括适于口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的那些，尽管在任何给定情况下最合适的途径将取决于特定的宿主以及活性成分被施用于病患的性质和严重性。药物组合物可以便利地以单位剂型呈现且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。

[0788] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒性碱或酸制备的盐。当本发明的化合物为酸性时，其相应的盐可以便利地由药学上可接受的无毒性碱(包括无机碱和有机碱)制备。来源于这种无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜(二价铜和一价铜)、铁、亚铁、锂、镁、锰(三价锰和二价锰)、钾、钠、锌等盐。特定优选的为铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。来源于药学上可接受的有机无毒性碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，以及环胺和取代的胺，例如天然存在和合成的取代胺。可形成盐的其他药学上可接受的有机无毒性碱包括离子交换树脂，诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0789] 本文所用的术语“药学上可接受的无毒酸”包括无机酸、有机酸和由其制备的盐，例如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选的为柠檬酸、氢溴酸、氢氯酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0790] 在实践中，根据常规的药物配混技术，可以将本发明的化合物或本发明的其药学

上可接受的盐以密切混合中的活性成分与药学载体组合。根据施用所需的制剂形式,如口服或肠胃外(包括静脉内)、载体可以采取多种形式。因此,本发明的药物组合物可以适于口服施用的离散单元存在,诸如胶囊、扁囊剂或片剂,它们各自含有预定量的活性成分。此外,所述组合物可以作为粉末、作为颗粒、作为溶液、作为水性液体中的悬浮液、作为非水性液体、作为水包油乳剂或作为油包水液体乳剂存在。除了上面列出的常规剂型,本发明化合物和/或其药学上可接受的盐也可以通过控释方式和/或递送装置施用。组合物可以通过药学的任何方法制备。通常,此类方法包括使活性成分与构成一种或多种必需成分的载体缔合的步骤。通常、组合物通过使活性成分与液体载体或细粉状固体载体或两者均匀且精细地混合来制备。然后可以将产物便利地成形为所需显示。

[0791] 因此,本发明的药物组合物可以包括药学上可接受的载体和化合物或本发明化合物的药学上可接受的盐。本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可以包括在与一种或多种其它治疗上活性的化合物组合的药物组合物中。

[0792] 采用的药学载体可以为,例如,固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

[0793] 在制备口服剂型的组合物中,可以采用任何适当的药用介质。例如,水、二醇类、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等可用于形成口服液体制剂诸如混悬剂、酏剂和溶液;而载体诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于形成口服固体制剂诸如粉剂、胶囊剂和片剂。由于施用它们的方便性,片剂和胶囊为优选的口服剂量单位,由此采用固体药物载体。任选地,片剂可以通过标准含水或非水技术涂包衣

[0794] 含有本发明组合物的片剂可以通过压缩或模制任选地与一种或多种辅助成分或佐剂一起来制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒剂来制备。可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物制成模制片剂。

[0795] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的本发明化合物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体,和任选地一种或多种另外的治疗剂或佐剂。尽管本组合物包括适于口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的组合物,但是在任何给定情况下最合适的途径将取决于特定的宿主以及针对其施用活性成分的病患的性质和严重性。药物组合物可以便利地以单位剂型呈现且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。

[0796] 适于胃肠外施用的本发明的药物组合物药物组合物可以制备成活性化合物在水中的溶液或悬浮液。合适的表面活性剂可以包括诸如,例如,羟丙基纤维素。也可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散体。此外,可以包括防腐剂以预防微生物的有害生长。

[0797] 适于注射使用的本发明的药物组合物包括无菌水溶液或分散体。此外,组合物可以为用于临时制备此种无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末形式。在所有情况下,最终可注射形式必须为无菌的且为易于注射必须能有效地流动。在制造和储存的条件下药物组合物必须为稳定的;因此,优选地应当针对诸如细菌和真菌的微生物污染作用而防腐。载体可以为溶剂和分散介质,其含有,例如,水、乙醇、多元醇(如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、植物油及其合适的混合物。

[0798] 本发明的药物组合物可以呈适于局部使用的形式,诸如,例如,气雾剂、霜剂、软膏剂、洗剂、撒布剂、漱口剂、含漱剂等。此外,所述组合物可以呈适合于透皮装置的形式。这些制剂可以经由常规加工方法利用本发明的化合物或其可药理学上可接受的盐制备。举例而言,霜剂或软膏剂可以通过将亲水性材料和水连同约5重量%至约10重量%的化合物混合以产生具有所需稠度的霜剂或软膏剂。

[0799] 本发明的药物组合物可以呈适于直肠施用的形式,其中载体为固体。混合物形成单位剂量栓剂为优选的。合适的载体包括可可脂和本领域中常用的其它材料。栓剂可以通过首先将组合物与软化的或熔化的载体混合,随后通过在模具中冷却和成形而便利地形成。

[0800] 除了上述载体成分之外,上述药物制剂可以酌情包括一种或多种另外的载体成分诸如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外,可以包括其它佐剂以使制剂与预期接受者的血液等渗。含有本发明化合物、和/或其药理学上可接受的盐的组合物也可以制成粉末或液体浓缩物形式。

[0801] 在治疗需要代谢型谷氨酸受体活性的负变构调节的病患中,适当的剂量水平通常将为约0.01至500mg/kg患者体重/天且可以单剂量或多剂量施用。优选地,剂量水平将为每天约0.1至约250mg/kg;更优选地为每天0.5至100mg/kg。合适的剂量水平可以为每天约0.01至250mg/kg,每天约0.05至100mg/kg,或每天约0.1至50mg/kg。在此范围内的剂量可以为每天0.05至0.5、0.5至5.0或5.0至50mg/kg。对于口服施用,组合物优选以含有1.0至1000毫克的活性成分,特别地1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克活性成分的片剂形式提供,用于待治疗患者的症状调节的剂量。所述化合物可以每天1至4次,优选地每天一次或两次的方案施用。可以调节所述给药方案以提供最佳的治疗响应。

[0802] 然而,应理解,对于任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素。这些因素包括患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。其它因素包括施用时间和途径、排泄速度、药物组合和进行治疗的特定疾病的类型和严重性。

[0803] 本发明还涉及用于制造调节哺乳动物(如,人)中谷氨酸受体活性(如,治疗一种或多种与谷氨酸功能障碍相关的神经病学和/或精神病症)的药物的方法,所述方法包括将一种或多种所公开的化合物、产物或组合物与药理学上可接受的载体或稀释剂组合。因此,一方面,本发明涉及用于制造包括将至少一种所公开的化合物或至少一种公开的产物与药理学上可接受的载体或稀释剂组合的药物的方法。

[0804] 所公开的药物组合物可以还包含其它治疗上活性的化合物,它们通常用于治疗上述病理性病患。

[0805] 应理解,所公开的组合物可以由公开的化合物制备。还应理解,所公开的组合物可用于所公开的使用方法。

[0806] E. 使用所述化合物和组合物的方法

[0807] 所公开的化合物可以在治疗、预防、控制、改善或降低其中式I化合物或其它药物具有实用性的上述疾病、病症和病患的风险中用作单一药剂或与一种或多种其它药物组合,其中将药物组合在一起比任一单独药物更安全或更有效。其它药物可以常用的途径和用量施用,因此同时地或顺序地与所公开的化合物施用。当所公开的化合物与一种或多种

其它药物同时使用时,优选含有此类药物和所公开的化合物的呈单位剂量形式的药物组合物。然而,组合治疗也可以施用于重叠方案。还可以想到一种或多种活性成分和所公开的化合物的组合与作为单一药剂的任一者相比将会更有效。

[0808] 本发明的药物组合物和方法可以还包括如本文所指出的其它治疗上活性的化合物,所述活性化合物通常用于治疗上述病理性病患。

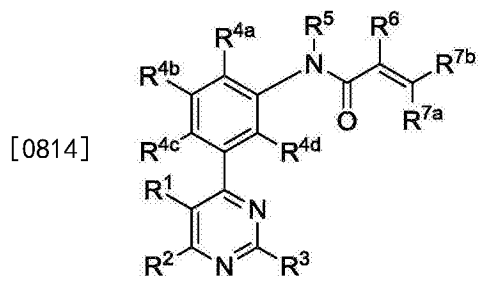
[0809] 1. 治疗方法

[0810] 本文公开的化合物用于治疗、预防、改善、控制或降低不受控制的细胞增殖的多种病症的风险。一方面,不受控制的细胞增殖病症与蛋白激酶功能障碍相关。在另一方面,蛋白激酶功能障碍为BTK的调节异常。

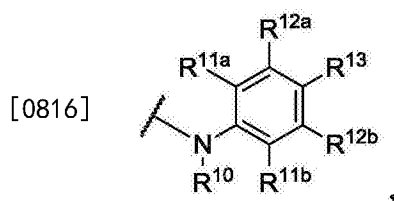
[0811] 与这种功能障碍相关的病症的实例包括癌症,诸如白血病、淋巴瘤和实体瘤。一方面,所述癌症可选自以下癌症:血癌、脑癌、泌尿生殖道癌、胃肠道癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肾癌、淋巴系统癌、胃癌、肺癌、胰腺癌和皮肤癌。在另一方面,癌症选自前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌。

[0812] a. 治疗不受控制的细胞增殖病症

[0813] 一方面,本发明涉及治疗哺乳动物中不受控制的细胞增殖病症的方法,所述方法包括给哺乳动物施用有效量的至少一种具有由下式表示的结构化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物,从而治疗所述病症的步骤:

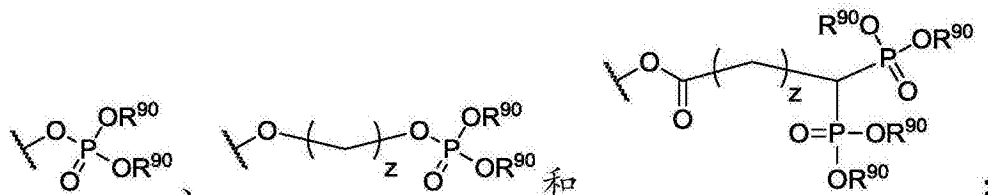


[0815] 其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中R⁸选自氢和C1-C6烷基;其中Ar¹是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;其中R⁹选自氢和C1-C6烷基;其中R²是氢;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中R³是由下式表示的结构:



[0817] 其中R¹⁰选自氢和C1-C6烷基;其中R^{11a}和R^{11b}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中R^{12a}选自氢、卤素和C1-C6烷基;并且其中R^{12b}选自羟基和具有由下式表示的结构基团:

[0818]



[0819] 其中 z 是选自1、2和3的整数；其中每次出现的 R^{90} ，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环；其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基；并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基。

[0820] 在另一方面，施用的化合物为公开的化合物或公开的制备化合物方法的产物。在又一方面，有效量为治疗有效量。在再又一方面，有效量为预防有效量。

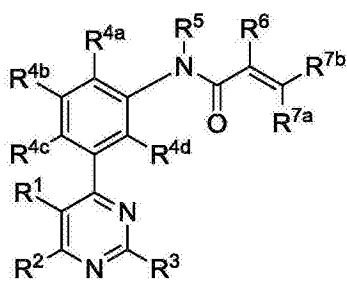
[0821] 在另一方面，所述哺乳动物为人。在再一方面，所述方法还包括鉴定需要治疗不受控制的细胞增殖病症的哺乳动物的步骤。在又一方面，在施用步骤之前，所述哺乳动物已经被诊断为需要治疗不受控制的细胞增殖病症。

[0822] 在另一方面，不受控制的细胞增殖病症与蛋白激酶功能障碍相关。在又一方面，不受控制的细胞增殖病症为癌症。在再一方面，所述癌症为白血病。在甚至另一方面，所述癌症为淋巴瘤。在另一方面，所述癌症选自慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、B-细胞非霍奇金淋巴瘤和大B细胞淋巴瘤。在再一方面，所述癌症为实体瘤。在又一方面，所述癌症选自以下癌症：血癌、脑癌、泌尿生殖道癌、胃肠道癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肾癌、淋巴系统癌、胃癌、肺癌、胰腺癌和皮肤癌。在甚至另一方面，癌症选自前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌。

[0823] b. 治疗炎症病症

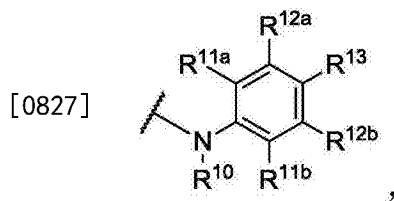
[0824] 一方面，本发明涉及用于治疗哺乳动物中炎症性病症的方法，所述方法包括给哺乳动物施用有效量的至少一种具有由下式表示的结构化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物的步骤：

[0825]

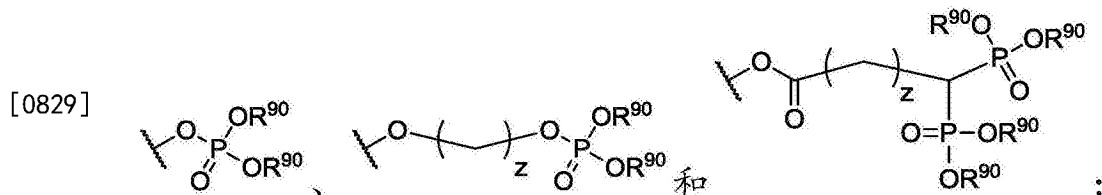


[0826] 其中 R^1 是卤素或 NR^8Ar^1 ；或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；其中 R^8 选自氢和C1-C6烷基；其中 Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基；其中 R^9 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^2 是氢；或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的

稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中R³是由下式表示的结构:



[0828] 其中R¹⁰选自氢和C1-C6烷基;其中R^{11a}和R^{11b}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中R^{12a}选自氢、卤素和C1-C6烷基;并且其中R^{12b}选自羟基和具有由下式表示的结构基团:



[0830] 其中z是选自1、2和3的整数;其中每次出现的R⁹⁰,当存在时,独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基;其中R¹³为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环;其中R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、和R^{4d}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中R⁵选自氢和C1-C6烷基;其中R⁶选自氢和C1-C6烷基;并且其中R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基。

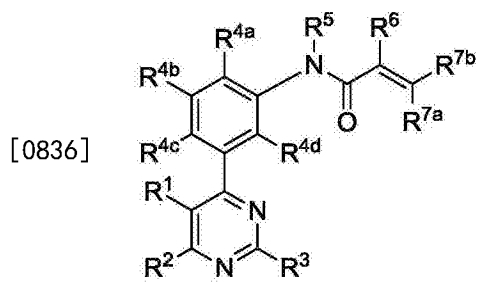
[0831] 在另一方面,施用的化合物为公开的化合物或公开的制备化合物方法的产物。在又一方面,有效量为治疗有效量。在再又一方面,有效量为预防有效量。

[0832] 在另一方面,所述哺乳动物为人。在其它方面中,所述方法还包括鉴定需要治疗炎症病症的哺乳动物的步骤。在又一方面,在施用步骤之前,所述哺乳动物已经被诊断为需要治疗炎症病症。

[0833] 在另一方面,炎症性病症与蛋白激酶功能障碍相关。在另一方面,炎症性病症为自身免疫性病症。在另一方面,炎症性病症为关节炎性疾病。在另一方面,关节炎性疾病选自炎症性关节炎、骨关节炎、与淋巴细胞无关的关节炎和类风湿性关节炎。

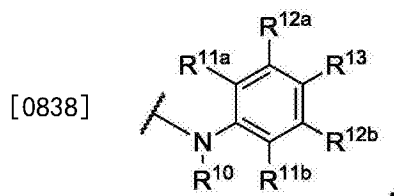
[0834] c.降低激酶活性

[0835] 一方面,本发明涉及降低哺乳动物中激酶活性的方法,所述方法包括给哺乳动物施用有效量的至少一种具有由下式表示的结构化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物的步骤:

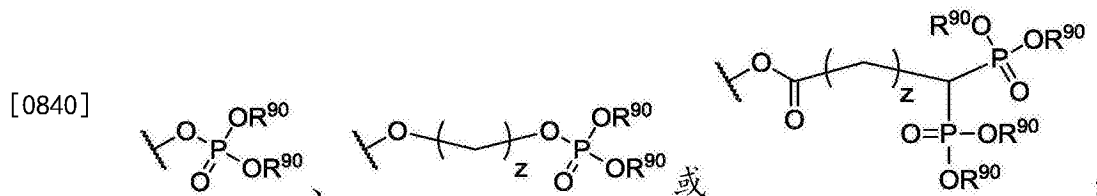


[0837] 其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中R⁸选自氢和C1-C6烷基;其中Ar¹是被独立地选自

氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基；其中 R^9 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^2 是氢；或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；其中 R^3 是由下式表示的结构：



[0839] 其中 R^{10} 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^{12a} 选自氢、卤素和C1-C6烷基；并且其中 R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构基团：



[0841] 其中 z 是选自1、2和3的整数；其中每次出现的 R^{90} ，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环；其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基；并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基。

[0842] 在另一方面，施用的化合物为公开的化合物或公开的制备化合物方法的产物。在又一方面，有效量为治疗有效量。在再一方面，有效量为预防有效量。

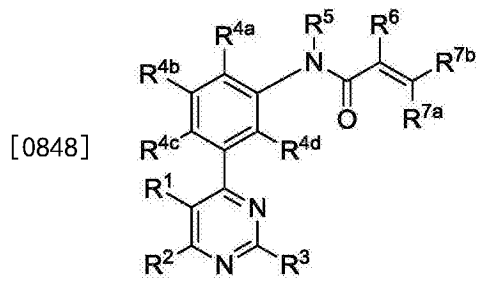
[0843] 在另一方面，所述哺乳动物为人。在再一方面，所述方法还包括鉴定需要降低激酶活性的哺乳动物的步骤。在又一方面，在施用步骤之前，所述哺乳动物已经被诊断为需要降低激酶活性。

[0844] 在另一方面，降低激酶活性的需要与治疗不受控制的细胞增殖病症相关。在又一方面，不受控制的细胞增殖病症为癌症。在再一方面，所述癌症为白血病。在甚至另一方面，所述癌症为淋巴瘤。在再一方面，所述癌症为实体瘤。在又一方面，所述癌症选自以下癌症：血癌、脑癌、泌尿生殖道癌、胃肠道癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肾癌、淋巴系统癌、胃癌、肺癌、胰腺癌和皮肤癌。在甚至另一方面，癌症选自前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌。

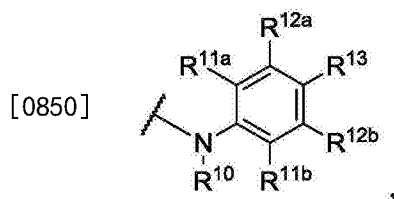
[0845] 在另一方面，对降低激酶活性的需要与炎症性病症的治疗相关。在另一方面，炎症性病症与蛋白激酶功能障碍相关。在另一方面，炎症性病症为自身免疫性病症。在另一方面，炎症性病症为关节炎性疾病。在另一方面，关节炎性疾病选自炎症性关节炎、骨关节炎、与淋巴细胞无关的关节炎和类风湿性关节炎。

[0846] d. 细胞降低的降低激酶活性

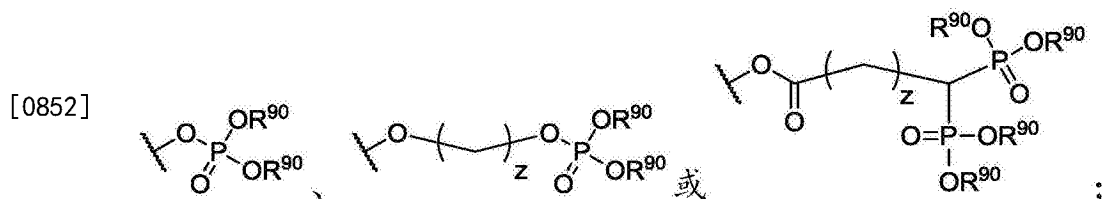
[0847] 一方面,本发明涉及降低至少一种细胞的激酶活性的方法,所述方法包括将至少一种细胞与有效量的至少一种具有由下式表示的结构化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物接触的步骤:



[0849] 其中 R^1 是卤素或 NR^8Ar^1 ;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^8 选自氢和C1-C6烷基;其中 Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;其中 R^9 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^2 是氢;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^3 是由下式表示的结构:



[0851] 其中 R^{10} 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中 R^{12a} 选自氢、卤素和C1-C6烷基;并且其中 R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构基团:



[0853] 其中 z 是选自1、2和3的整数;其中每次出现的 R^{90} ,当存在时,独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基;其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环;其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基;并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基。

[0854] 在另一方面,所述化合物为公开的化合物或公开的制备化合物方法的产物。在又一方面,有效量为治疗有效量。在再一方面,有效量为预防有效量。

[0855] 在另一方面,所述细胞为哺乳动物。在又一方面,所述细胞为人。在再一方面,接触经由施用于哺乳动物进行。在另一方面,所述方法还包括识别哺乳动物为需要降低细胞的

激酶活性的步骤。在又一方面,在施用步骤之前,所述哺乳动物已经被诊断为需要降低激酶活性。

[0856] 在另一方面,降低细胞的激酶活性的需要与不受控制的细胞病症相关。在又一方面,不受控制的细胞增殖病症为癌症。在再一方面,所述癌症为白血病。在甚至另一方面,所述癌症为淋巴瘤。在又一方面,所述癌症为实体瘤。在再一方面,所述癌症选自以下癌症:血液癌、脑癌、泌尿生殖道癌、胃肠道癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肾癌、淋巴系统癌、胃癌、肺癌、胰腺癌和皮肤癌。在甚至另一方面,癌症选自前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌。

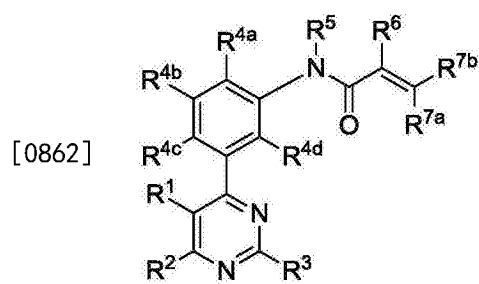
[0857] 在另一方面,对降低细胞的激酶活性的需要与炎症病症的治疗相关。在另一方面,炎症性病症与蛋白激酶功能障碍相关。在另一方面,炎症性病症为自身免疫性病症。在另一方面,炎症性病症为关节炎性疾病。在另一方面,关节炎性疾病选自炎症性关节炎、骨关节炎、与淋巴细胞无关的关节炎和类风湿性关节炎。

[0858] 2. 药剂的制造

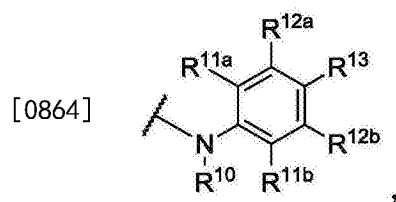
[0859] 一方面,本发明涉及制造用于抑制哺乳动物中BKT的药剂的方法,所述方法包括将治疗有效量的所公开的化合物或所公开方法的产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0860] 3. 化合物的用途

[0861] 一方面,本发明涉及具有由下式表示的结构化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物的用途:

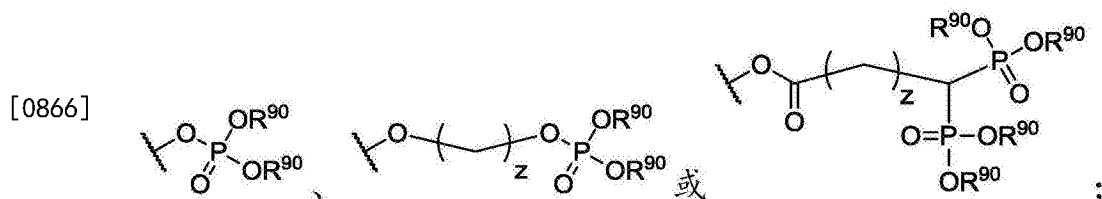


[0863] 其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中R⁸选自氢和C1-C6烷基;其中Ar¹是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;其中R⁹选自氢和C1-C6烷基;其中R²是氢;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中R³是由下式表示的结构:



[0865] 其中R¹⁰选自氢和C1-C6烷基;其中R^{11a}和R^{11b}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中R^{12a}选自氢、卤素和C1-C6烷基;并且其中R^{12b}选自羟基和具有由下式表示的结

构的基团:



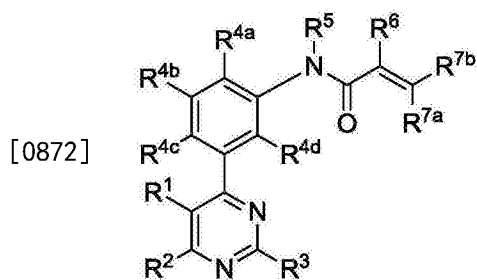
[0867] 其中 z 是选自1、2和3的整数;其中每次出现的 R^{90} ,当存在时,独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基;其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环;其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基;其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基;并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基。

[0868] 在另一方面,所述化合物为公开的化合物或公开的制备化合物方法的产物。在另一方面,所述哺乳动物为人。在另一方面,降低激酶活性的需要与治疗不受控制的细胞增殖病症相关。在又一方面,不受控制的细胞增殖病症为癌症。在再一方面,所述癌症为白血病。在甚至另一方面,所述癌症为淋巴瘤。在再一方面,所述癌症为实体瘤。在又一方面,所述癌症选自以下癌症:血癌、脑癌、泌尿生殖道癌、胃肠道癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肾癌、淋巴系统癌、胃癌、肺癌、胰腺癌和皮肤癌。在甚至另一方面,癌症选自前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌。

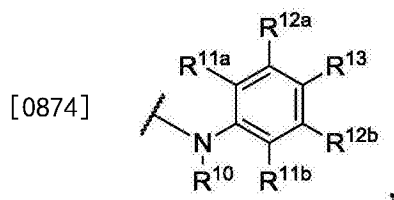
[0869] 在另一方面,对降低激酶活性的需要与炎症病症的治疗相关。在另一方面,炎症性病症与蛋白激酶功能障碍相关。在另一方面,炎症性病症为自身免疫性病症。在另一方面,炎症性病症为关节炎性疾病。在另一方面,关节炎性疾病选自炎症性关节炎、骨关节炎、与淋巴细胞无关的关节炎和类风湿性关节炎。

[0870] 4. 试剂盒

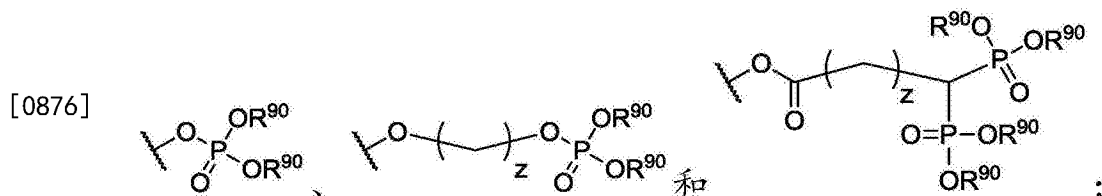
[0871] 一方面,本发明涉及试剂盒,其包含至少一种具有由下式表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物:



[0873] 其中 R^1 是卤素或 NR^8Ar^1 ;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^8 选自氢和C1-C6烷基;其中 Ar^1 是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或 Ar^1 是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、 SO_2R^9 、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;其中 R^9 选自氢和C1-C6烷基;其中 R^2 是氢;或其中 R^1 和 R^2 任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中 R^3 是由下式表示的结构:



[0875] 其中 R^{10} 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^{12a} 选自氢、卤素和C1-C6烷基；并且其中 R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构基团：



[0877] 其中 z 是选自1、2和3的整数；其中每次出现的 R^{90} ，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环；其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基；并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基；

[0878] 以及以下的一种或多种：

[0879] (a)至少一种已知增加激酶活性的药剂；

[0880] (b)至少一种已知降低激酶活性的药剂；

[0881] (c)至少一种已知治疗不受控制的细胞增殖病症的药剂；或

[0882] (d)用于治疗与不受控制的细胞增殖相关的病症的说明书。

[0883] 在另一方面，所述化合物为公开的化合物或公开的制备化合物方法的产物。在另一方面，所述哺乳动物为人。

[0884] 在另一方面，不受控制的细胞增殖病症与激酶功能障碍相关。在又一方面，不受控制的细胞增殖病症为癌症。在再一方面，所述癌症为白血病。在甚至另一方面，所述癌症为淋巴瘤。在再一方面，所述癌症为实体瘤。在又一方面，所述癌症选自以下癌症：血癌、脑癌、泌尿生殖道癌、胃肠道癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肾癌、淋巴系统癌、胃癌、肺癌、胰腺癌和皮肤癌。在甚至另一方面，癌症选自前列腺癌、多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌。

[0885] 在另一方面，对降低激酶活性的需要与炎症性病症的治疗相关。在另一方面，炎症性病症与蛋白激酶功能障碍相关。在另一方面，炎症性病症为自身免疫性病症。在另一方面，炎症性病症为关节炎性疾病。在另一方面，关节炎性疾病选自炎症性关节炎、骨关节炎、与淋巴细胞无关的关节炎和类风湿性关节炎。

[0886] 在另一方面，至少一种化合物或至少一种产物和至少一种药剂为共同配制的。在另一方面，至少一种化合物或至少一种产物和至少一种药剂为共同包装的。

[0887] 在另一方面，至少一种药剂为激素治疗剂。在又一方面，所述激素治疗剂选自以下的一种或多种：亮丙瑞林、他莫昔芬、雷洛昔芬、甲地孕酮、氟维司群、曲普瑞林、甲羟孕酮、来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、比卡鲁胺、戈舍瑞林、组氨瑞林、氟甲睾酮、雌莫司汀、氟他胺、

托瑞米芬、地加瑞克(地加瑞克)、尼鲁米特、阿巴瑞克和甾内酯或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。

[0888] 在另一方面,至少一种药剂为化学治疗剂。又其它方面,化疗治疗剂选自以下的一种或多种:烷化剂、抗代谢剂、抗肿瘤抗生素、有丝分裂抑制剂、mTor抑制剂或其它化疗剂。在再一方面,抗肿瘤抗生素选自以下的一种或多种:多柔比星、米托蒽醌、博来霉素、柔红霉素、更生霉素、表柔比星、伊达比星、普卡霉素、丝裂霉素、喷司他丁和戊柔比星,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。在甚至另一方面,抗代谢剂选自以下的一种或多种:吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、羟基脲、巯嘌呤、培美曲塞、氟达拉滨、奈拉滨(nelarabine)、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、普拉曲沙(pralatrexate)、氟尿苷、甲氨蝶呤和硫鸟嘌呤或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。在又其它方面中,烷化剂是选自以下的一种或多种:卡铂、顺铂、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀、白消安、洛莫司汀、达卡巴嗪、奥沙利铂、异环磷酰胺、氮芥、替莫唑胺、塞替派、苯达莫司汀和链佐星或其可药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。在再一方面,有丝分裂抑制剂选自以下的一种或多种:伊立替康、托泊替康、卢比替康、卡巴他赛(cabazitaxel)、多西他赛、紫杉醇、依托泊苷、长春新碱、伊沙匹隆(ixabepilone)、长春瑞滨、长春碱和替尼泊苷或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。在甚至另一方面,mTor抑制剂选自以下的一种或多种:依维莫司、西罗莫司、替西罗莫司(temsirolimus)或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物。

[0889] 5. 非医疗用途

[0890] 本文还提供了所公开的化合物和产物在体外和体内测试系统的开发和标准化中作为用于评价BTK活性的抑制剂在实验室动物诸如猫、犬、兔、猴、大鼠和小鼠中的效应的药理学工具,作为寻求抑制BTK的新型治疗剂的一部分的用途。

[0891] F. 实验

[0892] 提出以下实施例以便为本领域普通技术人员提供本文所要求的化合物、组合物、制品、装置和/或方法如何制备和评价的完整的公开内容和说明,且旨在为本发明的纯粹示例且并不旨在限制发明者认为是其发明的范围。已经做出努力以确保关于数字(如,量、温度等)的正确性,但是应该考虑一些错误和偏差。除非另外指出,否则份为重量份,温度以℃计或为室温,并且压力等于或接近大气压。

[0893] 针对制备本发明化合物的几种方法阐释于以下实施例。起始原料和所需中间体在某些情况下可商购获得,或可以根据文献方法或如本文阐释进行制备。

[0894] 合成本发明的以下示例性化合物。本文提供实施例以阐释本发明,且不应理解为以任何方式限制本发明。根据IUPAC命名规则,所述实施例通常描述成游离碱形式。然而,以盐形式获得或分离一些实施例。

[0895] 如所示,一些实施例获得为一种或多种对映异构体或者非对映异构体的外消旋混合物。可以由本领域技术人员分离所述化合物以分离单个对映异构体。分离可以通过以下进行:将化合物的外消旋混合物与对映异构体纯的化合物偶联以形成非对映异构体混合物,随后通过标准方法(诸如分步结晶或色谱法)分离单个非对映异构体。化合物的外消旋或非对映异构体混合物也可以通过使用手性固定相的色谱法直接分离。

[0896] 1. 一般方法

[0897] 所有的常规试剂和溶剂购自Sigma Aldrich并原样使用。它们均为试剂级,纯度 $\geq 99\%$ 。得自几个供应商的专用化学品和结构单元为最高的提供纯度(总是 $\geq 95\%$)。

[0898] NMR光谱于在400MHz处操作、配备有5mm宽泛带探针且使用标准脉冲序列的Mercury 400MHz上进行。相对于残余溶剂信号,化学位移(δ)以百万分之一(ppm)报告。偶合常数(J值)以Hz表示。

[0899] 质谱在Waters Quattro-II三重四极质谱仪上进行。通过阳性ESI-MS对所有样品进行分析以及报告质子化分子离子的质量-电荷比(m/z)。

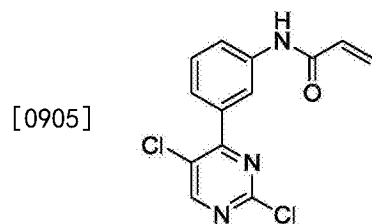
[0900] 在Biotage Initiator 2.5上以不同的功率进行微波辅助的反应。

[0901] 在标准的帕尔氢化装置(Parr hydrogenation apparatus)上进行氢化反应。

[0902] 在涂覆有200 μm 含有荧光指示剂的硅胶的Baker柔性背板上通过TLC监控反应。在涂覆有1000或2000 μm 含有荧光(UV 254)指示剂的硅胶层的20cm $\times$ 20cm Analtech Uniplates上进行制备型TLC。洗脱混合物报告为v:v。使用UV光实现斑点可视化。

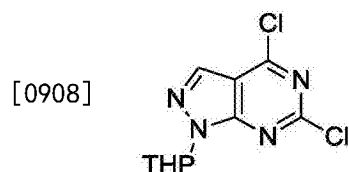
[0903] 在Teledyne Isco CombiFlash® RF 200上使用适当尺寸的Redisep RfGold®或标准正相二氧化硅或反相C-18柱进行快速色谱。将粗化合物吸附于硅胶(70-230目40 Å (对于正相)或硅藻土503(对于反相))上并装入固体盒中。洗脱混合物报告为v:v。

[0904] 2.N-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺的制备



[0906] 将5-溴-2,4-二氯嘧啶(200mg, 1.090mmol)、(3-丙烯酰胺基苯基)硼酸(188mg, 0.984mmol)和三苯基膦(12mg, 0.046mmol)溶解于甲苯(10mL)和碳酸钾(165mg, 1.194mmol)的混合物中,之后加入乙酸钯(II)(4.8mg, 0.021mmol)。允许反应混合物在40℃搅拌过夜。通过TLC监测反应,反应结束后除去溶剂真空。粗料通过快速色谱(EtOAc/己烷20%)纯化以得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.58(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.79(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.56(m, 1H), 7.399t, 1H, J = 8.4Hz), 6.38(m, 1H), 6.29-6.22(m, 1H), 5.70(d, 1H, J = 10.0Hz)。ESI-MS: m/z 294.0[M+H]⁺。

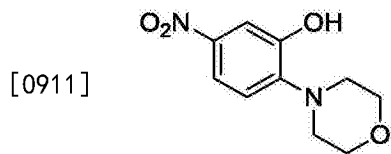
[0907] 3,4,6-二氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶的制备



[0909] 将pTsOH(30.2mg, 0.159mmol)加入至4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(300mg, 1.587mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(200mg, 2.381mmol)在四氢呋喃(比率:1.000;体积:5mL)和CH₂Cl₂(比率:1.000;体积:5mL)的混合物中的溶液。将反应混合物在室温搅拌12h,然后真空除去溶剂。将残余物溶于CH₂Cl₂(20mL)并倒入水(20mL)里。分离有机相,将水相用CH₂Cl₂(20mL)萃取,合并有机相。将合并的有机相用水(40mL)洗涤,盐水(40mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,然后浓缩。所得粗料通过快速色谱(CH₂Cl₂/MeOH 99:1递增)纯化,得到为灰白色油状

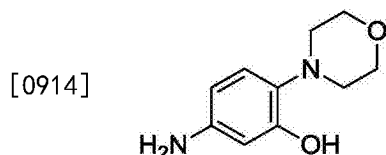
物的标题化合物(397mg, 1.454mmol, 92%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.19(s, 1H), 5.99(dd, 1H, J=2.4&10.4Hz), 4.12(m, 1H), 3.79(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.13(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.64(m, 1H)。ESI-MS: 273.0[M+H]⁺。

[0910] 4.2-吗啉代-5-硝基苯酚的制备。



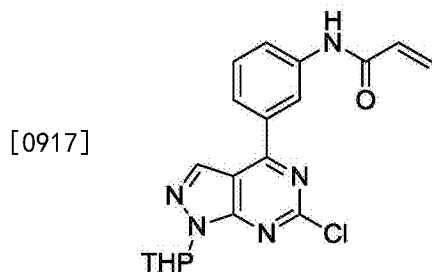
[0912] 将吗啉(59.9mg, 0.688mmol)加入至2-溴-5-硝基苯酚(100mg, 0.459mmol)和三乙胺(0.070ml, 0.505mmol)在NMP中的溶液。将反应混合物经由微波辐射加热至200℃达1h。通过TLC监测反应。反应结束并冷却后, 真空除去溶剂, 所得粗料通过快速柱色谱(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化以提供为固体的标题化合物。¹H NMR:(CDCl₃, 400MHz): δ7.82-7.79(m, 2H), 7.20(m, 1H), 6.69(bs, 1H), 3.89(m, 4H), 2.95(m, 4H)。ESI-MS: 225.1[M+H]⁺。

[0913] 5.5-氨基-2-吗啉代苯酚的制备。



[0915] 将10%钯/碳(10mg, 0.892mmol)加入至含2-吗啉代-5-硝基苯酚(如上面本文所述制备; 200mg, 0.892mmol)的乙醇(20mL), 加入氢气(40psi), 并允许反应在室温进行12h。通过TLC监测反应。反应结束后, 将反应混合物通过Celite®过滤, 真空除去溶剂。残余物通过快速柱色谱(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化以提供为固体的标题化合物5-氨基-2-吗啉代苯酚(200mg, 0.937mmol, 105%收率)。

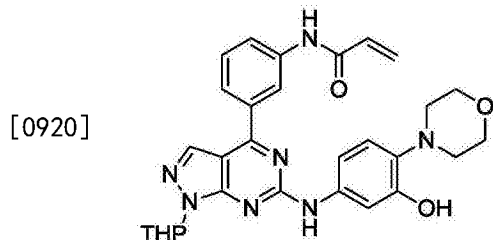
[0916] 6.N-(3-(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-D]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺的制备。



[0918] 将4,6-二氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(100mg, 0.366mmol)、(3-丙烯酰胺基苯基)硼酸(70mg, 0.366mmol)和三苯基膦(4mg, 0.015mmol)溶解于甲苯(7mL)和1M碳酸钠(39mg, 0.367mmol)的混合物中。然后加入乙酸钯(II)(2.0mg, 0.009mmol), 将反应混合物在80℃搅拌12h。然后将反应混合物冷却至室温, 真空除去溶剂。将残余物溶解于EtOAc(20mL)中, 用水洗涤(10mL)。分离有机层, 水层用EtOAc(20mL)萃取, 合并有机层。将合并的有机层用盐水洗涤(20mL), 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。粗料通过快速色谱(EtOAc/己烷20%)纯化以得到标题化合物(70%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.45(m, 2H), 7.88(d, 1H, J=8.0Hz), 7.85(d, 1H, J=8.0Hz), 7.68(s, 1H), 7.49(t, 1H, J=8.0Hz), 6.46

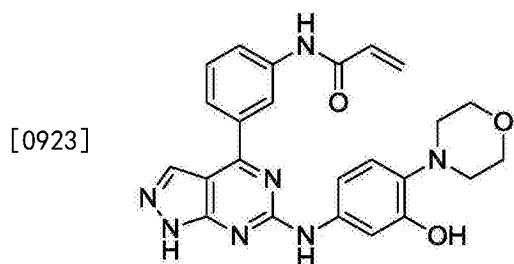
(m, 1H), 6.27(m, 1H), 6.06(d, 1H, J=10.4Hz), 5.79(d, 1H, J=10.0Hz), 4.12(m, 1H), 3.82(t, 1H, J=10.0Hz), 2.58(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.62(m, 1H)。ESI-MS: 384.10[M+H]⁺。

[0919] 7. N-(3-(6-((3-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-D]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺的制备。



[0921] 将N-(3-(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺(50mg, 0.130mmol)、5-氨基-2-吗啉代苯酚(25.3mg, 0.130mmol)和碳酸钾(45.0mg, 0.326mmol)溶解于t-BuOH(80mL)中。然后将4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(3.01mg, 5.21μmol)和Pd₂dba₃(2.386mg, 2.61μmol)加入至溶液。将反应混合物在100℃回流12h, 通过TLC监测反应。反应结束后, 冷却反应混合物, 真空除去溶剂。所得粗料通过快速色谱(2%甲醇/DCM)纯化以得到为黄色固体的标题化合物(20mg, 0.037mmol, 28.3%收率)。不经进一步纯化使用粗料并将其直接用于下一反应。

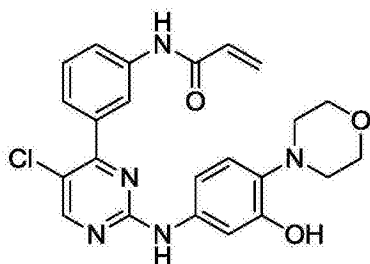
[0922] 8. N-(3-(6-((3-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-D]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺的制备。



[0924] 将2,2,2-三氟乙酸(526mg, 4.62mmol)加入至N-(3-(6-((3-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.185mmol)在DCM(10ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜(约8-12h), 之后真空除去溶剂。残余物通过快速色谱(MeOH/DCM 5%)纯化以得到为固体的标题化合物(45mg, 0.096mmol, 52.2%收率)。¹NMR(CD₃OD, 400MHz): 8.98(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.05(d, 1H, J=7.2Hz), 7.94(s, 1H), 7.62(d, 1H, J=8.4Hz), 7.56(t, 1H, J=8.0Hz), 7.36-7.29(m, 2H), 6.54-6.43(m, 2H), 5.85(dd, 1H, J=2.8&9.6Hz), 4.03(m, 4H), 3.54(m, 4H)。

[0925] 9. N-(3-(5-氯-2-((3-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺的制备

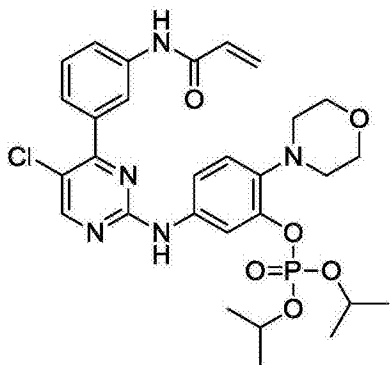
[0926]



[0927] 将N-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺(151mg, 0.515mmol)、5-氨基-2-吗啉代苯酚(100mg, 0.515mmol)和碳酸钾(178mg, 1.287mmol)溶解于t-BuOH(5mL)中, 加入Pd₂dba₃(9.43mg, 10.30μmol)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(11.92mg, 0.021mmol), 然后将反应混合物经由微波辐射加热至140℃达1h。通过TLC监测反应。反应结束后, 使其冷却至约室温, 然后反应混合物用乙酸乙酯萃取(2x50mL)。浓缩有机相, 残余物通过快速柱色谱(4%MeOH/DCM)纯化以提供为灰白色固体的标题化合物(120mg, 50.0%收率)。¹HNMR(400MHz, CD₃OD): δ8.43(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.68(m, 2H), 7.53(d, 1H, J=2.0Hz), 7.46(t, 1H, J=8.4Hz), 7.02(dd, 1H, J=2.4&8.8Hz), 6.97(d, 1H, J=8.4Hz), 6.50-6.38(m, 2H), 5.80(dd, 1H, J=2.4&9.6Hz), 3.83(m, 4H), 2.93(m, 4H)。质量: 452.1[M+H]⁺。

[0928] 10.5-((4-(3-丙烯酰胺基苯基)-5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-吗啉代苯基二异丙基磷酸酯的制备

[0929]



[0930] 将正丁基锂(0.14mL, 2.5M于己烷中的溶液)于THF(1.4mL)中稀释10倍, 将所得混合物滴加至处于氩气下的快速搅拌的N-(3-(5-氯-2-((3-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.221mmol)在THF(5mL)中的溶液并将反应容器浸入盐水-冰浴(浴温约-10℃至-5℃)。将所得白色混悬液搅拌5min, 然后将卤代磷酸二异丙酯(178mg, 0.885mmol)以单个部分添加至反应混合物。混悬液在约5min内变为澄清溶液, 然后将反应混合物在室温搅拌约18h。然后将反应混合物在旋转蒸发仪上蒸发至干。所得粗残余物通过硅胶快速色谱使用3%甲醇和DCM的混合物作为洗脱溶剂来纯化, 提供为糖浆的标题化合物(50mg, 0.078mmol, 35.2%收率)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ8.52(bs, 1H), 8.49(d, 1H, J=8.0Hz), 8.37(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.78(d, 1H, J=8.0Hz), 7.41(d, 1H, J=8.4Hz), 7.38(s, 1H), 6.96(d, 1H, J=8.4Hz), 6.77(d, 1H, J=8.0Hz), 6.45(m, 2H), 5.68(t, 1H, J=6.0Hz), 4.74(m, 2H), 3.81(m, 4H), 2.96(m, 4H)。质量: 616.2[M+H]⁺。

[0931] 11. 示例性化合物的表征

[0932] 取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物用与如上面本文所述的方法相同或类似的方法合成。必需的起始材料商购可得, 于文献中描述, 或容易由有机合成领域技术

人员合成。

[0933] 表II.

编号	结构	名称	M+H
1		N-(3-(5-氯-2-((3-羟基-4-吗啉代苯基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺	452.1
[0934] 2		磷酸 5-((4-(3-丙烯酰胺基苯基)-5-氯嘧啶-2-基)氨基)-2-吗啉代苯基二异丙基酯	616.2

[0935] 12. 细胞培养

[0936] 将所有细胞系在补充有10%胎牛血清(“FBS”)和1%青霉素/链霉素(100IU/mL青霉素和100μg/mL链霉素)的RPMI-1640培养基中于37℃和5%CO₂下进行培养。其它补充物如下表所示。ATCC为美国典型培养物保藏中心(Manassas, Virginia), 以及DSMZ为Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH(德国微生物和细胞培养物保藏中心; Braunschweig, Germany)。在这些研究中通常使用的细胞系在以下表II中指出。

[0937] 表II.

细胞系	组织来源	ATCC/DSMZ 编号	培养基
BxPC-3	胰腺癌	CRL-1687(ATCC)	RPMI-1640
[0938] GRANTA-519	高级 B-NHL(套细胞淋巴瘤的白血病转化, IV 期)	ACC 342(DSMZ)	Dulbecco's MEM (4.5 g/L 葡萄糖) + 2 mM L-谷氨酰胺
OPM-2	在白血病阶段中的多发性骨髓瘤(IgG lambda)	ACC 50(DSMZ)	RPMI-1640

细胞系	组织来源	ATCC/DSMZ 编号	培养基
[0939] Ramos(RA-1)	伯基特淋巴瘤	CRL-1596 (ATCC)	RPMI-1640

[0940] 13. BTK激酶测定: ADP生成测定

[0941] 化合物抑制活性的主要测定为本文所述的ADP生成测定。将测试化合物在激酶反应缓冲液中稀释至所需浓度并与具有(His)₆标签的重组全长人BTK激酶(81.3kDa; Invitrogen Corporation, Carlsbad, California)简单地温育。所述测定基于在使用固体、

白色壁板的标准384孔形式中使用的体积。随后,通过加入ATP和髓磷脂碱性蛋白(MBP)底物(Millipore Corporation,Waltham,Massachusetts)引发反应。测定反应混合物(5mL体积)的组成为:5%v/v DMSO,60nM BTK,1.6 μ M ATP和20 μ M MBP底物。在室温下温育60分钟之后,将5mLADP-GloTM试剂(Promega Corporation,Madison,Wisconsin)加入各孔并温育另外40分钟。所述试剂终止激酶反应并除去未消耗的ATP。然后将激酶检测试剂(10mL;Promega Corporation)加入各孔。激酶检测试剂包括将ADP转化成ATP的试剂并提供荧光素酶和荧光素以检测ATP。在EnVision[®]微量培养板读数器(PerkinElmer)上测量发光。来自各个反应的发光的量直接与BTK激酶活性相关。通过将药物处理孔的酶活性与适当的对照进行比较来计算百分比抑制和IC₅₀值。

[0942] 14. BTK激酶测定:时间分辨的-FRET测定

[0943] 化合物的活性常规地使用本文所述的二级测定证实。二次测定为时间分辨的-FRET激酶测定。将测试化合物在激酶反应缓冲液中稀释至所需浓度并与BTK激酶(如上所述;Invitrogen)简单地温育。通过加入ATP和酶底物,HTRF[®] KinEASETM-TK底物-生物素(Cisbio US,Bedford,Massachusetts)引发反应。反应的组成(10 μ l)为:1%v/v DMSO,10nM BTK,60 μ M ATP和1 μ M底物。在室温下温育60分钟之后,通过含有EDTA缓冲液终止酶反应,所述缓冲液还含有铕标记的(Eu³⁺-穴状化合物)抗磷酸酪氨酸抗体(Cisbio)和链亲和素-XL665(Cisbio)。铕标记的抗体生成具有链亲和素-XL665的时间分辨的FRET信号,当底物被磷酸化时,所述链亲和素-XL665通过链霉亲和素缀合物结合于生物素化的TK底物。在室温下温育一小时之后,在EnVision微量培养板读数器上用320nm的激发以及615和665nm的双重发射测量荧光。信号以TR-FRET比(665:615)表示。

[0944] 15. 细胞活力测定

[0945] 细胞如上所述进行生长,新鲜收获测定细胞,然后以1000个细胞/孔的密度接种于在标准的白色固体壁384孔板中的45mL适当的培养基(如上所述)中。在37℃和5%CO₂下允许细胞附着温育过夜。将测试化合物在细胞所用的合适培养基(含有3%DMSO)中稀释至10 $\times$ 浓度,5mL这些稀释物为含有所述细胞的适当孔。测试化合物通常以一式三份进行测试(即,给定浓度的化合物在三个孔中进行测定)。将含有药物处理的细胞和适当对照的板温育96小时。在温育结束时,将40mL的ATP-lite(PerkinElmer,Inc.,Waltham,Massachusetts)试剂加入每个孔并在EnVision微量培养板读数器上测量发光信号。

[0946] 16. IC₅₀的计算

[0947] 使用GraphPad Prism 5软件确定IC₅₀值。将数据以X-Y图输入至软件中作为药物每种浓度的百分比抑制。药物的浓度的值为对数转换的并且使用GraphPad软件内的“S形剂量响应(可变斜率)”选项进行非线性回归以模拟数据并计算IC₅₀值。报告的IC₅₀值为达到50%抑制时药物的浓度。

[0948] 17. BTK中取代的N-(3-(嘧啶-4-基)苯基)丙烯酰胺类似物的活性

[0949] 活性(IC₅₀)在上面本文所述的BTK测定即ADP产生测定和/或时间分辨FRET测定中确定,并且数据示于表III中。化合物编号对应于表I中使用的化合物编号。在下表中,“ADP测定”是指测量通过使用ATP由激酶得到的ADP的测定;“HTRF测定”是指在实施例描述的的时间分辨FRET激酶测定,且“n.d.”意指未在指示测定中确定IC₅₀。给定柱中的多个值指示给定化合物的超过一个测定的结果。

[0950] 表III.

编号	IC ₅₀ (μM)	
	ADP 测定	HTRF 测定
1	0.004	n.d.
2	3.580	n.d.

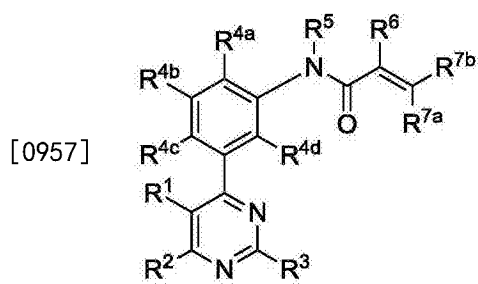
[0952] 18. 预期体内的抗肿瘤作用

[0953] 所公开化合物的体内效果的以下实施例为预示的。通常,抑制Bcr通路的药剂,包括BTK激酶抑制剂,在癌症的临床前模型中显示功效。在之前实施例中描述的化合物的体内效果预期在技术人员已知的多种动物癌症模型(诸如肿瘤异种移植模型)中示出。这些模型通常在啮齿类动物中(通常在小鼠中)进行,但为了便于研究目标,可以在其它动物物种中进行。本文公开的化合物、产物和组合物预期在技术人员已知的各种动物癌症模型(诸如小鼠肿瘤异种移植模型)中示出体内效果。

[0954] 化合物的体内效果可以在小鼠肿瘤异种移植研究中进行评估,本文描述一种可能的研究方案。简而言之,将细胞(2至 5×10^6 个在100mL培养基中)皮下植入无胸腺nu/nu裸鼠(5至6周龄,18-22g)的右后侧。对于本发明的测试化合物,用于肿瘤异种移植研究的典型细胞系将为BxPC-3。用于这些研究的其它合适的细胞系为GRANTA-519、OPM-2和Ramos(RA-1)细胞。在收获用于如本文所述的方案之前培养细胞。

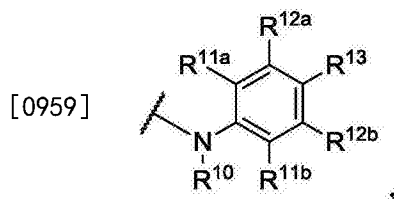
[0955] 在植入之后,允许肿瘤生长至100mm³,然后将动物随机分成治疗组(如媒介物、阳性对照和测试化合物的不同剂量水平);每组动物的数目通常为8-12只。研究的第1天对应于动物接受其第一剂量的日子。取决于研究目的,可以在不同长度的研究中确定测试化合物的功效。典型的研究周期为14天、21天和28天。取决于测试化合物的毒性和效力,确定每个研究的给药频率(如,是否对动物以每天、隔天、每三天或其它频率给药测试化合物)。典型的研究设计将涉及每天给药(M-F)测试化合物,周末恢复。在整个研究中,以每周两次测量肿瘤体积和体重。在研究结束时,对动物施以安乐死并收获肿瘤且冷冻用于进一步分析。

[0956] 例如,具有由下式表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物:

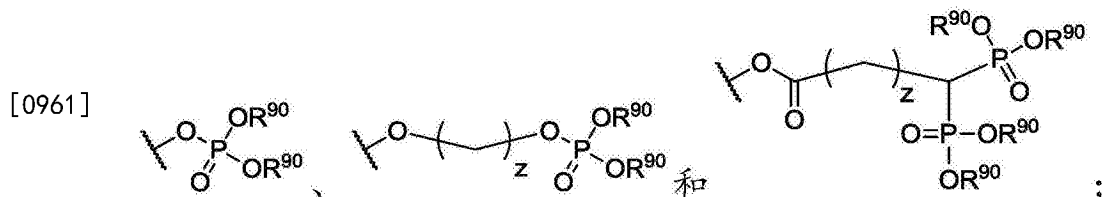


[0958] 其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹;或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环;其中R⁸选自氢和C1-C6烷基;其中Ar¹是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基;其中R⁹选自氢

和C1-C6烷基；其中R²是氢；或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；其中R³是由下式表示的结构：



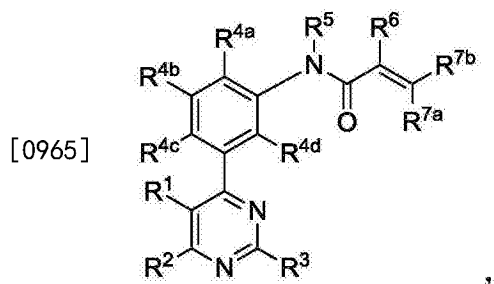
[0960] 其中R¹⁰选自氢和C1-C6烷基；其中R^{11a}和R^{11b}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中R^{12a}选自氢、卤素和C1-C6烷基；并且其中R^{12b}选自羟基和具有由下式表示的结构基团：



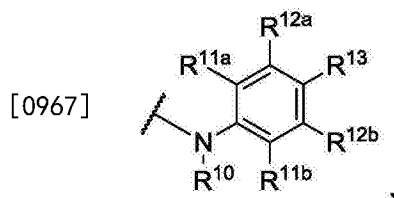
[0962] 其中z是选自1、2和3的整数；其中每次出现的R⁹⁰，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；其中R¹³为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环；其中R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中R⁵选自氢和C1-C6烷基；其中R⁶选自氢和C1-C6烷基；并且其中R^{7a}和R^{7b}中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基，期望减缓在癌症动物模型中诸如抗肿瘤活性和/或增加的存活率的此类体内效应。

[0963] 19. 预示性药物组合物实施例

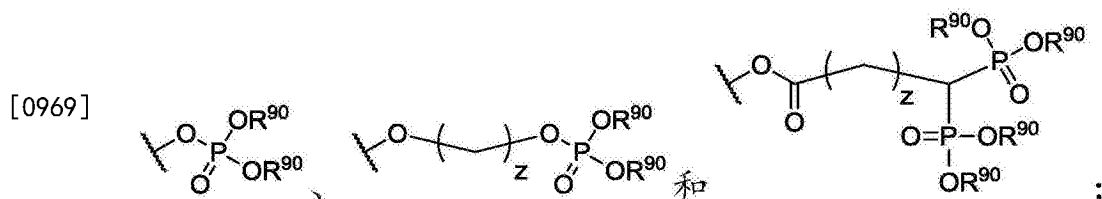
[0964] 在这些实施例中所用的“活性成分”涉及一种或多种公开的化合物、或所公开制备方法的产物。例如，活性成分应理解包括具有由下式表示的结构化合物：



[0966] 其中R¹是卤素或NR⁸Ar¹；或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；其中R⁸选自氢和C1-C6烷基；其中Ar¹是被独立地选自氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的苯基或Ar¹是被独立地选自卤代、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6氰基烷基、SO₂R⁹、C1-C3烷基胺和C1-C3二烷基氨基的0-3个基团取代的单环杂芳基；其中R⁹选自氢和C1-C6烷基；其中R²是氢；或其中R¹和R²任选地共价键合以及连同中间碳构成任选取代的稠合的五-元或六-元C2-C5杂环；其中R³是由下式表示的结构：



[0968] 其中 R^{10} 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^{11a} 和 R^{11b} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^{12a} 选自氢、卤素和C1-C6烷基；并且其中 R^{12b} 选自羟基和具有由下式表示的结构基团：



[0970] 其中 z 是选自1、2和3的整数；其中每次出现的 R^{90} ，当存在时，独立地选自氢、C1-C8烷基和苯基；其中 R^{13} 为被选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6卤代烷基和C1-C6多卤代烷基的0-3个基团取代的五-元或六-元C3-C6杂环；其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 中的每一者独立地选自氢、卤素和C1-C6烷基；其中 R^5 选自氢和C1-C6烷基；其中 R^6 选自氢和C1-C6烷基；并且其中 R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一者独立地选自氢和C1-C6烷基，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或多晶型物。

[0971] 本发明制剂的配方的典型实例在下面给出。可在本文应用采用根据本发明的期望给药量的所公开化合物的各种其它剂型，诸如填充明胶胶囊、液体乳液/混悬剂、软膏剂、栓剂或咀嚼片形式。用于制备合适的剂型的各种常规技术可用于制备预示性药物组合物，诸如在本文和在标准参考文本例如British and US Pharmacopoeias、Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.)和Martindale The Extra Pharmacopoeia(London The Pharmaceutical Press)中公开的那些。

[0972] 该参考文献的公开据此以引用方式并入本文。

[0973] a. 用于口服施用的药物组合物

[0974] 片剂可如下制备：

	组分	量
	活性成分	10 to 500 mg
	乳糖	100 mg
[0975]	结晶纤维素	60 mg
	硬脂酸镁	5
	淀粉(例如马铃薯淀粉)	得到下面指示的总重量所需的量
	共计(每个胶囊)	1000 mg

[0976] 可选地，每个片剂使用约100mg公开的化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(例如来自BASF, Ludwigshafen, Germany)和2mg硬脂酸镁。活性组分、乳糖和淀粉的混合物用于水中的5%溶液(m/m)PVP制粒。干燥后，将颗粒与硬脂酸镁混合5min。该混合物使用常规压片机(例如片剂形式：直径8mm，曲率半径12mm)进行模制。所施加的模制力通常约15kN。

[0977] 可选地,可在被配制用于口服使用的混悬液中施用所公开的化合物。例如,将约100-5000mg期望的所公开化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg黄原胶和99g水在搅拌下合并。可通过10ml口服混悬液提供相应的约10-500mg期望的所公开化合物的单一剂量。

[0978] 在这些实施例中,活性成分可被替换为等量的根据本发明的任一化合物,特别地是等量的任一例示性化合物。在一些情况下,期望使用胶囊例如填充明胶胶囊代替片剂形式。片剂或胶囊的选择将部分取决于所用的具体公开化合物的物化特征。

[0979] 对于制备口服制剂有用的备选载体的实例为乳糖、蔗糖、淀粉、滑石、硬脂酸镁、结晶纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、丙三醇、藻酸钠、阿拉伯胶等。这些备选载体可代替上文给出的如对于期望的溶出度、吸收和制造特征所需的载体

[0980] 在人用药物组合物中使用的每个片剂公开的化合物的量通过在合适的动物模型例如大鼠和至少一种非啮齿类物种中获得的毒理学和药动学数据来确定并且基于人临床试验数据来调整。例如,所公开的化合物以每个片剂剂量单位约10至1000mg的水平存在可以是适当的。

[0981] b. 用于可注射使用的药物组合物

[0982] 胃肠外组合物可如下制备:

	组分	量*
	活性成分	10 至 500 mg
	碳酸钠	560 mg*
[0983]	氢氧化钠	80 mg*
	经蒸馏的无菌水	足以制备下面所示的总体积的 量
	共计(每个胶囊)	10 ml/安瓿

[0984] *按需要调节以在活性成分、和活性成分形式例如活性成分的特定盐形式的量的情形下保持生理学pH的量

[0985] 可选地,可以使用用于静脉内注射的药物组合物,其中使用于包含任选地至多约15% Cremophor EL、且任选地至多15%乙醇、且任选地至多2当量的药学上合适的酸诸如柠檬酸或盐酸的盐水中包含约100-5000mg所公开的化合物、15g聚乙二醇400和250g水的组合物。此类可注射组合物的制剂可如下实现:在搅拌下将所公开的化合物和聚乙二醇400溶解于水中。将溶液无菌过滤(孔径0.22 μ m)并在无菌条件下填充到热灭菌的输注瓶中。用橡胶密封件密封输注瓶。

[0986] 在另一实例中,可以使用用于静脉内注射的药物组合物,其中组合物包含约10-500mg公开的化合物、标准盐水溶液(具有任选地至多15重量% Cremophor EL和任选地至多15重量%乙醇,且任选地至多2当量的药学上合适的酸诸如柠檬酸或盐酸)。制剂可如下实现:在搅拌下将期望的所公开化合物溶解于盐水溶液中。加入任选的Cremophor EL、乙醇或酸。将溶液无菌过滤(孔径0.22 μ m)并在无菌条件下填充到热灭菌的输注瓶中。用橡胶密封件密封输注瓶。

[0987] 在此实例中,活性成分可替换为等量的根据本发明的任一化合物,特别地为等量的任一例示性化合物。

[0988] 在人用药物组合物中使用的每个安瓿公开的化合物的量通过在合适的动物模型例如大鼠和至少一种非啮齿类物种中获得的毒理学和药动学数据来确定并且基于人临床试验数据来调整。例如,所公开的化合物以每个片剂剂量单位约10至1000mg的水平存在可以是适当的。

[0989] 适用于胃肠外制剂的载体是例如水、生理盐水溶液等,其可与用作增溶剂或pH调节剂的三(羟甲基)氨基甲烷、碳酸钠、氢氧化钠等一起使用。胃肠外制剂优选包含每个剂量单位50至1000mg所公开的化合物。

[0990] 在不脱离本发明的范围或精神的前提下,在本发明中进行的各种修改和更改对于本领域技术人员而言将为显而易见的。从本发明公开的说明书和实践考虑,本发明其它实施方案对于本领域技术人员而言将为显而易见的。本说明书和实施例仅旨在被认为是示例性的,本发明的真实范围和精神由以下权利要求所指出。

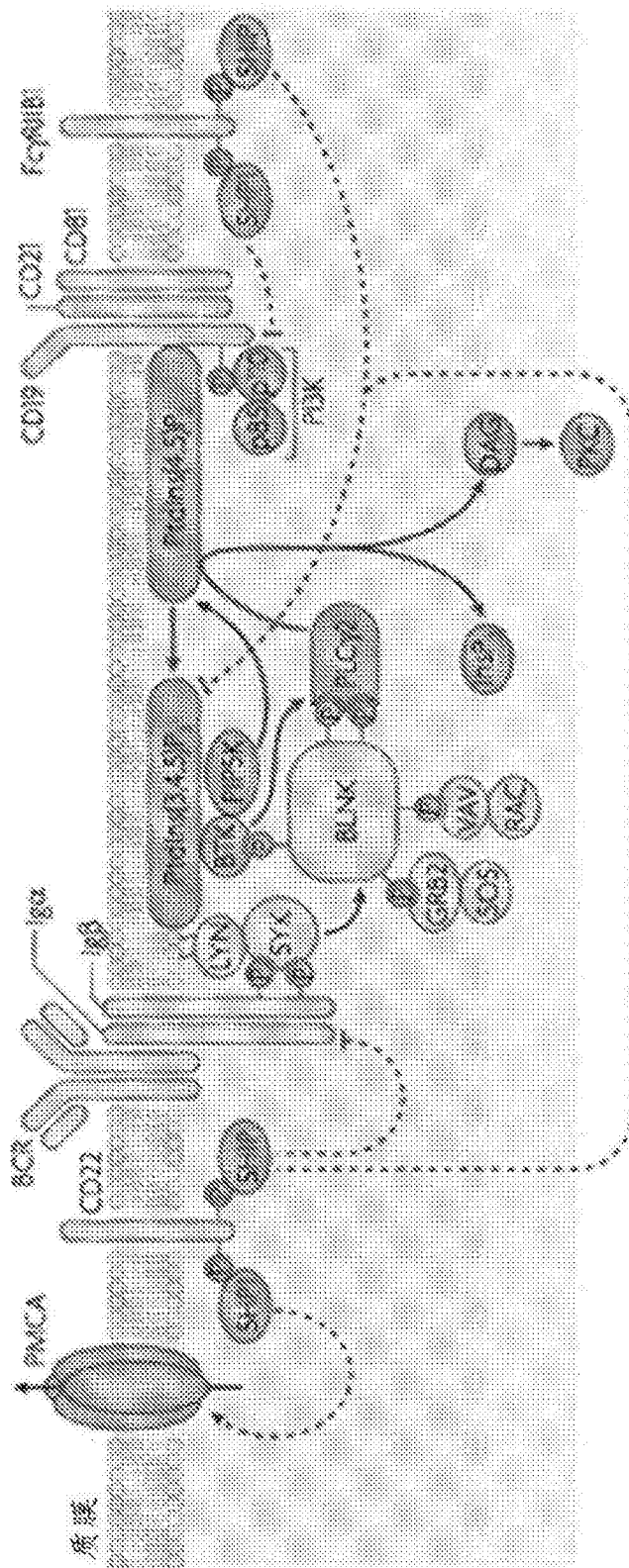


图 1

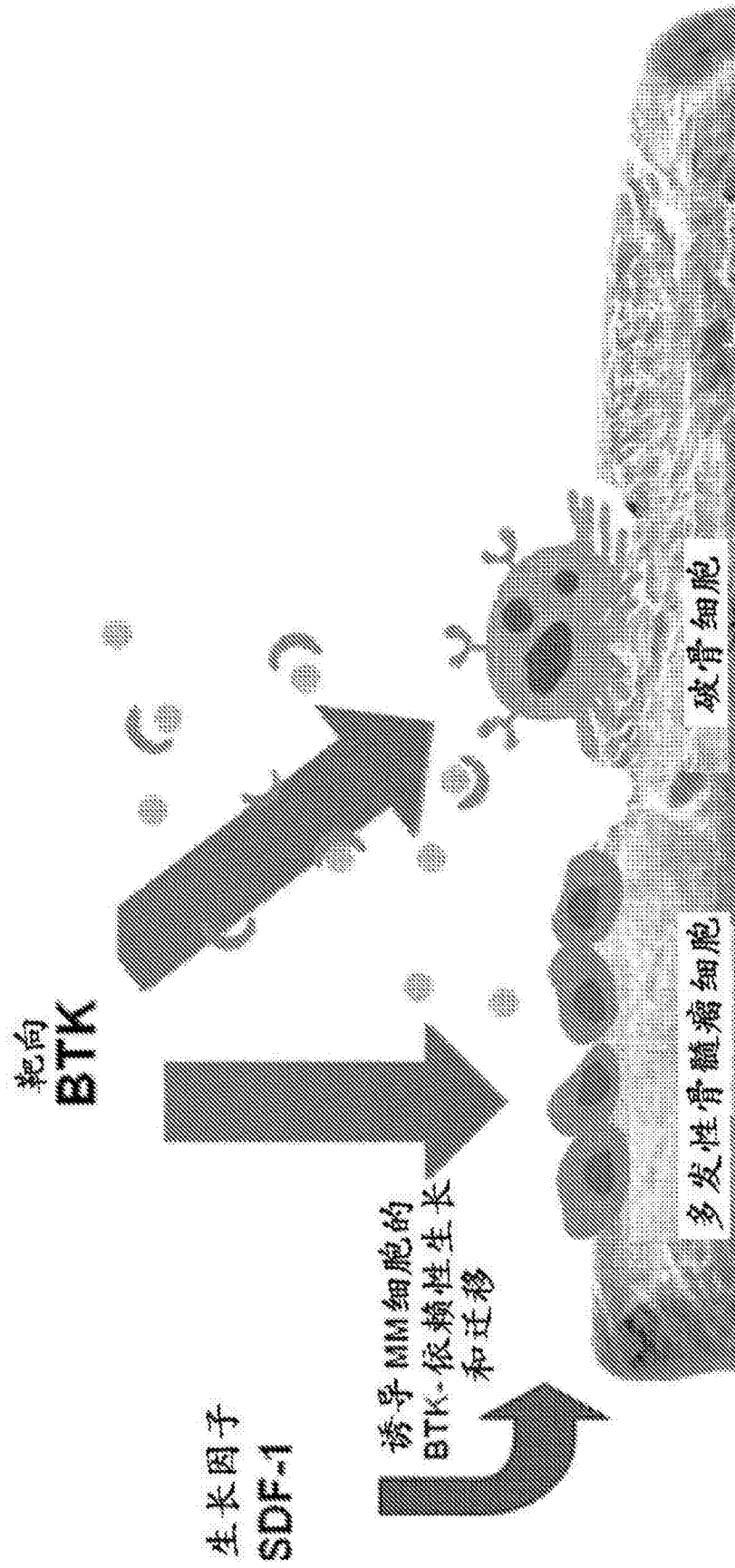


图2