(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101796045 A
(43)申请公布日 2010.08.04

(21)申请号 200880105329.7

(22)申请日 2008.07.01

(30)优先权数据
07111566.1 2007.07.02 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.03.02

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2008/058433 2008.07.01

(87)PCT申请的公布数据
WO2009/003999 EN 2009.01.08

(71)申请人 贝林格尔．英格海姆国际有限公司
地址 德国英格海姆

(72)发明人 约安尼斯·萨庞特齐斯
彼得·埃特梅耶 克里斯琴·克莱因
安德烈亚斯·曼托利迪斯
斯蒂芬·斯托勒 艾琳·韦泽内格

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 邹宗亮

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
A61K 31/4192(2006.01)
A61K 31/427(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)

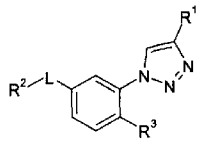
权利要求书 47 页 说明书 155 页

(54)发明名称

化合物

(57)摘要

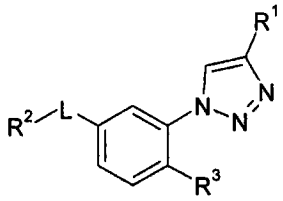
本发明包括通式(1)化合物，其中基团R^1至R^3和L如权利要求1所定义，其适于治疗特征为过度或异常细胞增殖的疾病，及其在制备具有上述性质的药物中的用途。



(1)

CN 101796045 A

1. 通式 (1) 化合物

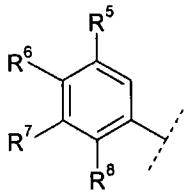


(1)

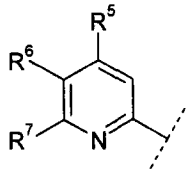
其中，

R^1 表示 5-10 员杂芳基，其任选被一个或多个相同或不同的各自独立地选自 R^a 和 R^b 的基团所取代；

R^2 具有结构 (i) 或 (ii)



(i)



(ii)

；

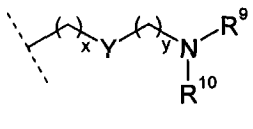
R^3 选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-NR^hR^h$、$-OR^h$、$-C(O)R^h$、$-C(O)NR^hR^h$、$-SR^h$、$-S(O)R^h$、$-S(O)_2R^h$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、$C3_{-7}$ 环烷基和 3-7 员杂环烷基；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-OC_{1-6}$ 卤代烷基、C_{3-7} 环烷基、3-7 员杂环烷基，所有上述基团任选被 C_{1-6} 烷基、-CN 或 -OH 所取代；

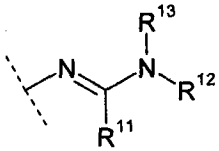
a) 当结构 (i) 存在时，基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii) 至 (vi) 之一

以及

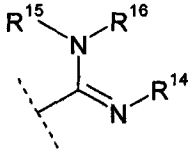
b) 当结构 (ii) 存在时，基团 R^6 或 R^7 之一具有结构 (iii) 至 (vi) 之一



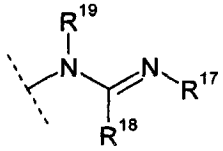
(iii)



(iv)



(v)



(vi)

且在 a) 情况下的其它 2 个基团各自彼此独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、-OH、-CN、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 和卤素，以及在 b) 情况下的第二个基团选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、-OH、-CN、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 和卤素，或

c) 当结构 (i) 存在时，R^5 表示被取代基 -CN 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，且 R^6、R^7 和 R^8 各自表示氢；

R^9 选自氢和 C_{1-6} 烷基，

R^{10} 选自 R^a 和 $-OR^a$，

或

基团 $-NR^9R^{10}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基或 5-12 员杂芳基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代；

R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

或

R^{11} 对应于基团 R^a，且基团 $-NR^{12}R^{13}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，

或

R^{11} 和 R^{12} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{13} 对应于基团 R^a；

R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

或

R^{14} 对应于基团 R^a，且基团 $-NR^{15}R^{16}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，

或

R^{14} 和 R^{15} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{16} 对应于基团 R^a；

R^{17}、R^{18} 和 R^{19} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

或

R^{17} 和 R^{18} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{19} 对应于基团 R^a，

或

R^{17} 和 R^{19} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{18} 对应于基团 R^a，

或

R^{18} 和 R^{19} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{17} 对应于基团 R^a；

L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-、-C(O)-、-C(S)-、-NH-、-S(O)-、-S(O)O-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2O-$、-S(O)NH-、$-S(O)_2NH-$、-OS(O)-、$-OS(O)_2-$、-OS(O)NH-、$-OS(O)_2NH-$、-C(O)O-、-C(O)S-、-C(NH)NH-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)NH-、-SC(O)-、-SC(O)O-、-SC(O)NH-、-NHC(NH)-、-NHS(O)-、-NHS(O)O-、$-NHS(O)_2-$、$-NHS(O)_2O-$、$-NHS(O)_2NH-$、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH- 和 -NHC(S)NH- 或表示化学键；

Y 选自 -O- 和 -S- 或表示化学键；

x 和 y 各自彼此独立地具有值 0、1、2 或 3；

各 R^a 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^b 和 / 或 R^c 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

各 R^b 表示适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^c$、$-SR^c$、$-NR^cR^c$、$-ONR^cR^c$、$-N(OR^c)R^c$、$-NR^gNR^cR^c$、卤素、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^c$、$-C(O)OR^c$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(O)SR^c$、$-C(O)NR^gNR^cR^c$、$-C(O)NR^gOR^c$、$-[C(O)]_2NR^cR^c$、$-[C(O)NR^g]_2R^c$、$-C(S)R^c$、$-C(S)OR^c$、$-C(S)NR^cR^c$、$-C(S)SR^c$、$-C(NR^g)R^c$、$-N=CR^cR^c$、$-C(NR^g)OR^c$、$-C(NR^g)NR^cR^c$、$-C(NR^g)$

SR^c、$-C(NR^g)NR^gNR^cR^c$、$-C(NOR^g)R^c$、$-C(NOR^g)NR^cR^c$、$-C(NNR^gR^g)R^c$、$-C[NNR^gC(O)NR^gR^g]R^c$、$-OS(O)R^c$、$-OS(O)OR^c$、$-OS(O)NR^cR^c$、$-OS(O)_2R^c$、$-OS(O)_2OR^c$、$-OS(O)_2NR^cR^c$、$-OC(O)R^c$、$-OC(O)OR^c$、$-OC(O)SR^c$、$-OC(O)NR^cR^c$、$-O[C(O)]_2NR^cR^c$、$-O[C(O)NR^g]_2NR^cR^c$、$-OC(S)R^c$、$-OC(NR^g)R^c$、$-OC(NR^g)NR^cR^c$、$-ONR^gC(O)R^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)OR^c$、$-S(O)NR^cR^c$、$-S(O)_2R^c$、$-S(O)_2OR^c$、$-S(O)_2NR^cR^c$、$-[S(O)_2]_2NR^cR^c$、$-SC(O)R^c$、$-SC(O)OR^c$、$-SC(O)NR^cR^c$、$-SC(S)R^c$、$-SC(NR^g)R^c$、$-SC(NR^g)NR^cR^c$、$-NR^gC(O)R^c$、$-NR^gC(O)OR^c$、$-NR^gC(O)NR^cR^c$、$-NR^gC(O)SR^c$、$-NR^gC(O)NR^gNR^cR^c$、$-NR^gC(S)R^c$、$-NR^gC(S)NR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)R^c$、$-N=CR^cNR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)OR^c$、$-NR^gC(NR^g)NR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)SR^c$、$-NR^gC(NOR^g)R^c$、$-NR^gS(O)R^c$、$-NR^gS(O)OR^c$、$-NR^gS(O)_2R^c$、$-NR^gS(O)_2OR^c$、$-NR^gS(O)_2NR^cR^c$、$-NR^gNR^gC(O)R^c$、$-NR^gNR^gC(O)NR^cR^c$、$-NR^gNR^gC(NR^g)R^c$、$-NR^g[C(O)]_2R^c$、$-NR^g[C(O)]_2OR^c$、$-NR^g[C(O)]_2NR^cR^c$、$-[NR^gC(O)]_2R^c$、$-[NR^gC(O)]_2OR^c$、$-NR^g[S(O)_2]_2R^c$、$-N(OR^g)C(O)R^c$、$-N[C(O)R^c]NR^cR^c$、$-N[C(O)R^c]_2$、$-N[S(O)_2R^c]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 和 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 以及二价取代基 $=O$、$=S$、$=NR^g$、$=NOR^g$、$=NNR^gR^g$ 和 $=NNR^gC(O)NR^gR^g$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

各 R^c 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^d 和 / 或 R^e 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

各 R^d 为适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^e$、$-SR^e$、$-NR^eR^e$、$-ONR^eR^e$、$-N(OR^e)R^e$、$-N(R^g)NR^eR^e$、卤素、$-CN$、$-NC$、$-OCN$、$-SCN$、$-NO$、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^eR^e$、$-C(O)SR^e$、$-C(O)NR^gNR^eR^e$、$-C(O)NR^gOR^e$、$-[C(O)]_2NR^eR^e$、$-[C(O)NR^g]_2R^e$、$-C(S)R^e$、$-C(S)OR^e$、$-C(S)NR^eR^e$、$-C(S)SR^e$、$-C(NR^g)R^e$、$-N=CR^eR^e$、$-C(NR^g)OR^e$、$-C(NR^g)NR^eR^e$、$-C(NR^g)SR^e$、$-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$、$-C(NOR^g)R^e$、$-C(NOR^g)NR^eR^e$、$-C(NNR^gR^g)R^e$、$-C[NNR^gC(O)NR^gR^g]R^e$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)OR^e$、$-OS(O)NR^eR^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)_2OR^e$、$-OS(O)_2NR^eR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)SR^e$、$-OC(O)NR^eR^e$、$-O[C(O)]_2NR^eR^e$、$-O[C(O)NR^g]_2NR^eR^e$、$-OC(S)R^e$、$-OC(NR^g)R^e$、$-OC(NR^g)NR^eR^e$、$-ONRgC(O)R^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)OR^e$、$-S(O)NR^eR^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)_2OR^e$、$-S(O)_2NR^eR^e$、$-[S(O)_2]_2NR^eR^e$、$-SC(O)R^e$、$-SC(O)OR^e$、$-SC(O)NR^eR^e$、$-SC(S)R^e$、$-SC(NR^g)R^e$、$-SC(NR^g)NR^eR^e$、$-NR^gC(O)R^e$、$-NR^gC(O)OR^e$、$-NR^gC(O)NR^eR^e$、$-NR^gC(O)SR^e$、$-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e$、$-NR^gC(S)R^e$、$-NR^gC(S)NR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)R^e$、$-N=CR^eNR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)OR^e$、$-NR^gC(NR^g)NR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)SR^e$、$-NR^gC(NOR^g)R^e$、$-NR^gS(O)R^e$、$-NR^gS(O)OR^e$、$-NR^gS(O)_2R^e$、$-NR^gS(O)_2OR^e$、$-NR^gS(O)_2NR^eR^e$、$-NR^gNR^gC(O)R^e$、$-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e$、$-NR^gNR^gC(NR^g)R^e$、$-NR^g[C(O)]_2R^e$、$-NR^g[C(O)]_2OR^e$、$-NR^g[C(O)]_2NR^eR^e$、$-[NR^gC(O)]_2R^e$、$-[NR^gC(O)]_2OR^e$、$-NR^g[S(O)_2]_2R^e$、$-N(OR^g)C(O)R^e$、$-N[C(O)R^e]NR^eR^e$、$-N[C(O)R^e]_2$、$-N[S(O)_2R^e]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 和 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 以及二价取代基 $=O$、$=S$、$=NR^g$、$=NOR^g$、$=NNR^gR^g$ 和 $=NNR^gC(O)NR^gR^g$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

各 R^e 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^f 和 / 或 R^g 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

各 R^f 为适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^g$、$-SR^g$、$-NR_gR^g$、$-ONR^gR^g$、$-N(OR$

g) R^g、-N(R^h)NR^gR^g、卤素、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、-C(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^gR^g、-C(O)SR^g、-C(O)$NR^hNR^gR^g$、-C(O)NR^hOR^g、-$[C(O)]_2NR^gR^g$、-$[C(O)NR^h]_2R^g$、-C(S)R^g、-C(S)OR^g、-C(S)NR^gR^g、-C(S)SR^g、-C(NR^h)R^g、-N ＝ CR^gR^g、-C(NR^h)OR^g、-C(NR^h)NR^gR^g、-C(NR^h)SR^g、-C(NR^h)$NR^hNR^gR^g$、-C(NOR^h)R^g、-C(NOR^h)NR^gR^g、-C(NNR^hR^h)R^g、-C[$NNR^hC(O)NR^hR^h$]R^g、-OS(O)R^g、-OS(O)OR^g、-OS(O)NR^gR^g、-OS$(O)_2R^g$、-OS$(O)_2OR^g$、-OS$(O)_2NR^gR^g$、-OC(O)R^g、-OC(O)OR^g、-OC(O)SR^g、-OC(O)NR^gR^g、-O$[C(O)]_2NR^gR^g$、-O$[C(O)NR^h]_2NR_gR^g$、-OC(S)R^g、-OC(NR^h)R^g、-OC(NR^h)NR^gR^g、-O$NR^hC(O)R^g$、-S(O)R^g、-S(O)OR^g、-S(O)NR^gR^g、-S$(O)_2R^g$、-S$(O)_2OR^g$、-S$(O)_2NR^gR^g$、-$[S(O)_2]_2NR^gR^g$、-SC(O)R^g、-SC(O)OR^g、-SC(O)NR^gR^g、-SC(S)R^g、-SC(NR^h)R^g、-SC(NR^h)NR^gR^g、-$NR^hC(O)R^g$、-$NR^hC(O)OR^g$、-$NR^hC(O)NR^gR^g$、-$NR^hC(O)SR^g$、-$NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$、-$NR^hC(S)R^g$、-$NR^hC(S)NR^gR^g$、-$NR^hC(NR^h)R^g$、-N ＝ $CR^gNR^gR^g$、-$NR^hC(NR^h)OR^g$、-$NR^hC(NR^h)NR^gR^g$、-$NR^hC(NR^h)SR^g$、-$NR^hC(NOR^h)R^g$、-$NR^hS(O)R^g$、-$NR^hS(O)OR^g$、-$NR^hS(O)_2R^g$、-$NR^hS(O)_2OR^g$、-$NR^hS(O)_2NR^gR^g$、-$NR^hNR^hC(O)R^g$、-$NR^hNR^hC(O)NR^gR^g$、-$NR^hNR^hC(NR^h)R^g$、-$NR^h[C(O)]_2R^g$、-$NR^h[C(O)]_2OR^g$、-$NR^h[C(O)]_2NR^gR^g$、-$[NR^hC(O)]_2R^g$、-$[NR^hC(O)]_2OR^g$、-$NR^h[S(O)_2]_2R^g$、-N(OR^h)C(O)R^g、-N[C(O)R^g]NR^gR^g、-N[C(O)R^g]$_2$、-N[$S(O)_2R^g$]$_2$、-N{$[C(O)]_2R^g$}$_2$、-N{$[C(O)]_2OR^g$}$_2$ 和 -N{$[C(O)]_2NR^gR^g$}$_2$ 以及二价取代基＝O、＝S、＝NR^h、＝NOR^h、＝NNR^hR^h 和＝$NNR^hC(O)NR_hR^h$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

各 R^g 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^h 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

各 R^h 在各种情况下彼此独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_6-1_0 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

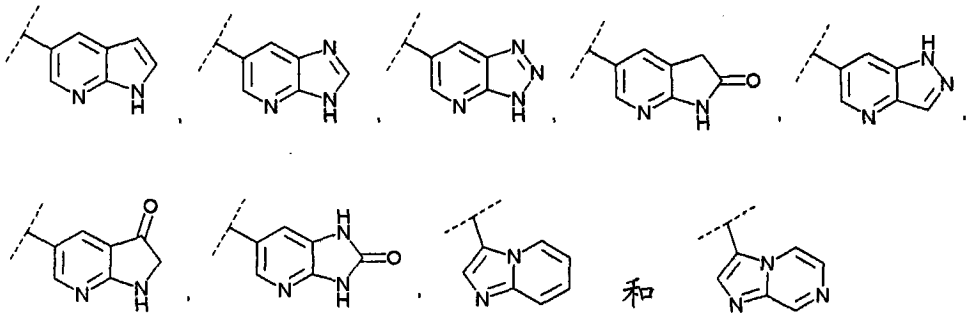
而所述化合物 (1) 亦可任选以其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物、其多晶型的形式或所有上述形式的药理学上可接受的盐的形式存在；

其条件为下列化合物除外：

N-(5- 叔丁基 -3-{[(2- 二甲基氨基 - 乙基)- 甲基 - 氨基]- 甲基 }-2- 甲氧基 - 苯基)-4- 甲基 -3-(4- 吡啶 -3- 基 -[1.2.3] 三唑 -1- 基)- 苯甲酰胺。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

R^1 表示选自下列的杂芳基：吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、



和

。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中

R^1 被相同或不同的基团单取代或多取代，且该取代基团各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、

2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基、4-14 员杂环烷基烷基、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{3-10}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)OC_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)NHC_{1-6}$ 烷基、卤素、$-C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)C_{3-10}$ 环烷基、$-SC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、-CN 和 $-NHC(O)C_{3-7}$ 环烷基，所有上述基团自身任选被选自下列的取代基所取代：-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-OC_{3-10}$ 环烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 卤代烷基、$-NHC_{3-10}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、卤素、$-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 烷基和 3-14 员杂环烷基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中

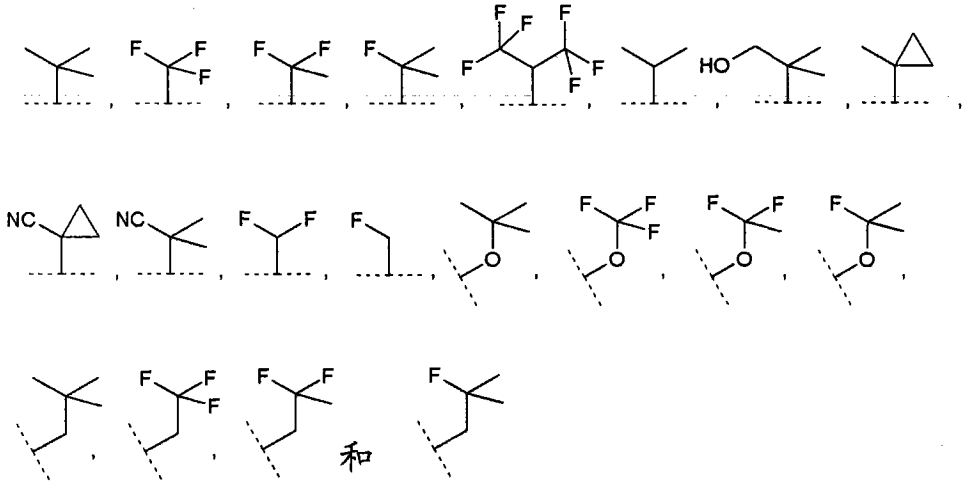
R^3 选自甲基、三氟甲基、乙基、异丙基、1- 丙基、1- 丁基、2- 丁基、叔丁基、氟、氯和溴。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中

L 选自 -C(O)NH- 和 -NHC(O)-。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中

R^5 选自

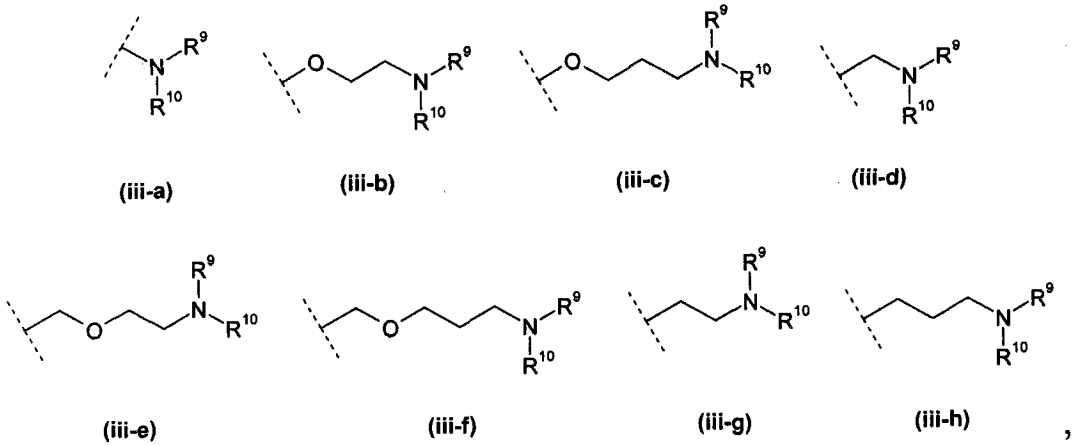


。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中

a) 当结构 (i) 存在时，基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii-a) 至 (iii-h) 之一，以及

b) 当结构 (ii) 存在时，基团 R^6 或 R^7 之一具有结构 (iii-a) 至 (iii-h) 之一



，

且 R^9 和 R^{10} 如权利要求 1 中所定义。

8. 权利要求 7 的化合物，其中

a) 当结构 (i) 存在时，

基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii-a)、(iii-b) 或 (iii-c)，或

基团 R^6 或 R^7 之一具有结构 (iii-d)，或

R^7 具有结构 (iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h)；

且

b) 当结构 (ii) 存在时，R^7 具有结构 (iii-a)。

9. 权利要求 8 的化合物，其中

L 表示 -NHC(O)-。

10. 权利要求 8 的化合物，其中

L 表示 -C(O)NH-；

存在结构 (i)，且

基团 R^6，R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii-a)，或

R^7 具有结构 (iii-d)。

11. 权利要求 7 的化合物，其中

a) 当结构 (i) 存在时，

R^7 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h)，

R^6 选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、氯和氟，且

R^8 选自氢、C_{1-6} 烷基和 $-OC_{1-6}$ 烷基；

或

R^6 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h)，且

R^7 和 R^8 表示氢；

或

R^8 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h)，且

R^6 和 R^7 表示氢；

且

b) 当结构 (ii) 存在时，

R^7 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h)，且

R^6 表示氢。

12. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中

存在结构 (i)，且 R^7 具有结构 (iv)。

13. 权利要求 12 的化合物，其中

L 表示 -NHC(O)-。

14. 权利要求 12 或 13 的化合物，其中

R^6 和 R^8 各自表示氢。

15. 权利要求 1-14 中任一项的化合物，其中

R^{10} 和 R^{13} 各自独立地选自 R^{a1} 和 $-OC_{1-6}$ 烷基；

R^{a1} 表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^{b1} 和 / 或 R^{c1} 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

各 R^{b1} 表示适宜的取代基，且在各种情况下独立地选自 $-OR^{c1}$、$-NR^{c1}R^{c1}$、$-C(O)R^{c1}$、$-C(O)NR^{c1}R^{c1}$、$-NHC(O)R^{c1}$ 以及二价取代基＝ O，而后者可仅为非芳香环体系中的取代基；

各 R^{c1} 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^{d1} 和 / 或 R^{e1} 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、5-12 员杂芳基和 3-14 员杂环烷基；

各 R^{d1} 表示二价取代基＝ O，其可仅为非芳香环体系中的取代基；且

各 R^{e1} 在各种情况下独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和 3-14 员杂环烷基；

或

基团 $-NR^{9}R^{10}$ 和 $-NR^{12}R^{13}$ 一起且在各种情况下彼此独立地表示含氮的 3-14 员杂环烷基或 5-12 员杂芳基，其在各种情况下任选被一个或多个选自 R^{a2} 和 R^{b2} 的相同或不同的基团所取代；

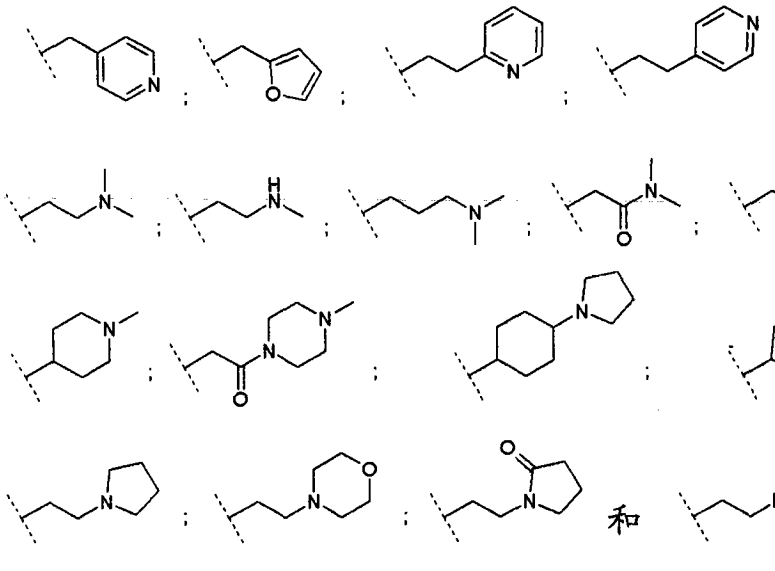
各 R^{a2} 表示任选被一个或多个相同或不同的 R^{b2} 和 / 或 R^{c2} 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基和 3-14 员杂环烷基；

各 R^{b2} 表示适宜的取代基，且在各种情况下独立地选自 $-OR^{c2}$、$-NR^{c2}R^{c2}$、卤素以及二价取代基＝ O，而后者可仅为非芳香环体系中的取代基；

各 R^{c2} 在各种情况下独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基和 5-12 员杂芳基。

16. 权利要求 15 的化合物，其中

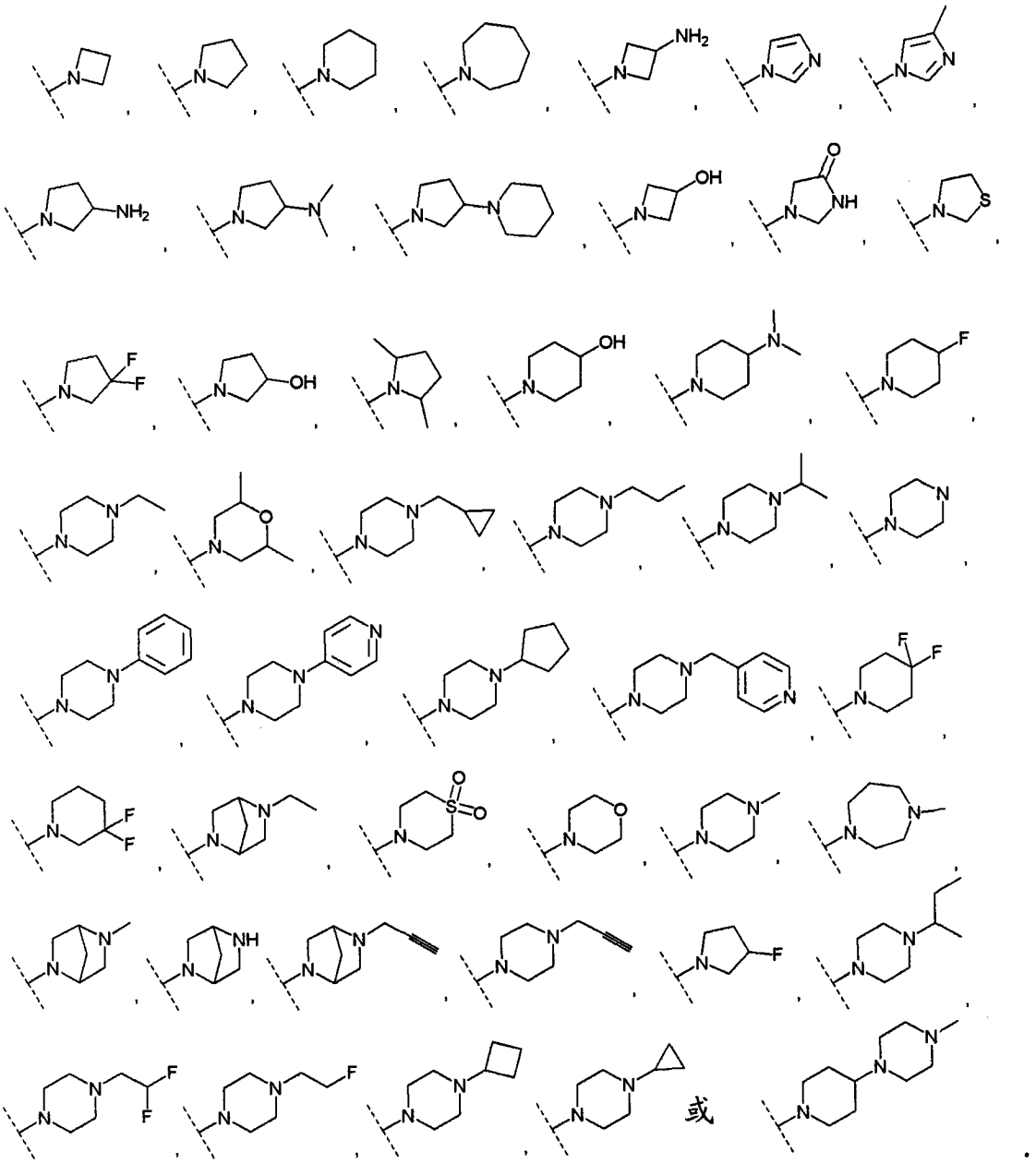
R^{10} 和 R^{13} 在各种情况下独立地选自甲基；乙基；烯丙基；2- 丙基；2- 羟基乙基；2- 氨基乙基；2- 甲氧基乙基；2,2- 二甲氧基乙基；2,3- 二羟基丙基；2- 甲基丙基；环丙基；环丁基；环戊基；1,1- 二甲基乙基；甲氧基；2,2- 二甲基丙基；



；

或

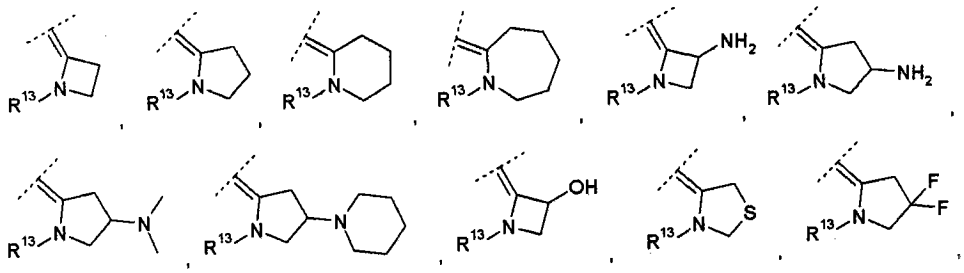
基团 $-NR^{9}R^{10}$ 和 $-NR^{12}R^{13}$ 在各种情况下一起且彼此独立地表示

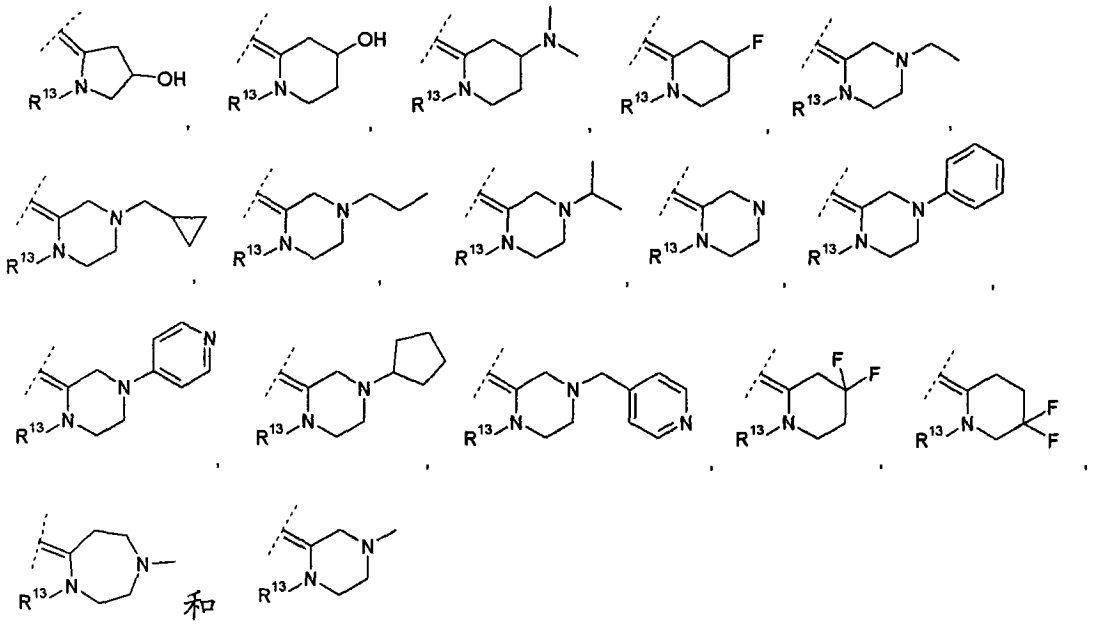


或

R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基，且

R^{11} 和 R^{12} 连同与其键结的原子一起形成杂环烷基，其选自

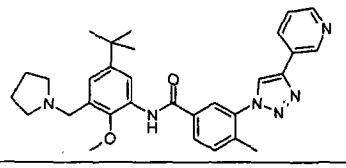
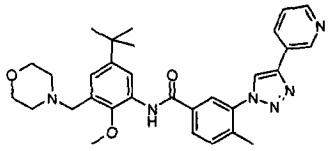
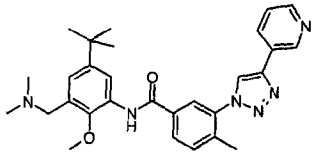
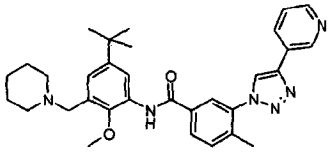
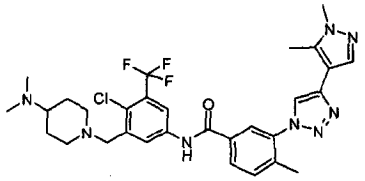
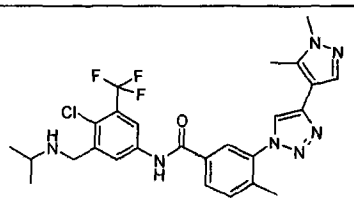


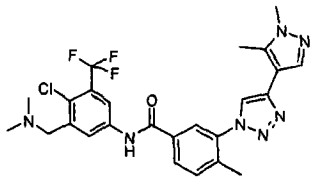
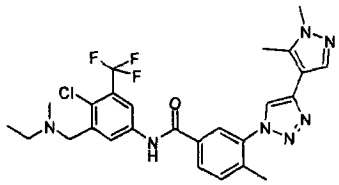
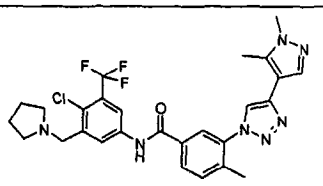
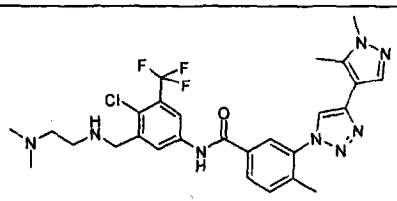
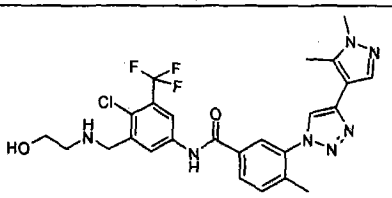
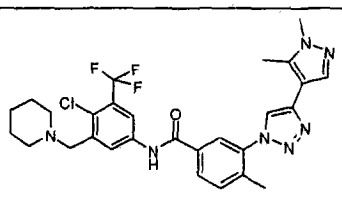


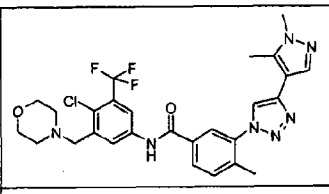
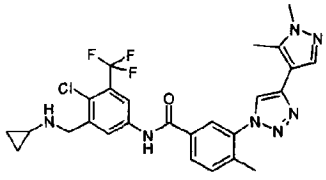
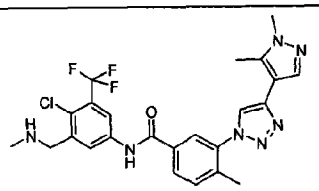
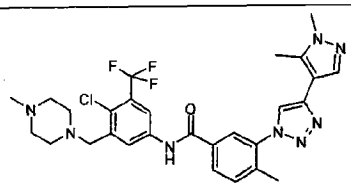
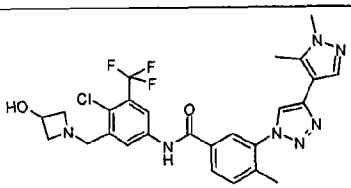
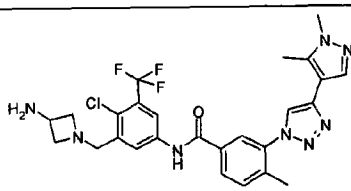
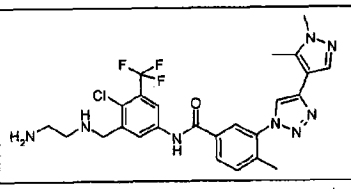
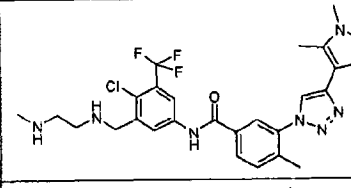
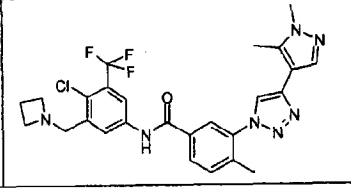
和

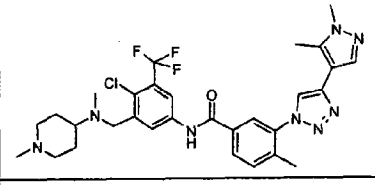
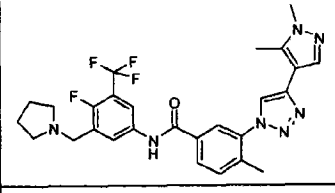
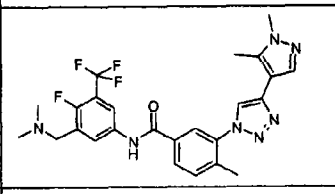
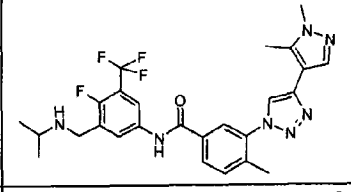
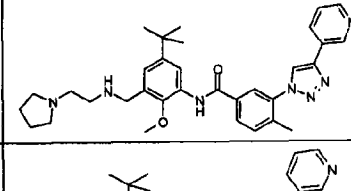
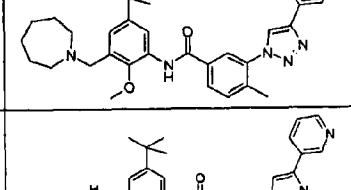
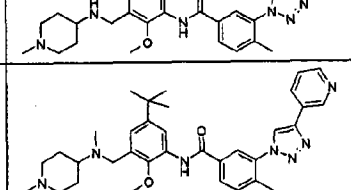
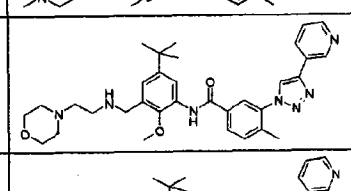
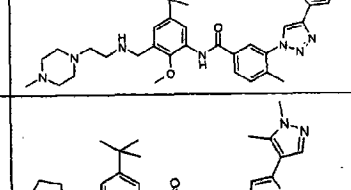
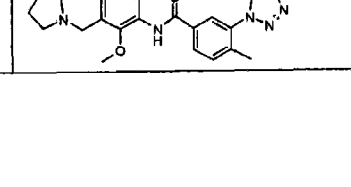
。

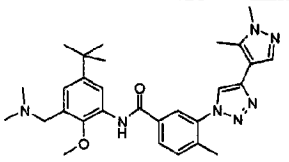
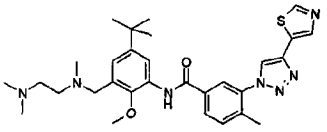
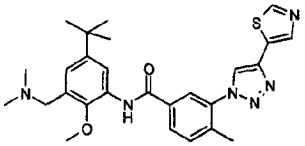
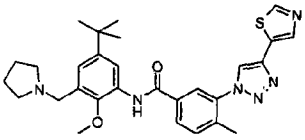
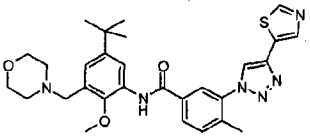
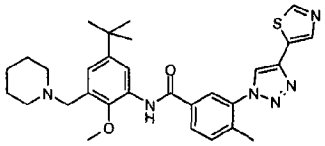
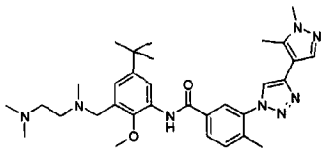
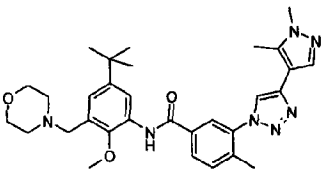
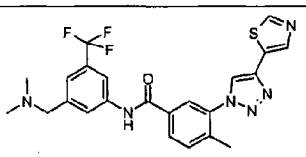
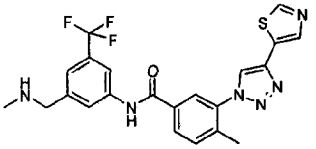
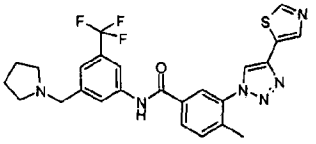
17. 前述权利要求中任一项的化合物，其选自：

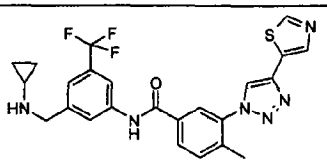
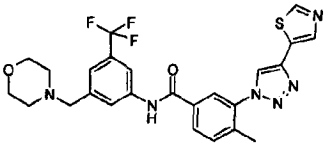
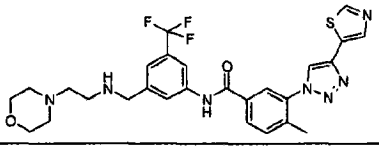
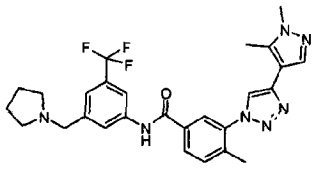
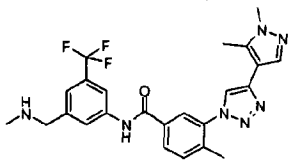
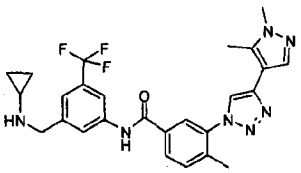
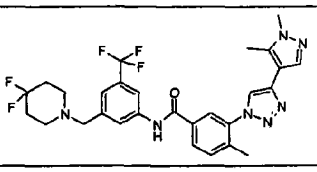
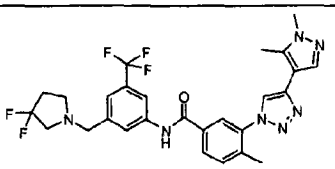
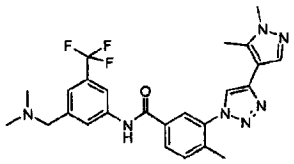
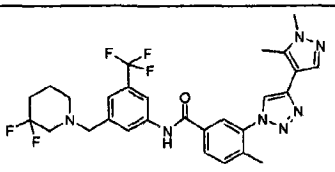
Ia-1	
Ia-2	
Ia-3	
Ia-4	
Ia-5	
Ia-6	

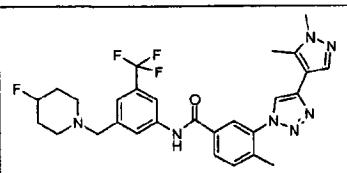
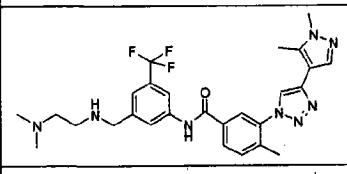
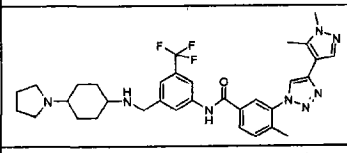
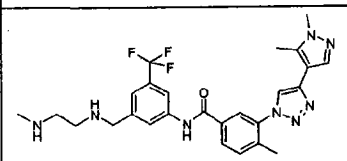
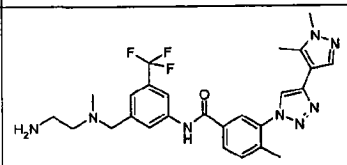
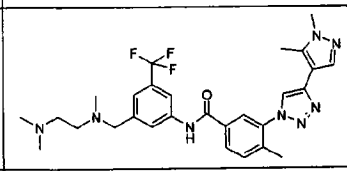
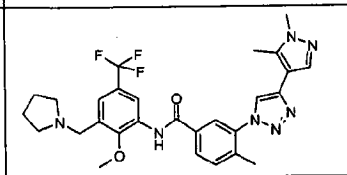
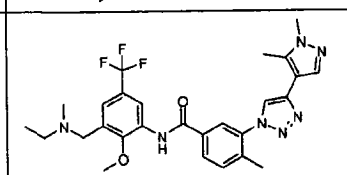
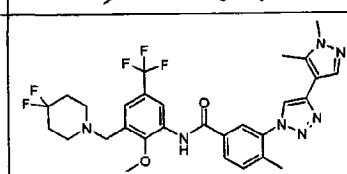
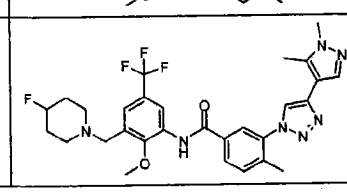
Ia-7	
Ia-8	
Ia-9	
Ia-10	
Ia-11	
Ia-12	

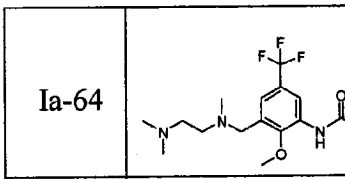
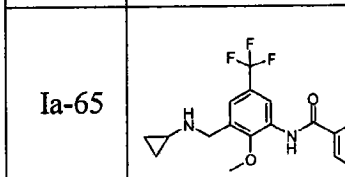
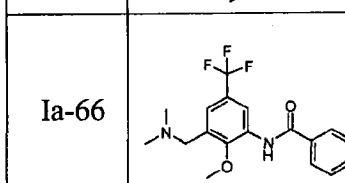
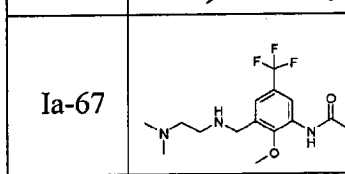
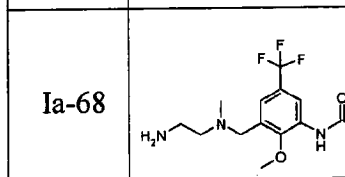
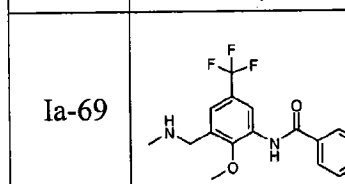
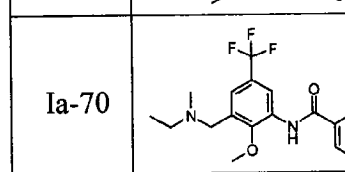
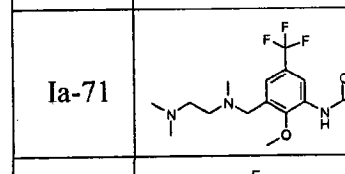
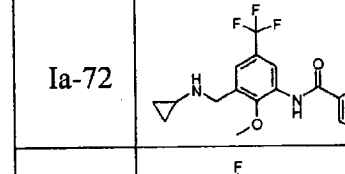
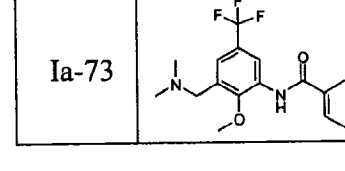
Ia-13	
Ia-14	
Ia-15	
Ia-16	
Ia-17	
Ia-18	
Ia-19	
Ia-20	
Ia-21	

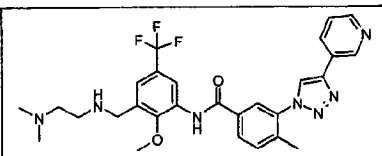
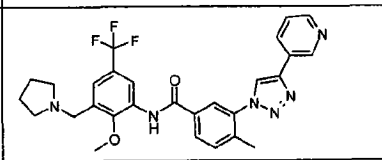
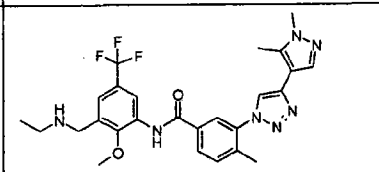
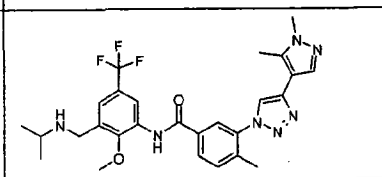
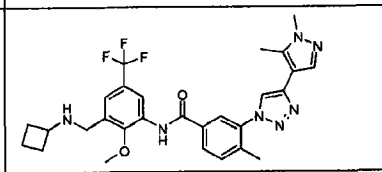
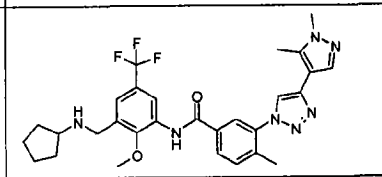
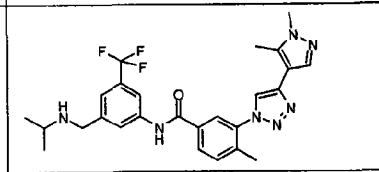
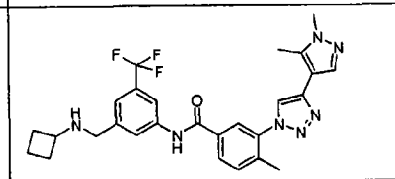
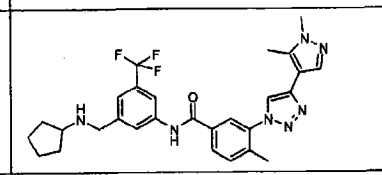
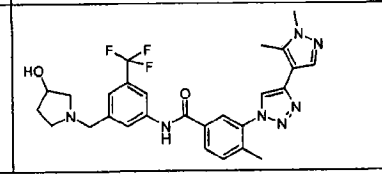
Ia-22	
Ia-23	
Ia-24	
Ia-25	
Ia-26	
Ia-27	
Ia-28	
Ia-29	
Ia-30	
Ia-31	
Ia-32	

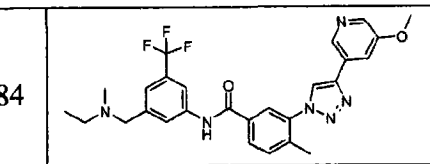
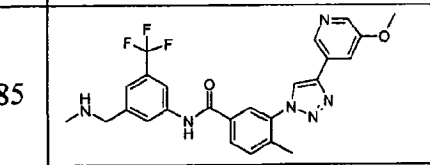
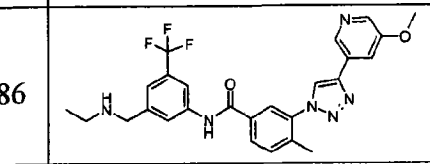
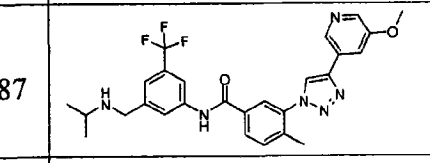
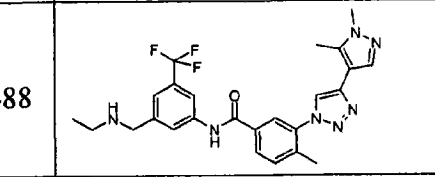
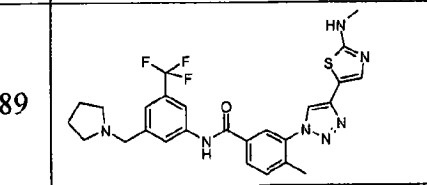
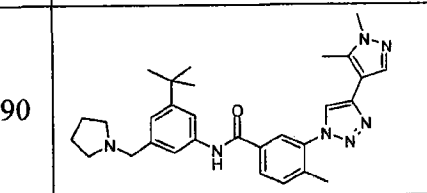
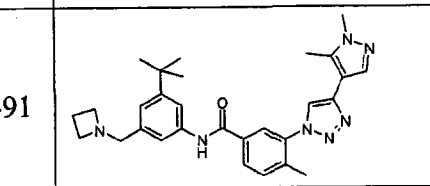
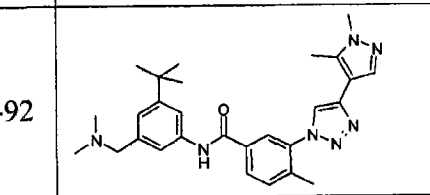
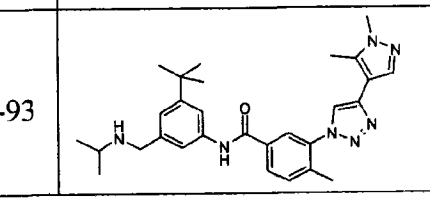
Ia-33	
Ia-34	
Ia-35	
Ia-36	
Ia-37	
Ia-38	
Ia-39	
Ia-40	
Ia-41	
Ia-42	
Ia-43	

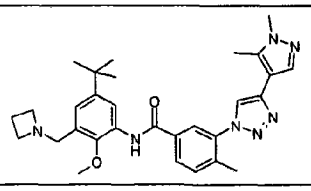
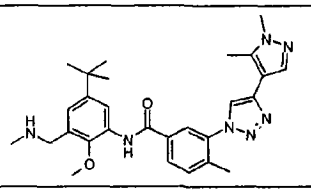
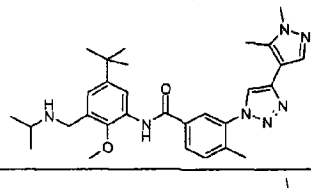
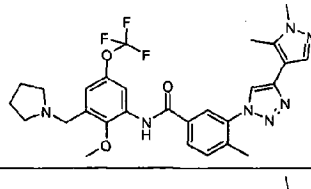
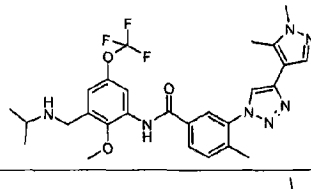
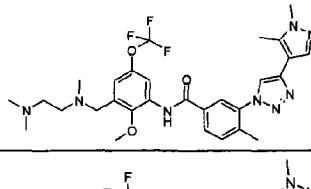
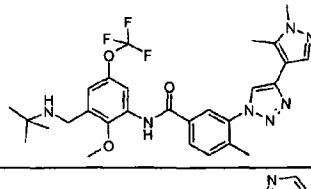
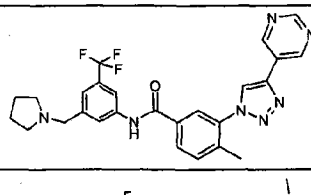
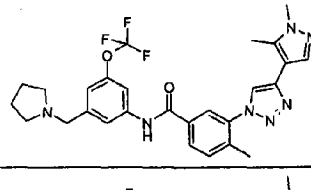
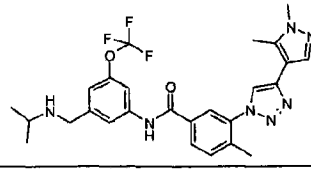
Ia-44	
Ia-45	
Ia-46	
Ia-47	
Ia-48	
Ia-49	
Ia-50	
Ia-51	
Ia-52	
Ia-53	

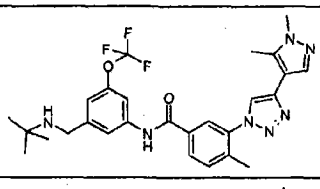
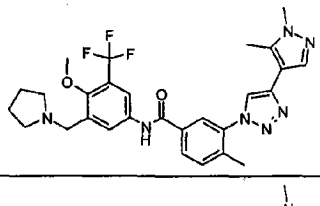
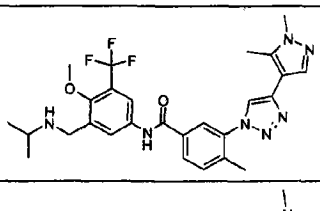
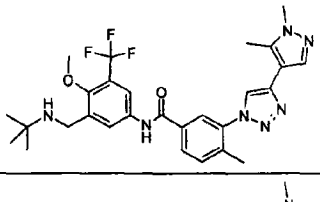
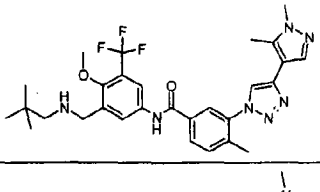
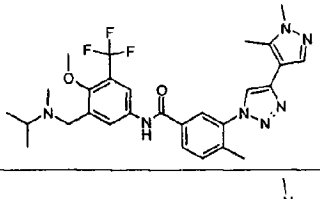
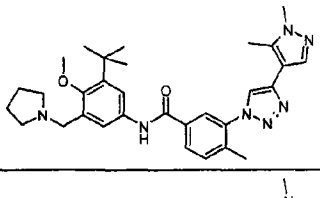
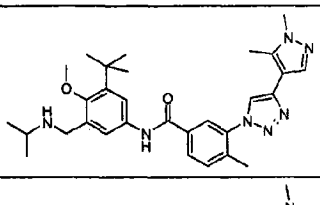
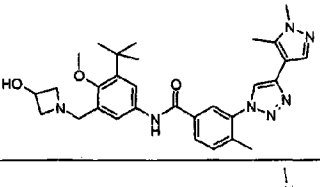
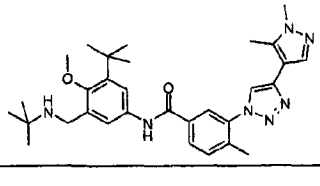
Ia-54	
Ia-55	
Ia-56	
Ia-57	
Ia-58	
Ia-59	
Ia-60	
Ia-61	
Ia-62	
Ia-63	

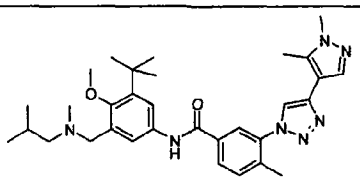
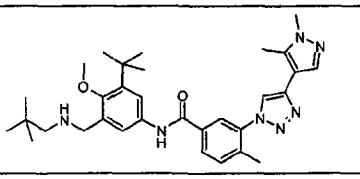
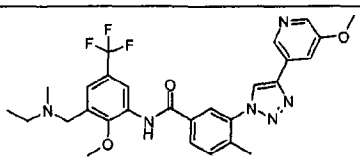
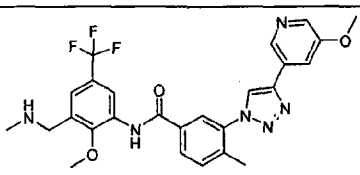
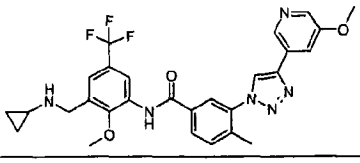
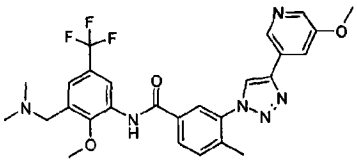
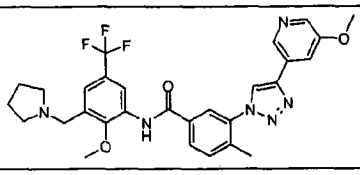
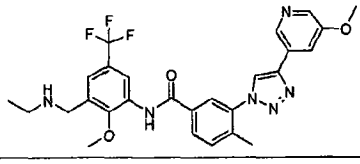
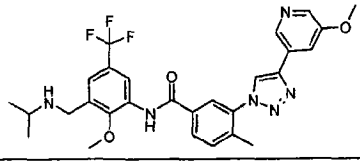
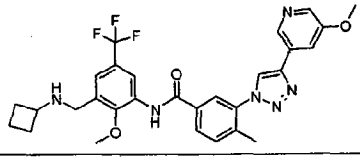
Ia-64	
Ia-65	
Ia-66	
Ia-67	
Ia-68	
Ia-69	
Ia-70	
Ia-71	
Ia-72	
Ia-73	

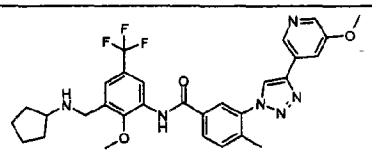
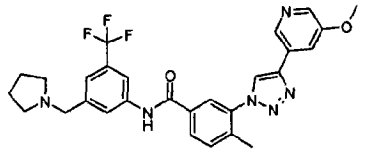
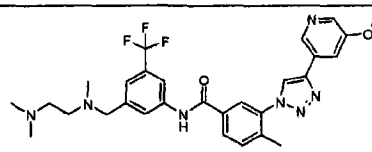
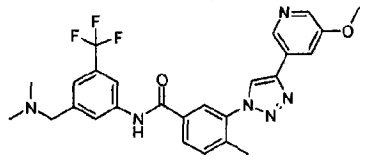
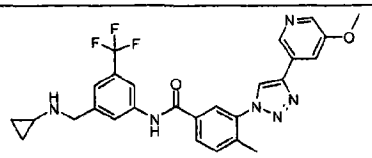
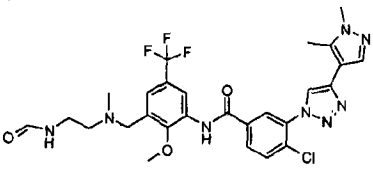
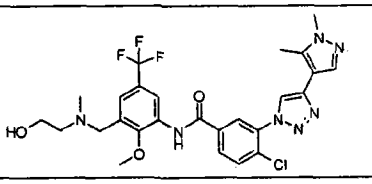
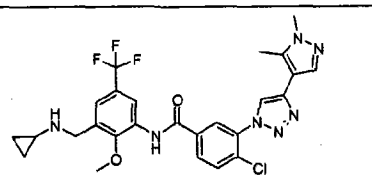
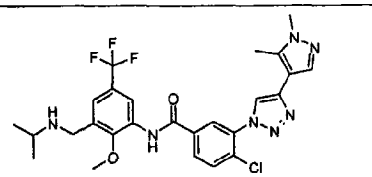
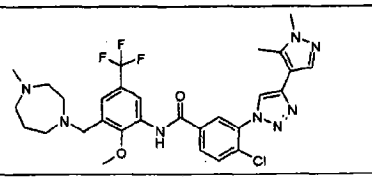
Ia-74	
Ia-75	
Ia-76	
Ia-77	
Ia-78	
Ia-79	
Ia-80	
Ia-81	
Ia-82	
Ia-83	

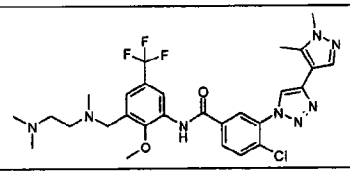
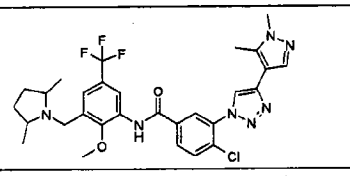
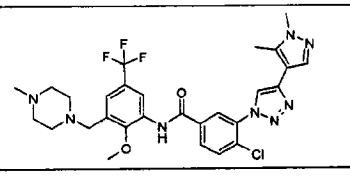
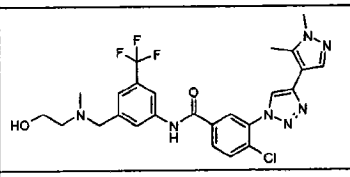
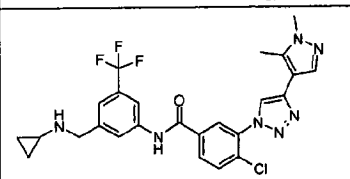
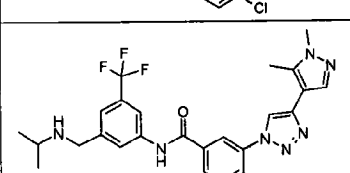
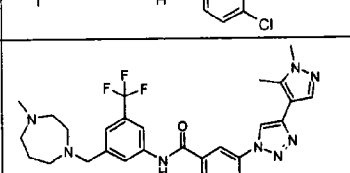
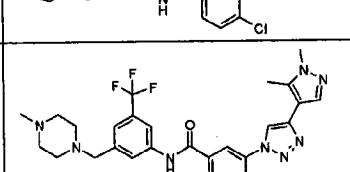
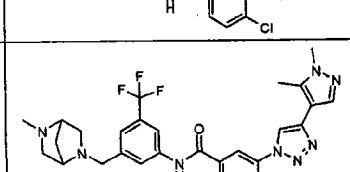
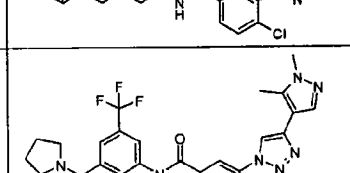
Ia-84	
Ia-85	
Ia-86	
Ia-87	
Ia-88	
Ia-89	
Ia-90	
Ia-91	
Ia-92	
Ia-93	

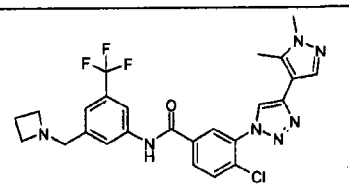
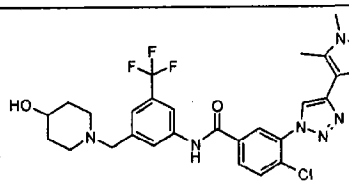
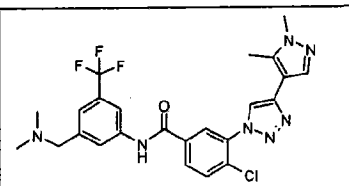
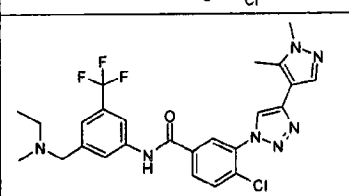
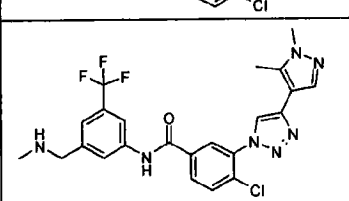
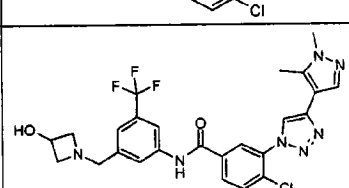
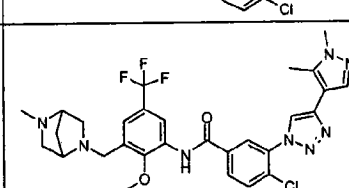
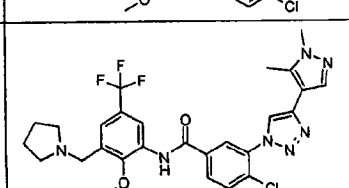
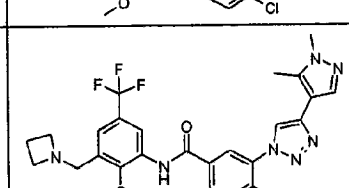
Ia-94	
Ia-95	
Ia-96	
Ia-97	
Ia-98	
Ia-99	
Ia-100	
Ia-101	
Ia-102	
Ia-103	

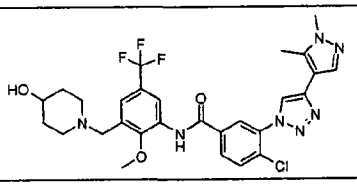
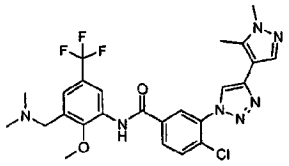
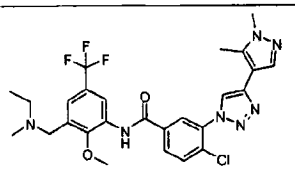
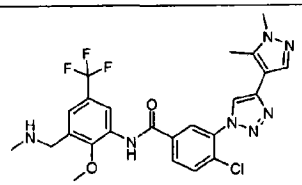
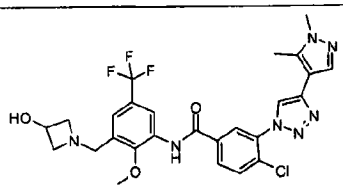
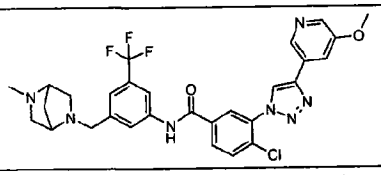
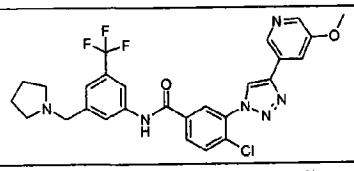
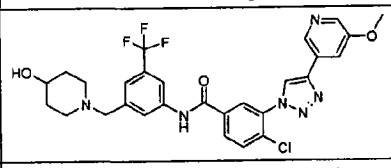
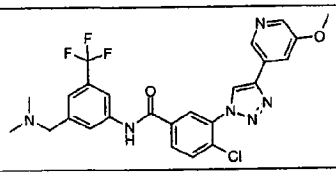
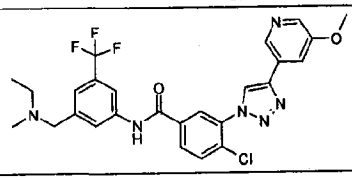
Ia-104	
Ia-105	
Ia-106	
Ia-107	
Ia-108	
Ia-109	
Ia-110	
Ia-111	
Ia-112	
Ia-113	

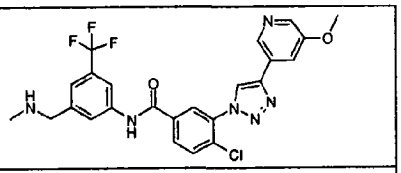
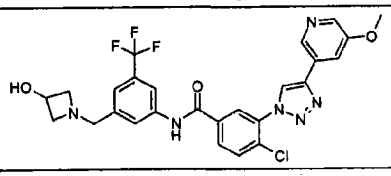
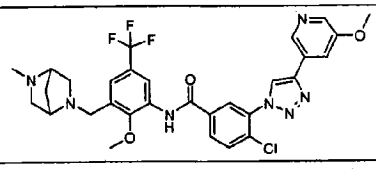
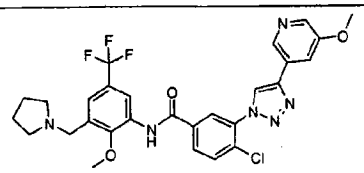
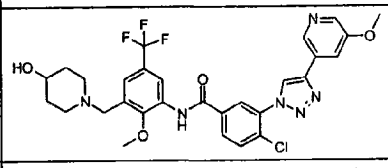
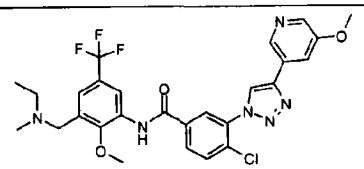
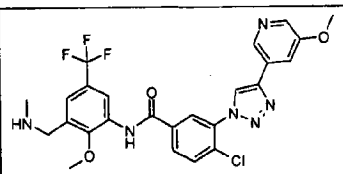
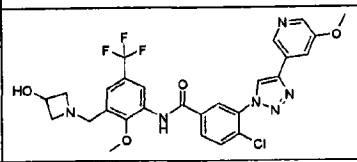
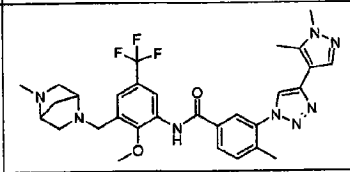
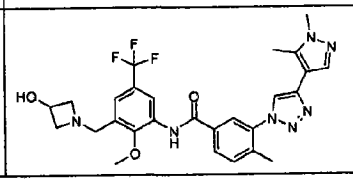
Ia-114	
Ia-115	
Ia-116	
Ia-117	
Ia-118	
Ia-119	
Ia-120	
Ia-121	
Ia-122	
Ia-123	

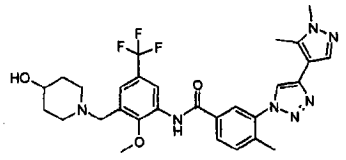
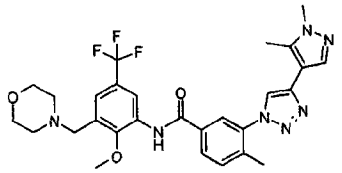
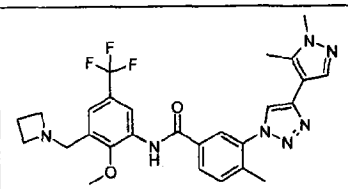
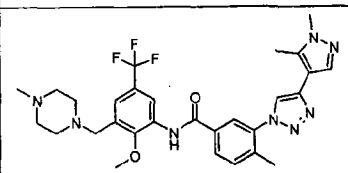
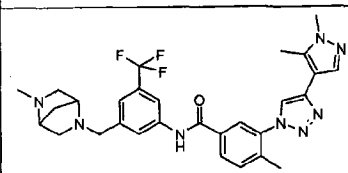
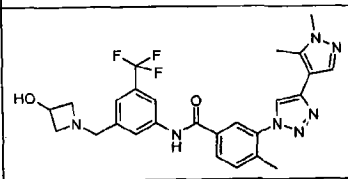
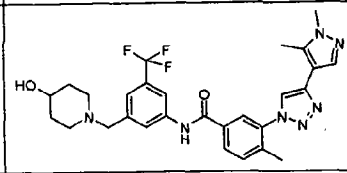
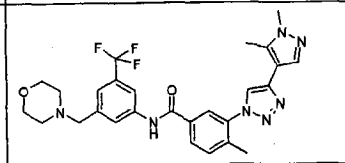
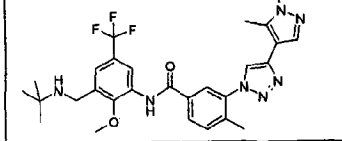
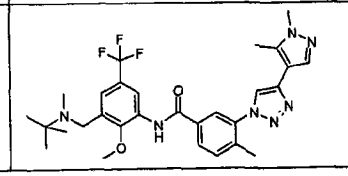
Ia-124	
Ia-125	
Ia-126	
Ia-127	
Ia-128	
Ia-129	
Ia-130	
Ia-131	
Ia-132	
Ia-133	

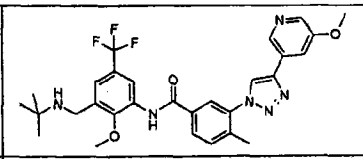
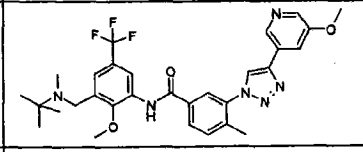
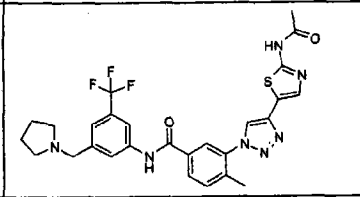
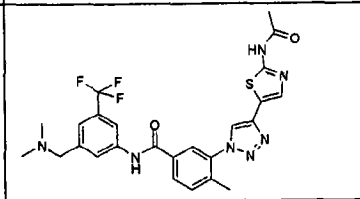
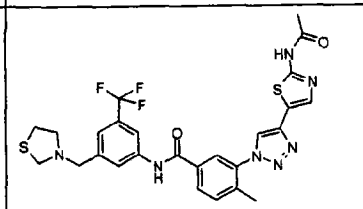
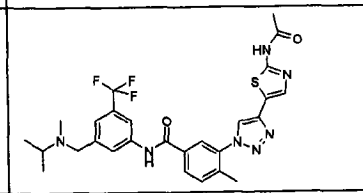
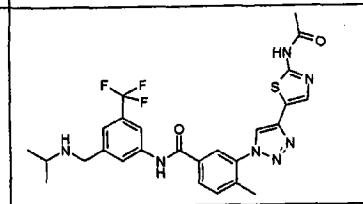
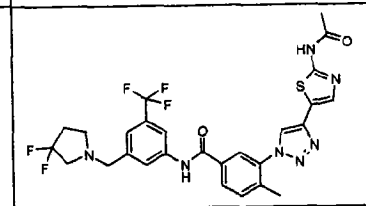
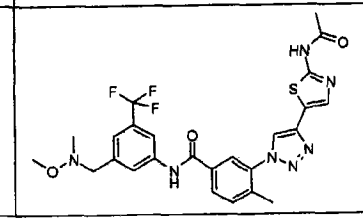
Ia-134	
Ia-135	
Ia-136	
Ia-137	
Ia-138	
Ia-139	
Ia-140	
Ia-141	
Ia-142	
Ia-143	

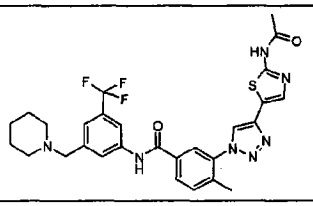
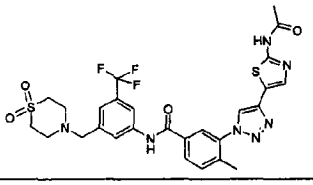
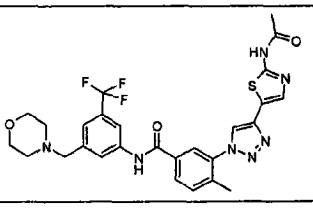
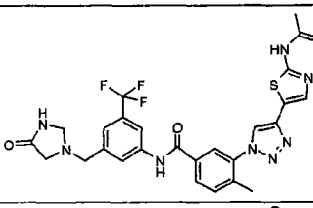
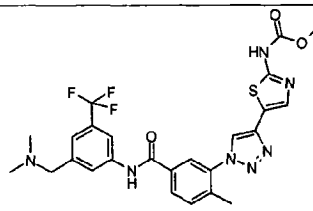
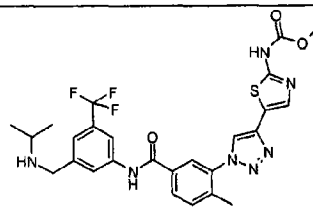
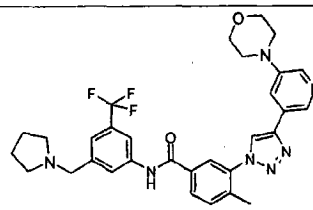
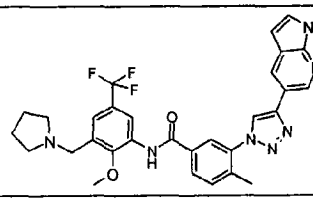
Ia-144	
Ia-145	
Ia-146	
Ia-147	
Ia-148	
Ia-149	
Ia-150	
Ia-151	
Ia-152	

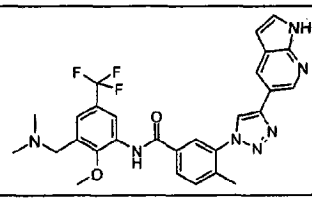
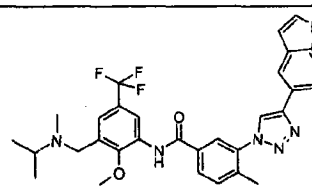
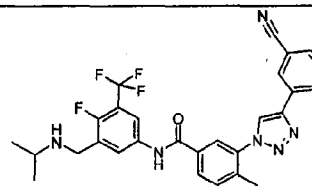
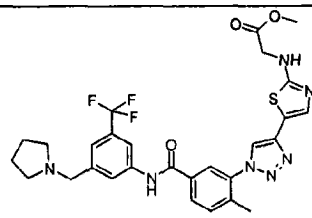
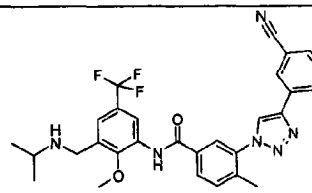
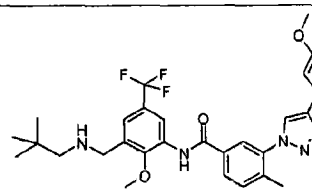
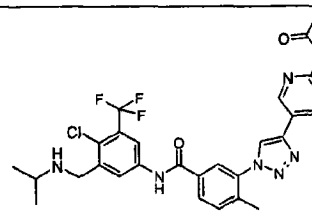
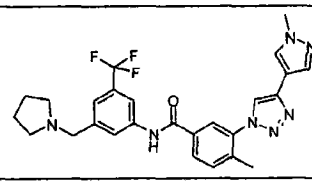
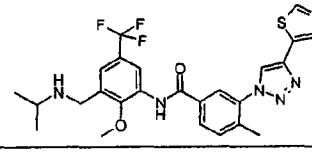
Ia-153	
Ia-154	
Ia-155	
Ia-156	
Ia-157	
Ia-158	
Ia-159	
Ia-160	
Ia-161	
Ia-162	

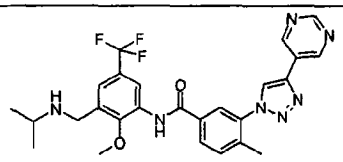
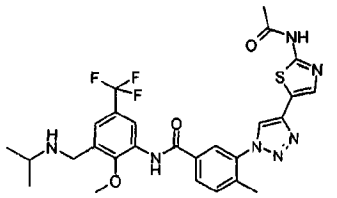
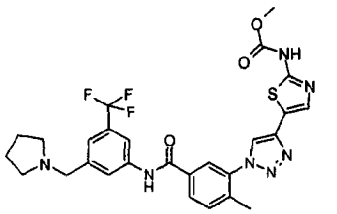
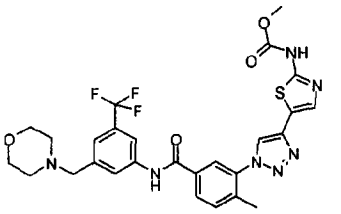
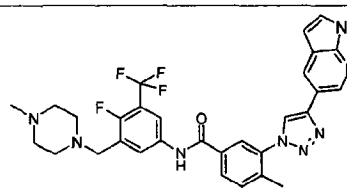
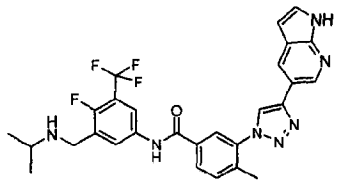
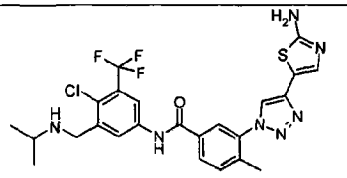
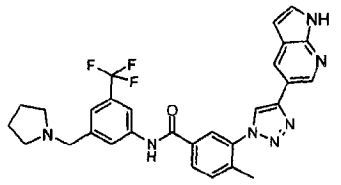
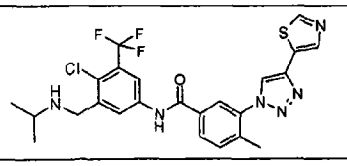
Ia-163	
Ia-164	
Ia-165	
Ia-166	
Ia-167	
Ia-168	
Ia-169	
Ia-170	
Ia-171	
Ia-172	

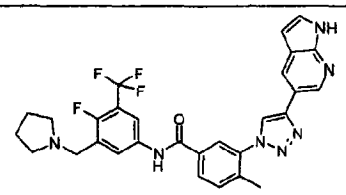
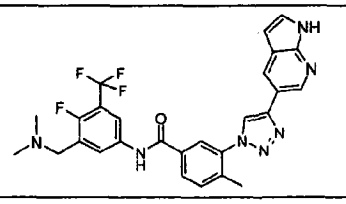
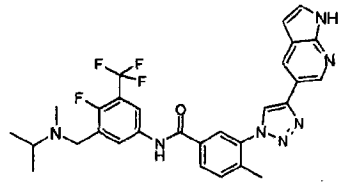
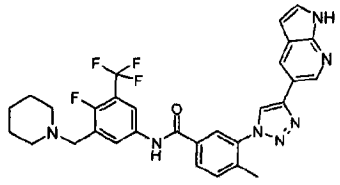
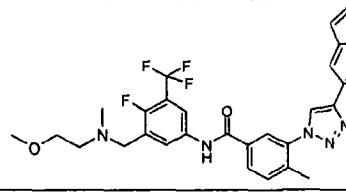
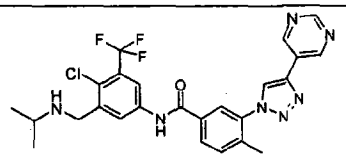
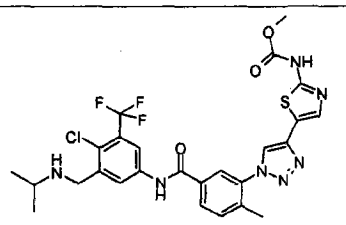
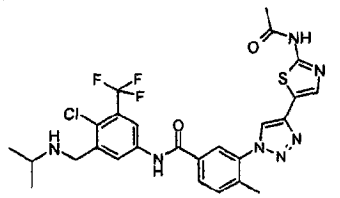
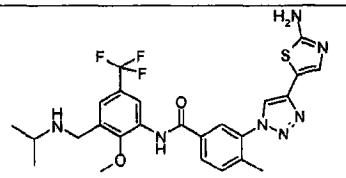
Ia-173	
Ia-174	
Ia-175	
Ia-176	
Ia-177	
Ia-178	
Ia-179	
Ia-180	
Ia-181	
Ia-182	

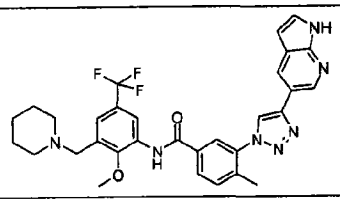
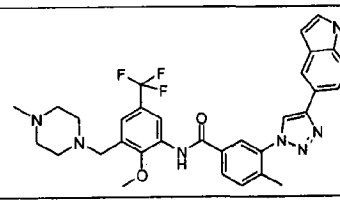
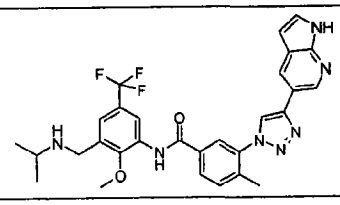
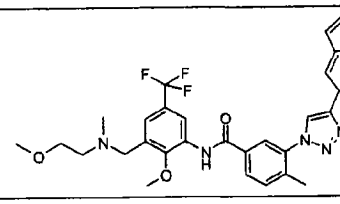
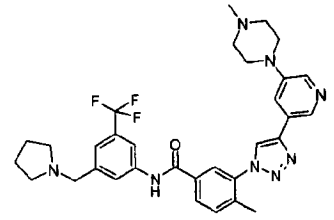
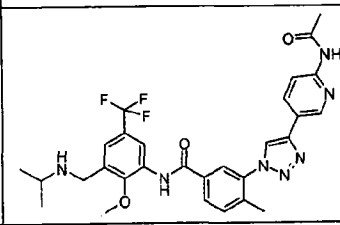
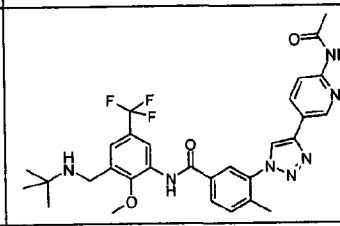
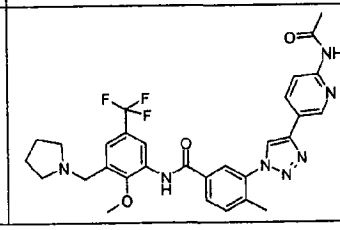
Ia-183	
Ia-184	
Ia-185	
Ia-186	
Ia-187	
Ia-188	
Ia-189	
Ia-190	
Ia-191	

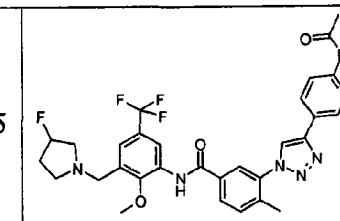
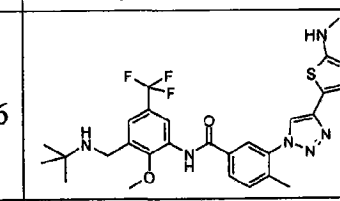
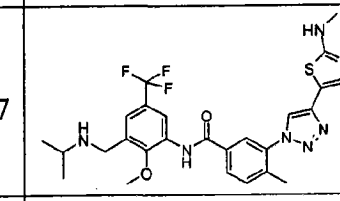
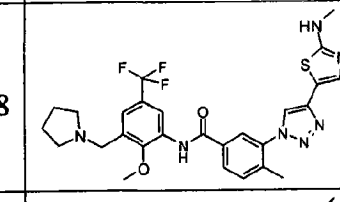
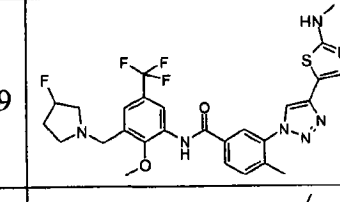
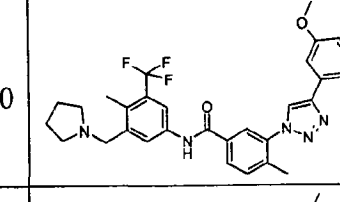
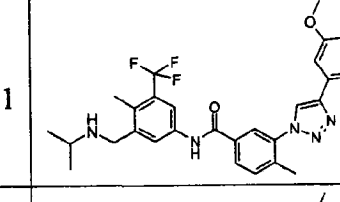
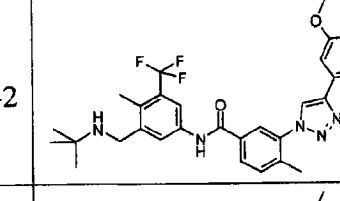
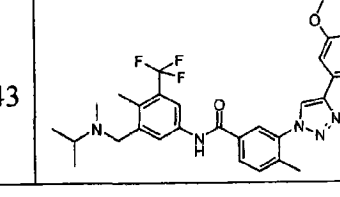
Ia-192	
Ia-193	
Ia-194	
Ia-195	
Ia-196	
Ia-197	
Ia-198	
Ia-199	

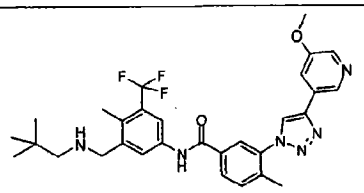
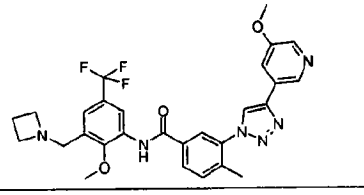
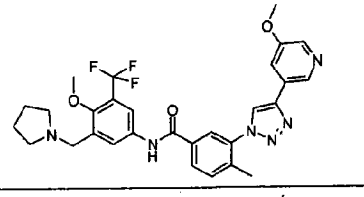
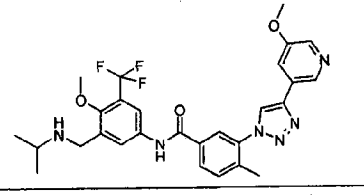
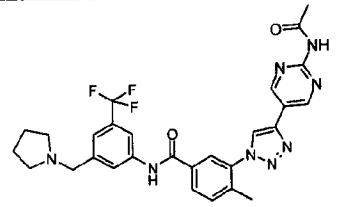
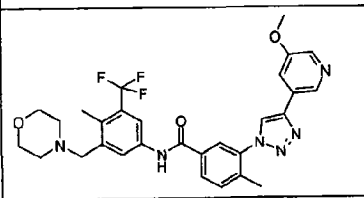
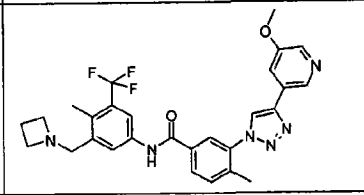
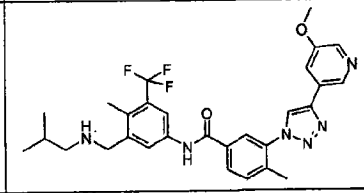
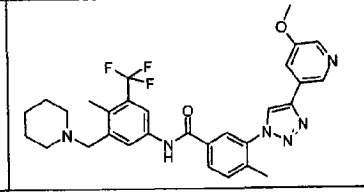
Ia-200	
Ia-201	
Ia-202	
Ia-203	
Ia-204	
Ia-205	
Ia-206	
Ia-207	
Ia-208	

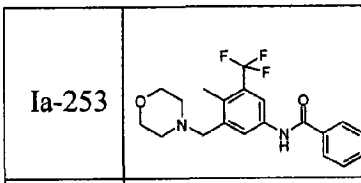
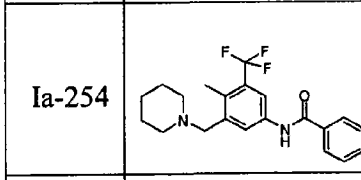
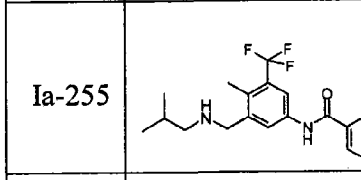
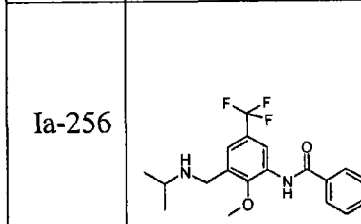
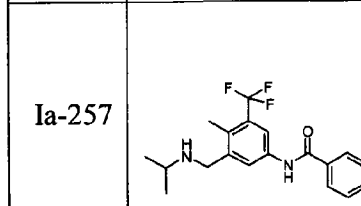
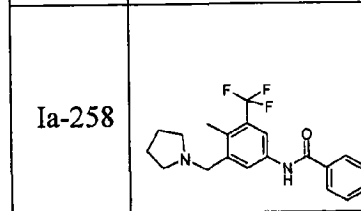
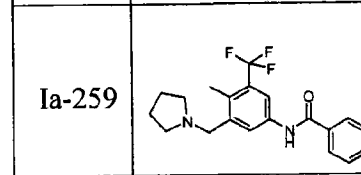
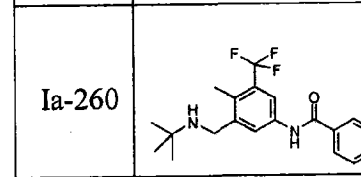
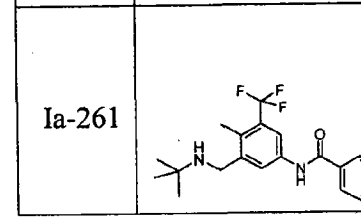
Ia-209	
Ia-210	
Ia-211	
Ia-212	
Ia-213	
Ia-214	
Ia-215	
Ia-216	
Ia-217	

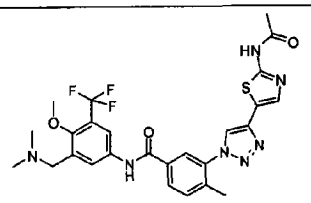
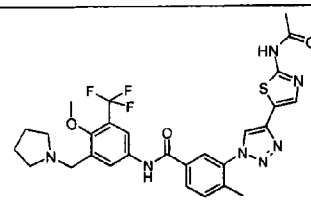
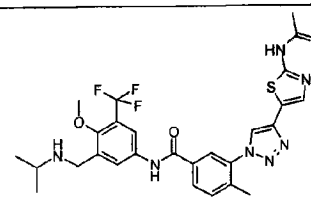
Ia-218	
Ia-219	
Ia-220	
Ia-221	
Ia-222	
Ia-223	
Ia-224	
Ia-225	
Ia-226	

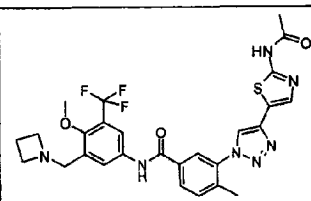
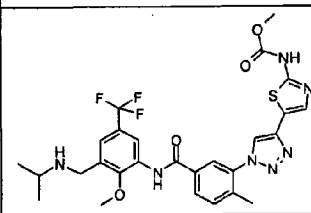
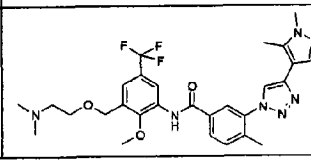
Ia-227	
Ia-228	
Ia-229	
Ia-230	
Ia-231	
Ia-232	
Ia-233	
Ia-234	

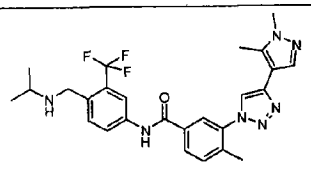
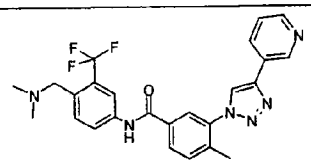
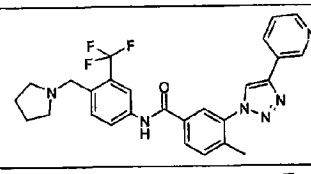
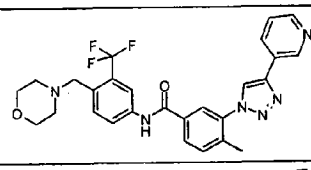
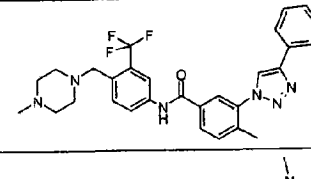
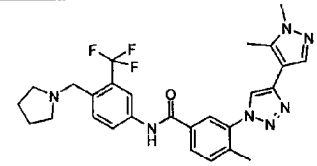
Ia-235	
Ia-236	
Ia-237	
Ia-238	
Ia-239	
Ia-240	
Ia-241	
Ia-242	
Ia-243	

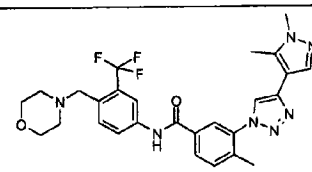
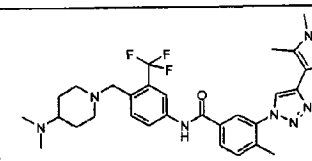
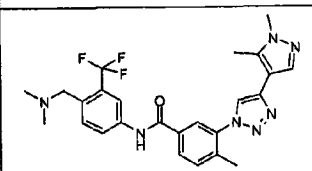
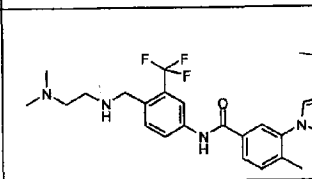
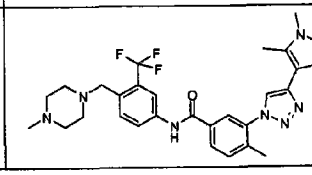
Ia-244	
Ia-245	
Ia-246	
Ia-247	
Ia-248	
Ia-249	
Ia-250	
Ia-251	
Ia-252	

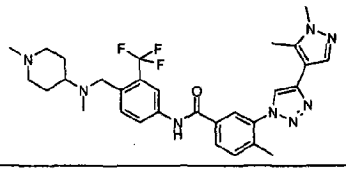
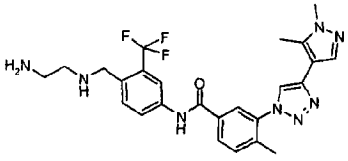
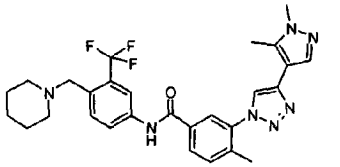
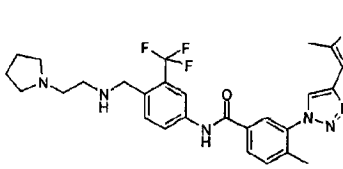
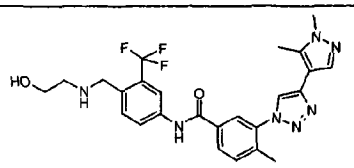
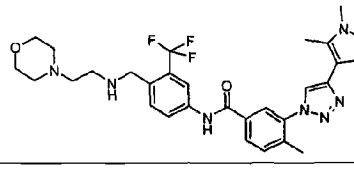
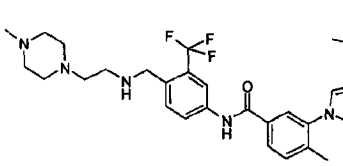
Ia-253	
Ia-254	
Ia-255	
Ia-256	
Ia-257	
Ia-258	
Ia-259	
Ia-260	
Ia-261	

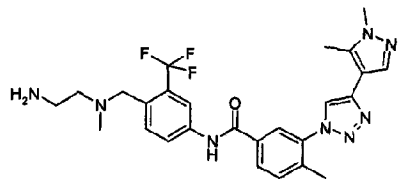
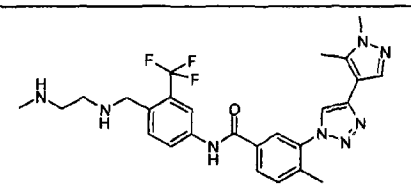
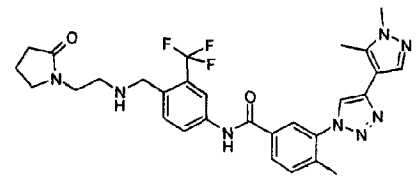
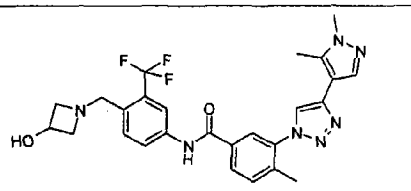
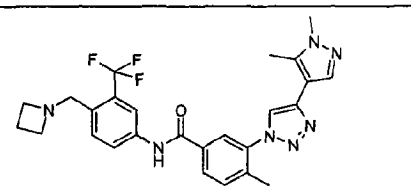
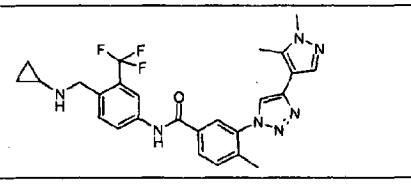
Ia-262	
Ia-263	
Ia-264	

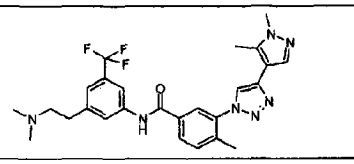
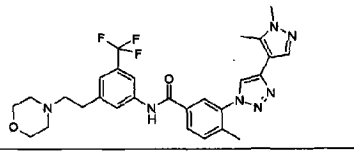
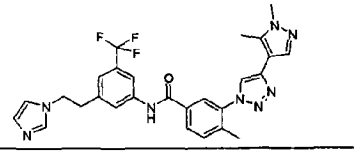
Ia-265	
Ia-266	
Ib-1*	

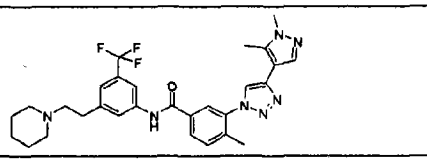
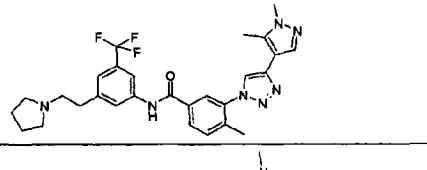
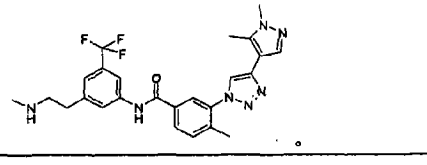
IIa-1	
IIa-2	
IIa-3	
IIa-4	
IIa-5	
IIa-6	

IIa-7	
IIa-8	
IIa-9	
IIa-10	
IIa-11	

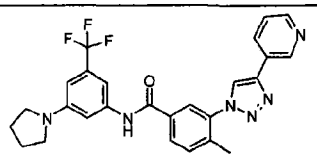
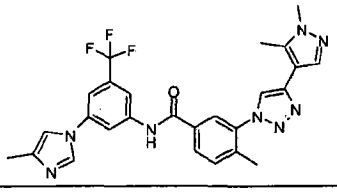
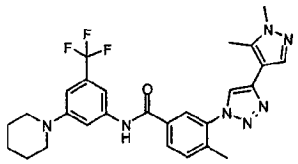
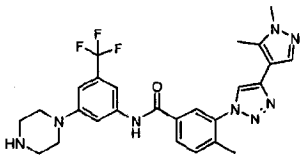
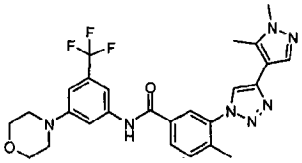
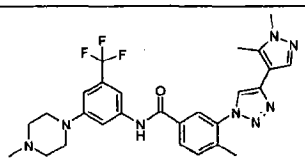
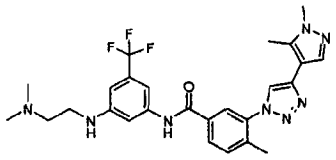
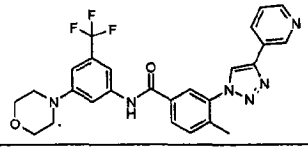
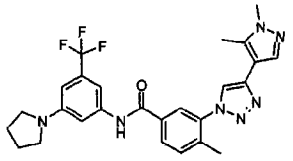
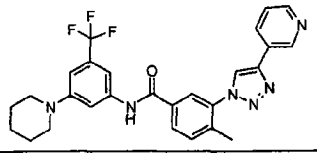
IIa-12	
IIa-13	
IIa-14	
IIa-15	
IIa-16	
IIa-17	
IIa-18	

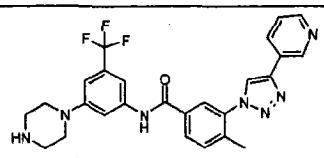
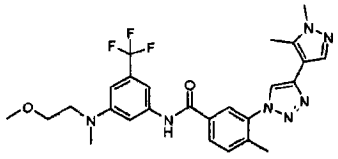
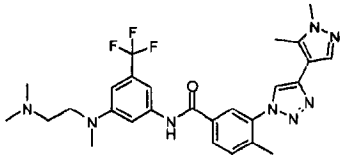
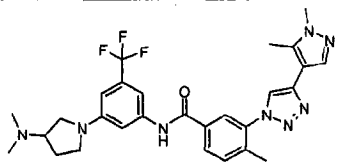
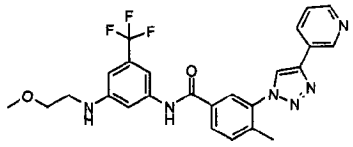
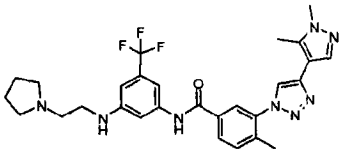
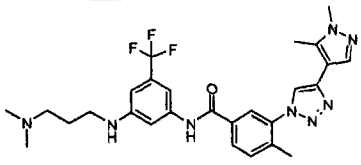
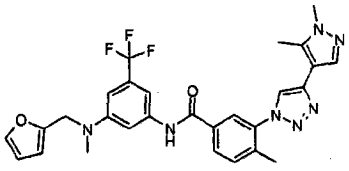
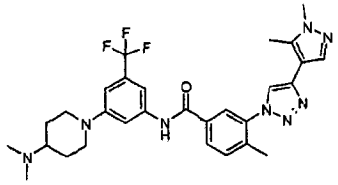
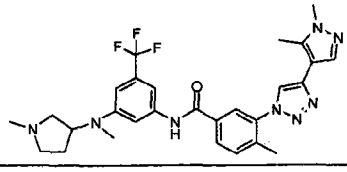
IIa-19	
IIa-20	
IIa-21	
IIa-22	
IIa-23	
IIa-24	

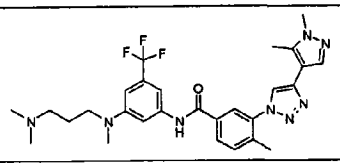
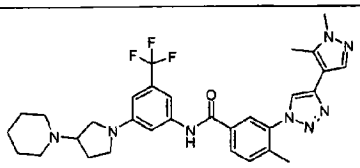
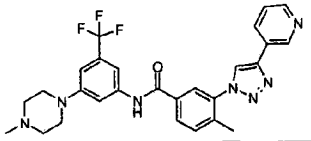
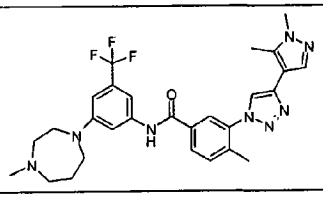
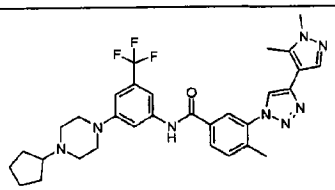
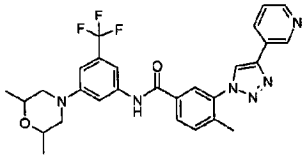
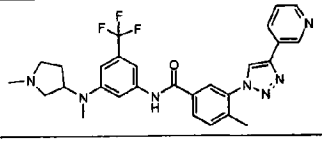
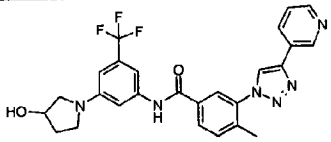
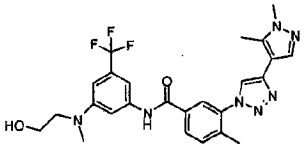
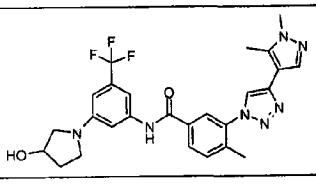
X-1	
X-2	
X-3	

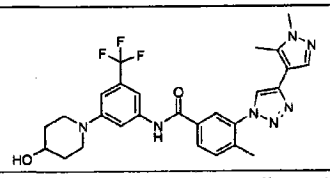
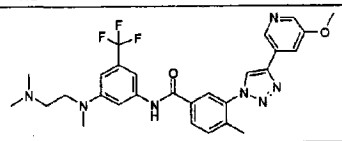
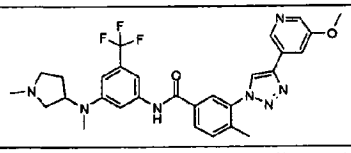
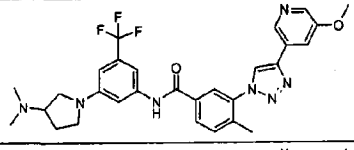
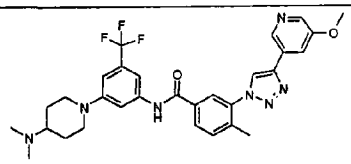
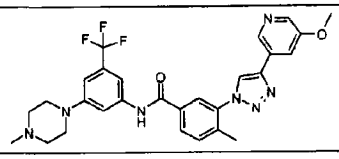
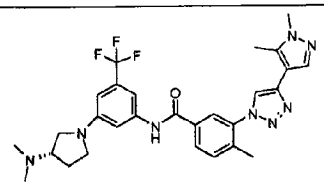
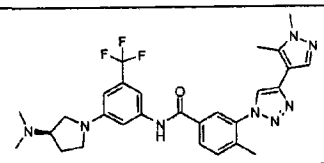
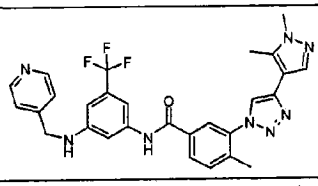
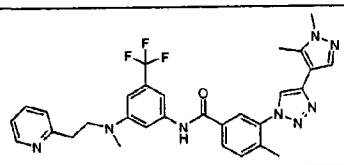
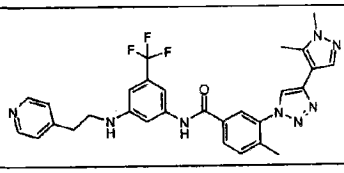
X-4	
X-5	
X-6	

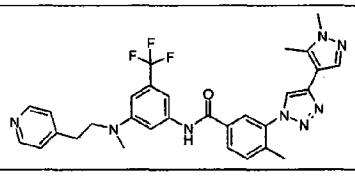
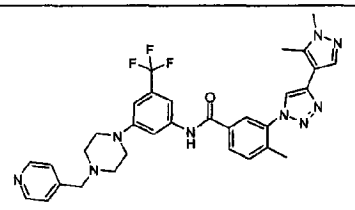
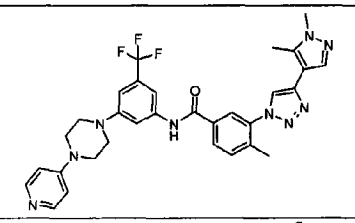
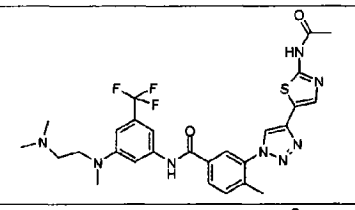
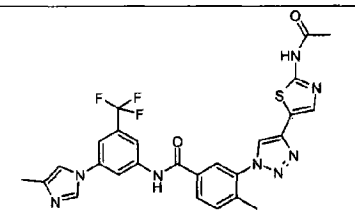
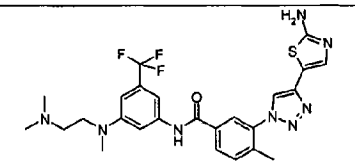
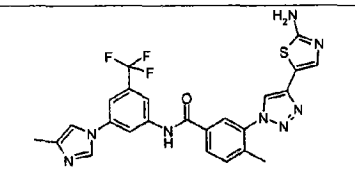
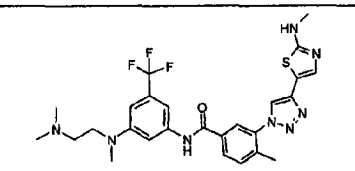
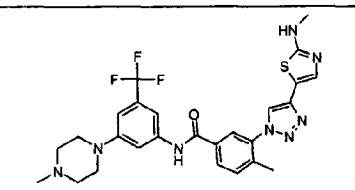
18. 权利要求 1-16 中任一项的化合物，其选自：

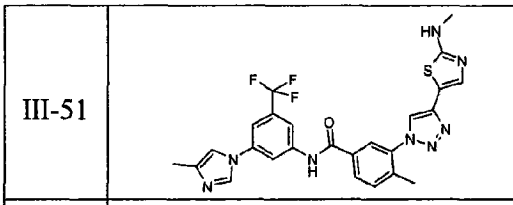
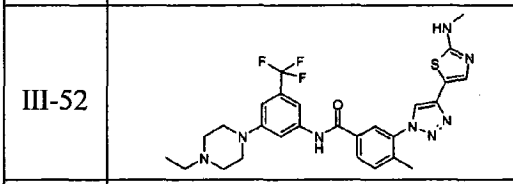
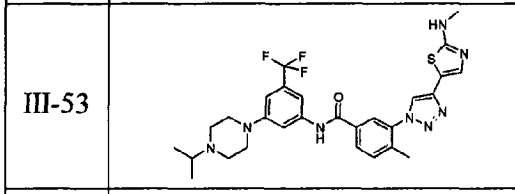
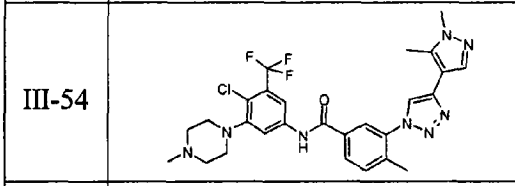
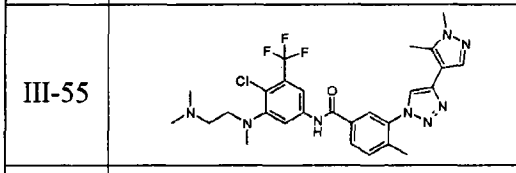
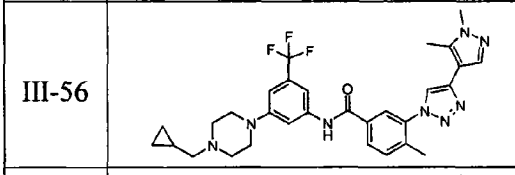
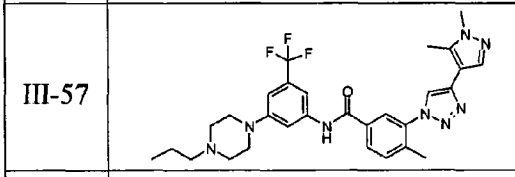
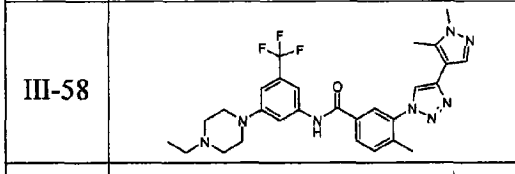
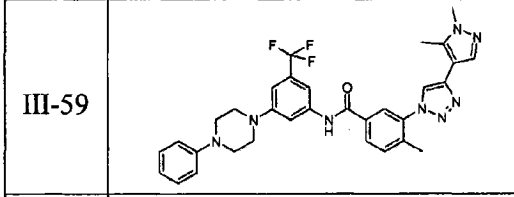
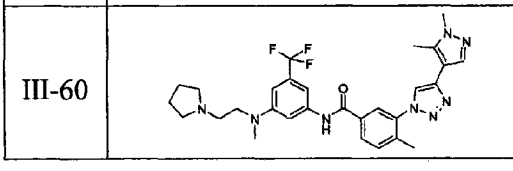
III-1	
III-2	
III-3	
III-4	
III-5	
III-6	
III-7	
III-8	
III-9	
III-10	

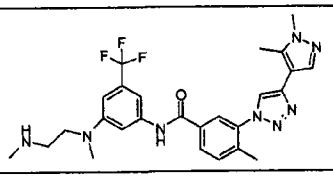
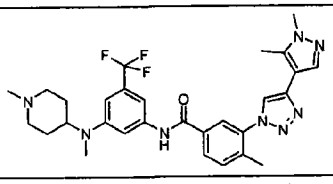
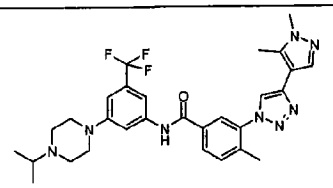
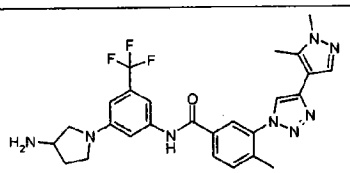
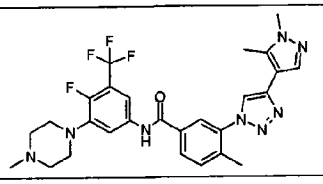
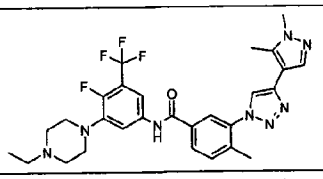
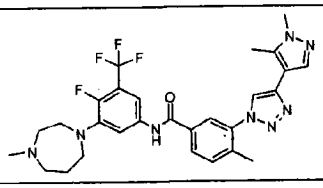
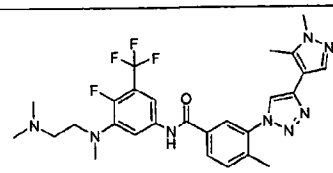
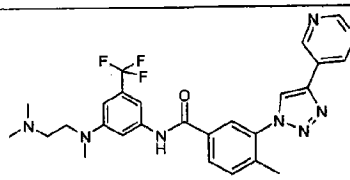
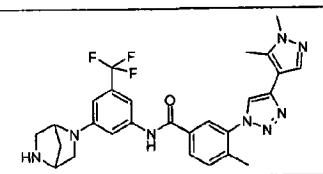
III-11	
III-12	
III-13	
III-14	
III-15	
III-16	
III-17	
III-18	
III-19	
III-20	

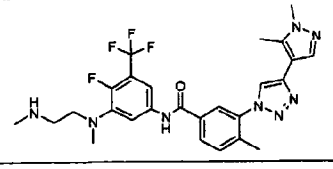
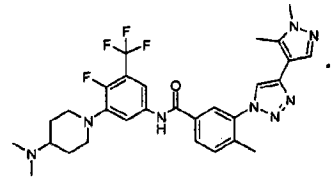
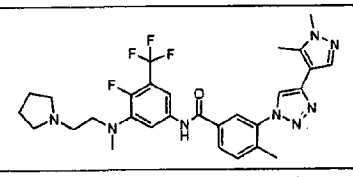
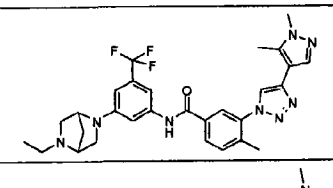
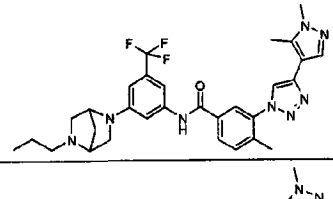
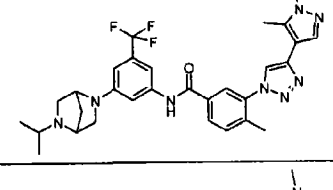
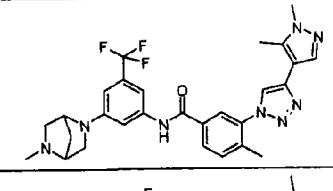
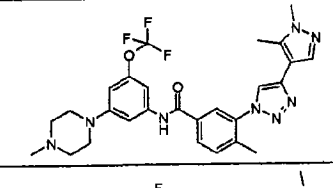
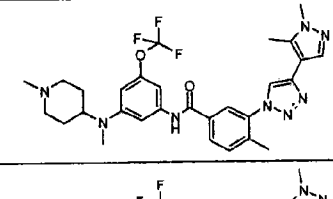
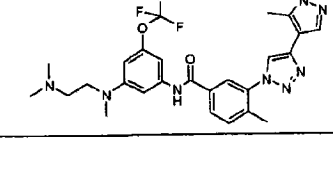
III-21	
III-22	
III-23	
III-24	
III-25	
III-26	
III-27	
III-28	
III-29	
III-30	

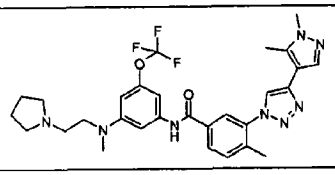
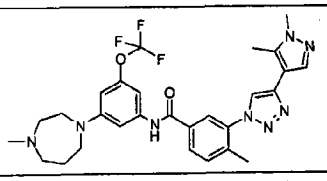
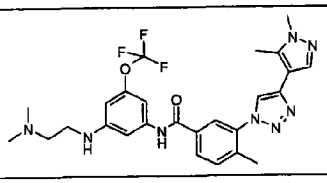
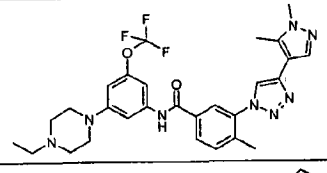
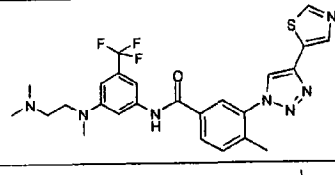
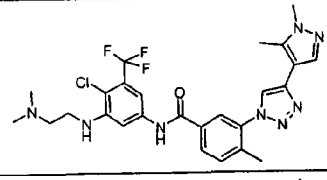
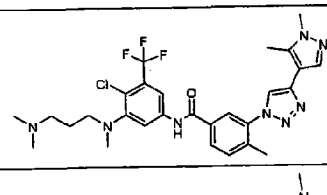
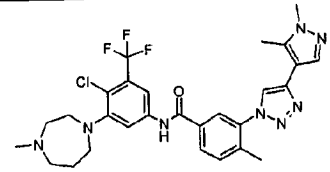
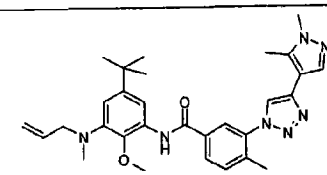
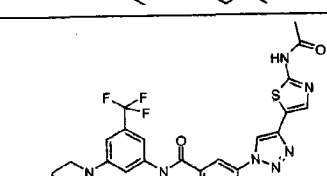
III-31	
III-32	
III-33	
III-34	
III-35	
III-36	
III-37	
III-38	
III-39	
III-40	
III-41	

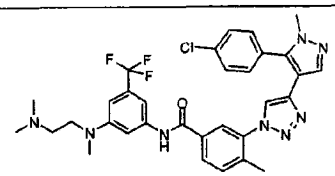
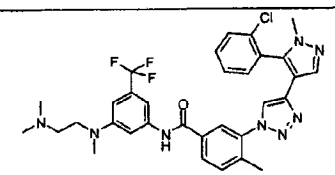
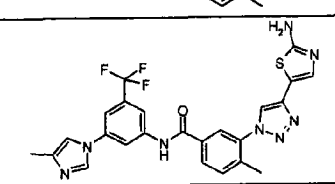
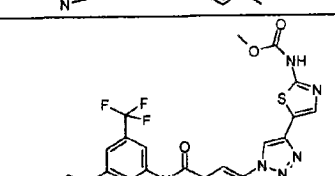
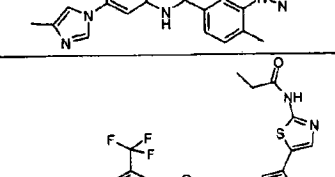
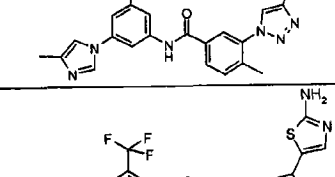
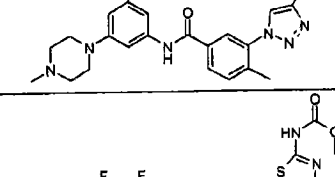
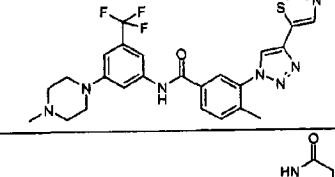
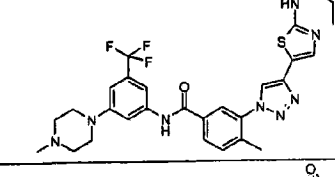
III-42	
III-43	
III-44	
III-45	
III-46	
III-47	
III-48	
III-49	
III-50	

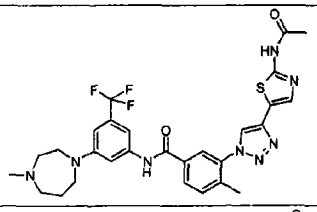
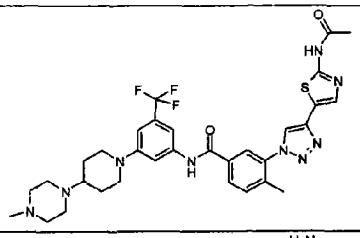
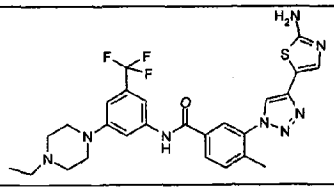
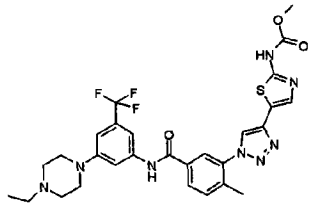
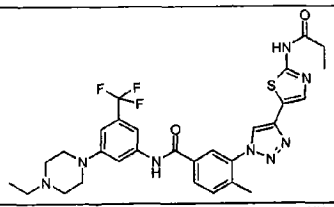
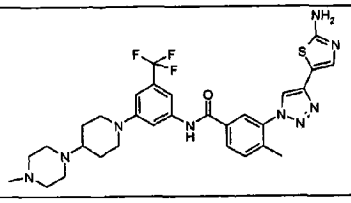
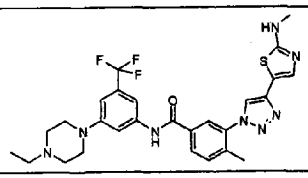
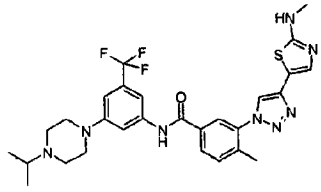
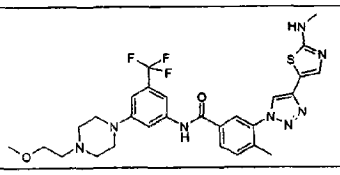
III-51	
III-52	
III-53	
III-54	
III-55	
III-56	
III-57	
III-58	
III-59	
III-60	

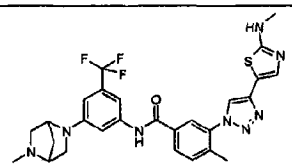
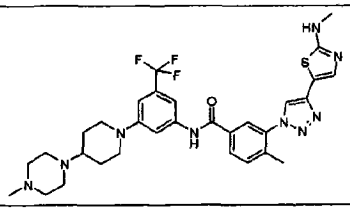
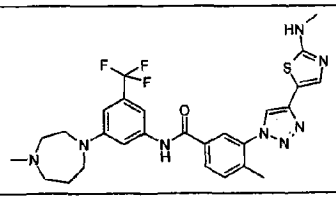
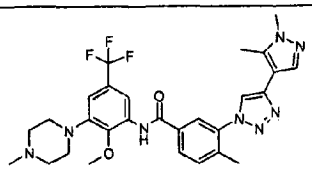
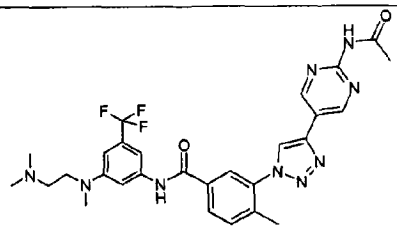
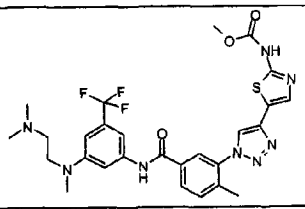
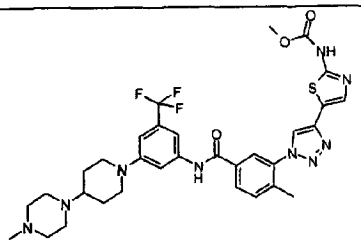
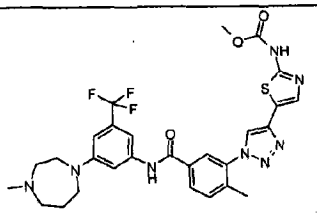
III-61	
III-62	
III-63	
III-64	
III-65	
III-66	
III-67	
III-68	
III-69	
III-70	

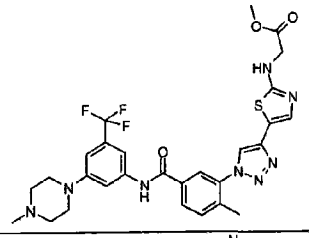
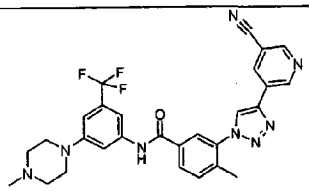
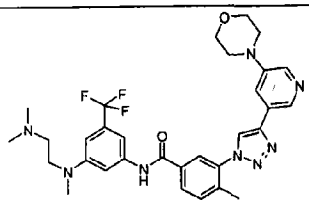
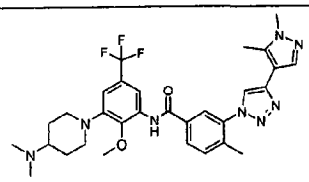
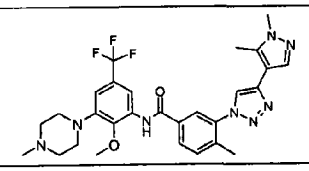
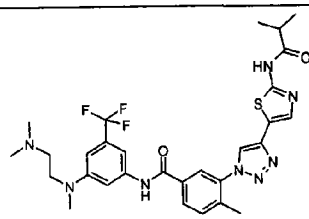
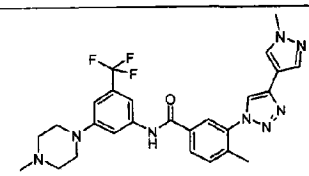
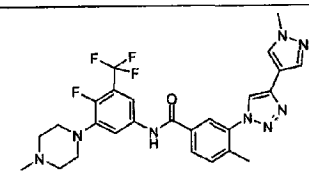
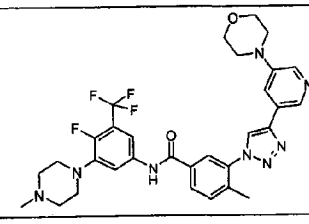
III-71	
III-72	
III-73	
III-74	
III-75	
III-76	
III-77	
III-78	
III-79	
III-80	

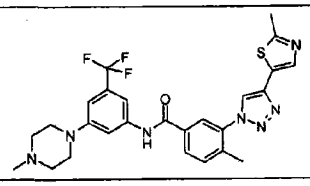
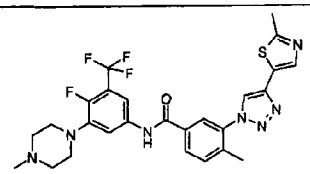
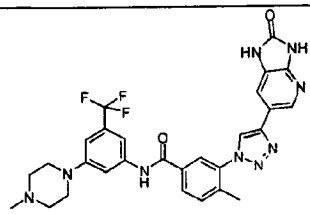
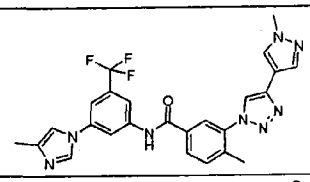
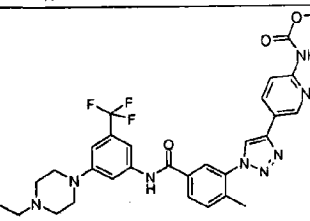
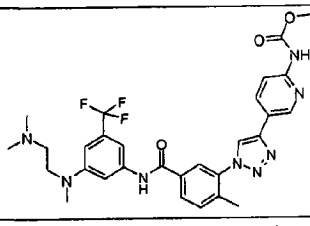
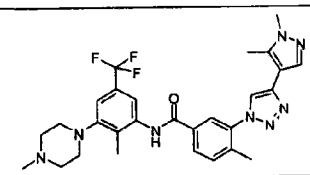
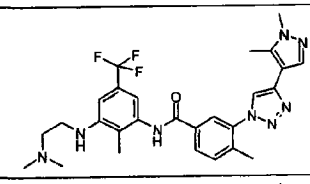
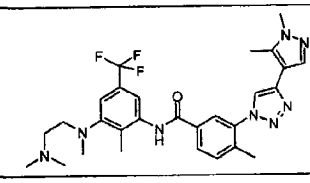
III-81	
III-82	
III-83	
III-84	
III-85	
III-86	
III-87	
III-88	
III-89	
III-90	

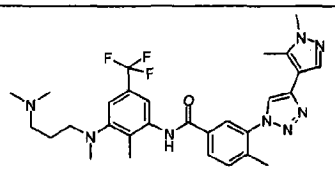
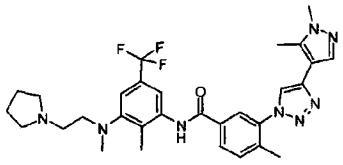
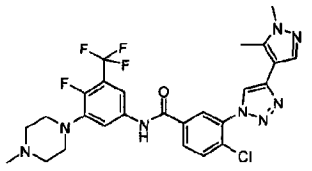
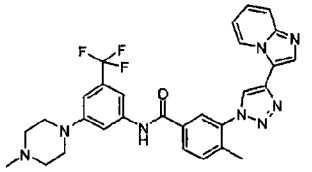
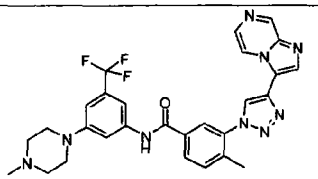
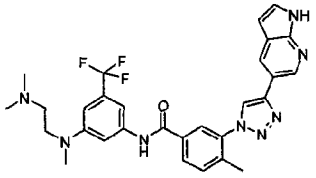
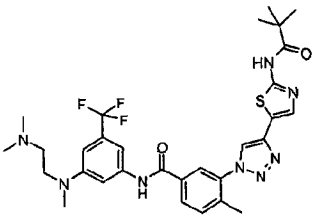
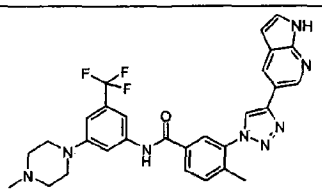
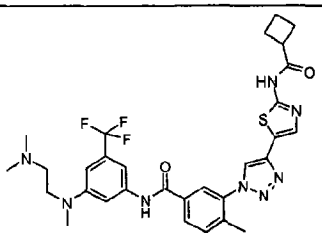
III-91	
III-92	
III-93	
III-94	
III-95	
III-96	
III-97	
III-98	
III-99	

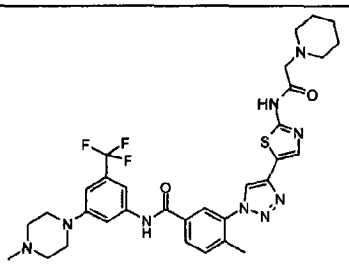
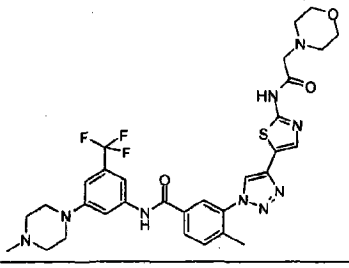
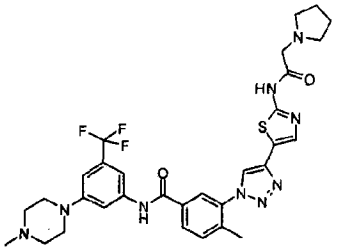
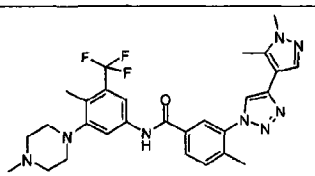
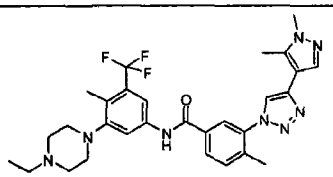
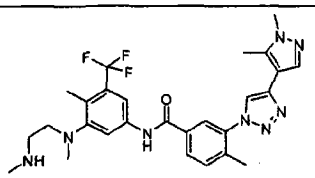
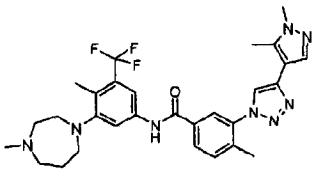
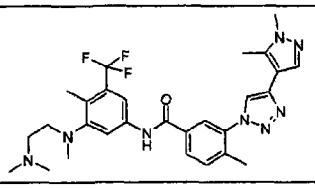
III-100	
III-101	
III-102	
III-103	
III-104	
III-105	
III-106	
III-107	
III-108	

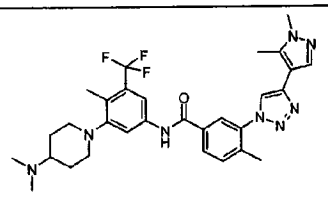
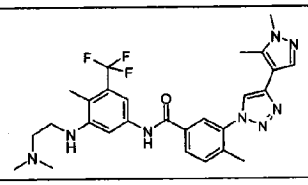
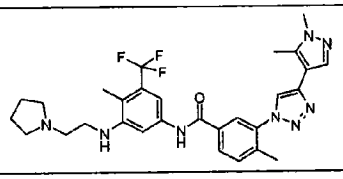
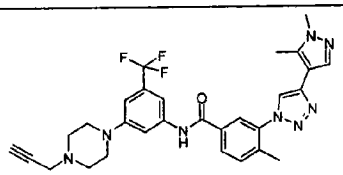
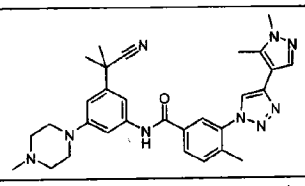
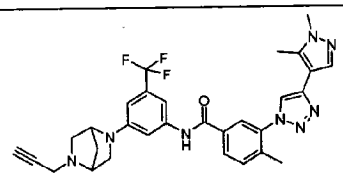
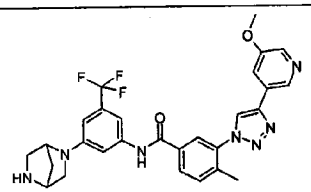
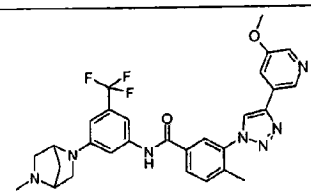
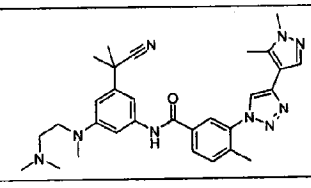
III-109	
III-110	
III-111	
III-112	
III-113	
III-114	
III-115	
III-116	

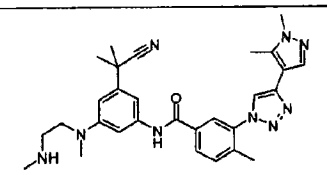
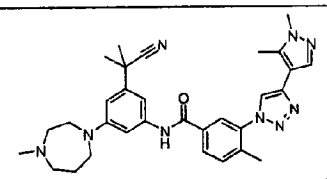
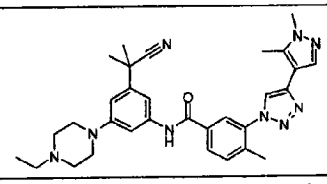
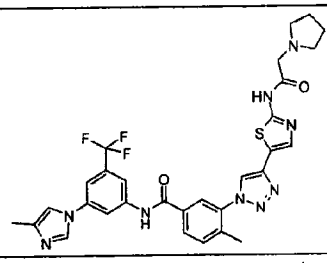
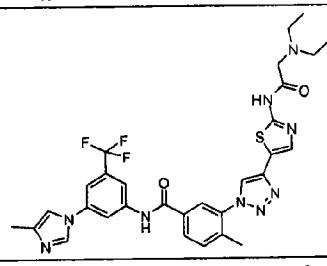
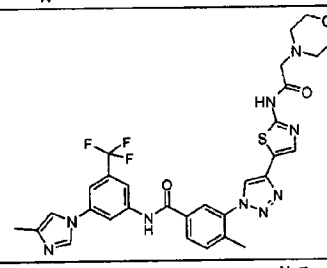
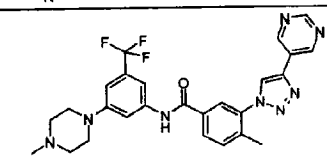
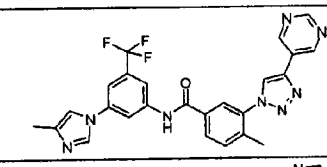
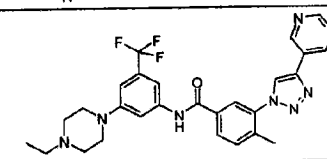
III-117	
III-118	
III-119	
III-120	
III-121	
III-122	
III-123	
III-124	
III-125	

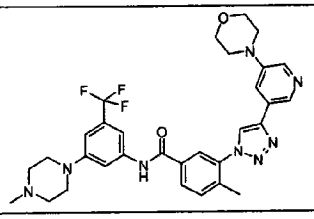
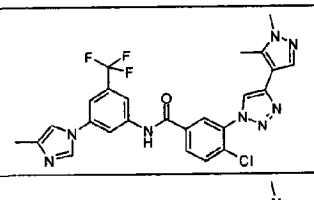
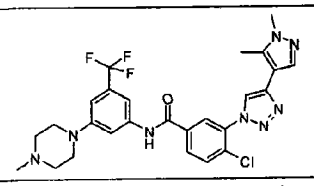
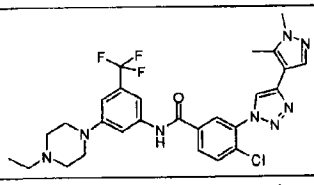
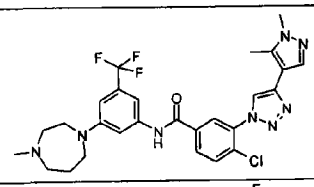
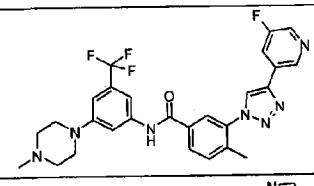
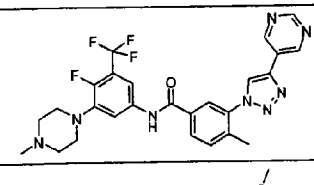
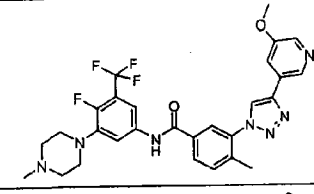
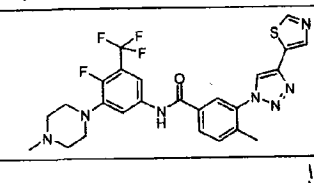
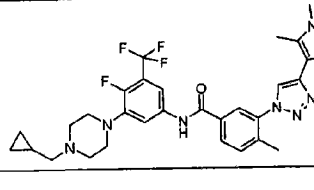
III-126	
III-127	
III-128	
III-129	
III-130	
III-131	
III-132	
III-133	
III-134	

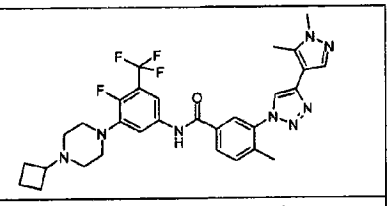
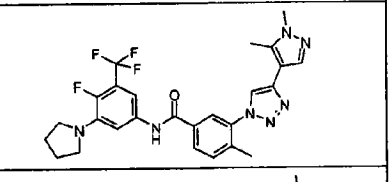
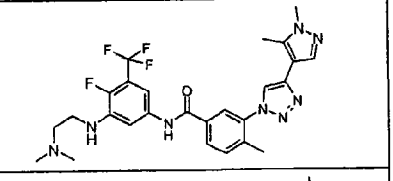
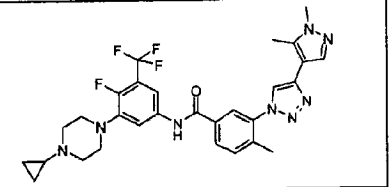
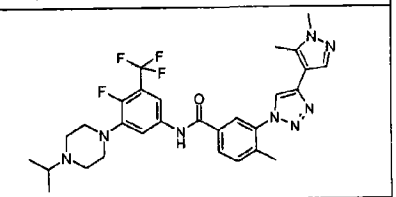
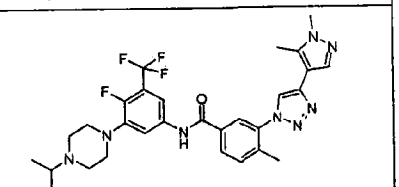
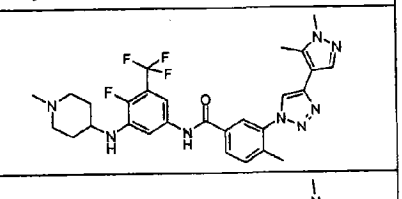
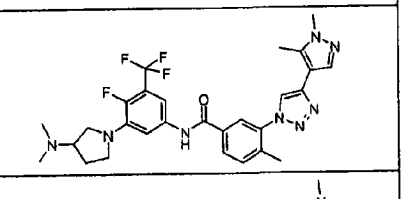
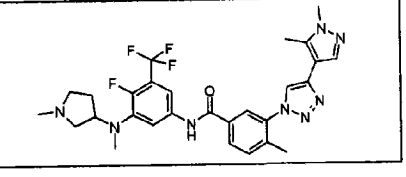
III-135	
III-136	
III-137	
III-138	
III-139	
III-140	
III-141	
III-142	
III-143	

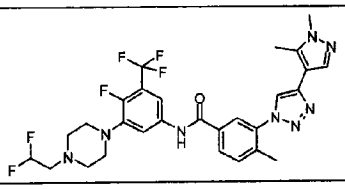
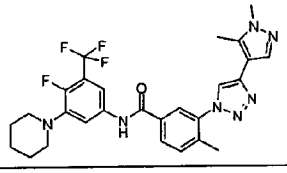
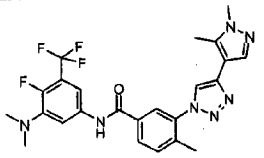
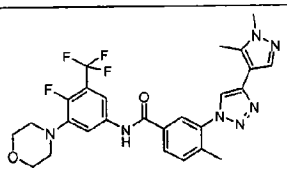
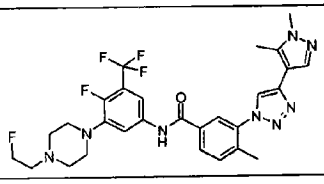
III-144	
III-145	
III-146	
III-147	
III-148	
III-149	
III-150	
III-151	

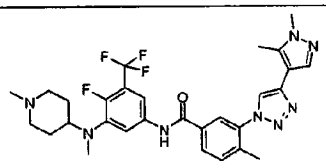
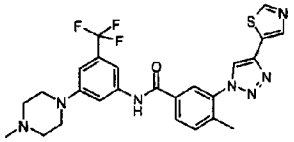
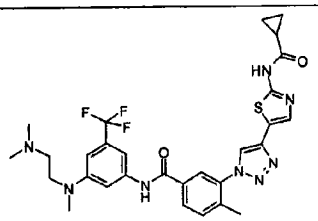
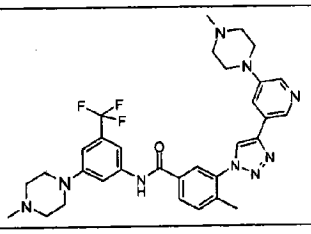
III-152	
III-153	
III-154	
III-155	
III-156	
III-157	
III-158	
III-159	
III-160	

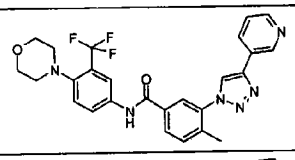
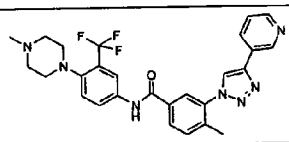
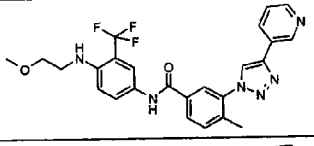
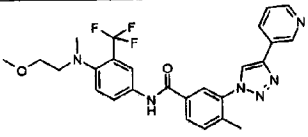
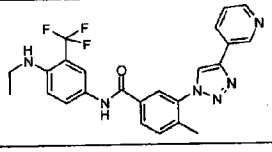
III-161	
III-162	
III-163	
III-164	
III-165	
III-166	
III-167	
III-168	
III-169	

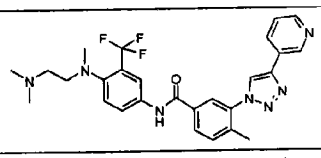
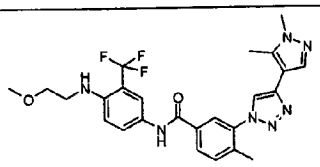
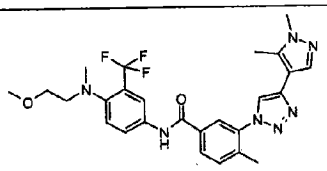
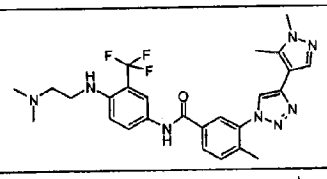
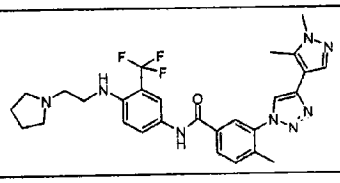
III-170	
III-171	
III-172	
III-173	
III-174	
III-175	
III-176	
III-177	
III-178	
III-179	

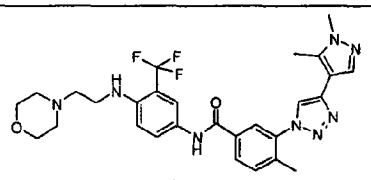
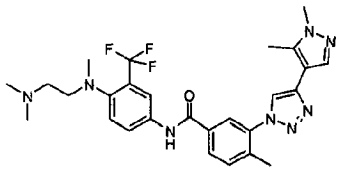
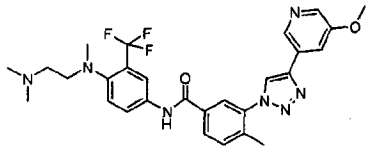
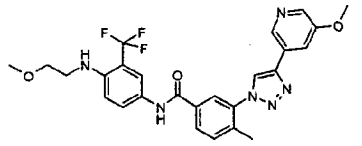
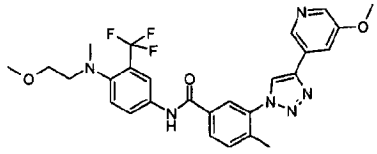
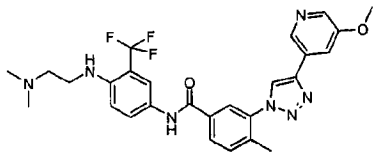
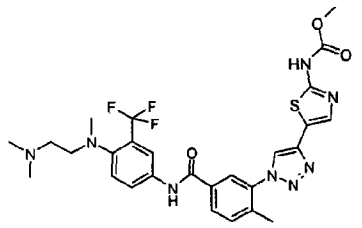
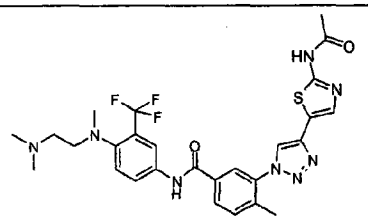
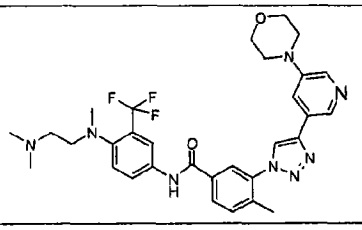
III-180	
III-181	
III-182	
III-183	
III-184	
III-185	
III-186	
III-187	
III-188	

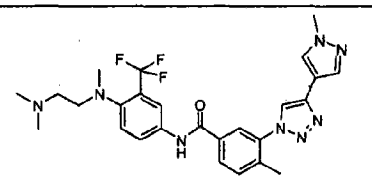
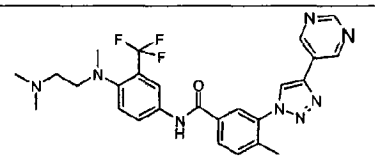
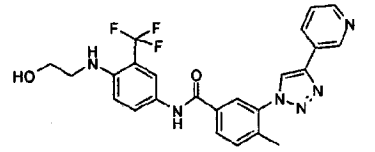
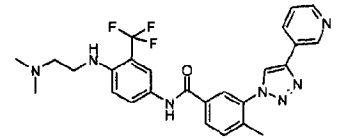
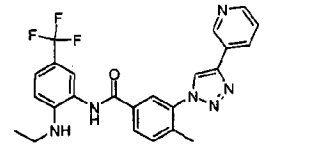
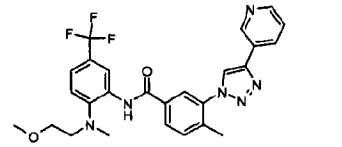
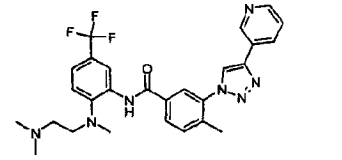
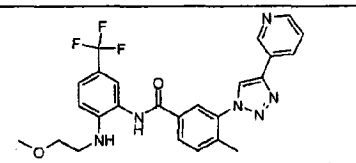
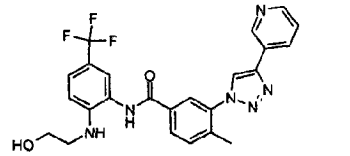
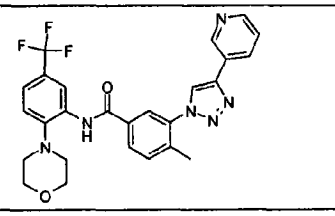
III-189	
III-190	
III-191	
III-192	
III-193	

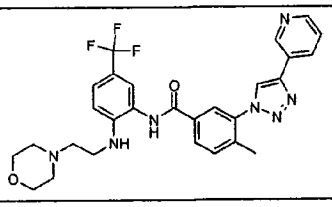
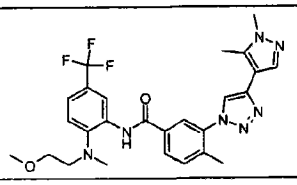
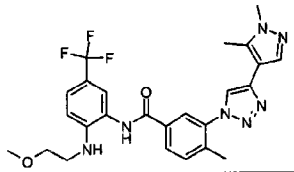
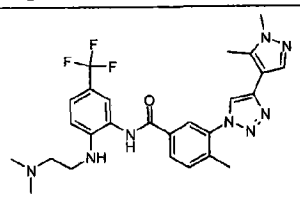
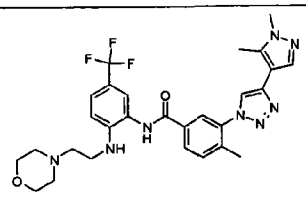
III-194	
III-195	
III-196	
III-197	

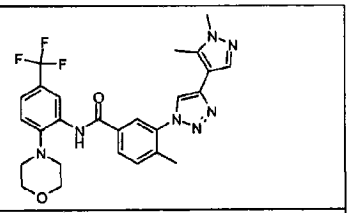
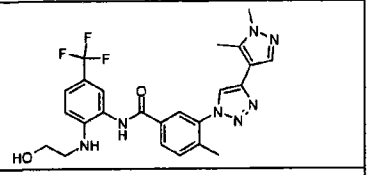
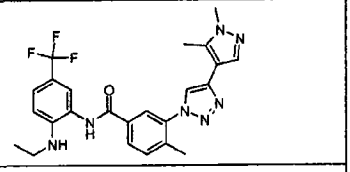
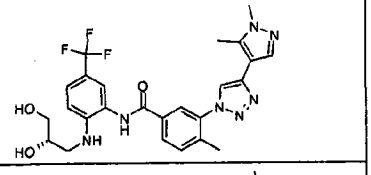
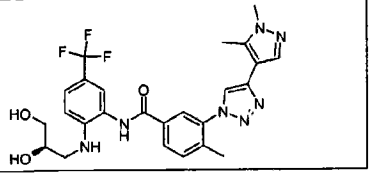
IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	
IV-5	

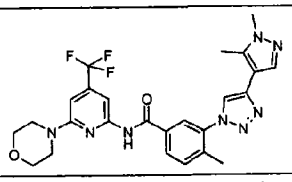
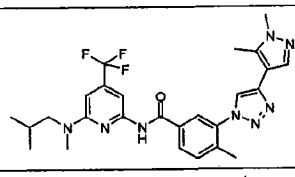
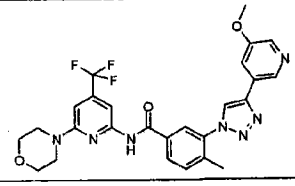
IV-6	
IV-7	
IV-8	
IV-9	
IV-10	

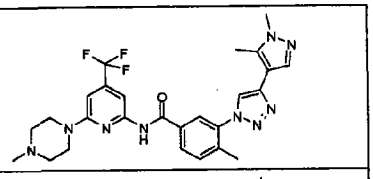
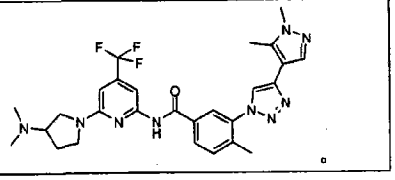
IV-11	
IV-12	
IV-13	
IV-14	
IV-15	
IV-16	
IV-17	
IV-18	
IV-19	

IV-20	
IV-21	
V-1	
V-2	
V-3	
V-4	
V-5	
V-6	
V-7	
V-8	

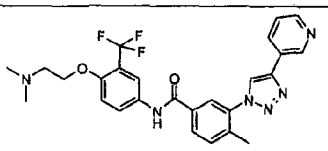
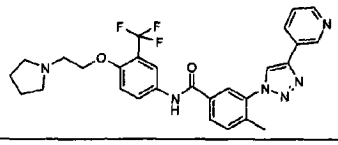
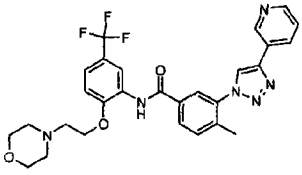
V-9	
V-10	
V-11	
V-12	
V-13	

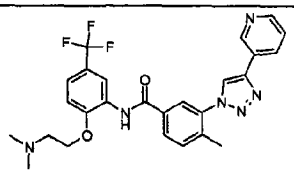
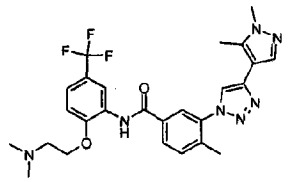
V-14	
V-15	
V-16	
V-17	
V-18	

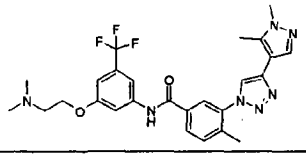
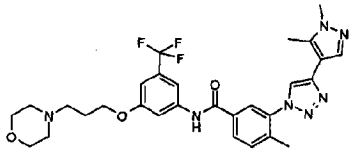
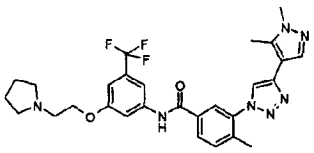
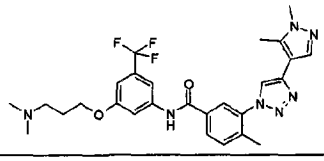
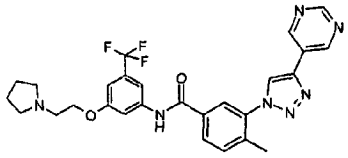
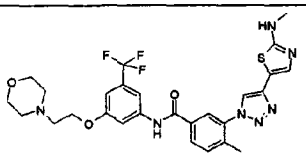
XI-1	
XI-2	
XI-3	

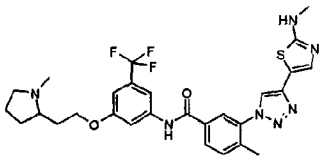
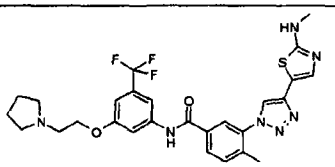
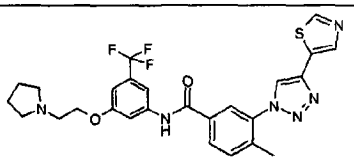
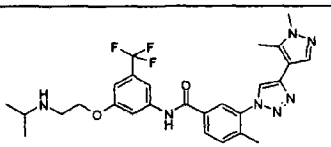
XI-4	
XI-5	

19. 权利要求 1-16 中任一项的化合物，其选自：

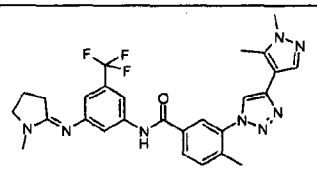
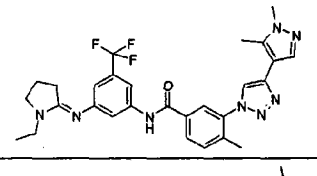
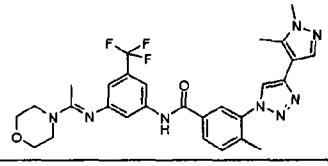
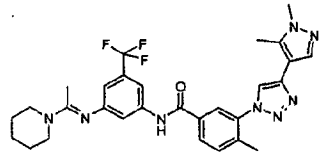
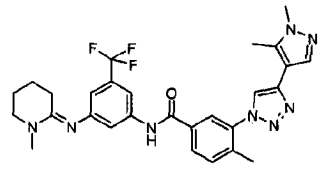
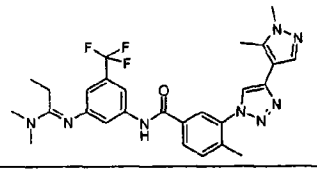
VI-1	
VI-2	
VII-1	

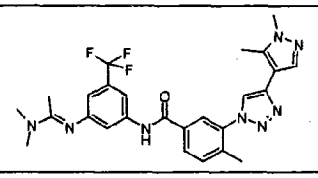
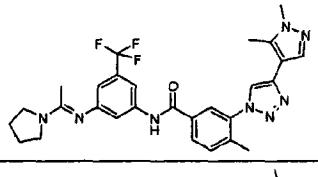
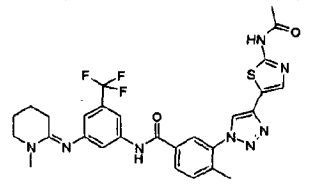
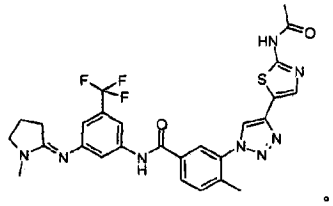
VII-2	
VII-3	

VIII-1	
VIII-2	
VIII-3	
VIII-4	
VIII-5	
VIII-6	

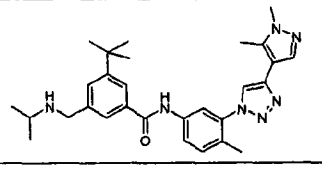
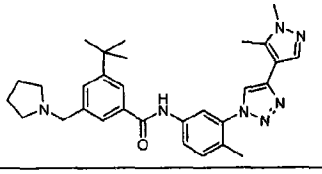
VIII-7	
VIII-8	
VIII-9	
VIII-10	

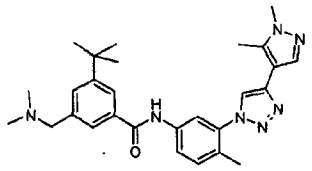
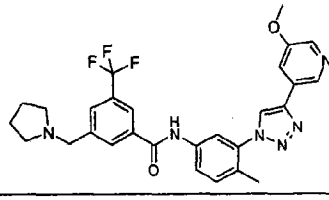
20. 权利要求 1-16 中任一项的化合物，其选自：

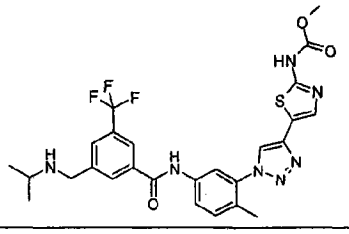
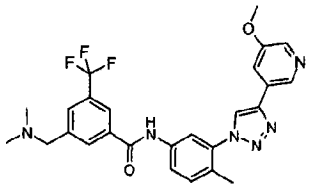
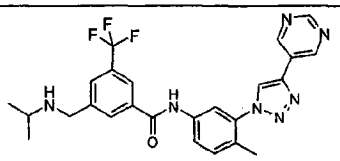
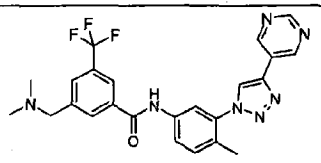
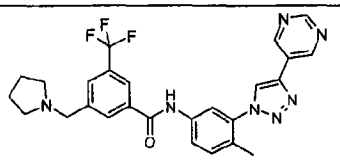
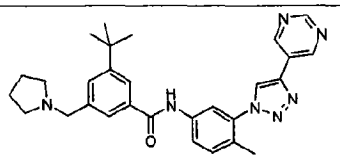
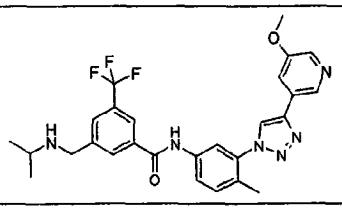
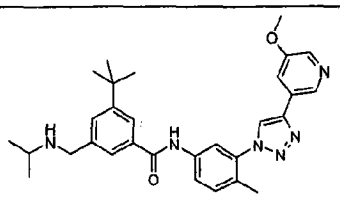
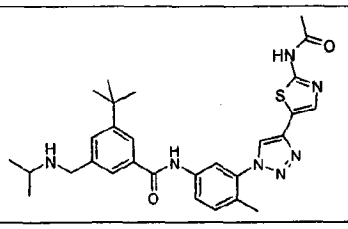
IX-1	
IX-2	
IX-3	
IX-4	
IX-5	
IX-6	

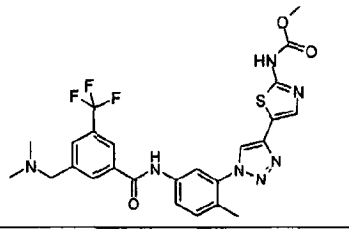
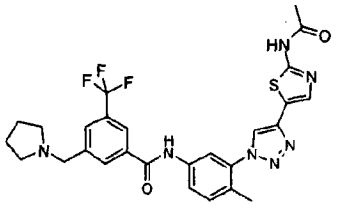
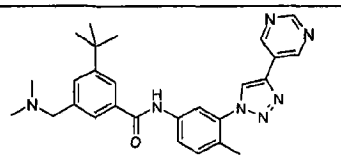
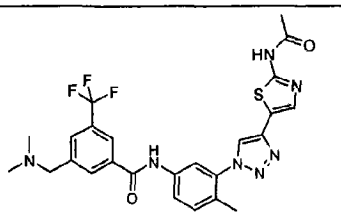
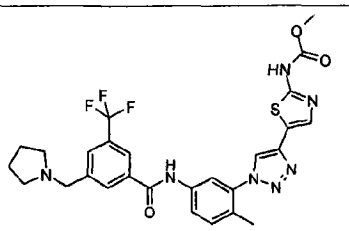
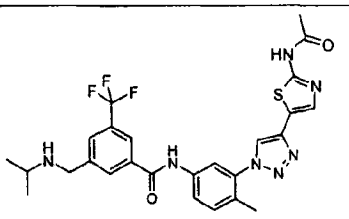
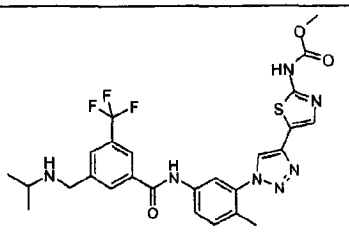
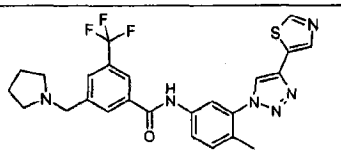
IX-7	
IX-8	
IX-9	
IX-10	

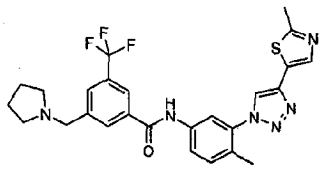
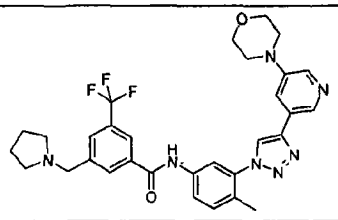
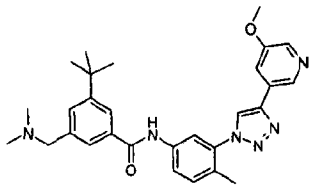
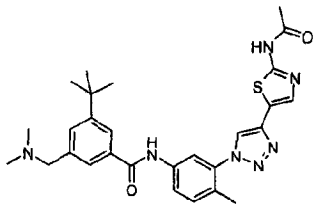
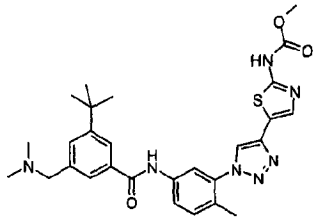
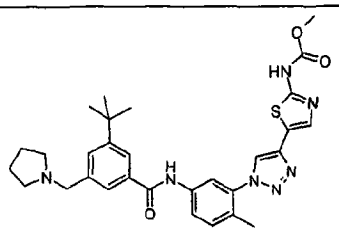
21. 权利要求 1-16 中任一项的化合物，其选自：

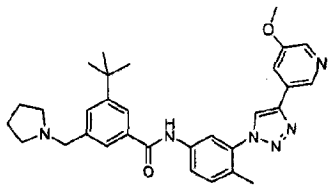
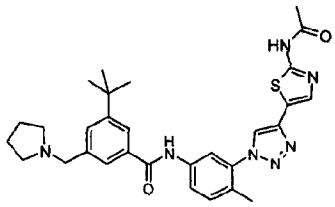
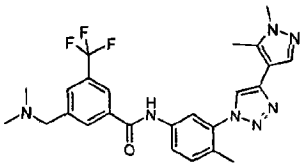
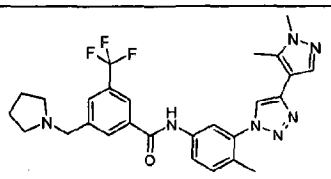
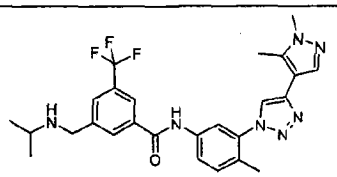
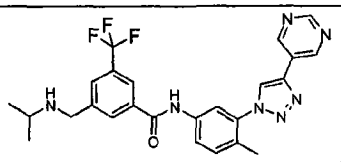
XVa-1	
XVa-2	

XVa-3	
XVa-4	

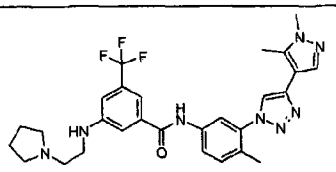
XVa-5	
XVa-6	
XVa-7	
XVa-8	
XVa-9	
XVa-10	
XVa-11	
XVa-12	
XVa-13	

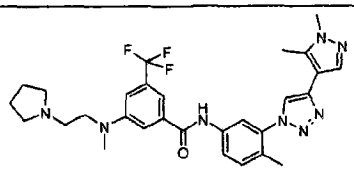
XVa-14	
XVa-15	
XVa-16	
XVa-17	
XVa-18	
XVa-19	
XVa-20	
XVa-21	

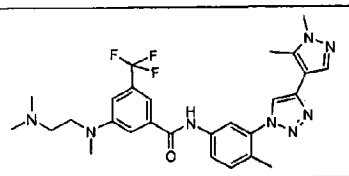
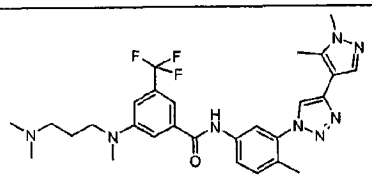
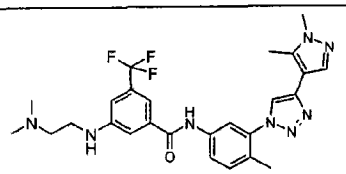
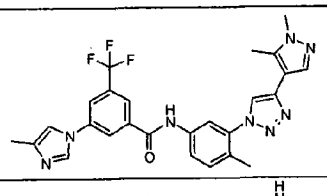
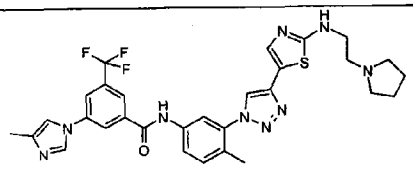
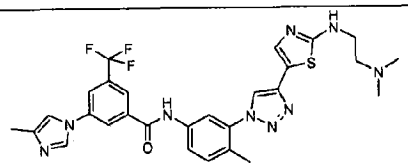
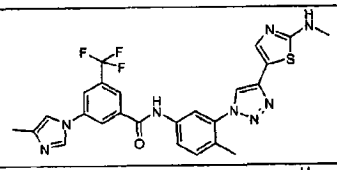
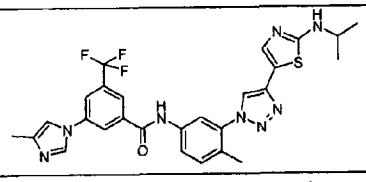
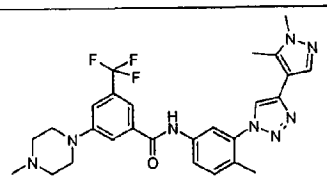
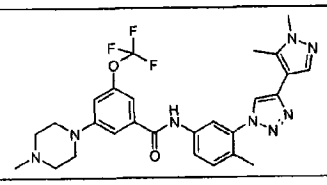
XVa-22	
XVa-23	
XVa-24	
XVa-25	
XVa-26	
XVa-27	

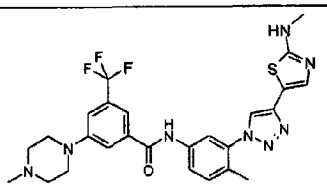
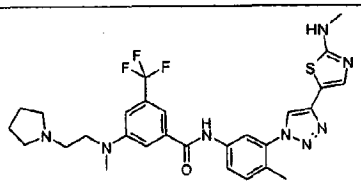
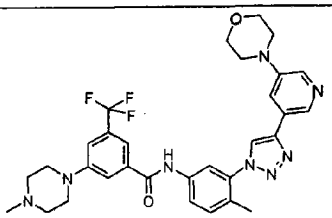
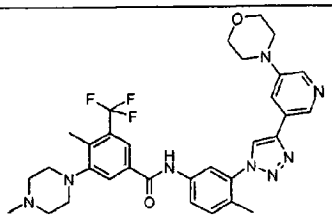
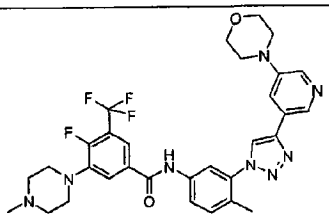
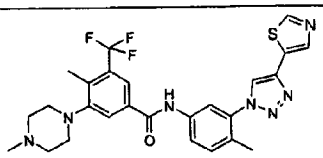
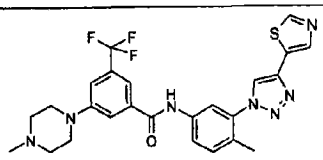
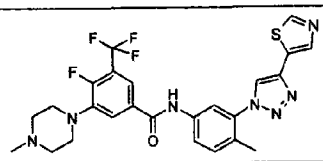
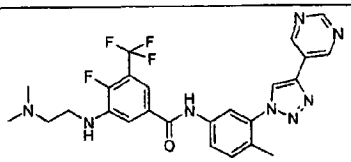
XVa-28	
XVa-29	
XVa-30	
XVa-31	
XVa-32	
XVa-33	

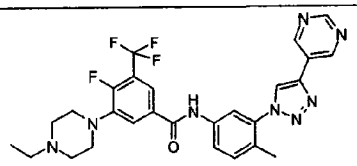
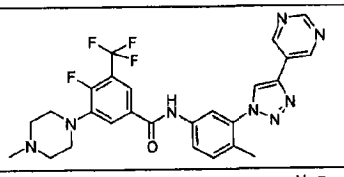
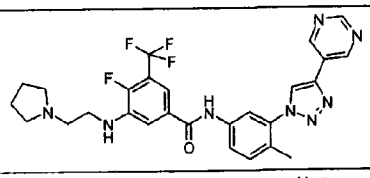
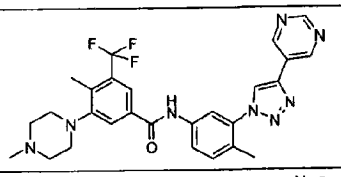
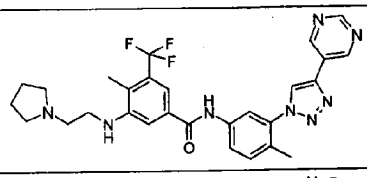
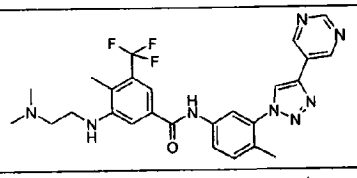
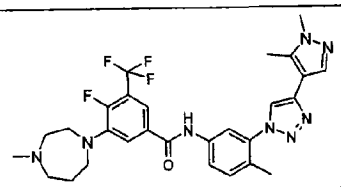
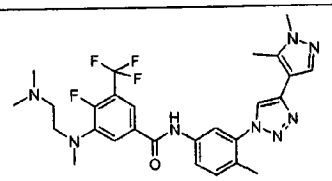
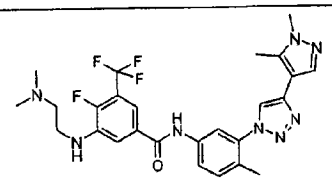
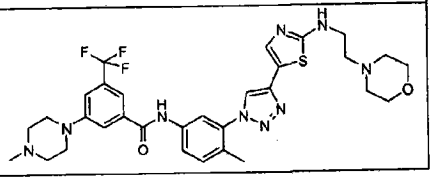
22. 权利要求 1-16 中任一项的化合物，其选自：

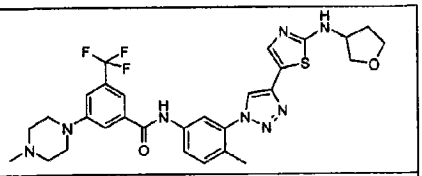
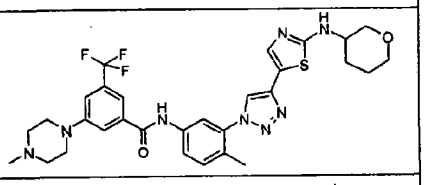
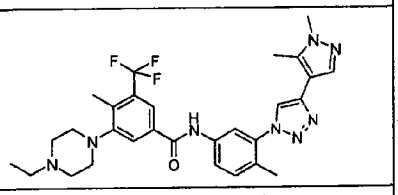
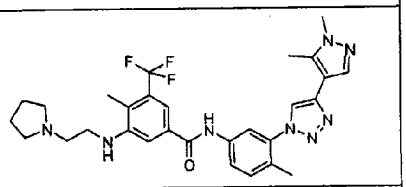
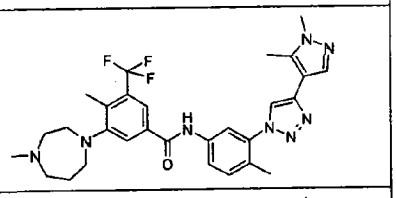
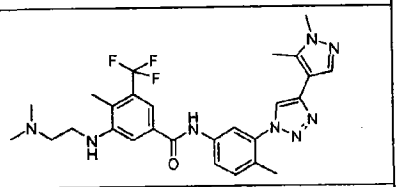
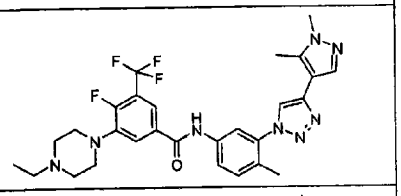
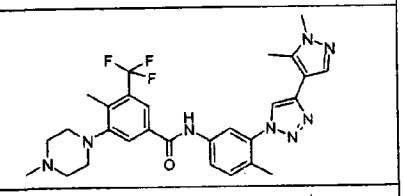
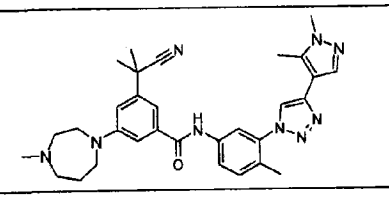
XII-1	

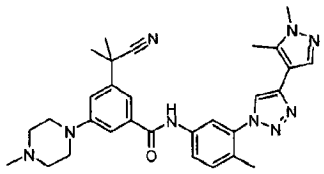
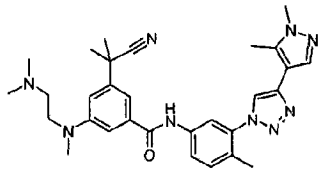
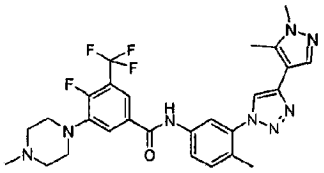
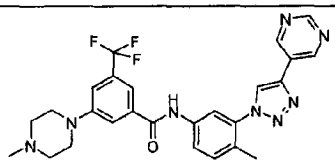
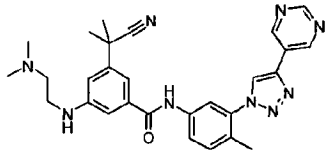
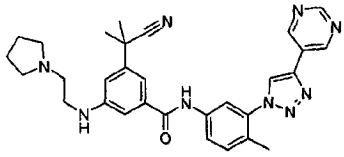
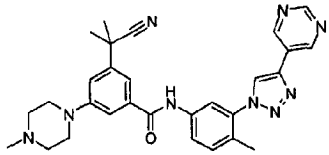
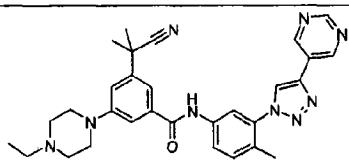
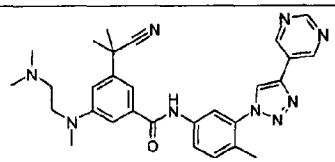
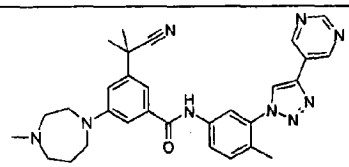
XII-2	

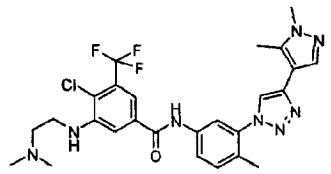
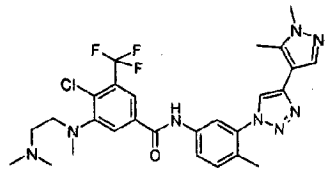
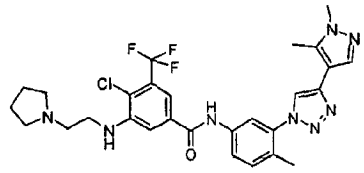
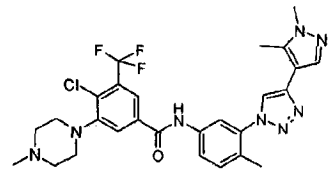
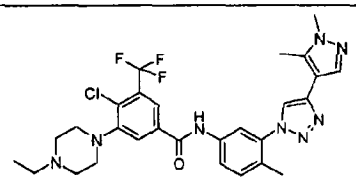
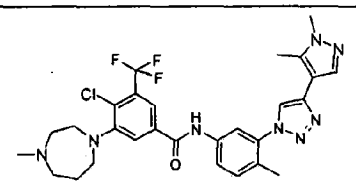
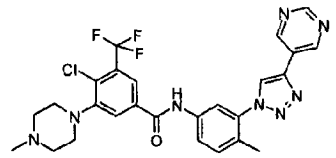
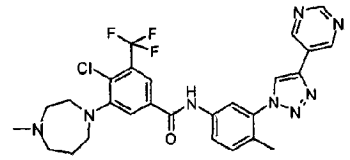
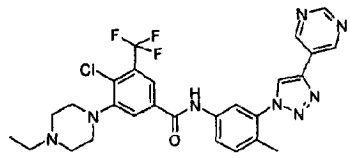
XII-3	
XII-4	
XII-5	
XII-6	
XII-7	
XII-8	
XII-9	
XII-10	
XII-11	
XII-12	

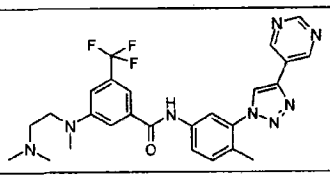
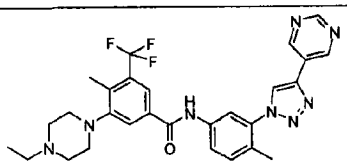
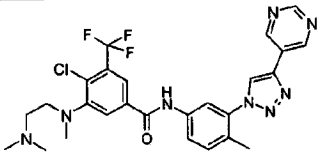
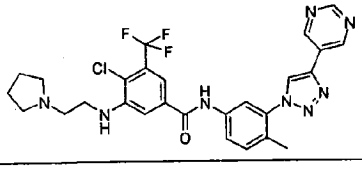
XII-13	
XII-14	
XII-15	
XII-16	
XII-17	
XII-18	
XII-19	
XII-20	
XII-21	

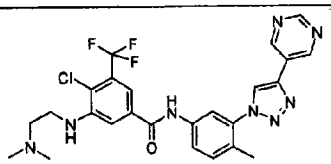
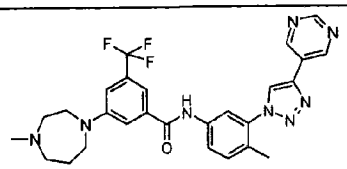
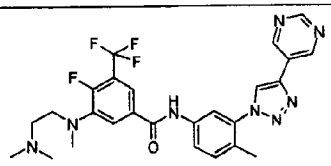
XII-22	
XII-23	
XII-24	
XII-25	
XII-26	
XII-27	
XII-28	
XII-29	
XII-30	
XII-31	

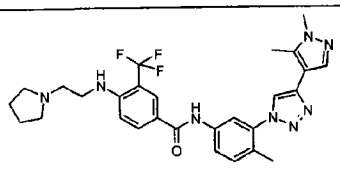
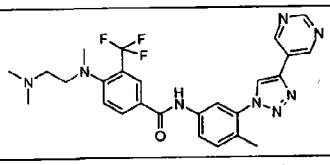
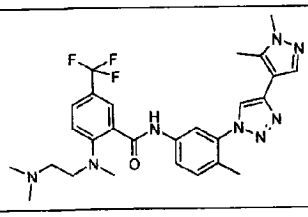
XII-32	
XII-33	
XII-34	
XII-35	
XII-36	
XII-37	
XII-38	
XII-39	
XII-40	

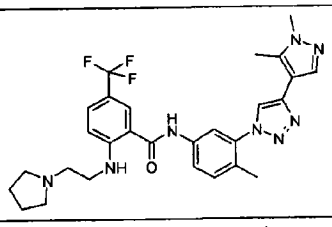
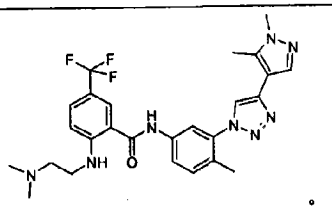
XII-41	
XII-42	
XII-43	
XII-44	
XII-45	
XII-46	
XII-47	
XII-48	
XII-49	
XII-50	

XII-51	
XII-52	
XII-53	
XII-54	
XII-55	
XII-56	
XII-57	
XII-58	
XII-59	

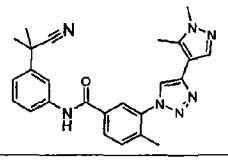
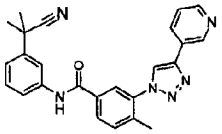
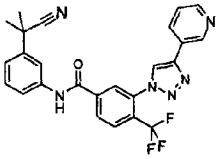
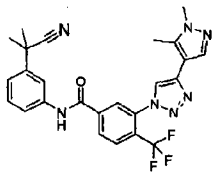
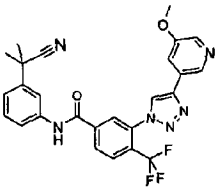
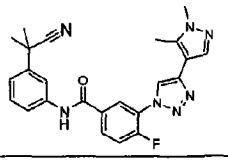
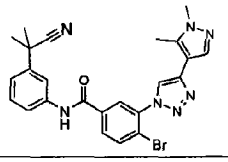
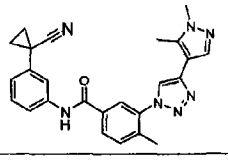
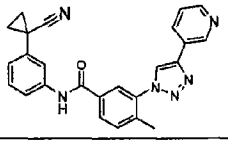
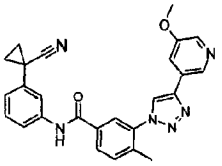
XII-60	
XII-61	
XII-62	
XII-63	

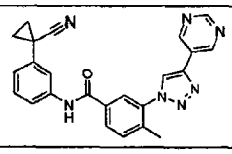
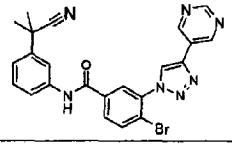
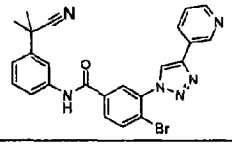
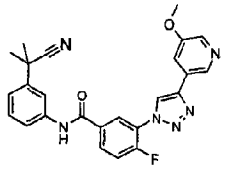
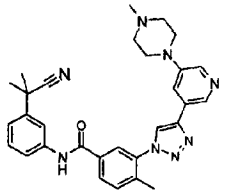
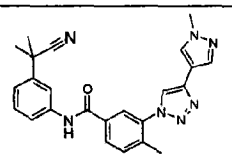
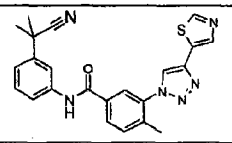
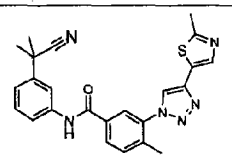
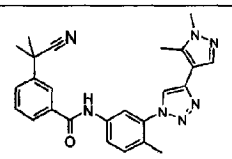
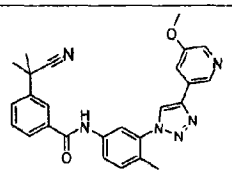
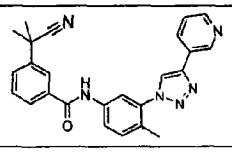
XII-64	
XII-65	
XII-66	

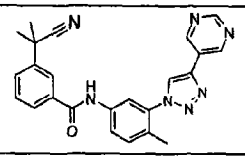
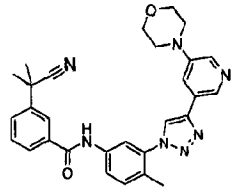
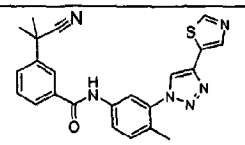
XIII-1	
XIII-2	
XIV-1	

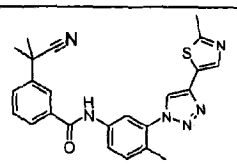
XIV-2	
XIV-3	

23. 权利要求 1-16 中任一项的化合物，其选自：

XVIa-1	
XVIa-2	
XVIa-3	
XVIa-4	
XVIa-5	
XVIa-6	
XVIa-7	
XVIa-8	
XVIa-9	
XVIa-10	

XVIa-11	
XVIa-12	
XVIa-13	
XVIa-14	
XVIa-15	
XVIa-16	
XVIa-17	
XVIa-18	
XVIb-1	
XVIb-2	
XVIb-3	

XVIb-4	
XVIb-5	
XVIb-6	

XVIb-7	

24. 权利要求 1-23 中任一项的化合物，其用作药物。

25. 药物制剂，其含有作为活性物质的一种或多种权利要求 1-23 中任一项的通式 (1) 化合物，任选与常规的赋形剂和 / 或载体混合。

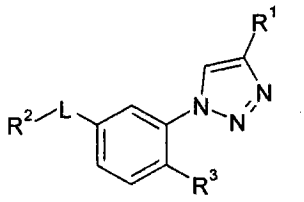
26. 权利要求 1-23 中任一项的化合物在制备用于治疗和 / 或预防癌症、感染、炎症和自身免疫性疾病的药物中的用途。

27. 药物组合物，其包含权利要求 1-23 中任一项的化合物以及至少一种不同的其他细胞生长抑制或细胞毒性活性物质，其中权利要求 1-23 中任一项的化合物任选以其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物、其多晶型的形式或所有上述形式的药理学上可接受的盐的形式存在。

化合物

[0001] 本发明涉及通式 (1) 的新化合物

[0002]



(1)

,

[0003] 其中基团 R^1 至 R^3 和 L 具有权利要求和说明书中所给的含义；及其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物、多晶型及所有这些形式的盐，以及它们作为药物的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 用于抑制细胞因子产生且因此用于治疗炎性疾病的苯基取代的含氮 5 元环杂芳基描述于 WO 2004/050642、WO 2005/056535、WO 2005/090333、WO 2005/115991 和 US 2006/0100204 中。

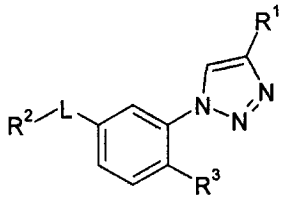
[0006] 本发明的目的为开发新的活性物质，其可用于预防和 / 或治疗特征为过度或异常细胞增殖的疾病。

[0007] 发明详述

[0008] 现已意外地发现，通式 (1) 化合物（其中基团 R^1 至 R^3 和 L 具有下文所给的含义）充当在控制细胞增殖中涉及的特定信号酶的抑制剂。因此，本发明的化合物可用于例如治疗与这些信号酶的活性相关的且特征为过度或异常细胞增殖的疾病。

[0009] 因此，本发明涉及通式 (1) 化合物

[0010]



(1)

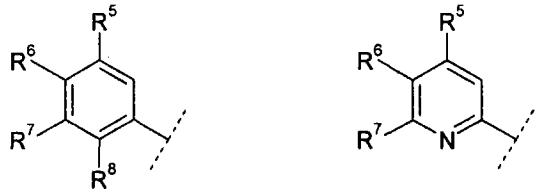
,

[0011] 其中：

[0012] R^1 表示 5-10 员杂芳基，其任选被一个或多个相同或不同的各自独立地选自 R^a 和 R^b 的基团所取代；

[0013] R^2 具有结构 (i) 或 (ii)

[0014]



(i) (ii)

;

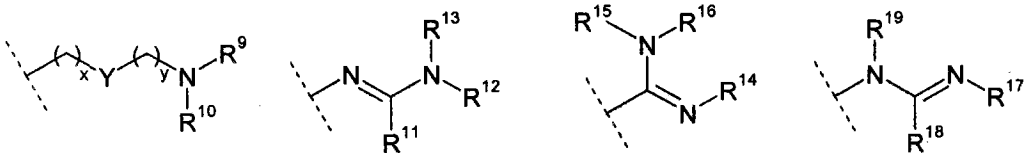
[0015] R^3 选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-NR^hR^h$、$-OR^h$、$-C(O)R^h$、$-C(O)NR^hR^h$、$-SR^h$、$-S(O)R^h$、$-S(O)_2R^h$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-7} 环烷基和 3-7 员杂环烷基；

[0016] R^5 选自 C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-OC_{1-6}$ 卤代烷基、C_{3-7} 环烷基、3-7 员杂环烷基，所有上述基团任选被 C_{1-6} 烷基、-CN 或 -OH 所取代；

[0017] a) 当结构 (i) 存在时，基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii) 至 (vi) 之一以及

[0018] b) 当结构 (ii) 存在时，基团 R^6 或 R^7 之一具有结构 (iii) 至 (vi) 之一

[0019]



(iii) (iv) (v) (vi)

[0020] 且在 a) 情况下的其它 2 个基团各自彼此独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、-OH、-CN、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 和卤素；以及在 b) 情况下的第二个基团选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、-OH、-CN、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 和卤素；

[0021] 或

[0022] c) 当结构 (i) 存在时，R^5 表示被取代基 -CN 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，且 R^6、R^7 和 R^8 各自表示氢；

[0023] R^9 选自氢和 C_{1-6} 烷基，

[0024] R^{10} 选自 R^a 和 $-OR^a$，

[0025] 或

[0026] 基团 $-NR^9R^{10}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基或 5-12 员杂芳基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代；

[0027] R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

[0028] 或

[0029] R^{11} 对应于基团 R^a，且基团 $-NR^{12}R^{12}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，

[0030] 或

[0031] R^{11} 和 R^{12} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{13} 对应于基团 R^a；

[0032] R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

[0033] 或

[0034] R^{14} 对应于基团 R^a，且基团 $NR^{15}R^{16}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，

[0035] 或

[0036] R^{14} 和 R^{15} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{16} 对应于基团 R^a；

[0037] R^{17}、R^{18} 和 R^{19} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

[0038] 或

[0039] R^{17} 和 R^{18} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{19} 对应于基团 R^a，

[0040] 或

[0041] R^{17} 和 R^{19} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{18} 对应于基团 R^a，

[0042] 或

[0043] R^{18} 和 R^{19} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{17} 对应于基团 R^a；

[0044] L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-、-C(O)-、-C(S)-、-NH-、-S(O)-、-S(O)O-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2O-$、-S(O)NH-、$-S(O)_2NH-$、-OS(O)-、$-OS(O)_2-$、-OS(O)NH-、$-OS(O)_2NH-$、-C(O)O-、-C(O)S-、-C(NH)NH-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)NH-、-SC(O)-、-SC(O)O-、-SC(O)NH-、-NHC(NH)-、-NHS(O)-、-NHS(O)O-、$-NHS(O)_2-$、$-NHS(O)_2O-$、$-NHS(O)_2NH-$、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH- 和 -NHC(S)NH- 或表示化学键；

[0045] Y 选自 -O- 和 -S- 或表示化学键；

[0046] x 和 y 各自彼此独立地具有值 0、1、2 或 3；

[0047] 各 R^a 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^b 和 / 或 R^c 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0048] 各 R^b 表示适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^c$、$-SR^c$、$-NR^cR^c$、$-ONR^cR^c$、$-N(OR^c)R^c$、$-NR^gNR^cR^c$、卤素、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^c$、$-C(O)OR^c$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(O)SR^c$、$-C(O)NR^gNR^cR^c$、$-C(O)NR^gOR^c$、$-[C(O)]_2NR^cR^c$、$-[C(O)NR^g]_2R^c$、$-C(S)R^c$、$-C(S)OR^c$、$-C(S)NR^cR^c$、$-C(S)SR^c$、$-C(NR^g)R^c$、$-N=CR^cR^c$、$-C(NR^g)OR^c$、$-C(NR^g)NR^cR^c$、$-C(NR^g)SR^c$、$-C(NR^g)NR^gNR^cR^c$、$-C(NOR^g)R^c$、$-C(NOR^g)NR^cR^c$、$-C(NNR^gR^g)R^c$、$-C[NNR^gC(O)NR^gR^g]R^c$、$-OS(O)R^c$、$-OS(O)OR^c$、$-OS(O)NR^cR^c$、$-OS(O)_2R^c$、$-OS(O)_2OR^c$、$-OS(O)_2NR^cR^c$、$-OC(O)R^c$、$-OC(O)OR^c$、$-OC(O)SR^c$、$-OC(O)NR^cR^c$、$-O[C(O)]_2NR^cR^c$、$-O[C(O)NR^g]_2NR^cR^c$、$-OC(S)R^c$、$-OC(NR^g)R^c$、$-OC(NR^g)NR^cR^c$、$-ONR^gC(O)R^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)OR^c$、$-S(O)NR^cR^c$、$-S(O)_2R^c$、$-S(O)_2OR^c$、$-S(O)_2NR^cR^c$、$-[S(O)_2]_2NR^cR^c$、$-SC(O)R^c$、$-SC(O)OR^c$、$-SC(O)NR^cR^c$、$-SC(S)R^c$、$-SC(NR^g)R^c$、$-SC(NR^g)NR^cR^c$、$-NR^gC(O)R^c$、$-NR^gC(O)OR^c$、$-NR^gC(O)NR^cR^c$、$-NR^gC(O)SR^c$、$-NR^gC(O)NR^gNR^cR^c$、$-NR^gC(S)R^c$、$-NR^gC(S)NR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)R^c$、$-N=CR^cNR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)OR^c$、$-NR^gC(NR^g)NR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)SR^c$、$-NR^gC(NOR^g)R^c$、$-NR^gS(O)R^c$、$-NR^gS(O)OR^c$、$-NR^gS(O)_2R^c$、$-NR^gS(O)_2OR^c$、$-NR^gS(O)_2NR^cR^c$、$-NR^g$

$NR^gC(O)R^c$、$-NR^gNR^gC(O)NR^cR^c$、$-NR^gNR^gC(NR^g)R^c$、$-NR^g[C(O)]_2R^c$、$-NR^g[C(O)]_2OR^c$、$-NR^g[C(O)]_2NR^cR^c$、$-[NR^gC(O)]_2R^c$、$-[NR^gC(O)]_2OR^c$、$-NR^g[S(O)_2]_2R^c$、$-N(OR^g)C(O)R^c$、$-N[C(O)R^c]NR^cR^c$、$-N[C(O)R^c]_2$、$-N[S(O)_2R^c]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 和 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 以及二价取代基 =O、=S、$=NR^g$、$=NOR^g$、$=NNR^gR^g$ 和 $=NNR^gC(O)NR^gR^g$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0049] 各 R^c 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^d 和 / 或 R^e 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0050] 各 R^d 为适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^e$、$-SR^e$、$-NR^eR^e$、$-ONR^eR^e$、$-N(OR^e)R^e$、$-N(R^g)NR^eR^e$、卤素、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^eR^e$、$-C(O)SR^e$、$-C(O)NR^gNR^eR^e$、$-C(O)NR^gOR^e$、$-[C(O)]_2NR^eR^e$、$-[C(O)NR^g]_2R^e$、$-C(S)R^e$、$-C(S)OR^e$、$-C(S)NR^eR^e$、$-C(S)SR^e$、$-C(NR^g)R^e$、$-N=CR^eR^e$、$-C(NR^g)OR^e$、$-C(NR^g)NR^eR^e$、$-C(NR^g)SR^e$、$-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$、$-C(NOR^g)R^e$、$-C(NOR^g)NR^eR^e$、$-C(NNR^gR^g)R^e$、$-C[NNR^gC(O)NR^gR^g]R^e$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)OR^e$、$-OS(O)NR^eR^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)_2OR^e$、$-OS(O)_2NR^eR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)SR^e$、$-OC(O)NR^eR^e$、$-O[C(O)]_2NR^eR^e$、$-O[C(O)NR^g]_2NR^eR^e$、$-OC(S)R^e$、$-OC(NR^g)R^e$、$-OC(NR^g)NR^eR^e$、$-ONR^gC(O)R^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)OR^e$、$-S(O)NR^eR^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)_2OR^e$、$-S(O)_2NR^eR^e$、$-[S(O)_2]_2NR^eR^e$、$-SC(O)R^e$、$-SC(O)OR^e$、$-SC(O)NR^eR^e$、$-SC(S)R^e$、$-SC(NR^g)R^e$、$-SC(NR^g)NR^eR^e$、$-NR^gC(O)R^e$、$-NR^gC(O)OR^e$、$-NR^gC(O)NR^eR^e$、$-NR^gC(O)SR^e$、$-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e$、$-NR^gC(S)R^e$、$-NR^gC(S)NR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)R^e$、$-N=CR^eNR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)OR^e$、$-NR^gC(NR^g)NR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)SR^e$、$-NR^gC(NOR^g)R^e$、$-NR^gS(O)R^e$、$-NR^gS(O)OR^e$、$-NR^gS(O)_2R^e$、$-NR^gS(O)_2OR^e$、$-NR^gS(O)_2NR^eR^e$、$-NR^gNR^gC(O)R^e$、$-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e$、$-NR^gNR^gC(NR^g)R^e$、$-NR^g[C(O)]_2R^e$、$-NR^g[C(O)]_2OR^e$、$-NR^g[C(O)]_2NR^eR^e$、$-[NR^gC(O)]_2R^e$、$-[NR^gC(O)]_2OR^e$、$-NR^g[S(O)_2]_2R^e$、$-N(OR^g)C(O)R^e$、$-N[C(O)R^e]NR^eR^e$、$-N[C(O)R^e]_2$、$-N[S(O)_2R^e]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 和 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 以及二价取代基 =O、=S、$=NR^g$、$=NOR^g$、$=NNR^gR^g$ 和 $=NNR^gC(O)NR^gR^g$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0051] 各 R^e 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^f 和 / 或 R^g 取代的选自如下的基团：C_1-_6 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0052] 各 R^f 为适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^g$、$-SR^g$、$-NR^gR^g$、$-ONR^gR^g$、$-N(OR^g)R^g$、$-N(R^h)NR^gR^g$、卤素、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^g$、$-C(O)OR^g$、$-C(O)NR^gR^g$、$-C(O)SR^g$、$-C(O)NR^hNR^gR^g$、$-C(O)NR^hOR^g$、$-[C(O)]_2NR^gR^g$、$-[C(O)NR^h]_2R^g$、$-C(S)R^g$、$-C(S)OR^g$、$-C(S)NR^gR^g$、$-C(S)SR^g$、$-C(NR^h)R^g$、$-N=CR^gR^g$、$-C(NR^h)OR^g$、$-C(NR^h)NR^gR^g$、$-C(NR^h)SR^g$、$-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$、$-C(NOR^h)R^g$、$-C(NOR^h)NR^gR^g$、$-C(NNR^hR^h)R^g$、$-C[NNR^hC(O)NR^hR^h]R^g$、$-OS(O)R^g$、$-OS(O)OR^g$、$-OS(O)NR^gR^g$、$-OS(O)_2R^g$、$-OS(O)_2OR^g$、$-OS(O)_2NR^gR^g$、$-OC(O)R^g$、$-OC(O)OR^g$、$-OC(O)SR^g$、$-OC(O)NR^gR^g$、$-O[C(O)]_2NR^gR^g$、$-O[C(O)NR^h]_2NR^gR^g$、$-OC(S)R^g$、$-OC(NR^h)R^g$、$-OC(NR^h)NR^gR^g$、$-ONR^hC(O)R^g$、$-S(O)R^g$、$-S(O)OR^g$、$-S(O)NR^gR^g$、$-S(O)_2R^g$、$-S(O)_2OR^g$、$-S(O)_2NR^gR^g$、$-[S(O)_2]_2NR^gR^g$、$-SC(O)R^g$、$-SC(O)OR^g$、$-SC(O)NR^gR^g$、$-SC(S)R^g$、$-SC(NR^h)R^g$、$-SC(NR^h)$

NR^gR^g、$-NR^hC(O)R^g$、$-NR^hC(O)OR^g$、$-NR^hC(O)NR^gR^g$、$-NR^hC(O)SR^g$、$-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$、$-NR^hC(S)R^g$、$-NR^hC(S)NR^gR^g$、$-NR^hC(NR^h)R^g$、$-N=CR^gNR^gR^g$、$-NR^hC(NR^h)OR^g$、$-NR^hC(NR^h)NR^gR^g$、$-NR^hC(NR^h)SR^g$、$-NR^hC(NOR^h)R^g$、$-NR^hS(O)R^g$、$-NR^hS(O)OR^g$、$-NR^hS(O)_2R^g$、$-NR^hS(O)_2OR^g$、$-NR^hS(O)_2NR^gR^g$、$-NR^hNR^hC(O)R^g$、$-NR^hNR^hC(O)NR^gR^g$、$-NR^hNR^hC(NR^h)R^g$、$-NR^h[C(O)]_2R^g$、$-NR^h[C(O)]_2OR^g$、$-NR^h[C(O)]_2NR^gR^g$、$-[NR^hC(O)]_2R^g$、$-[NR^hC(O)]_2OR^g$、$-NR^h[S(O)_2]_2R^g$、$-N(OR^h)C(O)R^g$、$-N[C(O)R^g]NR^gR^g$、$-N[C(O)R^g]_2$、$-N[S(O)_2R^g]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$ 和 $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$ 以及二价取代基 $=O$、$=S$、$=NR^h$、$=NOR^h$、$=NNR^hR^h$ 和 $=NNR^hC(O)NR^hR^h$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0053] 各 R^g 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^h 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

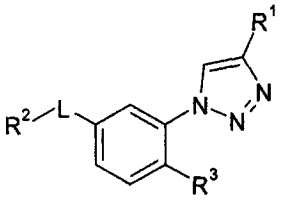
[0054] 各 R^h 在各种情况下彼此独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0055] 化合物 (1) 亦可任选以其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物、其多晶型的形式或所有上述形式的药理学上可接受的盐的形式存在；

[0056] 条件为下列化合物除外：

[0057] N-(5- 叔丁基 -3-{[(2- 二甲基氨基 - 乙基)- 甲基 - 氨基]- 甲基 }-2- 甲氧基 - 苯基)-4- 甲基 -3-(4- 吡啶 -3- 基 -[1.2.3] 三唑 -1- 基)- 苯甲酰胺。

[0058] 在一方面 (A1) 中，本发明涉及通式 (1) 化合物

[0059]  其中

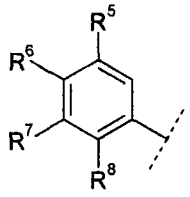
(1)

，

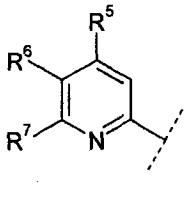
[0060] R^1 表示 5-10 员杂芳基，其任选被一个或多个相同或不同的各自独立地选自 R^a 和 R^b 的基团所取代；

[0061] R^2 具有结构 (i) 或 (ii)

[0062]



(i)



(ii)

；

[0063] R^3 选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-NR^hR^h$、$-OR^h$、$-C(O)R^h$、$-C(O)NR^hR^h$、$-SR^h$、$-S(O)R^h$、$-S(O)_2R^h$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-7} 环烷基和 3-7 员杂环烷基；

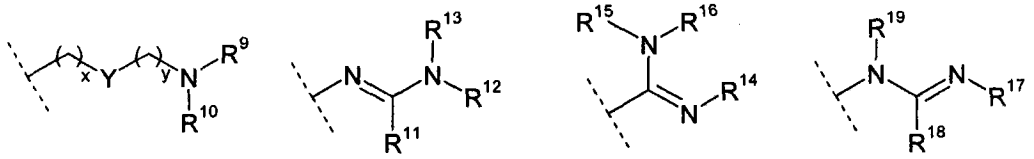
[0064] R^5 选自 C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-OC_{1-6}$ 卤代烷基、C_{3-7} 环烷基、3-7 员杂环烷基，所有上述基团任选被 C_{1-6} 烷基、-CN 或 -OH 所取代；

[0065] a) 当结构 (i) 存在时，基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii) 至 (vi) 之一

[0066] 以及

[0067] b) 当结构 (ii) 存在时，基团 R^6 或 R^7 之一具有结构 (iii) 至 (vi) 之一

[0068]



(iii) (iv) (v) (vi) ，

[0069] 且在 a) 情况下的其它 2 个基团在各种情况下彼此独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、-OH、-CN、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 和卤素；以及在 b) 情况下的第二个基团选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、-OH、-CN、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 和卤素；

[0070] R^9 选自氢和 C_{1-6} 烷基，

[0071] R^{10} 选自 R^a 和 $-OR^a$，或

[0072] 基团 $-NR^9R^{10}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基或 5-12 员杂芳基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代；

[0073] R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

[0074] 或

[0075] R^{11} 对应于基团 R^a，且基团 $-NR^{12}R^{13}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，

[0076] 或

[0077] R^{11} 和 R^{12} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{13} 对应于基团 R^a；

[0078] R^{14}、R^{15} 和 R^{16} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

[0079] 或

[0080] R^{14} 对应于基团 R^a，且基团 $NR^{15}R^{16}$ 一起表示含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，

[0081] 或

[0082] R^{14} 和 R^{15} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{16} 对应于基团 R^a；

[0083] R^{17}、R^{18} 和 R^{19} 各自彼此独立地对应于基团 R^a，

[0084] 或

[0085] R^{17} 和 R^{18} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 3-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{19} 对应于基团 R^a，

[0086] 或

[0087] R^{17} 和 R^{19} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{18} 对应于基团 R^a，

[0088] 或

[0089] R^{18} 和 R^{19} 连同与其键结的原子一起形成含氮的 4-14 员杂环烷基，其任选被一个或多个相同或不同的选自 R^a 和 R^b 的基团所取代，且 R^{17} 对应于基团 R^a；

[0090] L 选自 -C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(S)NH-、-NHC(S)-、-C(O)-、-C(S)-、-NH-、-S(O)-、-S(O)O-、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2O-$、-S(O)NH-、$-S(O)_2NH-$、-OS(O)-、$-OS(O)_2-$、-OS(O)NH-、$-OS(O)_2NH-$、-C(O)O-、-C(O)S-、-C(NH)NH-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-OC(O)NH-、-SC(O)-、-SC(O)O-、-SC(O)NH-、-NHC(NH)-、-NHS(O)-、-NHS(O)O-、$-NHS(O)_2-$、$-NHS(O)_2O-$、$-NHS(O)_2NH-$、-NHC(O)O-、-NHC(O)NH- 和 -NHC(S)NH- 或表示化学键；

[0091] Y 选自 -O- 和 -S- 或表示化学键；

[0092] x 和 y 各自彼此独立地具有值 0、1、2 或 3；

[0093] 各 R^a 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^b 和 / 或 R^c 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0094] 各 R^b 表示适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^c$、$-SR^c$、$-NR^cR^c$、$-ONR^cR^c$、$-N(OR^c)R^c$、$-NR^gNR^cR^c$、卤素、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^c$、$-C(O)OR^c$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(O)SR^c$、$-C(O)NR^gNR^cR^c$、$-C(O)NR^gOR^c$、$-[C(O)]_2NR^cR^c$、$-[C(O)NR^g]_2R^c$、$-C(S)R^c$、$-C(S)OR^c$、$-C(S)NR^cR^c$、$-C(S)SR^c$、$-C(NR^g)R^c$、$-N=CR^cR^c$、$-C(NR^g)OR^c$、$-C(NR^g)NR^cR^c$、$-C(NR^g)SR^c$、$-C(NR^g)NR^gNR^cR^c$、$-C(NOR^g)R^c$、$-C(NOR^g)NR^cR^c$、$-C(NNR^gR^g)R^c$、$-C[NNR^gC(O)NR^gR^g]R^c$、$-OS(O)R^c$、$-OS(O)OR^c$、$-OS(O)NR^cR^c$、$-OS(O)_2R^c$、$-OS(O)_2OR^c$、$-OS(O)_2NR^cR^c$、$-OC(O)R^c$、$-OC(O)OR^c$、$-OC(O)SR^c$、$-OC(O)NR^cR^c$、$-O[C(O)]_2NR^cR^c$、$-O[C(O)NR^g]_2NR^cR^c$、$-OC(S)R^c$、$-OC(NR^g)R^c$、$-OC(NR^g)NR^cR^c$、$-ONR^gC(O)R^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)OR^c$、$-S(O)NR^cR^c$、$-S(O)_2R^c$、$-S(O)_2OR^c$、$-S(O)_2NR^cR^c$、$-[S(O)_2]_2NR^cR^c$、$-SC(O)R^c$、$-SC(O)OR^c$、$-SC(O)NR^cR^c$、$-SC(S)R^c$、$-SC(NR^g)R^c$、$-SC(NR^g)NR^cR^c$、$-NR^gC(O)R^c$、$-NR^gC(O)OR^c$、$-NR^gC(O)NR^cR^c$、$-NR^gC(O)SR^c$、$-NR^gC(O)NR^gNR^cR^c$、$-NR^gC(S)R^c$、$-NR^gC(S)NR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)R^c$、$-N=CR^cNR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)OR^c$、$-NR^gC(NR^g)NR^cR^c$、$-NR^gC(NR^g)SR^c$、$-NR^gC(NOR^g)R^c$、$-NR^gS(O)R^c$、$-NR^gS(O)OR^c$、$-NR^gS(O)_2R^c$、$-NR^gS(O)_2OR^c$、$-NR^gS(O)_2NR^cR^c$、$-NR^gNR^gC(O)R^c$、$-NR^gNR^gC(O)NR^cR^c$、$-NR^gNR^gC(NR^g)R^c$、$-NR^g[C(O)]_2R^c$、$-NR^g[C(O)]_2OR^c$、$-NR^g[C(O)]_2NR^cR^c$、$-[NR^gC(O)]_2R^c$、$-[NR^gC(O)]_2OR^c$、$-NR^g[S(O)_2]_2R^c$、$-N(OR^g)C(O)R^c$、$-N[C(O)R^c]NR^cR^c$、$-N[C(O)R^c]_2$、$-N[S(O)_2R^c]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 和 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 以及二价取代基 =O、=S、$=NR^g$、$=NOR^g$、$=NNR^gR^g$ 和 $=NNR^gC(O)NR^gR^g$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0095] 各 R^c 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^d 和 / 或 R^e 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0096] 各 R^d 表示适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^e$、$-SR^e$、$-NR^eR^e$、$-ONR^eR^e$、$-N(OR^e)R^e$、$-N(R^g)NR^eR^e$、卤素、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^e$、$-C(O)OR^e$、$-C(O)NR^eR^e$、$-C(O)SR^e$、$-C(O)NR^gNR^eR^e$、$-C(O)NR^gOR^e$、$-[C(O)]_2NR^eR^e$、$-[C(O)NR^g]_2R^e$、$-C(S)R^e$、$-C(S)OR^e$、$-C(S)NR^eR^e$、$-C(S)SR^e$、$-C(NR^g)R^e$、$-N=CR^eR^e$、$-C(NR^g)OR^e$、$-C(NR^g)NR^eR^e$、$-C(NR^g)$

SR^e、$-C(NR^g)NR^gNR^eR^e$、$-C(NOR^g)R^e$、$-C(NOR^g)NR^eR^e$、$-C(NNR^gR^g)R^e$、$-C[NNR^gC(O)NR^gR^g]R^e$、$-OS(O)R^e$、$-OS(O)OR^e$、$-OS(O)NR^eR^e$、$-OS(O)_2R^e$、$-OS(O)_2OR^e$、$-OS(O)_2NR^eR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)OR^e$、$-OC(O)SR^e$、$-OC(O)NR^eR^e$、$-O[C(O)]_2NR^eR^e$、$-O[C(O)NR^g]_2NR^eR^e$、$-OC(S)R^e$、$-OC(NR^g)R^e$、$-OC(NR^g)NR^eR^e$、$-ONR^gC(O)R^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)OR^e$、$-S(O)NR^eR^e$、$-S(O)_2R^e$、$-S(O)_2OR^e$、$-S(O)_2NR^eR^e$、$-[S(O)_2]_2NR^eR^e$、$-SC(O)R^e$、$-SC(O)OR^e$、$-SC(O)NR^eR^e$、$-SC(S)R^e$、$-SC(NR^g)R^e$、$-SC(NR^g)NR^eR^e$、$-NR^gC(O)R^e$、$-NR^gC(O)OR^e$、$-NR^gC(O)NR^eR^e$、$-NR^gC(O)SR^e$、$-NR^gC(O)NR^gNR^eR^e$、$-NR^gC(S)R^e$、$-NR^gC(S)NR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)R^e$、$-N=CR^eNR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)OR^e$、$-NR^gC(NR^g)NR^eR^e$、$-NR^gC(NR^g)SR^e$、$-NR^gC(NOR^g)R^e$、$-NR^gS(O)R^e$、$-NR^gS(O)OR^e$、$-NR^gS(O)_2R^e$、$-NR^gS(O)_2OR^e$、$-NR^gS(O)_2NR^eR^e$、$-NR^gNR^gC(O)R^e$、$-NR^gNR^gC(O)NR^eR^e$、$-NR^gNR^gC(NR^g)R^e$、$-NR^g[C(O)]_2R^e$、$-NR^g[C(O)]_2OR^e$、$-NR^g[C(O)]_2NR^eR^e$、$-[NR^gC(O)]_2R^e$、$-[NR^gC(O)]_2OR^e$、$-NR^g[S(O)_2]_2R^e$、$-N(OR^g)C(O)R^e$、$-N[C(O)R^e]NR^eR^e$、$-N[C(O)R^e]_2$、$-N[S(O)_2R^e]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 和 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 以及二价取代基 $=O$、$=S$、$=NR^g$、$=NOR^g$、$=NNR^gR^g$ 和 $=NNR^gC(O)NR^gR^g$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0097] 各 R^e 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^f 和 / 或 R^g 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0098] 各 R^f 表示适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^g$、$-SR^g$、$-NR^gR^g$、$-ONR^gR^g$、$-N(OR^g)R^g$、$-N(R^h)NR^gR^g$、卤素、$-CN$、$-NC$、$-OCN$、$-SCN$、$-NO$、$-NO_2$、$-N_3$、$-C(O)R^g$、$-C(O)OR^g$、$-C(O)NR^gR^g$、$-C(O)SR^g$、$-C(O)NR^hNR^gR^g$、$-C(O)NR^hOR^g$、$-[C(O)]_2NR^gR^g$、$-[C(O)NR^h]_2R^g$、$-C(S)R^g$、$-C(S)OR^g$、$-C(S)NR^gR^g$、$-C(S)SR^g$、$-C(NR^h)R^g$、$-N=CR^gR^g$、$-C(NR^h)OR^g$、$-C(NR^h)NR^gR^g$、$-C(NR^h)SR^g$、$-C(NR^h)NR^hNR^gR^g$、$-C(NOR^h)R^g$、$-C(NOR^h)NR^gR^g$、$-C(NNR^hR^h)R^g$、$-C[NNR^hC(O)NR^hR^h]R^g$、$-OS(O)R^g$、$-OS(O)OR^g$、$-OS(O)NR^gR^g$、$-OS(O)_2R^g$、$-OS(O)_2OR^g$、$-OS(O)_2NR^gR^g$、$-OC(O)R^g$、$-OC(O)OR^g$、$-OC(O)SR^g$、$-OC(O)NR^gR^g$、$-O[C(O)]_2NR^gR^g$、$-O[C(O)NR^h]_2NR^gR^g$、$-OC(S)R^g$、$-OC(NR^h)R^g$、$-OC(NR^h)NR^gR^g$、$-ONR^hC(O)R^g$、$-S(O)R^g$、$-S(O)OR^g$、$-S(O)NR^gR^g$、$-S(O)_2R^g$、$-S(O)_2OR^g$、$-S(O)_2NR^gR^g$、$-[S(O)_2]_2NR^gR^g$、$-SC(O)R^g$、$-SC(O)OR^g$、$-SC(O)NR^gR^g$、$-SC(S)R^g$、$-SC(NR^h)R^g$、$-SC(NR^h)NR^gR^g$、$-NR^hC(O)R^g$、$-NR^hC(O)OR^g$、$-NR^hC(O)NR^gR^g$、$-NR^hC(O)SR^g$、$-NR^hC(O)NR^hNR^gR^g$、$-NR^hC(S)R^g$、$-NR^hC(S)NR^gR^g$、$-NR^hC(NR^h)R^g$、$-N=CR^gNR^gR^g$、$-NR^hC(NR^h)OR^g$、$-NR^hC(NR^h)NR^gR^g$、$-NR^hC(NR^h)SR^g$、$-NR^hC(NOR^h)R^g$、$-NR^hS(O)R^g$、$-NR^hS(O)OR^g$、$-NR^hS(O)_2R^g$、$-NR^hS(O)_2OR^g$、$-NR^hS(O)_2NR^gR^g$、$-NR^hNR^hC(O)R^g$、$-NR^hNR^hC(O)NR^gR^g$、$-NR^hNR^hC(NR^h)R^g$、$-NR^h[C(O)]_2R^g$、$-NR^h[C(O)]_2OR^g$、$-NR^h[C(O)]_2NR^gR^g$、$-[NR^hC(O)]_2R^g$、$-[NR^hC(O)]_2OR^g$、$-NR^h[S(O)_2]_2R^g$、$-N(OR^h)C(O)R^g$、$-N[C(O)R^g]NR^gR^g$、$-N[C(O)R^g]_2$、$-N[S(O)_2R^g]_2$、$-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$、$-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$ 和 $N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$ 以及二价取代基 $=O$、$=S$、$=NR^h$、$=NOR^h$、$=NNR^hR^h$ 和 $=NNR^hC(O)NR^hR^h$，而这些二价取代基可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0099] 各 R^g 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^h 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0100] 各 R^h 在各种情况下彼此独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10}

环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0101] 化合物 (1) 亦可任选以其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物、其多晶型的形式或所有上述形式的药理学上可接受的盐的形式存在；

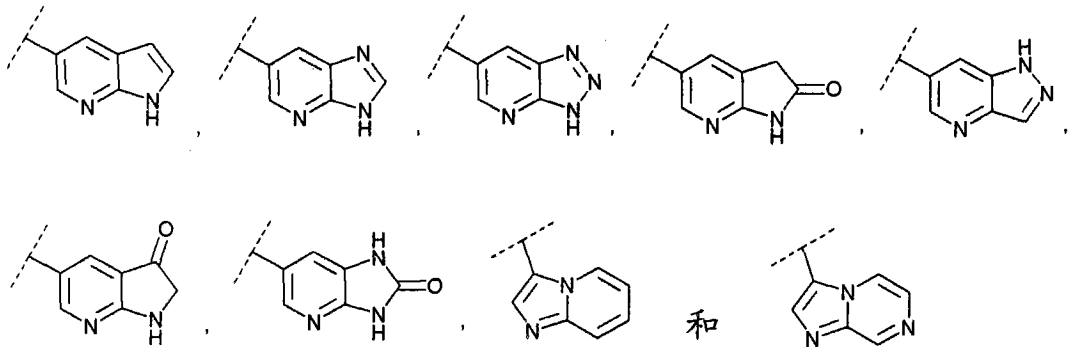
[0102] 条件为下列化合物除外：

[0103] N-(5- 叔丁基 -3-{[(2- 二甲基氨基 - 乙基)- 甲基 - 氨基]- 甲基 }-2- 甲氧基 - 苯基)-4- 甲基 -3-(4- 吡啶 -3- 基 -[1.2.3] 三唑 -1- 基)- 苯甲酰胺。

[0104] 在另一方面 (B1) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0105] R^1 表示选自下列的杂芳基：吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、

[0106]



[0107] 在另一方面 (B2) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0108] R^1 被相同或不同的基团单取代或多取代，且所述取代基团各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、2-6 员杂烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、C_{7-16} 芳基烷基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基、4-14 员杂环烷基烷基、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{3-10}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$、$-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)OC_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)NHC_{1-6}$ 烷基、卤素、$-C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)C_{3-10}$ 环烷基、$-SC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、$-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、-CN 和 $-NHC(O)C_{3-7}$ 环烷基，所有上述基团自身任选被选自下列的取代基取代：-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-OC_{3-10}$ 环烷基、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 卤代烷基、$-NHC_{3-10}$ 环烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$、卤素、$-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 烷基和 3-14 员杂环烷基。

[0109] 在另一方面 (C1) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0110] R^3 选自甲基、三氟甲基、乙基、异丙基、1- 丙基、1- 丁基、2- 丁基、叔丁基、氟、氯和溴。

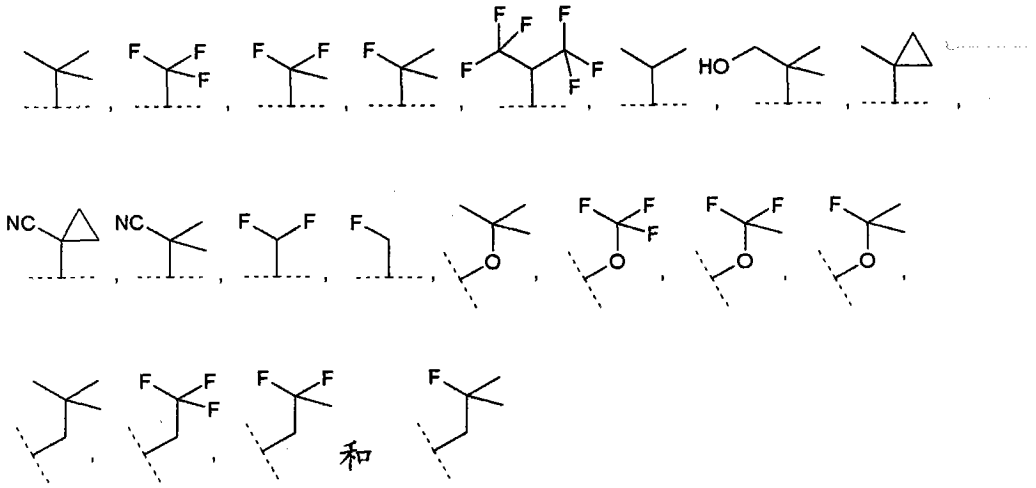
[0111] 在另一方面 (D1) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0112] L 选自 -C(O)NH- 和 -NHC(O)-。

[0113] 在另一方面 (A2) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0114] R^5 选自

[0115]

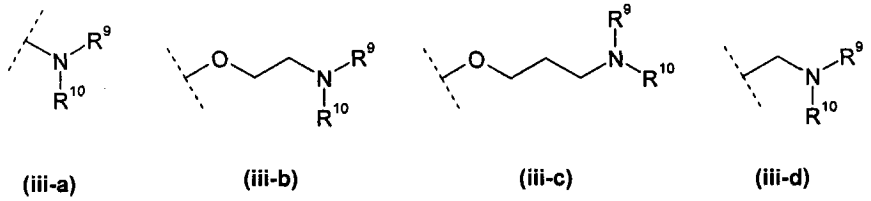


[0116] 在另一方面 (A3) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

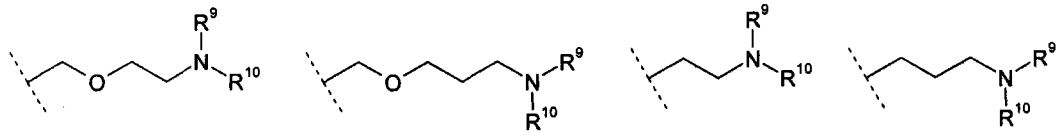
[0117] a) 当结构 (i) 存在时，基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii-a) 至 (iii-h) 之一以及

[0118] b) 当结构 (ii) 存在时，基团 R^6 或 R^7 之一具有结构 (iii-a) 至 (iii-h) 之一

[0119]



(iii-a) (iii-b) (iii-c) (iii-d)



(iii-e) (iii-f) (iii-g) (iii-h)

[0120] 且 R^9 和 R^{10} 如上文所定义。

[0121] 在另一方面 (A4) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0122] a) 当结构 (i) 存在时，

[0123] 基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii-a)、(iii-b) 或 (iii-c)，或基团 R^6 或 R^7 之一具有结构 (iii-d)，或

[0124] R^7 具有结构 (iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h)；

[0125] 且

[0126] b) 当结构 (ii) 存在时，

[0127] R^7 具有结构 (iii-a)。

[0128] 在另一方面 (D2) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0129] L 表示 -NHC(O)-。

[0130] 在另一方面 (E1) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0131] L 表示 -C(O)NH-；

[0132] 存在结构 (i)，且

[0133] 基团 R^6、R^7 或 R^8 之一具有结构 (iii-a)，或

[0134] R^7 具有结构 (iii-d)。

[0135] 在另一方面 (A5) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0136] a) 当结构 (i) 存在时，

[0137] R^7 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h)，

[0138] R^6 选自氢、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、氯和氟，且

[0139] R^8 选自氢、C_{1-6} 烷基和 $-OC_{1-6}$ 烷基；

[0140] 或

[0141] R^6 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h) 且

[0142] R^7 和 R^8 表示氢；

[0143] 或

[0144] R^8 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h) 且

[0145] R^6 和 R^7 表示氢；

[0146] 且

[0147] b) 当结构 (ii) 存在时，

[0148] R^7 具有结构 (iii-a)、(iii-b)、(iii-c)、(iii-d)、(iii-e)、(iii-f)、(iii-g) 或 (iii-h) 且

[0149] R^6 表示氢。

[0150] 在另一方面 (A6) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0151] 存在结构 (i)，且 R^7 具有结构 (iv)。

[0152] 在另一方面 (D3) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0153] L 表示 -NHC(O)-。

[0154] 在另一方面 (A7) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0155] R^6 和 R^8 各自表示氢。

[0156] 在另一方面 (A8) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0157] R^{10} 和 R^{13} 各自彼此独立地选自 R^{a1} 和 $-OC_{1-6}$ 烷基；

[0158] R^{a1} 表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^{b1} 和 / 或 R^{c1} 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基、6-18 员杂芳基烷基、3-14 员杂环烷基和 4-14 员杂环烷基烷基；

[0159] 各 R^{b1} 表示适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^{c1}$、$-NR^{c1}R^{c1}$、$-C(O)R^{c1}$、$-C(O)NR^{c1}R^{c1}$、$-NHC(O)R^{c1}$ 以及二价取代基 = O，而后者可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0160] 各 R^{c1} 在各种情况下彼此独立地表示氢，或任选被一个或多个相同或不同的 R^{d1} 和 / 或 R^{e1} 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、5-12 员杂芳基和 3-14 员杂环烷基；

[0161] 各 R^{d1} 表示二价取代基 = O，其可仅为非芳香环体系中的取代基；且

[0162] 各 R^{e1} 在各种情况下独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和 3-14 员杂环烷基；

[0163] 或

[0164] 基团 $-NR^9R^{10}$ 和 $-NR^{12}R^{13}$ 一起且在各种情况下彼此独立地表示含氮的 3-14 员杂环烷基或 5-12 员杂芳基，其在各种情况下任选被一个或多个相同或不同的选自 R^{a2} 和 R^{b2} 的基团所取代；

[0165] 各 R^{a2} 表示任选被一个或多个相同或不同的 R^{b2} 和 / 或 R^{c2} 取代的选自如下的基团：C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基、C_{4-16} 环烷基烷基、C_{6-10} 芳基、5-12 员杂芳基、6-18 员杂芳基烷基和 3-14 员杂环烷基；

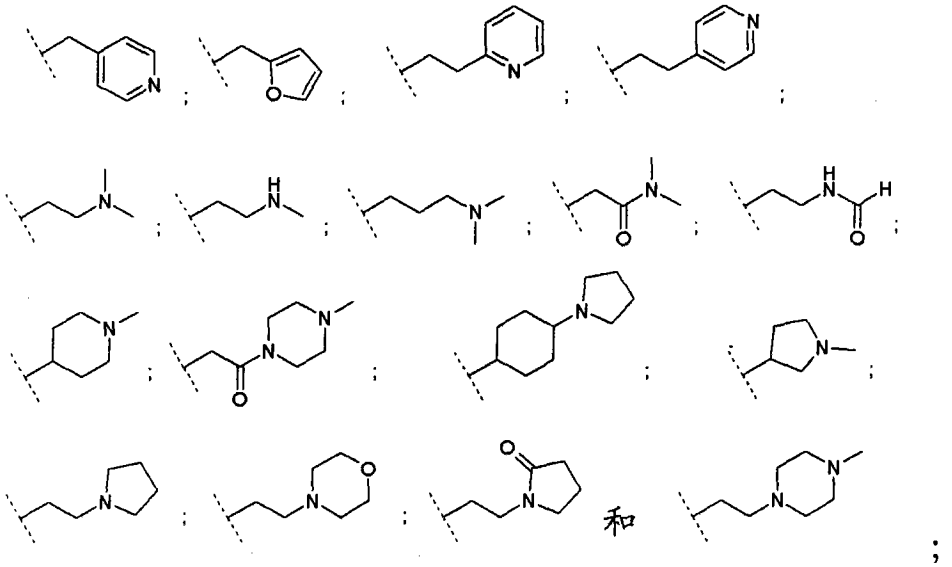
[0166] 各 R^{b2} 表示适宜的取代基且在各种情况下独立地选自 $-OR^{c2}$、$-NR^{c2}R^{c2}$、卤素以及二价取代基＝ O，而后者可仅为非芳香环体系中的取代基；

[0167] 各 R^{c2} 在各种情况下独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基和 5-12 员杂芳基。

[0168] 在另一方面 (A9) 中，本发明涉及化合物 (1)，其中

[0169] R^{10} 和 R^{13} 在各种情况下独立地选自甲基；乙基；烯丙基；2- 丙基；2- 羟基乙基；2- 氨基乙基；2- 甲氧基乙基；2,2- 二甲氧基乙基；2,3- 二羟基丙基；2- 甲基丙基；环丙基；环丁基；环戊基；1,1- 二甲基乙基；甲氧基；2,2- 二甲基丙基；

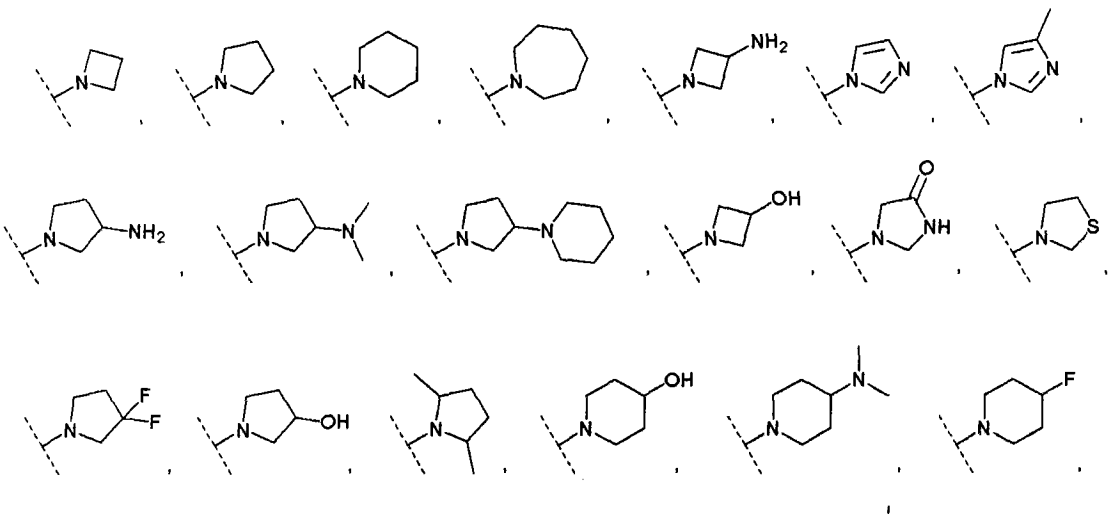
[0170]



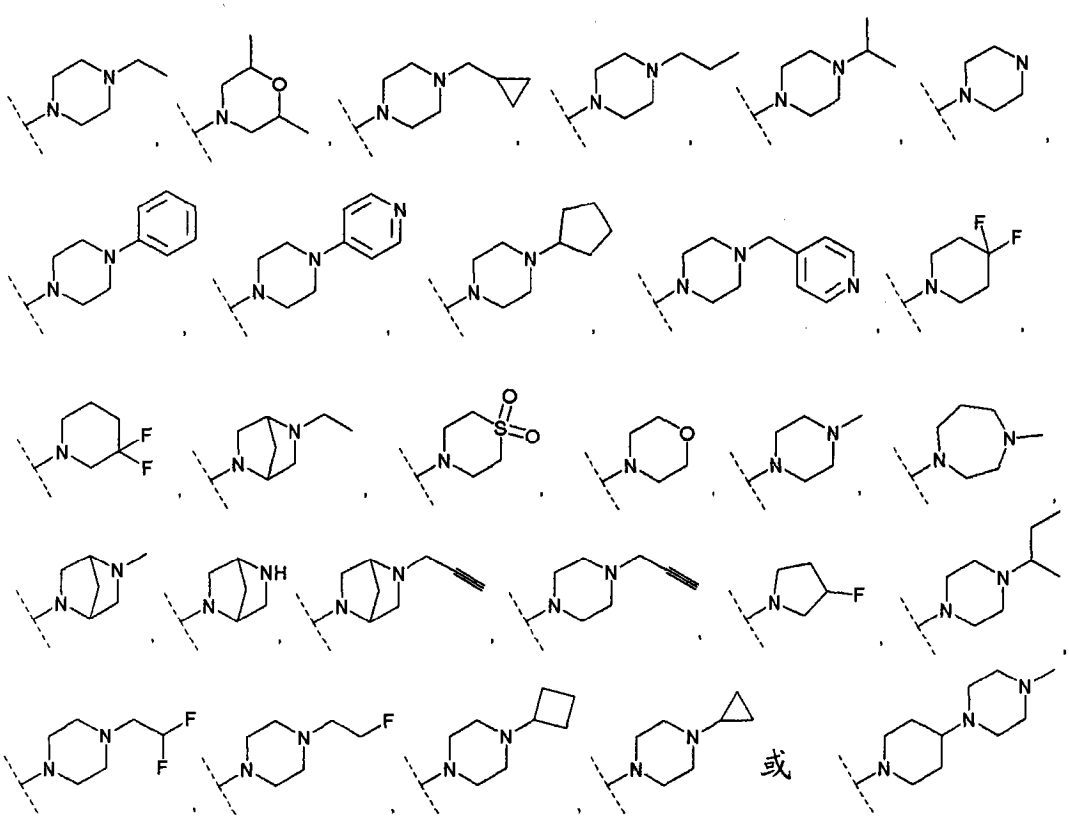
[0171] 或

[0172] 基团 $-NR^9R^{10}$ 和 $-NR^{12}R^{13}$ 一起且彼此独立地表示

[0173]



[0174]

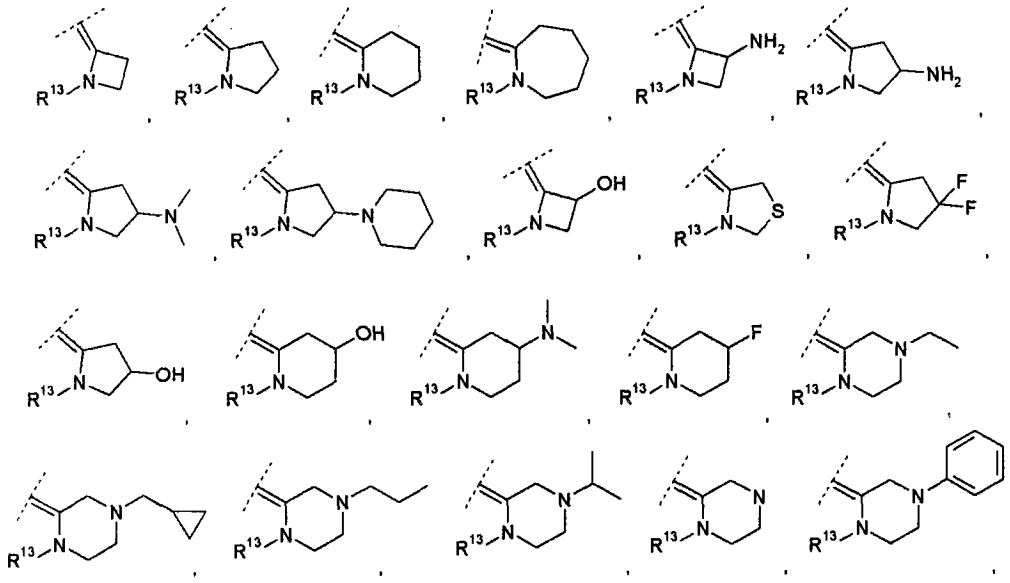


[0175] 或

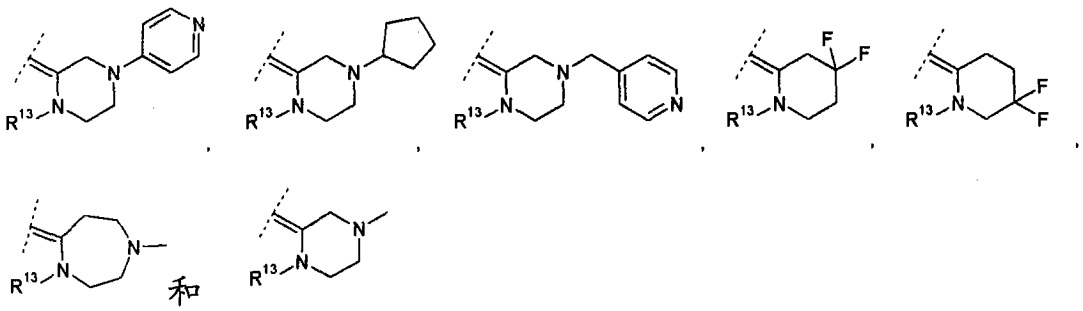
[0176] R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基，且

[0177] R^{11} 和 R^{12} 连同与其键结的原子一起形成杂环烷基，其选自

[0178]



[0179]



[0180] 上文关于本发明的化合物 (1) 的不同分子部分所提及的所有结构方面可以任何所需方式彼此组合以产生优选化合物 (1)。本发明明确包括方面 A1-A9、B1 及 B2、C1、D1-D3 及 E1 彼此之间的所有组合。

[0181] 在另一方面中，本发明涉及通式 (1) 化合物或其药理学上可接受的盐，其用作药物。

[0182] 在另一方面中，本发明涉及药物制剂，其包含一种或多种通式 (1) 化合物或其药理学上可接受的盐作为活性物质，任选与常规的赋形剂和 / 或载体组合。

[0183] 在另一方面中，本发明涉及通式 (1) 化合物在制备用于治疗和 / 或预防癌症、感染、炎症和自身免疫性疾病的药物组合物中的用途。

[0184] 在另一方面中，本发明涉及药物制剂，其包含通式 (1) 化合物以及至少一种不同于式 (1) 的其它细胞生长抑制或细胞毒性活性物质，化合物 (1) 亦任选呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物、其多晶型的形式或所有上述形式的药理学上可接受的盐的形式。

[0185] 定义

[0186] 除非另有说明，本文中使用如下定义：

[0187] 词头 C_{x-y}(x 和 y 在各种情况下表示自然数 ($x < y$)) 表示以直接连接提及且指定的链结构或环结构或者链与环结构的组合总共可由最多 y 个且最少 x 个碳原子组成。

[0188] 含有一个或多个杂原子的基团（杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基）中的原子数目指的是所有环原子或链原子或者所有环原子和链原子的整体中的原子总数。

[0189] 烷基由子基饱和烃链和不饱和烃链组成，而后者可另外再分为具有双键的烃链（烯基）和具有叁键的烃链（炔基）。烯基含有至少一个双键，炔基含有至少一个叁键。若烃链具有至少一个双键和至少一个叁键，则根据定义，其属于子基炔基。所有上述的子基可另外再分为直链的（未分支的）和支链的。若烷基被取代，则其可在所有带有氢的碳原子处彼此独立地被单取代或多取代。

[0190] 单个子基的实例列于下文。

[0191] 直链（未分支）的或支链的饱和烃链：

[0192] 甲基；乙基；正丙基；异丙基（1- 甲基乙基）；正丁基；1- 甲基丙基；异丁基（2- 甲基丙基）；仲丁基（1- 甲基丙基）；叔丁基（1,1- 二甲基乙基）；正戊基；1- 甲基丁基；1- 乙基丙基；异戊基（3- 甲基丁基）；新戊基（2,2- 二甲基 - 丙基）；正己基；2,3- 二甲基丁基；2,2- 二甲基丁基；3,3- 二甲基丁基；2- 甲基 - 戊基；3- 甲基戊基；正庚基；2- 甲基己基；3- 甲基己基；2,2- 二甲基戊基；2,3- 二甲基戊基；2,4- 二甲基戊基；3,3- 二甲基戊基；2,2,3- 三甲基丁基；3- 乙基戊基；正辛基；正壬基；正癸基等。

[0193] 直链（未分支）的或支链的烯基：

[0194] 乙烯基（vinyl）（乙烯基（ethenyl））；丙 -1- 烯基；烯丙基（丙 -2- 烯基）；异丙烯基；丁 -1- 烯基；丁 -2- 烯基；丁 -3- 烯基；2- 甲基 - 丙 -2- 烯基；2- 甲基 - 丙 -1- 烯基；1- 甲基 - 丙 -2- 烯基；1- 甲基 - 丙 -1- 烯基；1- 亚甲基丙基；戊 -1- 烯基；戊 -2- 烯基；戊 -3- 烯基；戊 -4- 烯基；3- 甲基 - 丁 -3- 烯基；3- 甲基 - 丁 -2- 烯基；3- 甲基 - 丁 -1- 烯基；己 -1- 烯基；己 -2- 烯基；己 -3- 烯基；己 -4- 烯基；己 -5- 烯基；2,3- 二甲基 - 丁 -3- 烯基；2,3- 二甲基 - 丁 -2- 烯基；2- 亚甲基 -3- 甲基丁基；2,3- 二甲基 - 丁 -1- 烯基；己 -1,3- 二烯基；己 -1,4- 二烯基；戊 -1,4- 二烯基；戊 -1,3- 二烯基；丁 -1,3- 二烯基；2,3- 二甲基丁 -1,3- 二烯等。

[0195] 直链（未分支）的或支链的炔基：

[0196] 乙炔基；丙 -1- 炔基；丙 -2- 炔基；丁 -1- 炔基；丁 -2- 炔基；丁 -3- 炔基；1- 甲基 - 丙 -2- 炔基等。

[0197] 除非另有说明，术语丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等是指具有相应碳原子数的饱和烃基，包括所有的异构形式。

[0198] 除非另有说明，术语丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等是指具有相应碳原子数以及一个双键的不饱和烃基，包括所有的异构形式，适用时也包括 (Z)/(E) 异构体。

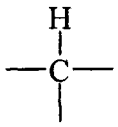
[0199] 除非另有说明，术语丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基等是指具有相应碳原子数以及 2 个双键的不饱和烃基，包括所有的异构形式，适用时也包括 (Z)/(E) 异构体。

[0200] 除非另有说明，术语丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等是指具有相应碳原子数以及一个叁键的不饱和烃基，包括所有的异构形式。

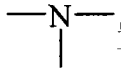
[0201] 术语杂烷基是指由如上文最广义定义的烷基经由以下置换得到的基团：在烃链

中，一个或多个基团 $-CH_3$ 彼此独立地被基团 -OH、-SH 或 $-NH_2$ 置换，一个或多个基团 $-CH_2-$ 彼此独立地被基团 -O-、-S- 或 -NH- 置换，一个或多个基团

[0202]



[0203] 被基团

[0204]  置换，

[0205] 一个或多个基团 = CH- 被基团 = N- 置换，一个或多个基团 = CH_2 被基团 = NH 置换，或一个或多个基团 ≡ CH 被基团 ≡ N 置换，同时在一个杂烷基中总共不超过 3 个杂原子，2 个氧原子之间及 2 个硫原子之间或一个氧原子与一个硫原子之间必须存在至少一个碳原子，且该基团作为一个整体必须具有化学稳定性。

[0206] 由烷基间接定义 / 衍生的直接结果为，杂烷基由子基具有杂原子的饱和烃链、杂烯基和杂炔基组成，且其可另外再分为直链（未分支）的和支链的。若杂烷基被取代，则其可在所有带有氢的氧、硫、氮和 / 或碳原子处彼此独立地被单取代或多取代。杂烷基自身作为取代基可经由碳原子和杂原子连接至分子。

[0207] 举例而言，列出以下基团：

[0208] 二甲基氨基甲基；二甲基氨基乙基（1- 二甲基氨基乙基、2- 二甲基 - 氨基乙基）；二甲基氨基丙基（1- 二甲基氨基丙基、2- 二甲基氨基丙基、3- 二甲基氨基丙基）；二乙基氨基甲基；二乙基氨基乙基（1- 二乙基氨基乙基、2- 二乙基氨基乙基）；二乙基氨基丙基（1- 二乙基氨基丙基、2- 二乙基氨基 - 丙基、3- 二乙基氨基丙基）；二异丙基氨基乙基（1- 二异丙基氨基乙基、2- 二异丙基氨基乙基）；双 -2- 甲氧基乙基氨基；[2-（二甲基氨基 - 乙基）- 乙基 - 氨基]- 甲基；3-[2-（二甲基氨基 - 乙基）- 乙基 - 氨基]- 丙基；羟基甲基；2- 羟基 - 乙基；3- 羟基丙基；甲氧基；乙氧基；丙氧基；甲氧基甲基；2- 甲氧基乙基等。

[0209] 卤代烷基由如上文最广义定义的烷基通过烃链的一个或多个氢原子彼此独立地被相同或不同的卤素原子置换得到。由烷基间接定义 / 衍生的直接结果为，卤代烷基由子基饱和卤代烃链 (hydrohalogen chains)、卤代烯基和卤代炔基组成，且其可另外再分为直链（未分支）的和支链的。若卤代烷基被取代，则其可在所有带有氢的碳原子处彼此独立地被单取代或多取代。

[0210] 典型实例列于下文：

[0211] $-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CF_2CF_3$、$-CHFCF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CH_3$、$-CHFCH_3$、$-CF_2CF_2CF_3$、$-CF_2CH_2CH_3$、$-CF=CF_2$、$-CCl=CH_2$、$-CBr=CH_2$、$-CI=CH_2$、$-C\equiv C-CF_3$、$-CHFCH_2CH_3$、$-CHFCH_2CF_3$ 等。

[0212] 卤素包括氟、氯、溴和 / 或碘原子。

[0213] 环烷基由子基单环烃环、双环烃环及螺环烃环组成，而各子基可另外再分为饱和的和不饱和的（环烯基）。不饱和是指在环系统中存在至少一个双键，但不形成芳香体系。在双环烃环中，2 个环连接在一起使得它们共享至少 2 个碳原子。在螺环烃环中，一个碳原子（螺原子）为 2 个环所共享。若环烷基被取代，则其可在所有带有氢的碳原子处彼此独立地被单取代或多取代。环烷基自身作为取代基可经由环系统的任何适宜的位置连接至分子。

[0214] 举例而言，列出以下单个子基：

[0215] 单环烃环，饱和：

[0216] 环丙基；环丁基；环戊基；环己基；环庚基等。

[0217] 单环烃环，不饱和：

[0218] 环丙 -1- 烯基；环丙 -2- 烯基；环丁 -1- 烯基；环丁 -2- 烯基；环戊 -1- 烯基；环戊 -2- 烯基；环戊 -3- 烯基；环己 -1- 烯基；环己 -2- 烯基；环己 -3- 烯基；环庚 -1- 烯基；环庚 -2- 烯基；环庚 -3- 烯基；环庚 -4- 烯基；环丁 -1,3- 二烯基；环戊 -1,4- 二烯基；环戊 -1,3- 二烯基；环戊 -2,4- 二烯基；环己 -1,3- 二烯基；环己 -1,5- 二烯基；环己 -2,4- 二烯基；环己 -1,4- 二烯基；环己 -2,5- 二烯基等。

[0219] 双环烃环（饱和和不饱和）：

[0220] 双环 [2.2.0] 己基；双环 [3.2.0] 庚基；双环 [3.2.1] 辛基；双环 [2.2.2] 辛基；双环 [4.3.0] 壬基（八氢茚基）；双环 [4.4.0] 癸基（十氢萘）；双环 [2.2.1] 庚基（降冰片基 (norbornyl)）；双环 [2.2.1] 庚 -2,5- 二烯基（降冰片 -2,5- 二烯基 (norborna-2,5-dienyl)）；双环 [2.2.1] 庚 -2- 烯基（降冰片烯基）；双环 [4.1.0] 庚基（降蒈基 (norcaranyl)）；双环 -[3.1.1] 庚基（蒎基）等等。

[0221] 螺环烃环（饱和及不饱和）：

[0222] 螺 [2.5] 辛基、螺 [3.3] 庚基、螺 [4.5] 癸 -2- 烯等。

[0223] 环烷基烷基表示上文在各种情况下最广义定义的烷基与环烷基的组合。烷基作为取代基与分子直接连接且又被环烷基所取代。两个基团中烷基与环烷基的连接可借助于任何适宜的碳原子来实现。烷基和环烷基的子基亦包括在 2 个基团的组合中。

[0224] 芳基表示具有至少一个芳香环的单 -、双 - 或三环碳环。若芳基被取代，则在各种情况下，取代可为在所有带有氢的碳原子处彼此独立的单取代或多取代。芳基自身可作为取代基经由环系统的任何适宜位置与分子连接。

[0225] 典型的实例列于下文：

[0226] 苯基、萘基、茚满基 (2,3- 二氢茚基）、1,2,3,4- 四氢萘基；苏基等。

[0227] 芳基烷基表示如上文在各种情况下最广义定义的基团烷基与芳基的组合。烷基作为取代基与分子直接连接且又被芳基所取代。烷基与芳基可在两个基团中经由适于键联目的的任何碳原子连接。烷基和芳基的单个子基亦包括在 2 个基团的组合中。

[0228] 典型的实例列于下文：

[0229] 苄基；1- 苯基乙基；2- 苯基乙基；苯基乙烯基；苯基烯丙基等。

[0230] 杂芳基表示具有至少一个芳香环的单环芳环或多环，与相应的芳基或环烷基相比，其含有一个或多个彼此独立地选自氮、硫和氧的相同或不同的杂原子来替代一个或多个碳原子，同时所得基团必须为化学稳定的。若杂芳基被取代，则在各种情况下，取代可为在所有带有氢的碳和 / 或氮原子处彼此独立的单取代或多取代。杂房基自身作为取代基可经由环系统的任何适宜位置（碳和氮）与分子连接。

[0231] 典型的实例列于下文。

[0232] 单环杂芳基：

[0233] 呋喃基；噻吩基；吡咯基；噁唑基；噻唑基；异噁唑基；异噻唑基；吡唑基；咪唑基；三唑基；四唑基；噁二唑基；噻二唑基；吡啶基；嘧啶基；哒嗪基；吡嗪基；三嗪基；吡啶

基 -N- 氧化物 ;吡咯基 -N- 氧化物 ;嘧啶基 -N- 氧化物 ;哒嗪基 -N- 氧化物 ;吡嗪基 -N- 氧化物 ;咪唑基 -N- 氧化物 ;异噁唑基 -N- 氧化物 ;噁唑基 -N- 氧化物 ;噻唑基 -N- 氧化物 ;噁二唑基 -N- 氧化物 ;噻二唑基 -N- 氧化物 ;三唑基 -N- 氧化物 ;四唑基 -N- 氧化物等。

[0234] 多环杂芳基 :

[0235] 吲哚基 ;异吲哚基 ;苯并呋喃基 ;苯并噻吩基 ;苯并噁唑基 ;苯并噻唑基 ;苯并异噁唑基 ;苯并异噻唑基 ;苯并咪唑基 ;吲唑基 ;异喹啉基 ;喹啉基 ;喹喔啉基 ;噌啉基 ;呔嗪基 ;喹唑啉基 ;苯并三嗪基 ;吲嗪基 ;噁唑并吡啶基 ;咪唑并吡啶基 ;萘啶基 ;二氢吲哚基 ;异苯并而氢吡喃基 ;苯并二氢吡喃基 ;四氢异喹啉基 ;异二氢吲哚基 ;异苯并四氢呋喃 ;异苯并四氢噻吩基 ;异苯并噻吩基 ;苯并噁唑基 ;吡啶并吡啶基 ;苯并四氢呋喃基 ;苯并四氢噻吩基 ;嘌呤基 ;苯并间二氧杂环戊烯基 (benzodiosolyl) ;吩噁嗪基 ;吩噻嗪基 ;蝶啶基 ;苯并噻唑基 ;咪唑并吡啶基 ;咪唑并噻唑基 ;二氢苯并异噁嗪基 ;苯并异噁嗪基 ;苯并噁嗪基 ;二氢苯并异噻嗪基 ;苯并吡喃基 ;苯并噻喃基 ;香豆素基 (cumarinyl) ;异香豆素基 ;色酮基 (chromonyl) ;苯并二氢吡喃 -4- 酮基 (chromanonyl) ;四氢喹啉基 ;二氢喹啉基 ;二氢喹啉酮基 ;二氢异喹啉酮基 ;二氢香豆素 ;二氢异香豆素 ;异二氢吲哚酮基 ;苯并二噁烷基 ;苯并噁唑啉酮基 ;喹啉基 -N- 氧化物 ;吲哚基 -N- 氧化物 ;二氢吲哚基 -N- 氧化物 ;异喹啉基 -N- 氧化物 ;喹唑啉基 -N- 氧化物 ;喹喔啉基 -N- 氧化物 ;呔嗪基 -N- 氧化物 ;吲嗪基 -N- 氧化物 ;吲唑基 -N- 氧化物 ;苯并噻唑基 -N- 氧化物 ;苯并咪唑基 -N- 氧化物 ;苯并噻喃基 -S- 氧化物和苯并噻喃基 -S,S- 二氧化物等。

[0236] 杂芳基烷基表示上文在各种情况下最广义定义的烷基与杂芳基的组合。烷基作为取代基与分子直接连接且又被杂芳基所取代。烷基与杂芳基的连接可在烷基侧经由适于该目的的任何碳原子和杂芳基侧适于该目的的任何碳或氮原子来达到。烷基和杂芳基的单个子基亦包括在 2 个基团的组合中。

[0237] 术语杂环烷基是指衍生自如上文所定义的环烷基的基团,在烃环中,一个或多个基团 $-CH_2-$ 彼此独立地被基团 -O-、-S- 或 -NH- 置换,或一个或多个基团 = CH- 被基团 = N- 置换,同时存在总共不超过 5 个杂原子,则 2 个氧原子之间和 2 个硫原子之间或一个氧原子与一个硫原子之间必须存在至少一个碳原子且基团作为一个整体必须为化学稳定的。杂原子可同时以所有可能的氧化阶段(硫→亚砜 -SO-、砜 $-SO_2-$;氮→ N- 氧化物)存在。从环烷基的间接定义 / 衍生可立即了解,杂环烷基由子基单环杂环、双环杂环和螺环杂环组成,而各子基亦可另外再分为饱和及不饱和的(杂环烯基)。术语不饱和是指在所讨论的环系统中存在至少一个双键,但不形成芳香体系。在双环杂环中,2 个环连接致其具有至少 2 个共享原子。在螺环杂环中,一个碳原子(螺原子)为 2 个环所共享。若杂环烷基被取代,则在各种情况下,取代可为在所有带有氢的碳和 / 或氮原子处彼此独立的单取代或多取代。杂环烷基自身作为取代基可经由环系统的任何适宜位置与分子连接。

[0238] 单个子基的典型的实例列于下文。

[0239] 单环杂环(饱和及不饱和):

[0240] 四氢呋喃基 ;吡咯烷基 ;吡咯啉基 ;咪唑烷基 ;噻唑烷基 ;咪唑啉基 ;吡唑烷基 ;吡唑啉基 ;哌啶基 ;哌嗪基 ;环氧乙烷基 ;氮杂环丙烷基 ;氮杂环丁烷基 ;1,4- 二氧杂环己烷基 ;氮杂环庚烷基 ;二氮杂环庚烷基 ;吗啉基 ;硫吗啉基 (thiomorpholinyl) ;高吗啉基 (homomorpholinyl) ;高哌啶基 ;高哌嗪基 ;高硫吗啉基 ;硫吗啉基 -S- 氧化物 ;硫

吗啉基 -S，S- 二氧化物；1,3- 二氧环戊基；四氢吡喃基；四氢噻喃基；[1,4]- 氧氮杂环庚烷基；四氢噻吩基；高硫吗啉基 -S，S- 二氧化物；噁唑烷酮基；二氢吡唑基；二氢吡咯基；二氢吡嗪基；二氢吡啶基；二氢嘧啶基；二氢呋喃基；二氢吡喃基；四氢噻吩基 -S- 氧化物；四氢噻吩基 -S，S- 二氧化物；高硫吗啉基 -S- 氧化物；2,3- 二氢氮杂环丁二烯 (2,3-dihydroazet)；2H- 吡咯基；4H- 吡喃基；1,4- 二氢吡啶基等。

[0241] 双环杂环（饱和及不饱和）：

[0242] 8- 氮杂双环 [3.2.1] 辛基；8- 氮杂双环 [5.1.0] 辛基；2- 氧杂 -5- 氮杂双环 [2.2.1] 庚基；8- 氧杂 -3- 氮杂双环 [3.2.1] 辛基；3,8- 二氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛基；2,5- 二氮杂 - 双环 -[2.2.1] 庚基；1- 氮杂 - 双环 [2.2.2] 辛基；3,8- 二氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛基；3,9- 二氮杂 - 双环 [4.2.1] 壬基；2,6- 二氮杂 - 双环 [3.2.2] 壬基等。

[0243] 螺环杂环（饱和及不饱和）：

[0244] 1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸基；1- 氧杂 -3.8- 二氮杂 - 螺 [4.5] 癸基；及 2,6- 二氮杂 - 螺 [3.3] 庚基；2,7- 二氮杂 - 螺 [4.4] 壬基；2,6- 二氮杂 - 螺 [3.4] 辛基；3,9- 二氮杂 - 螺 [5.5] 十一烷基；2,8- 二氮杂 - 螺 [4.5] 癸基等。

[0245] 杂环烷基烷基表示上文在各种情况下最广义定义的烷基与杂环烷基的组合。烷基作为取代基与分子直接连接且又被杂环烷基所取代。烷基与杂环烷基的连接可在烷基侧经由适于该目的的任何碳原子以及在杂环烷基侧通过适于该目的的任何碳或氮原子来达到。烷基和杂环烷基的单个子基亦包括在 2 个基团的组合中。

[0246] 术语“被取代”是指与所考虑的原子直接连接的氢原子被另一个原子或另一组原子所置换。或者，若在原子处存在可用自由电子，则可在该原子处进行取代。视起始条件（氢原子数量、自由电子数量）而定，可在原子处进行单或多取代。因此，例如自由电子对可被 2 个单价取代基所取代。

[0247] 二价取代基如 = S、= NR、= NOR、= NNRR、= NN(R)C(O)NRR、$= N_2$ 等可仅为碳原子处的取代基，而二价取代基 = O 亦可为杂原子处的取代基。一般而言，二价取代基的取代可仅在非芳香环体系处进行且需要交换 2 个偕位氢原子，亦即，与取代之前饱和的相同碳原子连接的氢原子或自由电子对的氢原子。因此二价取代基的取代仅可能在非芳香环体系的基团 $-CH_2-$ 或杂原子处发生。

[0248] 除此之外，术语“适宜的取代基”表示一方面由于价键而适合且另一方面产生具有化学稳定性的体系的取代基。

[0249] 基团或取代基常常选自具有相应基团名称（例如 R^a、R^b 等）的可选基团 / 取代基。若重复使用该类基团来定义分子的不同部分中的本发明化合物，则应始终记住，单个使用应视为彼此完全独立的。

[0250] 缩写列表

[0251]

abs.	绝对的，无水的
Ac	乙酰基

abs.	绝对的,无水的
BINAP	2,2′ -双(二苯膦基)-1,1′ -联萘
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
Bu	丁基
c	浓度
chex	环己烷
d	天
DBAD	偶氮二甲酸二叔丁基酯
TLC	薄层层析
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	N-乙基-N,N-二异丙胺(Hünig碱))
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EE	乙酸乙酯
eq	当量
ESI	电喷雾电离
Et	乙基

abs.	绝对的,无水的
EtOH	乙醇
h	小时
HATU	O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N,N,N′ ,N′ - 四甲基 - 脲鎓四氟磷酸盐
hex	己基
HPLC	高压液相色谱
Hünig- 碱	N- 乙基 -N,N- 二异丙胺
i	异
IR	红外光谱
cat.	催化剂,催化量的
conc.	浓
b.p.	沸点
LC	液相色谱
LHMDS	六甲基二硅基胺基锂 (lithium-hexamethyldisilazane)
sln.	溶液
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分钟
MPLC	中压液相色谱
MS	质谱

abs.	绝对的,无水的
NMP	N- 甲基吡咯烷酮
NP	正相
n.a.	未得到
Ph	苯基
Pr	丙基
PS	聚苯乙烯
Py	吡啶
rac	外消旋
R_f(Rf)	保留因子
RP	反相
RT	室温
TBAF	氟化四丁基铵
TBTU	O-(苯并三唑 -1- 基)-N,N,N′ ,N′ - 四甲基 - 脲鎓四氟硼酸盐
temp.	温度
tert.	叔
Tf	三氟甲磺酸酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMS	三甲基硅基
$t_{Ret.}$	保留时间 (HPLC)

abs.	绝对的,无水的
TsOH	对甲苯磺酸
UV	紫外

[0252]

[0253]

[0254] 本发明的特征和优点将自以下详述的实施例而变得明显,这些实施例示例性地说明本发明的基本原理而对其范围并不构成限制。

[0255] 本发明的化合物的制备

[0256] 概要

[0257] 除非另有说明,所有的反应均使用化学实验室中常用的方法于商购得到的设备中进行。

[0258] 对空气和 / 或潮湿敏感的起始物质在保护气体下储存,且相应的反应和相关操作在保护气体(氮气或氩气)下进行。

[0259] 微波反应在由 Biotage 制造的引发器或由 CEM 制造的 Explorer 中于密封的容器(优选 2、5 或 20mL)中优选在搅拌下进行。

[0260] 色谱法

[0261] 对于制备型中压色谱 (MPLC,正相)而言,使用由 Millipore 制造的硅胶(名称:Granula Silica Si-60A 35-70μm)或由 Macherey Nagel 制造的 C-18RP- 硅胶 (RP- 相)(名称 :Polygoprep 100-50C18)。

[0262] 薄层层析在玻璃上由 Merck 制造的现成 TLC 硅胶 60 板(具有荧光指示剂 F-254)上进行。

[0263] 制备型高压色谱 (HPLC) 使用由以下制造的柱来进行 :Waters(名称 :XTerra Prep.MS C18,5μm,30×100mm; 或 XTerra Prep.MS C18,5μm,50×100mm OBD; 或 Symmetrie C18,5μm,19×100mm ;或 Sunfire C18OBD,19×100mm,5μm ;或 Sunfire Prep C 10μm OBD 50×150mm ;或 X-BridgePrep C18,5μm OBD,19×50mm)、Agilent(名称 :Zorbax SB-C85μm PrepHT21.2×50mm) 和 Phenomenex(名称 :Gemini C185μm AXIA 21.2×50mm 或 Gemini C1810μm 50×150mm),分析型 HPLC(反应控制) 使用由以下制造的柱来进行 :Agilent(名称 :Zorbax SB-C8,5μm,21.2×50mm ;或 ZorbaxSB-C8,3.5μm,2.1×50mm) 和 Phenomenex(名称 :Gemini C18,3μm,2×30mm)。

[0264] HPLC 质谱 /UV 光谱

[0265] 用于表征实施例的保留时间 /MS-ESI$^+$ 使用由 Agilent 制造的 HPLC-MS 设备(高效液相色谱与质谱检测器)获得。在注射峰处洗脱的化合物具有保留时间 $t_{Ret.}$ = 0.00。

[0266] 设备的规格如下 :

[0267] 柱 : Waters, Xterra MS C18,2.5μm,2.1×30mm,部件编号 186000592

[0268] 洗脱液 : A :具有 0.1% HCOOH 的 H_2O ;B :乙腈 (HPLC 级)

[0269] 检测： MS：阳离子和阴离子模式

[0270] 质荷比 (mass) 范围： 120-900m/z

[0271] 碰撞电压 120

[0272] (Fragmentor)：

[0273] 增益 EMV： 1；阈值：150；步长：0.25；UV：254nm；带宽：1

[0274] 注射： 注射体积 5μL

[0275] 分离： 流速 1.10mL/ 分钟

[0276] 柱温： 40℃

[0277] 梯度： 0.00 分钟： 5％溶剂 B

[0278] 0.00-2.50 分钟：5％→ 95％溶剂 B

[0279] 2.50-2.80 分钟：95％溶剂 B

[0280] 2.81-3.10 分钟：95％→ 5％溶剂 B

[0281] 另外，在一些情形下使用以下设备规格：

[0282] 柱： Waters，Xterra MS C18，2.5μm，2.1×50mm，部件编号 186000594

[0283] 洗脱液： A：具有 0.1％ HCOOH 的去离子水；B：具有 0.1％ HCOOH 的

[0284] 乙腈

[0285] 检测： MS：阳离子和阴离子模式

[0286] 质荷比范围： 100-1200m/z

[0287] 碰撞电压： 70

[0288] 增益 EMV： 阈值：1mAU；步长：2nm；UV：254nm 以及 230nm

[0289] 带宽： 8

[0290] 注射： 标准 1μL

[0291] 流速： 0.6mL/ 分钟

[0292] 柱温： 35℃

[0293] 梯度： 0.00 分钟：5％溶剂 B

[0294] 0.00-2.50 分钟：5％→ 95％溶剂 B

[0295] 2.50-4.00 分钟：95％溶剂 B

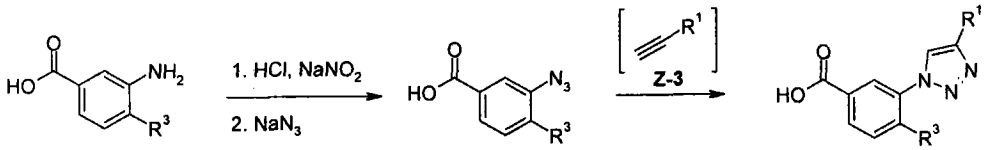
[0296] 4.00-4.50 分钟：95％→ 5％溶剂 B

[0297] 4.50-6.00min：95％溶剂 A

[0298] 本发明的化合物通过下文所述的合成方法制备，其中通式的取代基具有上文给出的含义。这些方法欲作为本发明的示例性说明，而不是将其主题和所要求保护的化合物的范围限定至这些实施例。当未描述起始化合物的制备时，他们可商购得到或可类似于已知化合物或本文中所述的方法来制备。文献中所述的物质根据已公开的合成方法制备。在反应方程式 A 至 O 中描述的化合物也可以它们的盐分离并如此使用。此类盐［例如，氢卤化物，磺酸盐（如甲苯磺酸盐），铵盐等］均可如下得到：将游离碱或游离酸分别与适宜的酸或碱反应。

[0299] 反应方程式 A

[0300]



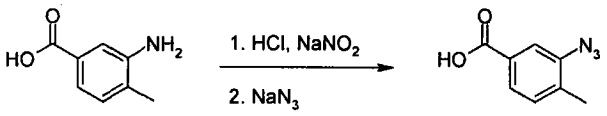
[0301] 苯甲酸 A-2 利用文献中已知的方法获得，通过在 $NaNO_2$ 盐酸溶液中将 3- 氨基苯甲酸 Z-1 重氮化，并与叠氮钠反应，形成芳香叠氮化物 A-1。叠氮化物 A-1 的环加成（用于引入基团 R^1）利用文献已知的方法，使用相应炔 Z-3、$CuSO_4$ 和抗坏血酸钠进行，获得 A-2。

[0302] 用以引入基团 R^1 的炔 Z-3 可商购得到或由醛 Z-2 制备，该醛 Z-2 可商购得到或利用文献已知的方法如借助于 Bestmann-Ohira 试剂合成。此外，所用的炔也可由芳基溴化物和碘化物以及三甲基硅基乙炔（这些物质可商购得到或利用文献已知的方法合成），借助于钯催化交叉偶联 (Sonogashira) 以及随后硅基保护基的裂解而合成。利用卤代咪唑合成作为中间体的其中 R^1 为取代的咪唑的化合物的实验步骤通过引用 WO 2007/121390 和本文引用的文献在此将其引入作为参考。其它的 R^1 杂芳基可类似地引入。使用卤代吡啶基、卤代咪唑基、卤代吡唑基、卤代噻唑基、卤代嘧啶基的 Sonogashira 偶联反应得到中间体，如 2- 环丙基 -1- 甲基 -5- 三甲基硅基乙炔基 -1H- 咪唑、2- 环丙基 -1- 甲基 -4- 三甲基硅基乙炔基 -1H- 咪唑、2- 三甲基硅基乙炔基 - 吡啶、5- 三甲基硅基乙炔基 - 嘧啶、1,5- 二甲基 -4- 三甲基硅基乙炔基 -1H- 吡唑或 5- 三甲基硅基乙炔基 - 噻唑。

[0303] 以文献已知的方式或类似于文献的方式，对可直接通过这些反应方法获得的苯甲酸 A-2 的 R^1 进一步改变以获得其它的苯甲酸 A-2。因此，例如可直接得到的苯甲酸 A-2 的基团 R^1（由卤素取代或氨基取代的杂芳基组成）可通过取代反应（在杂芳基本身处）、烷基化反应、酰化反应或加成反应（在杂芳基的氨基处）而转化。具体地，可在 R^1 杂芳基溴化物上进行过渡金属催化交叉偶联反应 (Ullmann、Buchwald-Hartwig、Sonogashira 等等）以引入多种取代基。

[0304] 合成 A-1a 的步骤：

[0305]



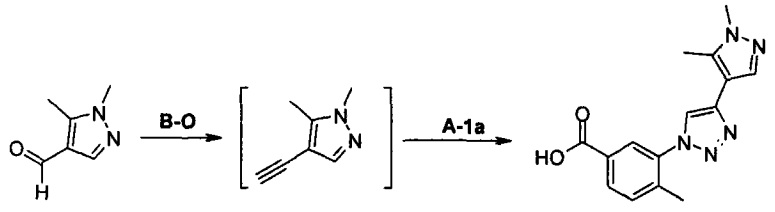
[0306] 将 3- 氨基 -4- 甲基苯甲酸 Z-1a(10g,65.5mmol) 溶于 2N HCl(300mL) 中，冷却至 0℃，与亚硝酸钠 (5.42g,69mmol) 于 30mL 水中的溶液混合，并搅拌 30 分钟。随后，滴加叠氮钠 (4.73g,72mmol) 于 30mL 水中的溶液，添加完成后再搅拌 30 分钟，并随后加热至室温。将形成的 A-1a 沉淀滤出，用水反复洗涤，随后冷冻干燥 (HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.61 分钟；MS(M+H)$^+$ = 178)。

[0307] 类似于该步骤，由相应的 3- 氨基苯甲酸衍生物 Z-1 获得其它的叠氮化物 A-1。

[0308] 或者，叠氮化物 A-1 可从 3- 碘 - 苯甲酸通过与叠氮钠 NaN_3、L- 脯氨酸、适宜的碱（如 Na_2CO_3）在 Cu(I) 源（如 CuI 或 $CuSO_4$）和还原剂（如抗坏血酸钠）的存在下于 DMSO 中反应而获得。以此方式，3- 碘 -4- 甲基 - 苯甲酸制备化合物 A-1a。

[0309] 合成 A-2a 的步骤：

[0310]

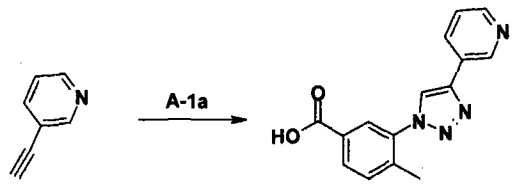


Z-2a Z-3a A-2a

[0311] 将 1,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 Z-2a(2.803g,22.58mmol) 和 Bestmann-Ohira 试剂 (S.Müller 等人, Synlett 1996,521-522)(B-O,5.964g,31.05mmol) 置于 MeOH(75mL) 中,并与碳酸钾 (6.241g,45.16mmol) 混合。在室温搅拌 3 天后,添加叠氮化物 A-1a(2.5g, 14.11mmol) 并搅拌。随后,添加溶于 12.5mL 水中的抗坏血酸钠 (3.075g,15.52mmol) 和 28.2mL 的 0.1M $CuSO_4$ 溶液 (2.82mmol),并将该混合物在室温搅拌 3 天。为了后处理,将混合物在减压下蒸发,与水混合,并通过添加 1N 盐酸溶液将 pH 值调至酸性 pH 值 (pH < 5)。将形成的沉淀滤出,用少量乙腈洗涤,并在真空干燥器中干燥。A-2a 可再次直接使用或通过 RP-HPLC 分离来纯化 (HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.59 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 298)。

[0312] 合成 A-2b 的步骤 :

[0313]



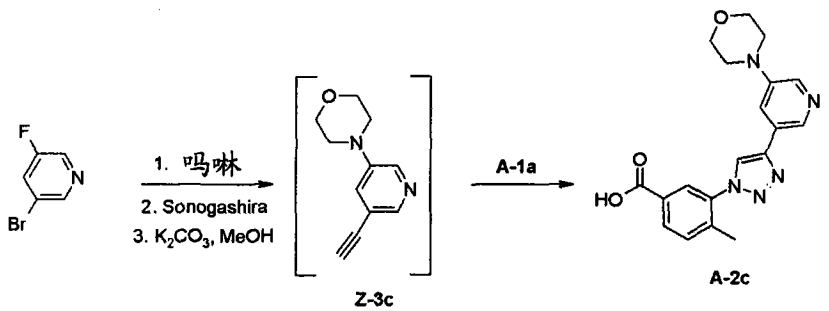
Z-3b A-2b

[0314] 将 3- 乙炔基吡啶 Z-3b(956mg,9.27mmol) 和叠氮化物 A-1a(1.64g,9.27mmol) 溶于 35mL EtOH 和 20mL 乙腈中。随后,添加 11.12mL 抗坏血酸钠溶液 (1.0M,11.12mmol) 和 18.53mL $CuSO_4$ 溶液 (0.1M,1.85mmol),并将该混合物在室温搅拌 3 天。为了后处理,将混合物在减压下蒸发,与水混合,并通过添加 1N 盐酸溶液将 pH 值调至酸性 pH 值 (pH < 5)。将形成的沉淀滤出,用少量乙腈洗涤,并在真空干燥器中干燥。

[0315] A-2b 可另外直接使用或通过 RP-HPLC 分离来纯化 (HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.33 分钟 ; MS(M+H)$^+$ = 281)。

[0316] 合成 A2-c 的步骤

[0317]



Z-3c A-2c

[0318] 将 3- 溴 -5- 氟吡啶 (6.29g,34.7mmol) 置于吗啉中，并在 110℃加热 5 天。冷却至室温后，添加 DCM，且有机相用 2N 盐酸萃取 3 次。用氢氧化钠溶液将水相调至 pH 4，再次用 DCM 萃取 3 次，合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。在保护气体下，将粗产物 (8.30g,23.9mmol) 悬浮于二异丙胺中，与 CuI(471mg,2.47mmol)、双 (三苯基膦基) 氯化钯 (II)(838mg,1.19mmol) 和三甲基硅基乙炔 (6.74mL,47.7mmol) 混合，并在 100℃搅拌 30 分钟。随后，添加 1N 盐酸，且水相用 DCM 萃取 3 次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，蒸发，并通过正相层析法 (环己烷 /EtOAc) 纯化。去除溶剂后，获得中间产物，其仍为 TMS 保护的炔 Z-3c(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.14 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 261)。

[0319] 将 TMS 保护的炔 Z-3c(1.98g,7.62mmol) 溶于 MeOH(110mL) 中，与 K_2CO_3(1.75g,12.6mmol) 混合，并在室温搅拌 2 小时。依次添加叠氮化物 A-1a(953mg,5.38mmol)、抗坏血酸钠溶液 (1.0M,6.0mL) 和 $CuSO_4$ 溶液 (0.1M,5.1mL)，并将该混合物在室温搅拌 5 天。将反应混合物蒸发，用水稀释，并用 1N 盐酸将 pH 值调至 pH 5。将沉淀 pfA-2c(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.18 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 366) 萃取 30 分钟，滤出并干燥。

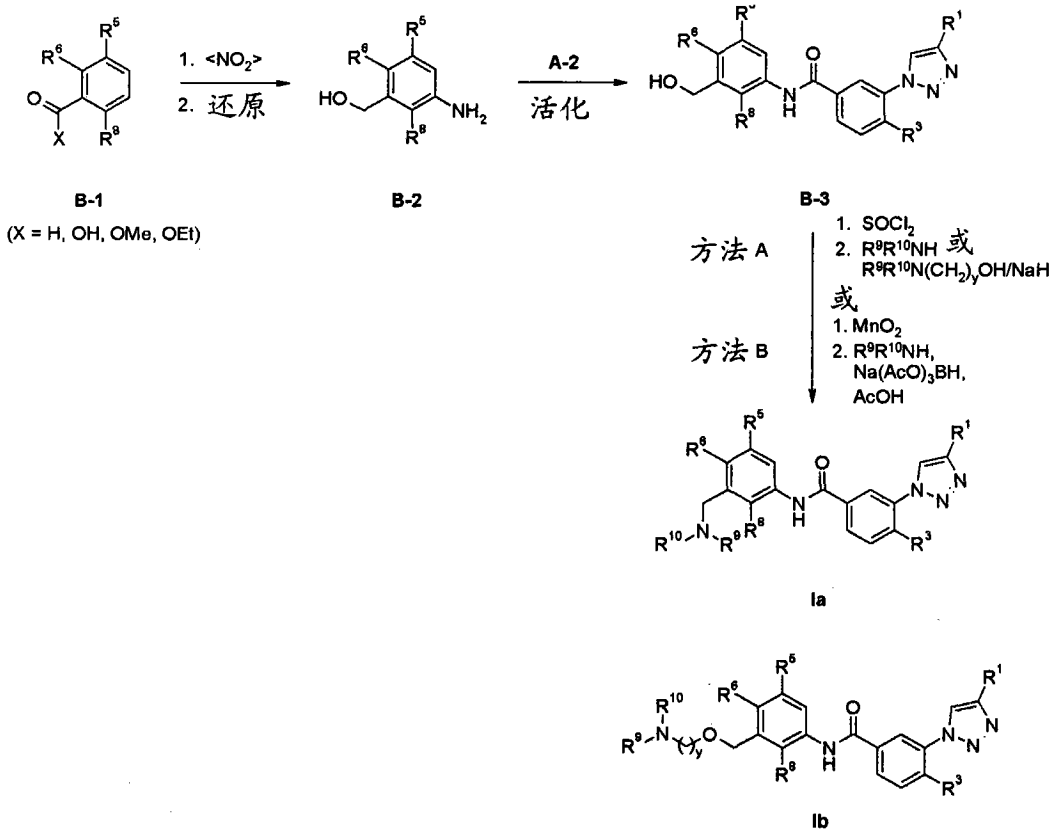
[0320] 类似于这些步骤，由相应的 A-1 或 Z-1 和 Z-3 中间体 / 离析物获得其它的苯甲酸 A-2。

[0321] 将所述苯甲酸 A-2 作为合成组分用于所有以下反应顺序 (流程 B 至 J) 中，并在各种情况下将其与苯胺偶联。这些酰胺偶联利用文献已知的方法借助于常用的偶合试剂 (如 HATU 或 TBTU) 来进行，或使用亚硫酰氯、草酰氯或 Ghosez 试剂，利用文献已知的方法活化苯甲酸 A-2，以获得相应的酰氯化物，且随后将其与单个的苯胺 (R^2-NH_2) 反应。反应步骤通过实施例的方式描述于本文中。

[0322] 或者，亦可将 3- 叠氮基苯甲酸 A-1 与单个的苯胺偶合 (引入 R^2)，并随后如反应方程式 A 中所示进行环加成 (且任选变化 R^1)。

[0323] 反应方程式 B-I

[0324]

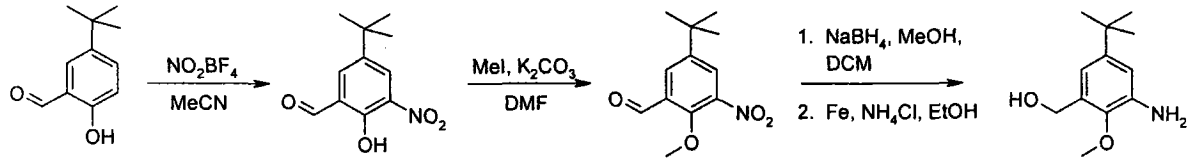


[0325] 类型 I（在相对于酰胺键联间位的苄基型醚或苄基型胺→ R^7）的实施例化合物如下制备：由苄基醇 B-3 通过用胺 / 羟胺 $R^9R^{10}NH$（类型 Ia →苄基型胺）或氨基醇 $R^9R^{10}N(CH_2)_yOH$（或醇盐，类型 Ib →苄基 - 醚）取代相应的苄基氯，或通过用胺 $R^9R^{10}NH$（类型 Ia →苄基型胺）还原胺化相应的醛。在前一种情况下，出于该目的，利用文献已知的方法将苄基醇 B-3 借助于亚硫酰氯反应，获得相应的苄基氯。在后一种情况下，将苄基醇 B-3 氧化（例如使用 MnO_2、Dess-Martin-Periodinane 或其它常用的氧化剂），形成相应的醛，且随后利用文献已知的方法，将其在乙酸介质中与 $Na(OAc)_3BH$ 或 $Na(CN)BH_3$ 和胺 $R^9R^{10}NH$ 反应，获得类型 Ia 的化合物。所用胺 / 羟胺 / 氨基醇可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0326] 苄基醇 B-3 通过苯胺 B-2（用于引入基团 R2）与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应合成。所用的苯胺 B-2 可商购得到，或利用文献已知的方法，由相应的羰基化合物 B-1 通过硝基化 (nitrogenation)（例如使用四氟硼酸硝 (nitronium tetrafluoroborate)、浓硝酸、发烟硝酸或混酸 (nitratingacid)），且随后还原（例如使用 Pd/C 和氢气在 THF、甲醇或乙醇中或者使用 Fe 和氯化铵在乙醇中）通过种中间产物 Z 而合成。在一些情况下，已硝基化的离析物 Z-4 可商购得到。其它的中间步骤亦可整合至合成胺 B-2 的反应顺序中，如取代基 R6 和 / 或 R8 中的另一官能团的改变（参考 B-2a 的合成→ R8 的改变）。

[0327] a) 合成 B-2a 的步骤：

[0328]



B-1a Z-4a Z-5a B-2a

[0329] 将 2- 羟基 -5- 叔丁基苯甲醛 B-1a(9.0g,50.5mmol) 溶于乙腈 (400mL) 中，冷却至 -30℃，分批与 NO_2BF_4 混合，并搅拌 30 分钟。随后，使反应混合物在 1 小时内升温至 -15℃，并在该温度再搅拌 30 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释，且有机相用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且中间产物 Z-4a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.61 分钟；MS(M+H)$^+$ = 224) 进一步直接反应。

[0330] 将硝基化合物 Z-4a(2.3g,10.1mmol) 溶于 DMF(20mL) 中，与 K_2CO_3(2.4g,17.0mmol) 混合，并搅拌 15 分钟。随后，将悬浮液与碘甲烷 (0.94mL,15mmol) 混合，并在室温搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc 稀释，且有机相用水将洗涤两次且用饱和 NaCl 溶液洗涤一次。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且中间产物 Z-5a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 3.78 分钟；MS(M+H)$^+$ = 238) 进一步直接反应。

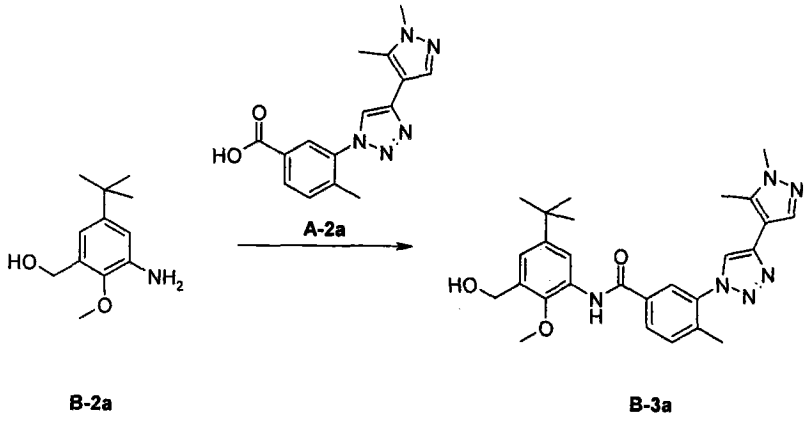
[0331] 将粗产物 Z-5a(1.05g,4.0mmol) 溶于 DCM 与 MeOH(1 ： 1,10mL) 的混合物中，将其与 $NaBH_4$(193mg,5.1mmol) 混合，并在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物与 2N NaOH 溶液混合，用 DCM 萃取两次且用饱和 NaCl 溶液洗涤有机相。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且所获得的中间产物 Z-6a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 3.49 分钟；MS(M+H)$^+$ = 240) 进一步直接反应。

[0332] 将粗产物 Z-6a(910mg,3.8mmol) 溶于 EtOH(5mL) 中，与 NH_4Cl(110mg,1.9mmol) 和水 (5mL) 混合，并加热至 75℃。随后，分批添加铁粉 (2.1g,38mmol)，将反应混合物搅拌 1 小时，并过滤以除去过量铁粉。通过使用旋转蒸发仪蒸馏去除溶剂，将所获得的残余物溶于 EtOAc 中，且有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤两次。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发，得到产物 B-2a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.50 分钟；MS(M+H)$^+$ = 210)。

[0333] 类似于这些步骤，由相应的 B-1 中间体 / 离析物或相应的商购得到的离析物得到其它的苯胺 B-2。

[0334] b) 合成 B-3a 的步骤：

[0335]



B-2a B-3a

[0336] 将苯甲酸 A-2a(524mg,1.8mmol) 溶于 4mL DCM 和 4mL THF 中，与草酰氯 (0.3mL,

3.5mmol）和一滴 DMF 混合，在室温搅拌 1 小时，且随后使用旋转蒸发仪蒸发。将残余物溶于 8mL DCM 中，并与苯胺 B-2a（405mg，1.9mmol）和 DIPEA（0.7mL，4.0mmol）混合。将该反应混合物在室温搅拌过夜，使用旋转蒸发仪蒸发，将残余物溶于 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 B-3a（HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.99 分钟；MS（M+H）$^+$ = 489）的级分冷冻干燥。

[0337] 类似于该步骤，由相应的 B-2- 和 A-2 中间体获得其它的苄基醇 B-3。

[0338] c）合成 Ia-1 的步骤（苄基氯路线，方法 A）：

[0339]



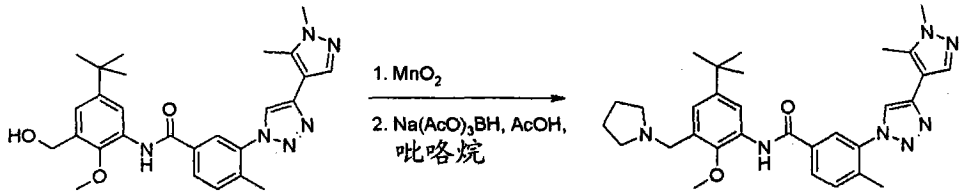
B-3a Ia-1

[0340] 在室温搅拌下，将苄基醇 B-3a（30mg，0.06mmol）溶于 2mL DCM 中，并将其与亚硫酰氯（45μL，0.6mmol）混合。将该反应混合物在室温搅拌 3 小时，蒸发，将残余物溶于 DMF（300μL）中，与吡咯烷（100μL，1.2mmol）混合，并在室温搅拌 2 小时。挥发性组分使用旋转蒸发仪去除，且残余物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 Ia-1（HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.62 分钟；MS（M+H）$^+$ = 542）的级分冷冻干燥。

[0341] 类似于该步骤，由相应的 B-3 中间体获得类型 Ia 的其它实施例化合物。

[0342] d）合成 Ia-1 的步骤（氧化 - 还原胺化，方法 B）：

[0343]



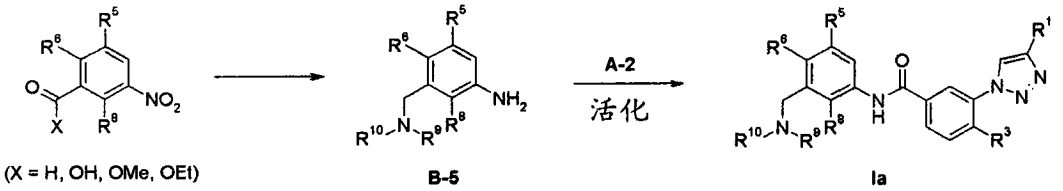
B-3a Ia-1

[0344] 将苄基醇 B-3a（85mg，0.17mmol）和 MnO_2（168mg，1.7mmol）溶于 2mL 氯苯中，并加热至 60℃，持续 3 小时。随后，将混合物放置以冷却至室温，经硅藻土过滤，且滤液使用旋转蒸发仪蒸发。将残余物溶于 3mL DCM 中，与吡咯烷（48μL，0.59mmol）混合，并搅拌 15 分钟。随后，添加冰乙酸（34μL，0.59mmol），并分批添加 $Na(AcO)_3BH$（124.1mg，0.586mmol）。将该反应混合物在室温搅拌过夜，使用旋转蒸发仪蒸发，将残余物溶于少量 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 Ia-1（HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.62 分钟；MS（M+H）$^+$ = 542）的级分冷冻干燥。

[0345] 类似于该步骤，由相应的 B-3 中间体获得类型 Ia 的其它实施例化合物。

[0346] 反应方程式 B-II

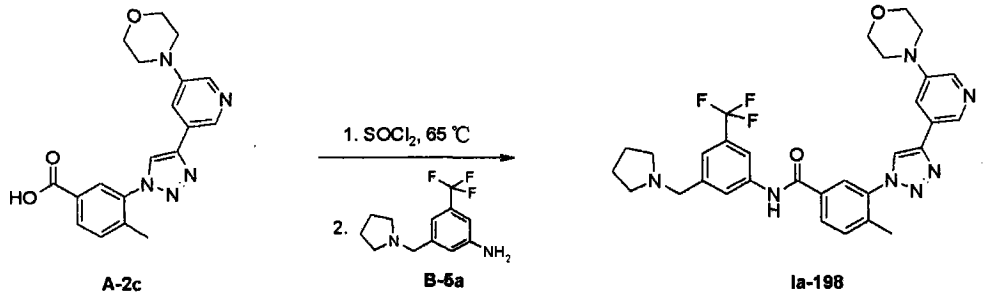
[0347]



[0348] 类型 Ia(在酰胺键联的间位的苄基型胺→ R^7)的实施例化合物亦可通过与反应方程式 B-I 中所示的反应步骤不同的顺序(→反应方程式 B-II)如下制备:通过首先利用文献已知的方法,由硝基化合物 B-4 通过还原 2 个官能团来合成苯胺苄胺(anilinic benzylamine)B-5,保护氨基官能团(例如借助于 Boc 保护基),活化苄基醇(例如以获得氯化物或甲磺酸酯)和使由此活化的苄基醇与仲胺反应,且随后通过标准的酰胺键联方法与组分 A-2 反应,形成最终化合物 Ia。

[0349] e) 合成 Ia-198 的步骤

[0350]



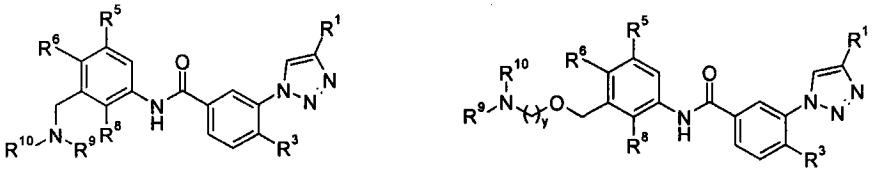
[0351] 在 65℃,将苯甲酸 A-2c(166mg,0.43mmol)在亚硫酰氯(2mL)中加热 3 小时。随后,使用旋转蒸发仪去除亚硫酰氯。将残余物溶于 DCM(3.5mL)中,并与 DCM(3.5mL)中的苯胺 B-5a(150mg,0.62mmol)混合。将该反应混合物在室温搅拌过夜,使用旋转蒸发仪蒸发,将残余物溶于少量 DMF 中,并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 Ia-198(HPLC-MS:$t_{Ret.}$ = 2.26 分钟;MS(M+H)$^+$ = 592)的级分冷冻干燥。

[0352] 类似于该步骤,由相应的 A-2 和 B-5 中间体获得类型 Ia 的其它实施例化合物。

[0353] 类似于上文所述的合成实施例 Ia-1 和 Ia-198 的反应方法 a) 至 e),可由相应的前体(其可商购得到或利用文献已知的方法制备)获得以下实施例 Ia-2 至 Ia-266(表 1)或相当的其它实施例。

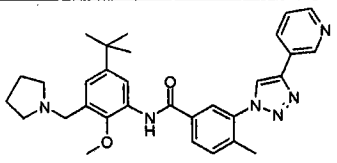
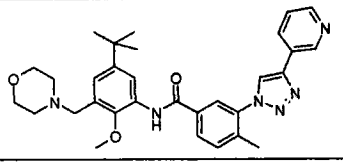
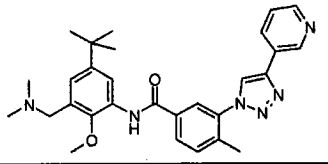
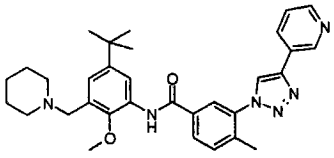
[0354] 表 1

[0355]

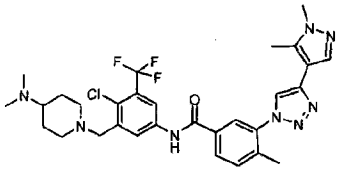
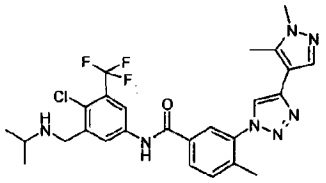
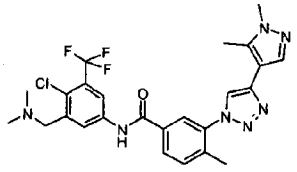
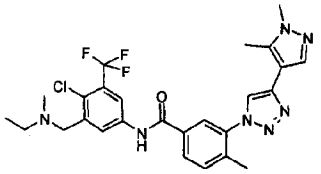
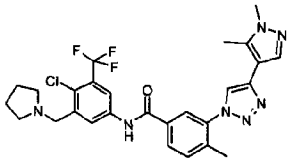
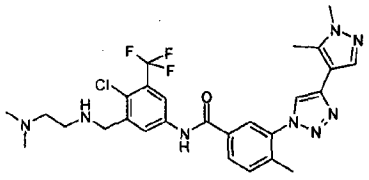
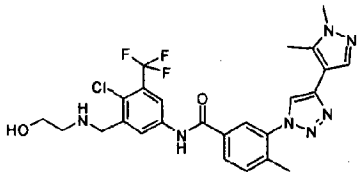
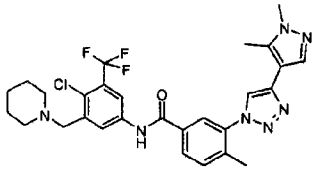
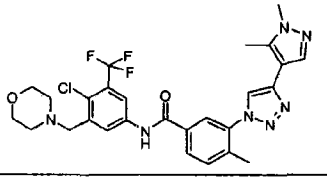


[0356] 实施例 Ia-1 至 Ia-266 实施例类型 Ib

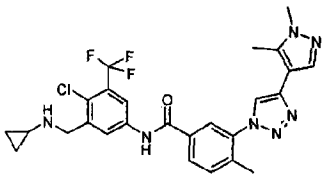
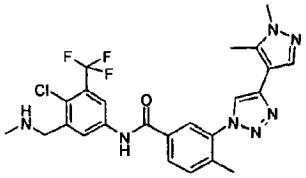
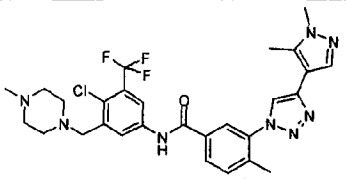
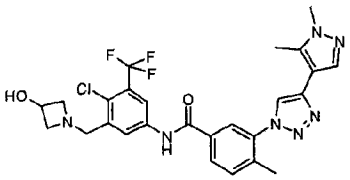
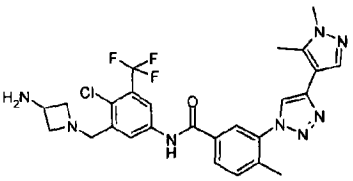
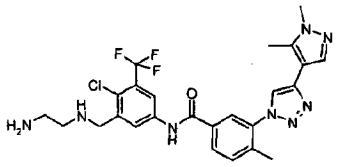
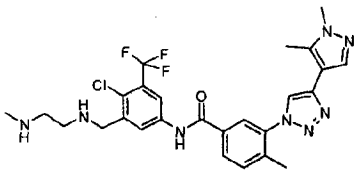
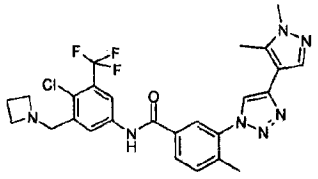
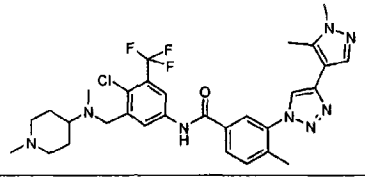
[0357]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-1		1.52	525
Ia-2		1.48	541
Ia-3		1.46	499
Ia-4		1.52	539

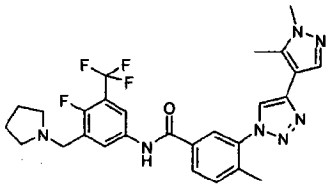
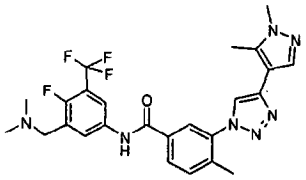
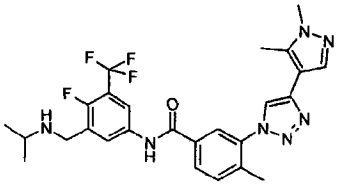
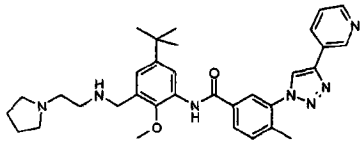
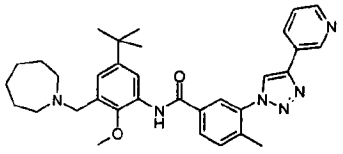
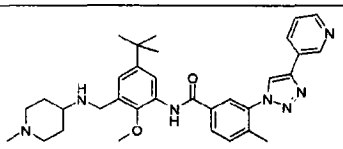
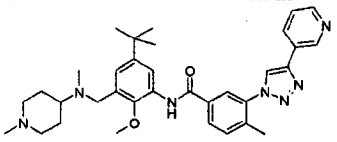
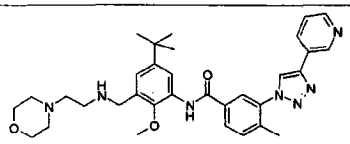
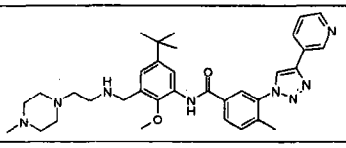
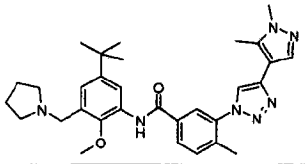
[0358]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-5		1.45	615
Ia-6		2.27	546
Ia-7		1.59	532
Ia-8		1.61	546
Ia-9		1.62	558
Ia-10		1.50	575
Ia-11		1.56	548
Ia-12		1.65	572
Ia-13		1.69	574

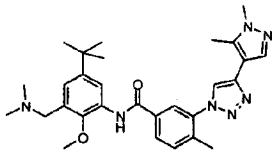
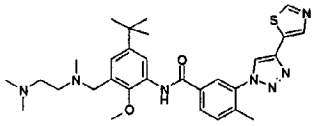
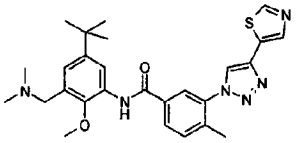
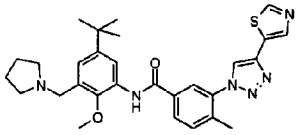
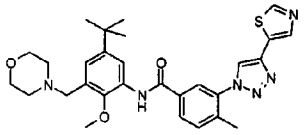
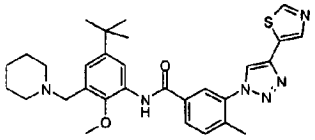
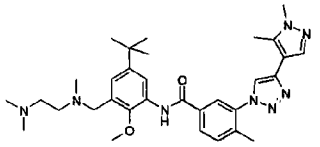
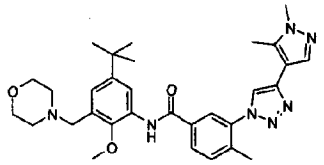
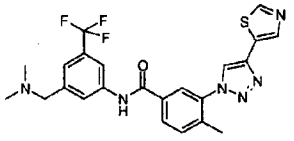
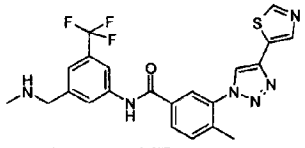
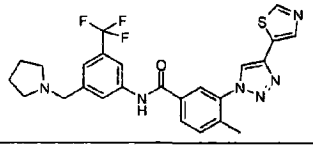
[0359]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-14		1.63	544
Ia-15		1.56	518
Ia-16		1.69	587
Ia-17		1.60	560
Ia-18		1.49	559
Ia-19		1.42	547
Ia-20		1.45	561
Ia-21		1.61	544
Ia-22		1.44	615

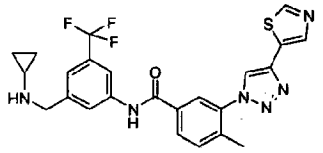
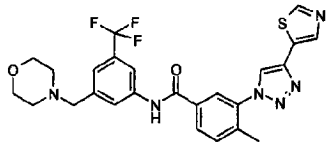
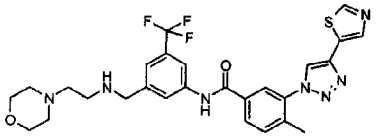
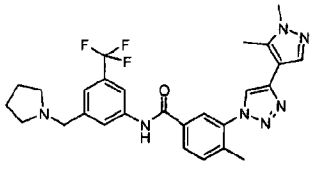
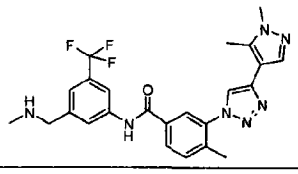
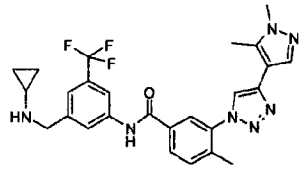
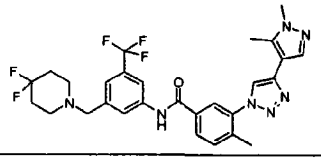
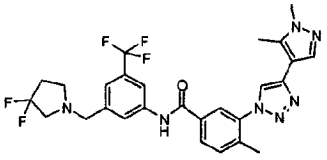
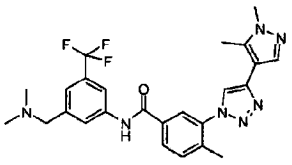
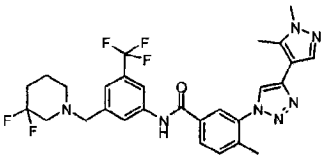
[0360]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-23		2.27	542
Ia-24		2.14	516
Ia-25		2.18	530
Ia-26		1.32	568
Ia-27		1.59	553
Ia-28		0.0	568
Ia-29		1.30	582
Ia-30		1.40	584
Ia-31		1.30	597
Ia-32		1.62	542

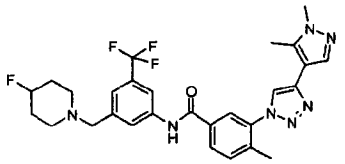
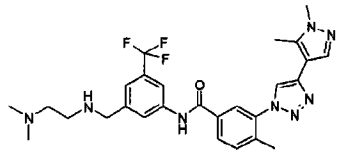
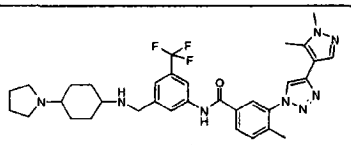
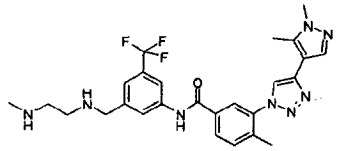
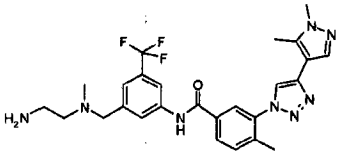
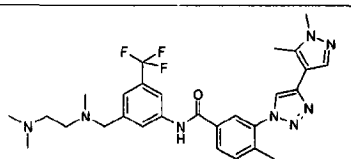
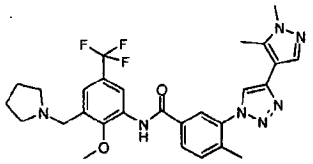
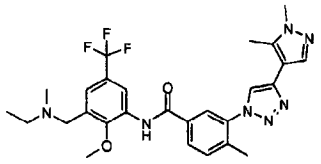
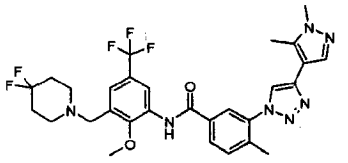
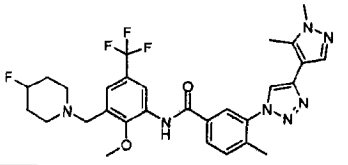
[0361]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-33		1.58	516
Ia-34		1.42	562
Ia-35		1.59	505
Ia-36		1.61	531
Ia-37		1.29	547
Ia-38		1.63	545
Ia-39		0.0	573
Ia-40		1.57	558
Ia-41		1.55	487
Ia-42		1.52	473
Ia-43		1.56	513

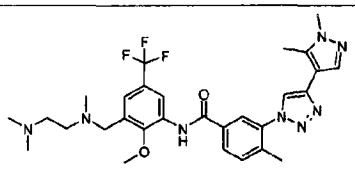
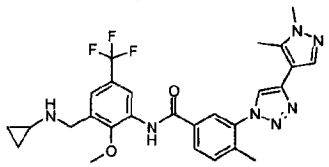
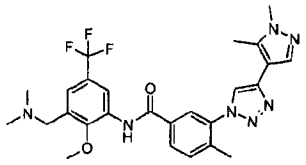
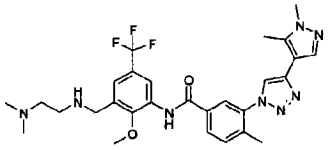
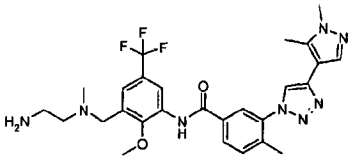
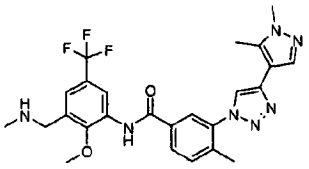
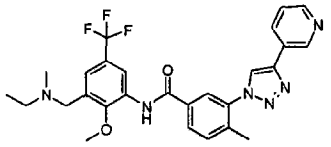
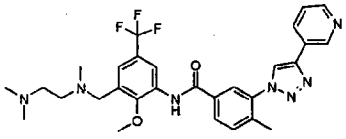
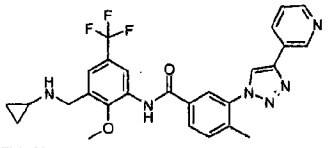
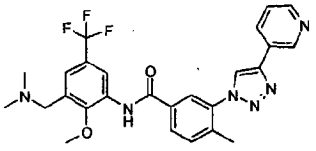
[0362]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-44		1.57	499
Ia-45		1.54	529
Ia-46		1.46	572
Ia-47		1.55	524
Ia-48		1.50	484
Ia-49		1.56	510
Ia-50		1.72	574
Ia-51		2.00	560
Ia-52		1.53	498
Ia-53		2.02	574

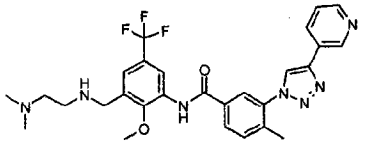
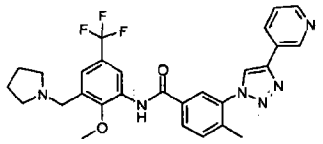
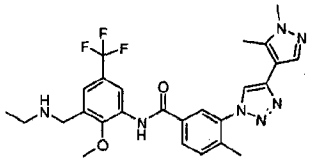
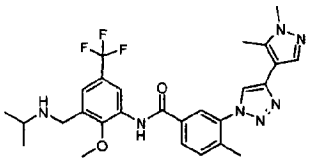
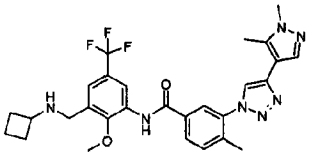
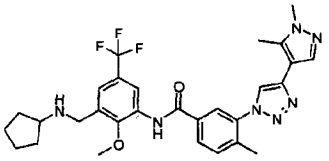
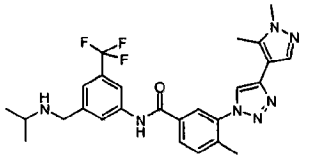
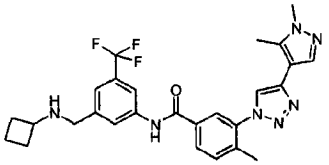
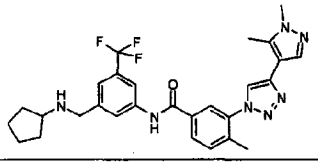
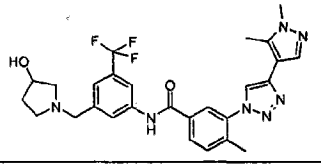
[0363]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-54		1.58	556
Ia-55		0.0	541
Ia-56		1.38	621
Ia-57		1.41	527
Ia-58		1.42	527
Ia-59		1.50	555
Ia-60		1.58	554
Ia-61		1.56	542
Ia-62		1.69	604
Ia-63		1.59	586

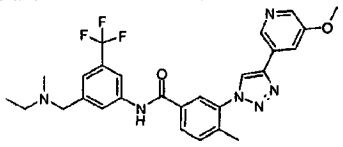
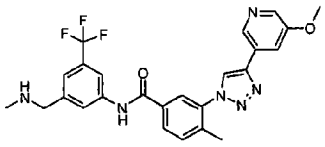
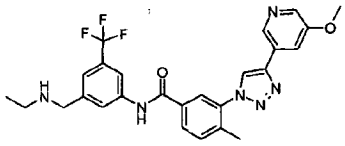
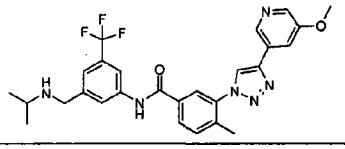
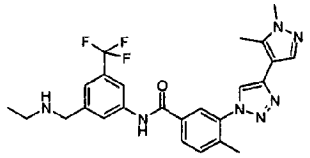
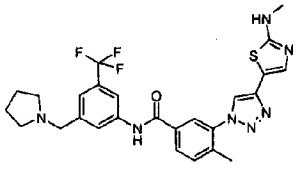
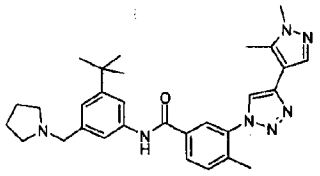
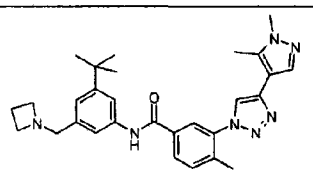
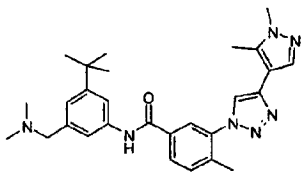
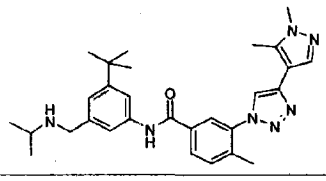
[0364]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-64		1.47	585
Ia-65		1.58	540
Ia-66		1.53	528
Ia-67		0.0	571
Ia-68		1.37	557
Ia-69		1.52	514/528
Ia-70		1.44	525
Ia-71		0.0	568
Ia-72		0.0	523
Ia-73		0.0	511

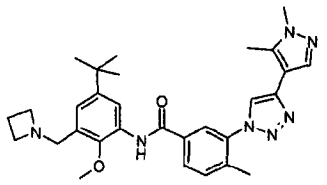
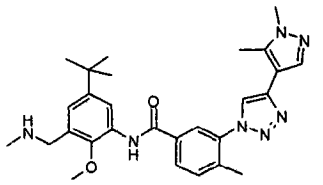
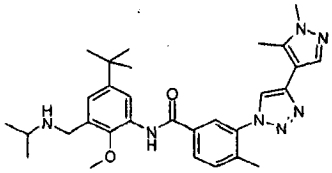
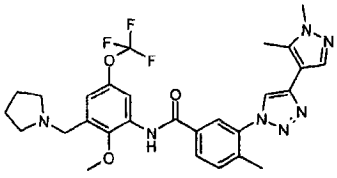
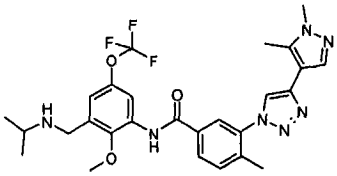
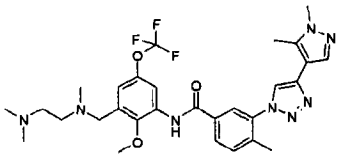
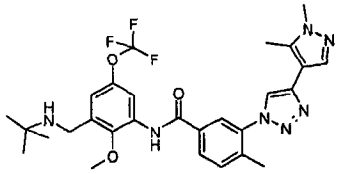
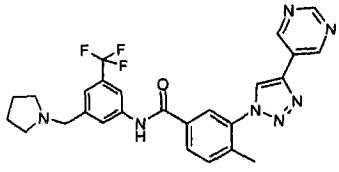
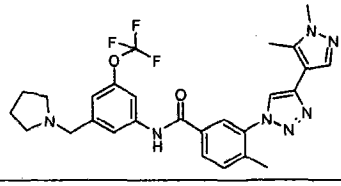
[0365]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-74		0.0	554
Ia-75		1.39	537
Ia-76		1.51	528
Ia-77		1.54	542
Ia-78		1.58	554
Ia-79		1.61	568
Ia-80		1.59	512
Ia-81		1.60	524
Ia-82		1.64	538
Ia-83		1.52	540

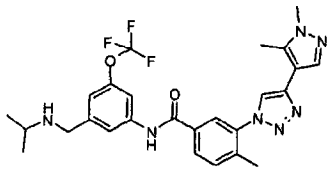
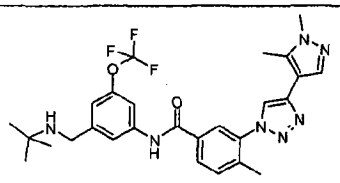
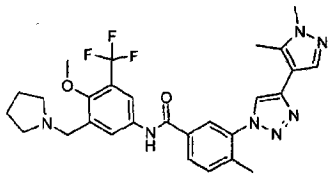
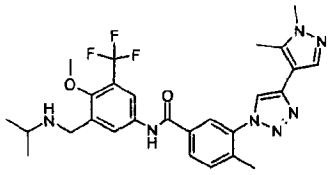
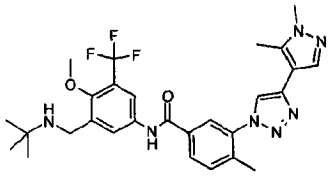
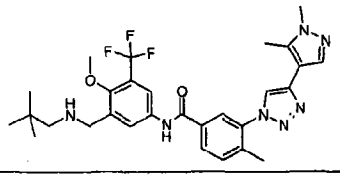
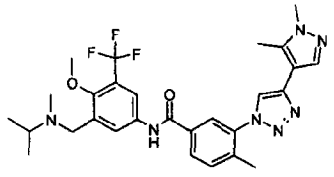
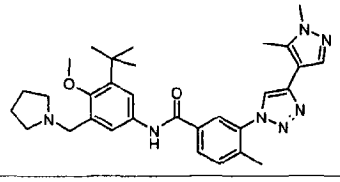
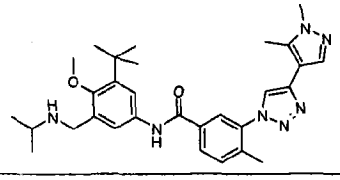
[0366]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-84		1.58	525
Ia-85		1.53	497
Ia-86		1.55	511
Ia-87		1.56	525
Ia-88		1.56	498
Ia-89		2.26	
Ia-90		2.25	512
Ia-91		2.20	498
Ia-92		2.15	486
Ia-93		2.21	500

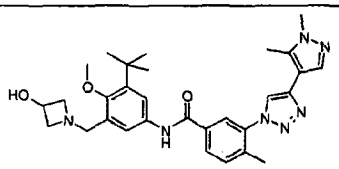
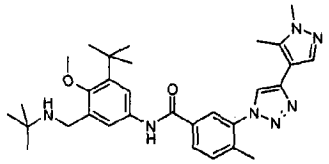
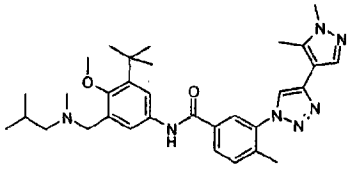
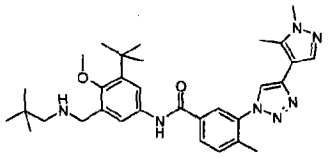
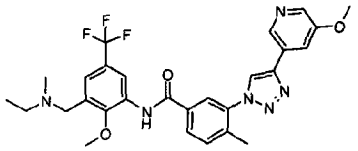
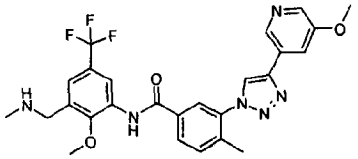
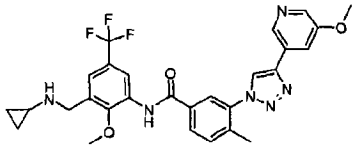
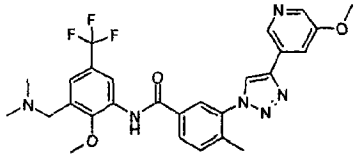
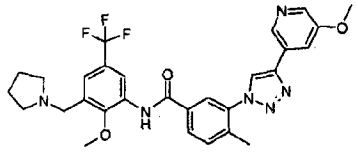
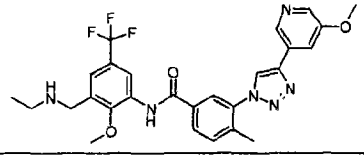
[0367]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-94		2.13	528
Ia-95		2.06	502
Ia-96		2.15	530
Ia-97		2.32	570
Ia-98		2.19	558
Ia-99		2.01	601
Ia-100		2.33	572
Ia-101		2.19	508
Ia-102		2.29	540

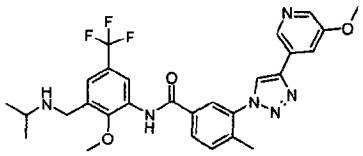
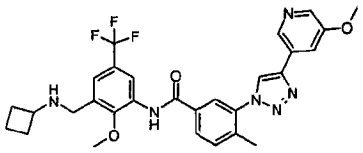
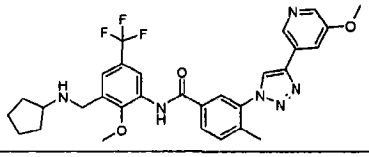
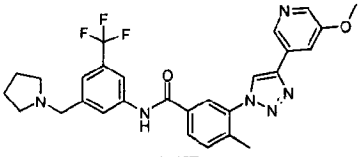
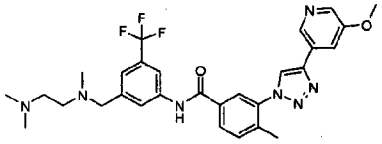
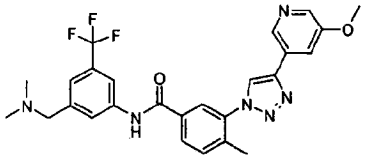
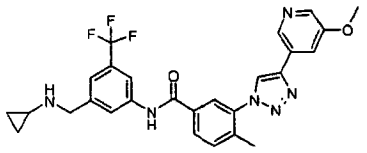
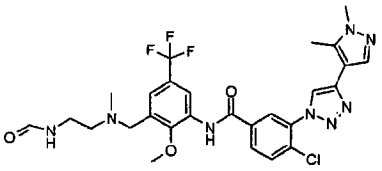
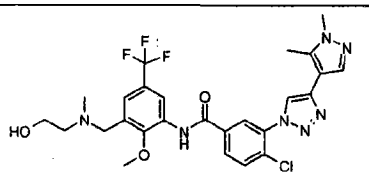
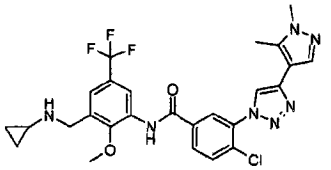
[0368]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-103		2.18	528
Ia-104		2.28	542
Ia-105		2.27	554
Ia-106		2.16	542
Ia-107		2.26	556
Ia-108		2.42	570
Ia-109		2.38	556
Ia-110		2.36	542
Ia-111		2.25	530

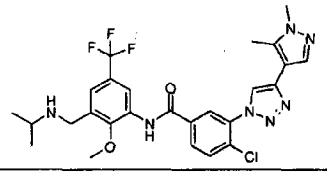
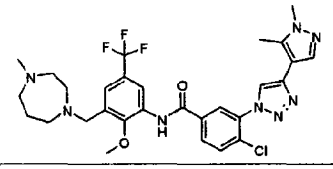
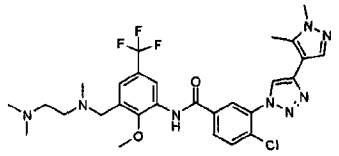
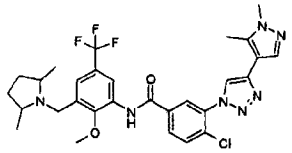
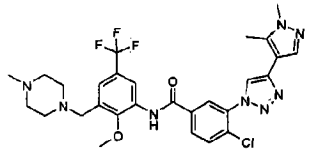
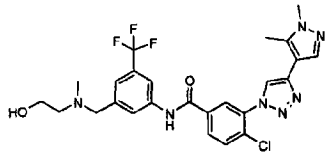
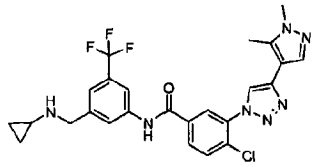
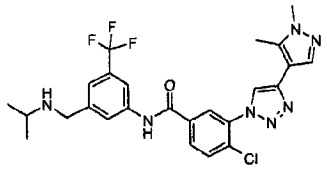
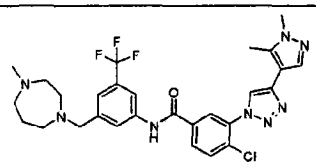
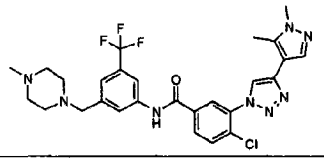
[0369]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-112		1.99	544
Ia-113		2.35	544
Ia-114		2.67	558
Ia-115		2.51	558
Ia-116		1.56	555
Ia-117		1.45	527
Ia-118		1.57	553
Ia-119		1.50	541
Ia-120		1.53	567
Ia-121		1.53	541

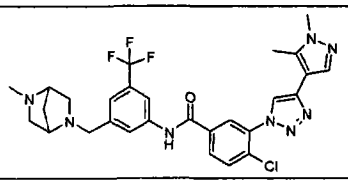
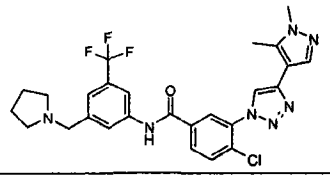
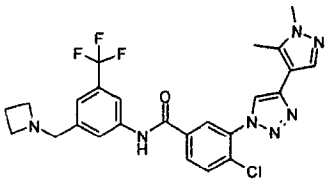
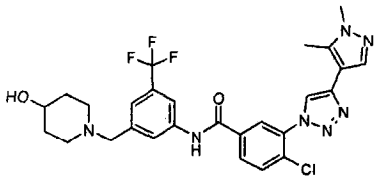
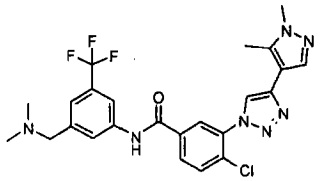
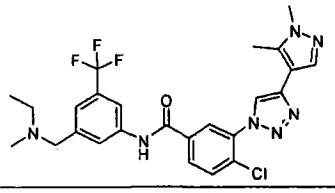
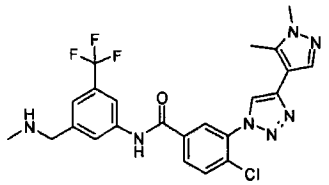
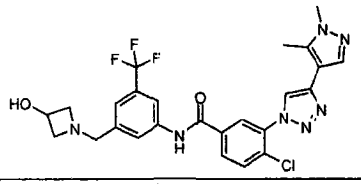
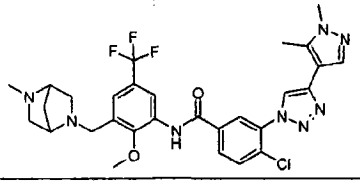
[0370]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-122		2.25	555
Ia-123		1.61	567
Ia-124		1.63	581
Ia-125		1.58	537
Ia-126		1.47	568
Ia-127		1.57	511
Ia-128		1.57	523
Ia-129		1.55	605
Ia-130		1.53	578
Ia-131		2.18	560

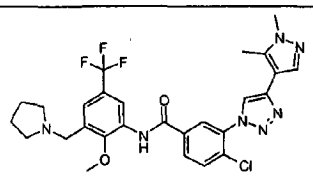
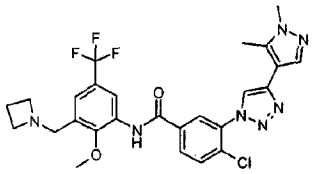
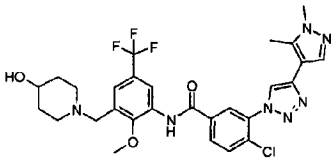
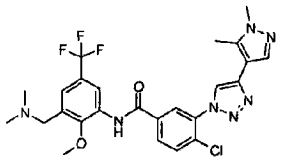
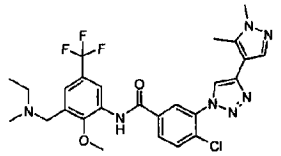
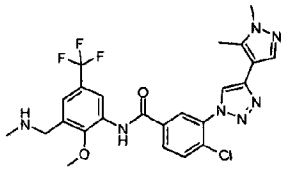
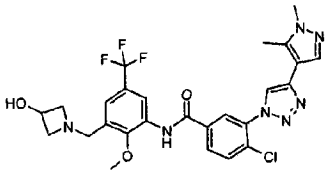
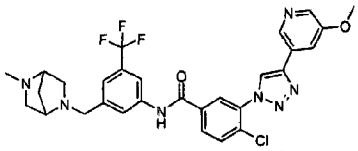
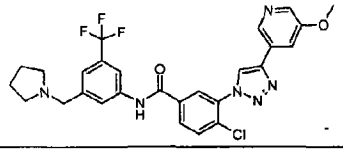
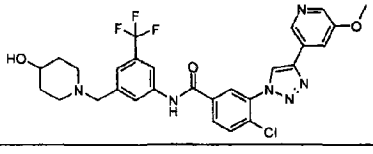
[0371]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-132		2.17	562
Ia-133		2.14	617
Ia-134		2.14	605
Ia-135		2.57	602
Ia-136		2.08	603
Ia-137		1.99	548
Ia-138		2.17	530
Ia-139		2.17	532
Ia-140		2.13	587
Ia-141		2.05	573

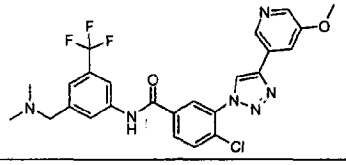
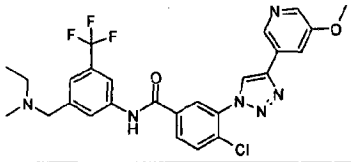
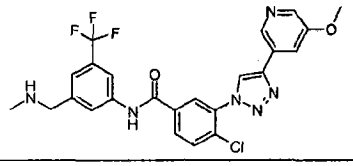
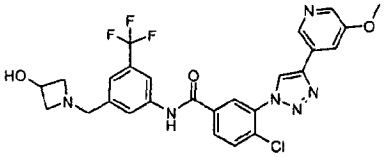
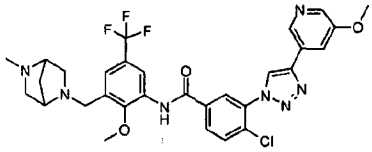
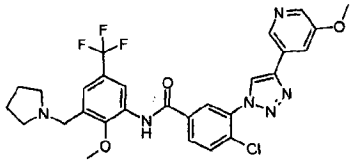
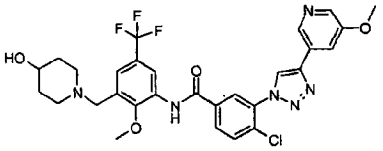
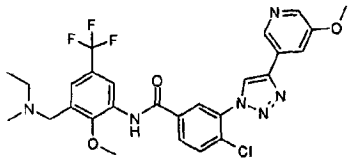
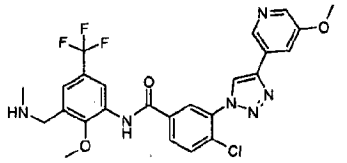
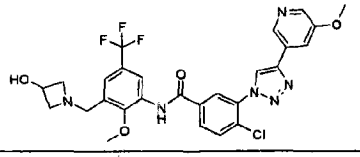
[0372]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-142		2.03	585
Ia-143		2.28	544
Ia-144		2.15	530
Ia-145		2.03	574
Ia-146		2.15	518
Ia-147		2.28	532
Ia-148		2.02	504
Ia-149		1.91	546
Ia-150		2.12	615

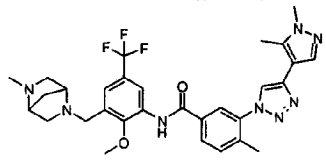
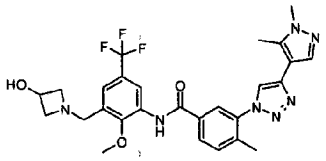
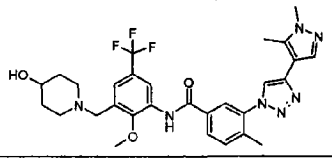
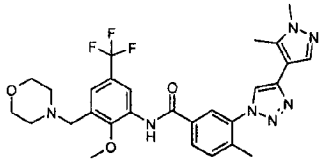
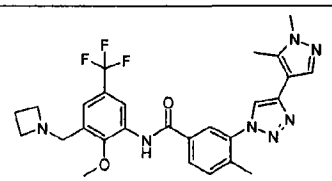
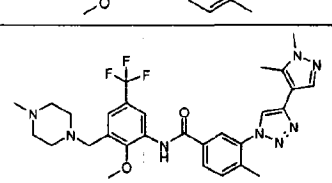
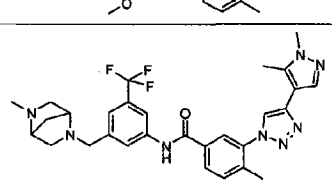
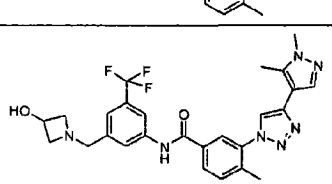
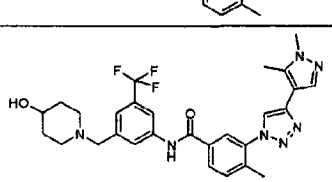
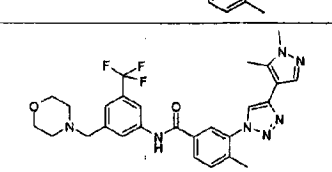
[0373]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-151		2.30	574
Ia-152		2.18	560
Ia-153		2.01	604
Ia-154		2.16	548
Ia-155		2.29	562
Ia-156		1.97	534
Ia-157		1.92	576
Ia-158		1.61	598
Ia-159		1.60	557
Ia-160		1.57	587

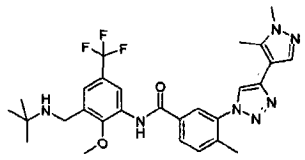
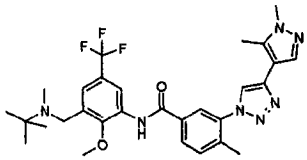
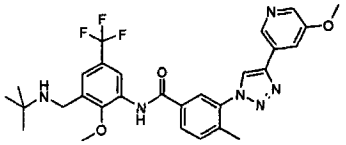
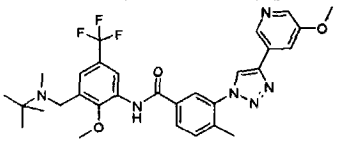
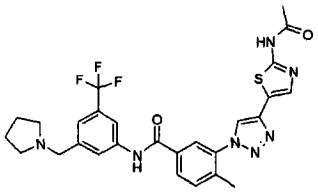
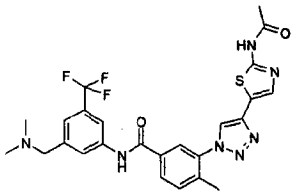
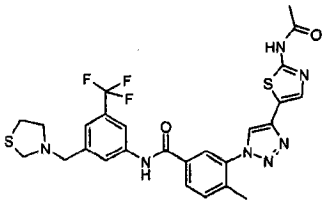
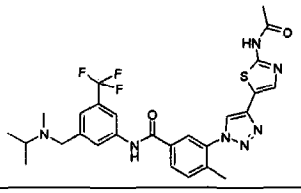
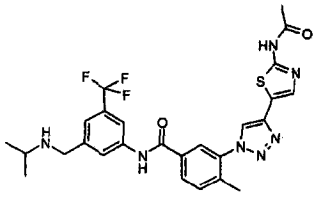
[0374]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-161		1.57	531
Ia-162		1.61	545
Ia-163		2.07	517
Ia-164		1.97	559
Ia-165		1.60	628
Ia-166		1.59	587
Ia-167		1.56	617
Ia-168		1.58	575
Ia-169		1.57	547
Ia-170		1.56	589

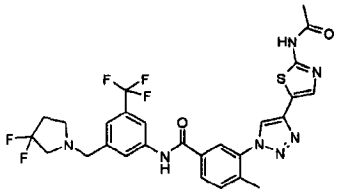
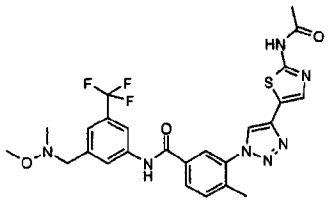
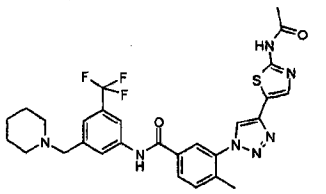
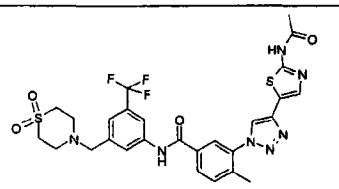
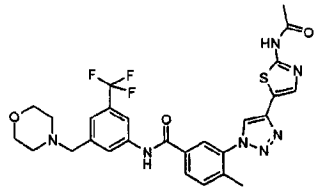
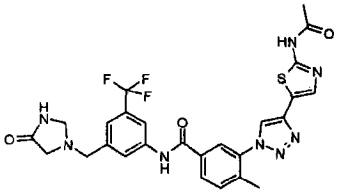
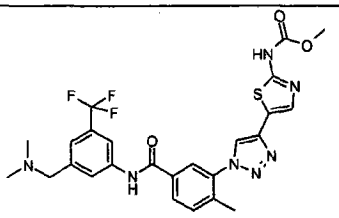
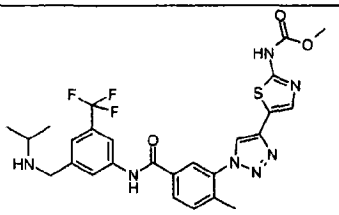
[0375]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-171		1.43	595
Ia-172		1.51	556
Ia-173		1.54	584
Ia-174		1.54	570
Ia-175		1.55	540
Ia-176		1.59	583
Ia-177		1.56	565
Ia-178		1.53	526
Ia-179		1.55	554
Ia-180		1.56	540

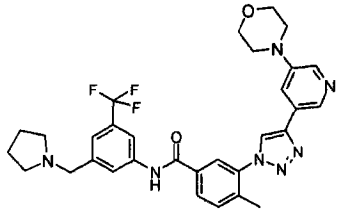
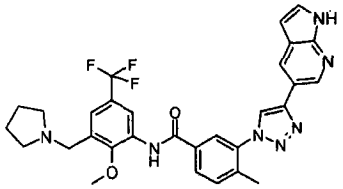
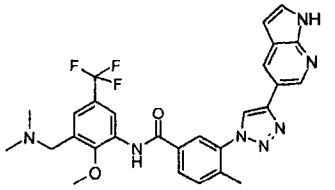
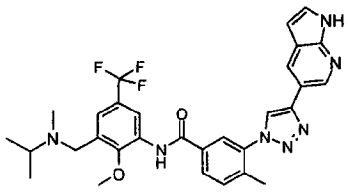
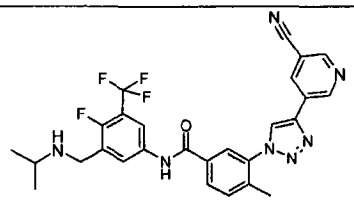
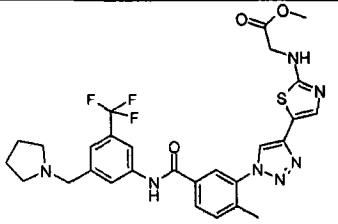
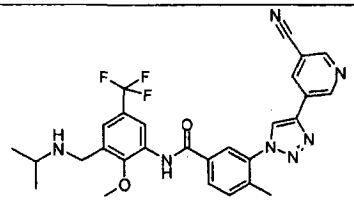
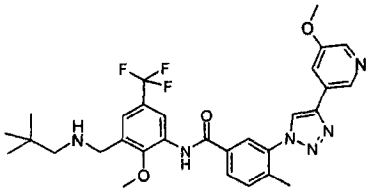
[0376]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-181		1.58	556
Ia-182		1.57	570
Ia-183		1.59	569
Ia-184		1.60	583
Ia-185		2.23	570
Ia-186		2.10	544
Ia-187		2.20	588
Ia-188		2.33	572
Ia-189		2.10	558

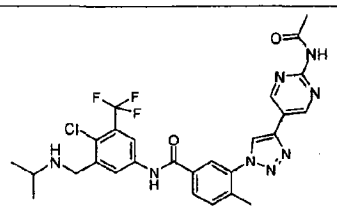
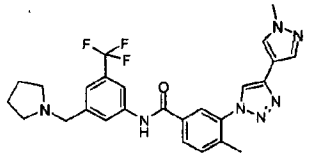
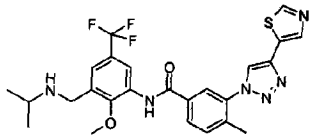
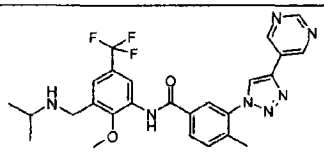
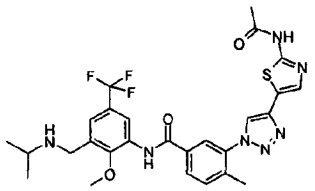
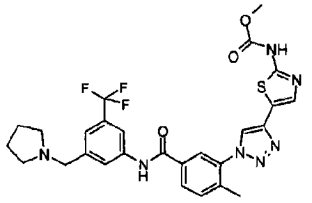
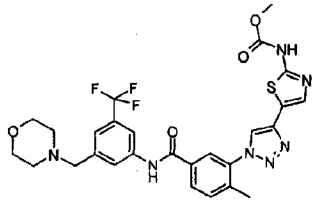
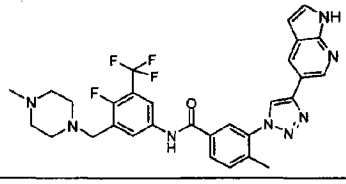
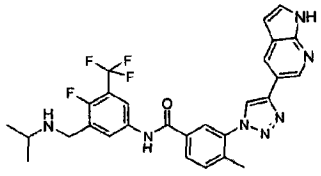
[0377]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-190		2.27	606
Ia-191		2.15	560
Ia-192		2.33	584
Ia-193		2.01	634
Ia-194		2.06	586
Ia-195		1.84	585
Ia-196		2.18	560
Ia-197		2.20	574

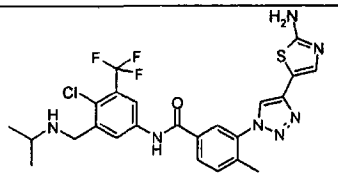
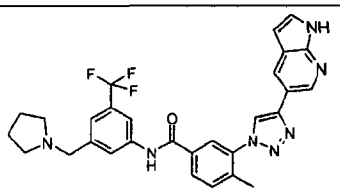
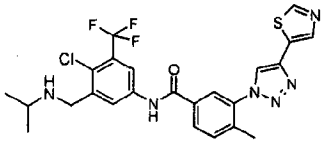
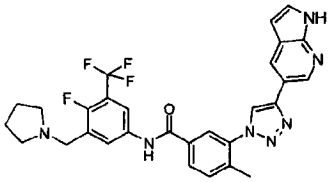
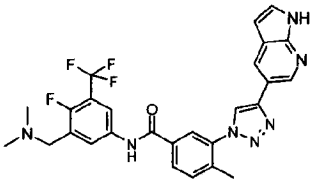
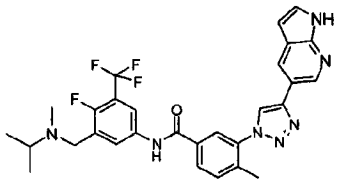
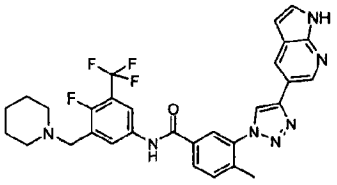
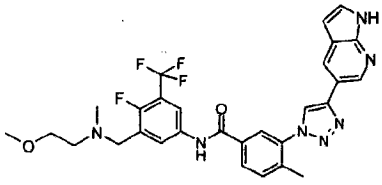
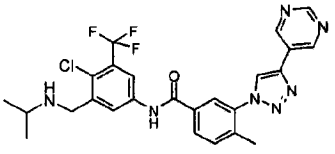
[0378]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-198		2.26	592
Ia-199		2.36	576
Ia-200		2.22	550
Ia-201		2.47	578
Ia-202		2.32	538
Ia-203		2.27	600
Ia-204		2.82	550
Ia-205		2.45	583

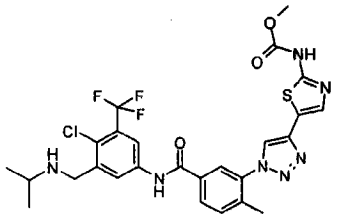
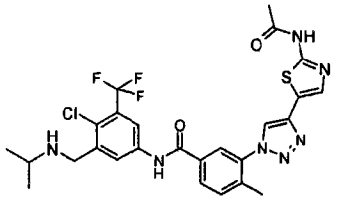
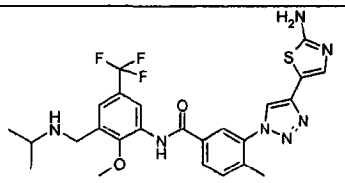
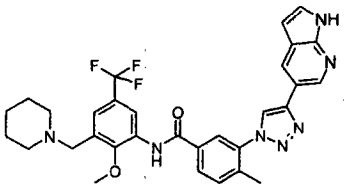
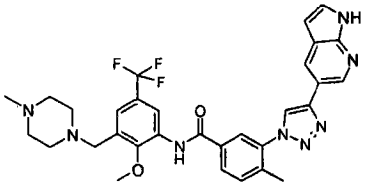
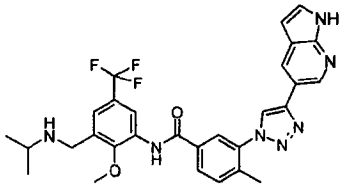
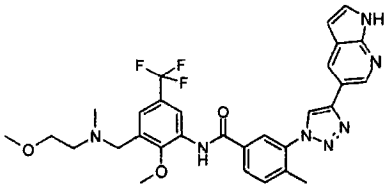
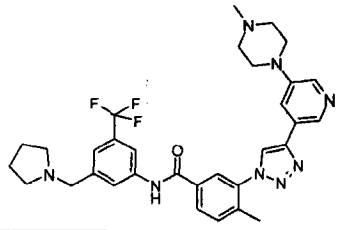
[0379]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-206		2.16	587
Ia-207		2.18	510
Ia-208		2.21	531
Ia-209		2.13	526
Ia-210		2.15	588
Ia-211		2.27	586
Ia-212		2.12	602
Ia-213		2.10	593
Ia-214		2.23	552

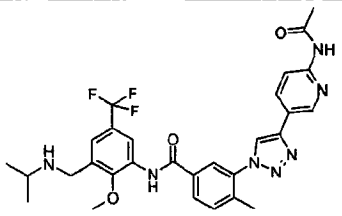
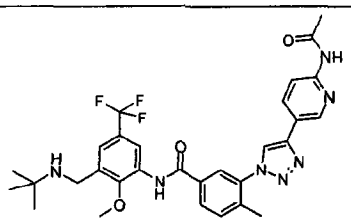
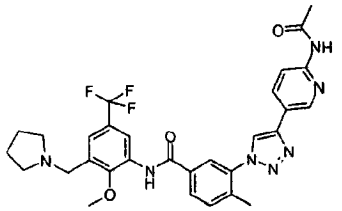
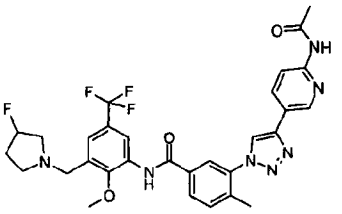
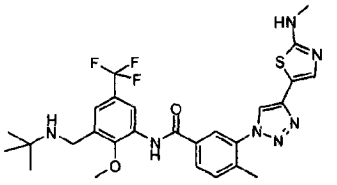
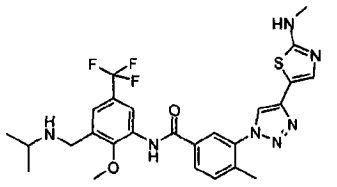
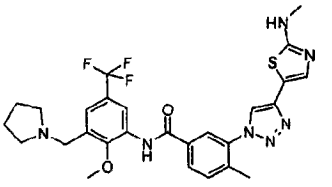
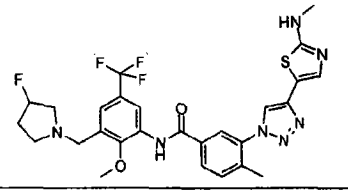
[0380]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-215		2.23	550
Ia-216		2.29	546
Ia-217		2.34	535
Ia-218		2.32	564
Ia-219		2.20	538
Ia-220		2.42	566
Ia-221		2.43	578
Ia-222		2.24	582
Ia-223		2.25	530

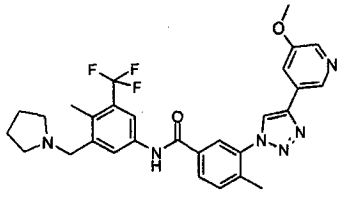
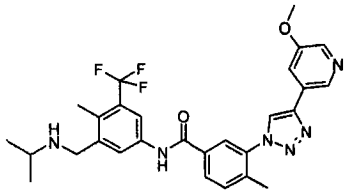
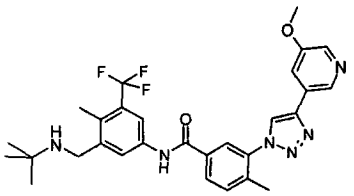
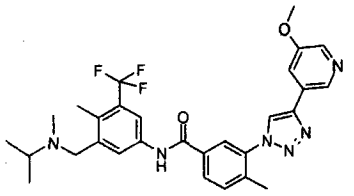
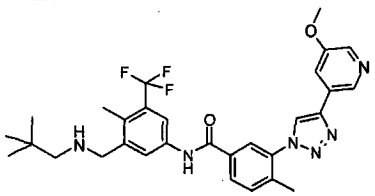
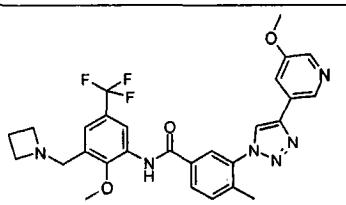
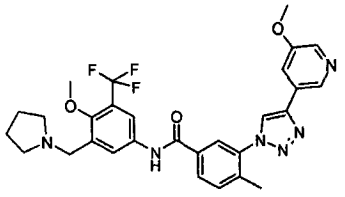
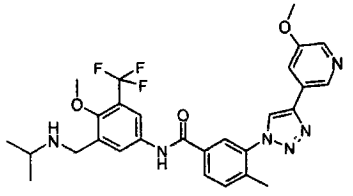
[0381]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-224		2.32	608
Ia-225		2.27	592
Ia-226		2.08	546
Ia-227		2.47	590
Ia-228		2.13	605
Ia-229		2.21	564
Ia-230		2.23	594
Ia-231		2.21	605

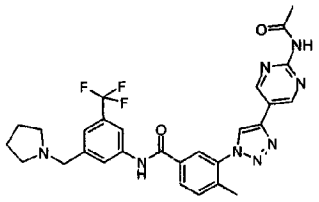
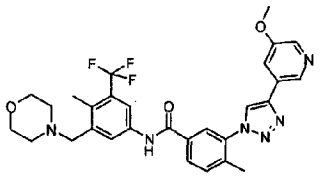
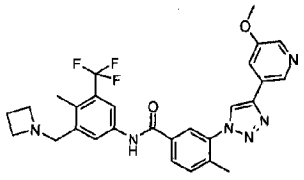
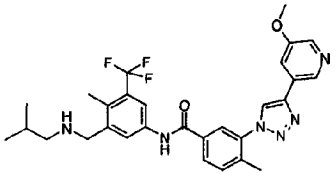
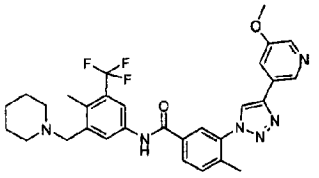
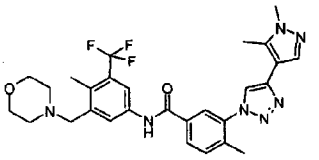
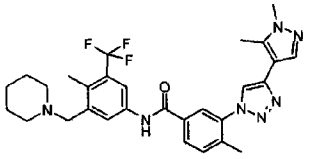
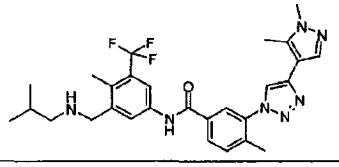
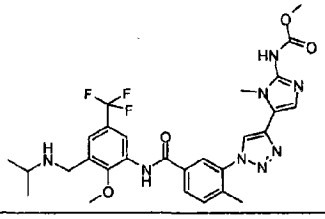
[0382]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-232		2.14	582
Ia-233		2.24	596
Ia-234		2.28	594
Ia-235		2.17	612
Ia-236		2.28	574
Ia-237		2.17	560
Ia-238		2.29	572
Ia-239		2.23	590

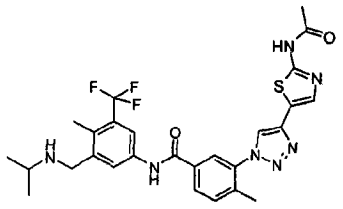
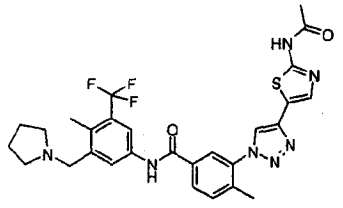
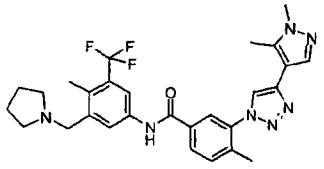
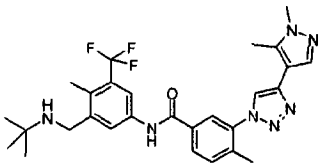
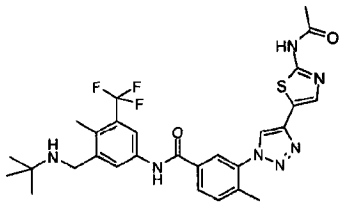
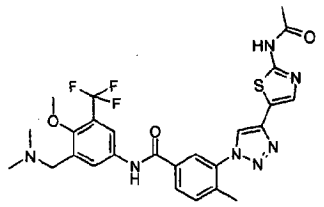
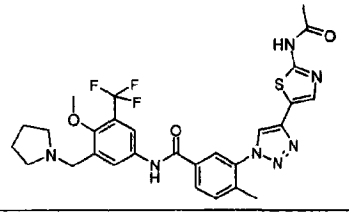
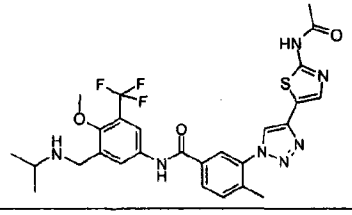
[0383]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-240		2.50	551
Ia-241		2.36	539
Ia-242		2.46	553
Ia-243		2.61	553
Ia-244		2.65	567
Ia-245		2.22	553
Ia-246		2.33	567
Ia-247		2.25	555

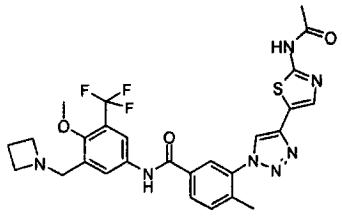
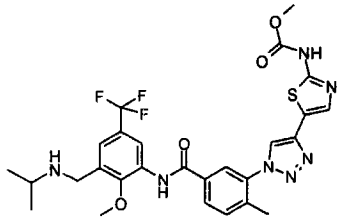
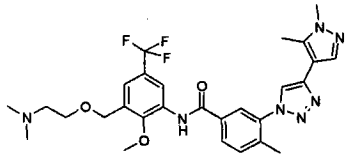
[0384]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-248		2.15	565
Ia-249		2.30	567
Ia-250		2.29	537
Ia-251		2.46	553
Ia-252		2.63	565
Ia-253		2.21	554
Ia-254		2.54	552
Ia-255		2.38	540
Ia-256		2.03	601

[0385]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-257		2.20	572
Ia-258		2.34	584
Ia-259		2.30	538
Ia-260		2.29	540
Ia-261		2.29	586
Ia-262		2.12	574
Ia-263		2.24	600
Ia-264		2.12	588

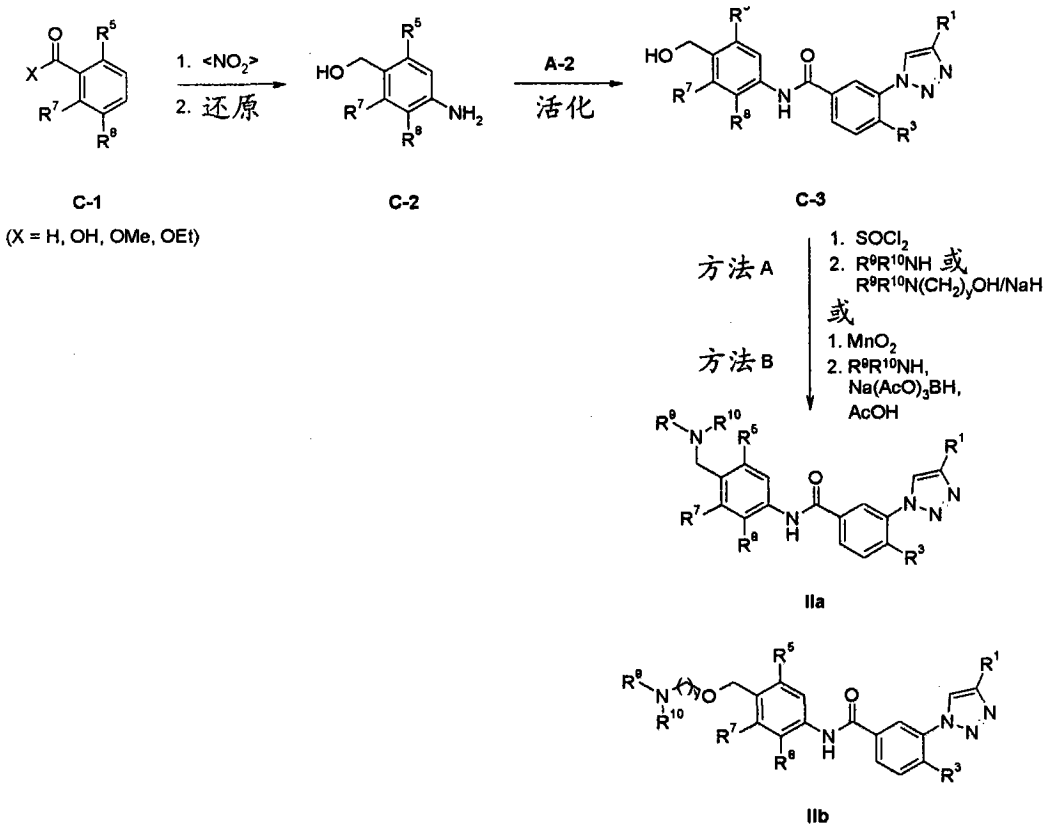
[0386]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
Ia-265		2.12	586
Ia-266		2.19	604
Ib-1*		1.63	572

[0387] *实施例化合物 Ib-1 通过以类似于合成 Ia-1（苄基氯路线，参见上文）的方法使用亚硫酰氯处理相应的苄基醇 B-3 且添加 2- 二甲基氨基乙醇钠替代吡咯烷作为亲核试剂来合成。

[0388] 反应方程式 C

[0389]



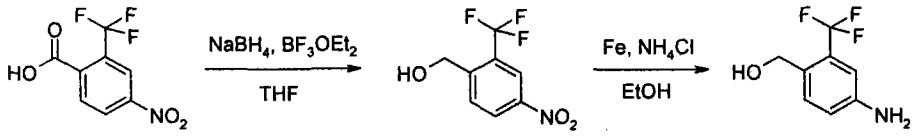
[0390] 类型 II（在酰胺键联的对位的苄基型醚或苄基型胺→ R^6）的实施例化合物如下

制备：苄基醇 C-3 通过用胺 / 羟胺 $R^9R^{10}NH$（类型 IIa →苄基型胺）或氨基醇 $R^9R^{10}N(CH_2)_yOH$（或醇盐，类型 IIb →苄基型醚）取代相应苄基氯，或通过用胺 $R^9R^{10}NH$（类型 IIb →苄基型醚）还原胺化相应的醛。在前一情况下，利用文献已知的方法，苄基醇 C-3 借助于亚硫酰氯反应，形成相应的苄基氯。在后一情况下，将苄基醇 C-3 氧化（例如使用 MnO_2、Dess-Martin-Periodinane 或其它常用的氧化剂），形成相应的醛，且随后利用自文献已知的方法使其在乙酸介质中与 $Na(OAc)_3BH$ 或 $Na(CN)BH_3$ 和胺 $R^9R^{10}NH$ 反应，获得类型 IIa 的化合物。所用的胺 / 羟胺 / 氨基醇可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0391] 苄基醇 C-3 通过苯胺 C-2（用于引入基团 R^2）与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应合成。所用的苯胺 C-2 可商购得到，或利用文献已知的方法，由相应的羰基化合物 C-1 通过硝基化（例如使用四氟硼酸硝、浓硝酸、发烟硝酸或混酸），且随后还原（例如使用 Pd/C 和氢气在 THF、甲醇或乙醇中或者使用 Fe 和氯化铵在乙醇中）通过各种中间产物 Z 来合成。在一些情况下，已硝基化的离析物 Z-7 可商购得到（参见 C-2a 的合成）。其它中间步骤亦可整合至合成胺 C-2 的反应顺序中，如 R^7 和 / 或 R^8 取代基中的另一官能团的变化。

[0392] a) 合成 C-2a 的步骤：

[0393]



Z-7a Z-8a C-2a

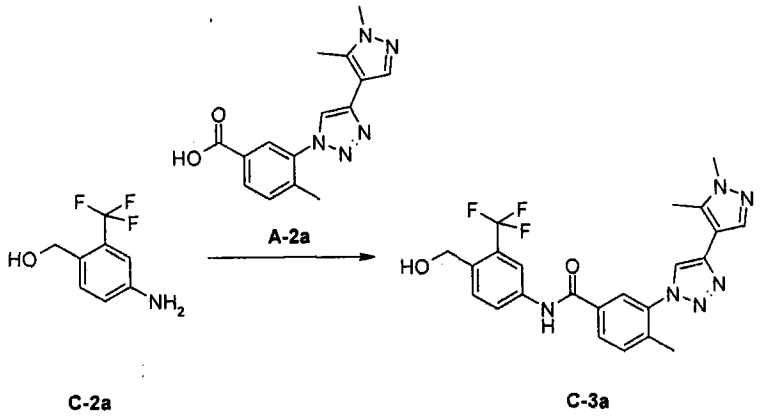
[0394] 将 4- 硝基 -2-（三氟甲基）苯甲酸 Z-7a（4.0g，17.0mmol）溶于 THF（80mL）中，并分批添加 $NaBH_4$（1.90g，50.2mmol）。将反应混合物冷却至 0℃，逐滴与三氟化硼 • 乙醚合物（boron trifluoride etherate）（5.6mL，48.37mmol）混合，并在室温搅拌过夜。将其冷却至 0℃，并在搅拌下与 1M NaOH 溶液混合。随后，使用旋转蒸发仪去除 THF，且粗产物用 EtOAc 萃取。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且中间产物 Z-8a（HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.67 分钟；$MS(M-H)^+$ = 220）进一步直接反应。

[0395] 将苄基醇 Z-8a（1.0g，4.52mmol）溶于 EtOH（50mL）中，与 NH_4Cl（120mg，2.24mmol）和水（50mL）混合，并加热至 75℃。随后，分批添加铁粉（2.5g，44.8mmol），将反应混合物搅拌 15 分钟，并过滤以移除过量铁粉。通过使用旋转蒸发仪蒸馏去除溶剂，将残余物溶于 EtOAc 中，且有机相用饱和 NaCl 溶液将洗涤两次。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，得到产物 C-2a（HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 0.18 分钟；$MS(M+H)^+$ = 192）。

[0396] 类似于该步骤，由相应的 C-1 中间体 / 离析物或相应可商购得到的离析物获得其它的苯胺 C-2。

[0397] b) 合成 C-3a 的步骤：

[0398]

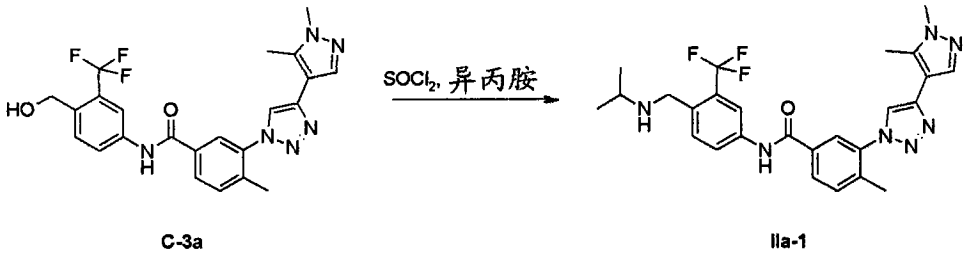


[0399] 将苯甲酸 A-2a(1.0g,3.36mmol) 溶于亚硫酰氯 (10mL,84mmol) 中,加热至 65℃并搅拌 3 小时。随后,使用旋转蒸发仪去除亚硫酰氯,并将反应混合物与甲苯共沸两次。将粗产物溶于 DCM 中,并在 0℃将其滴加至 C-2a(770mg,4.03mmol) 和吡啶 (800μL,9.90mmol) 于 DCM 中的溶液中。添加完成后,将该混合物在室温搅拌过夜,并滤出产物 C-3a(HPLC-MS : $t_{Ret.}$ = 1.92 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 471)。

[0400] 类似于该步骤,由相应的 C-2- 和 A-2 中间体获得其它的苄基醇 C-3。

[0401] c) 合成 IIa-1 的步骤 (苄基氯路线,方法 A) :

[0402]



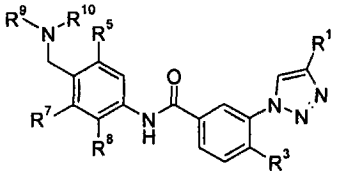
[0403] 在室温搅拌下,将苄基醇 C-3a(70mg,0.15mmol) 溶于 3mL DCM 中,并将其与亚硫酰氯 (90μL,1.2mmol) 混合。将该反应混合物在室温搅拌 3 小时,蒸发,将残余物溶于 DMF(400μL) 中,与异丙胺 (51mg,0.86mmol) 混合,并在 40℃搅拌过夜。反应混合物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 IIa-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.52 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 512) 的级分冷冻干燥。

[0404] 类似于该步骤,由相应的 C-3 中间体获得类型 IIa 的其它实施例化合物。

[0405] 类似于上文所述的合成实施例 IIa-1 的反应方法 a) 至 c),可由相应前体 (可商购得到或利用文献已知的方法制备) 获得以下实施例 IIa-2 至 IIa-24(表 2) 或相当的其它实施例。

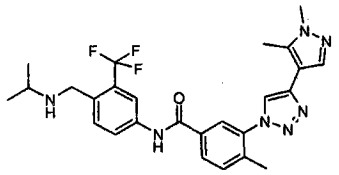
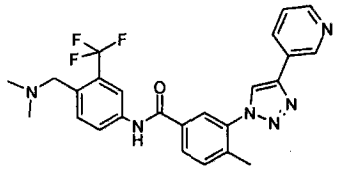
[0406] 表 2

[0407]

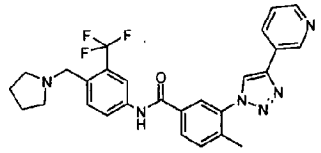
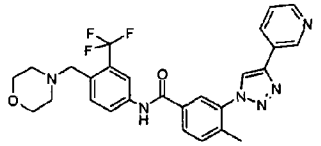
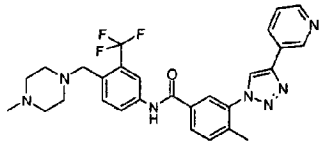
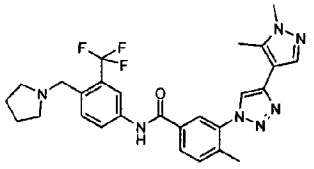
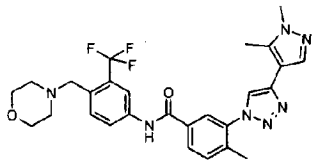
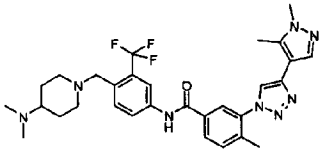
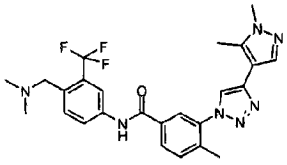
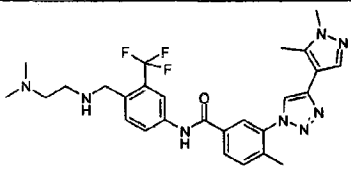
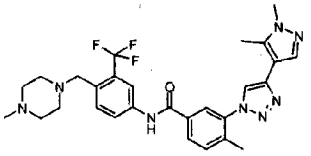
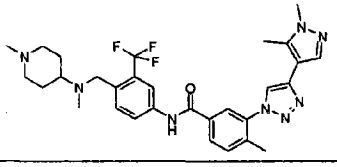


[0408] 实施例 IIa-1 至 IIa-24

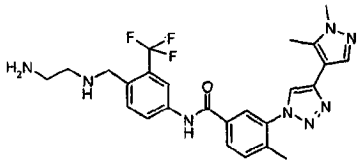
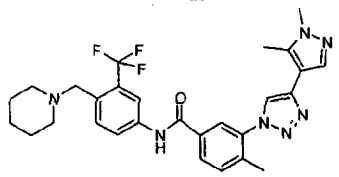
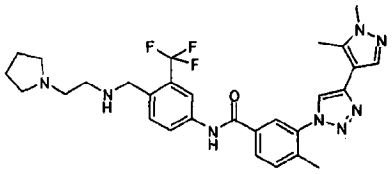
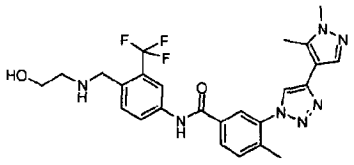
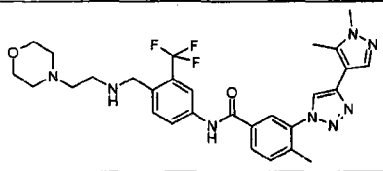
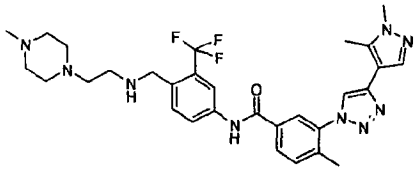
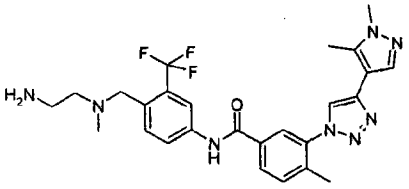
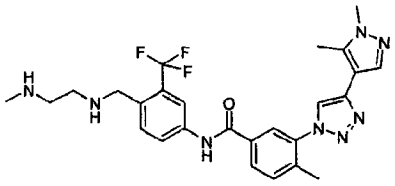
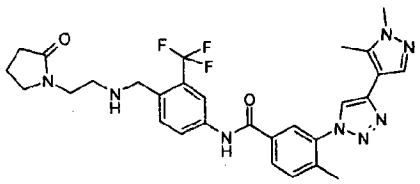
[0409]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IIa-1		1.33	481
IIa-2		1.43	507

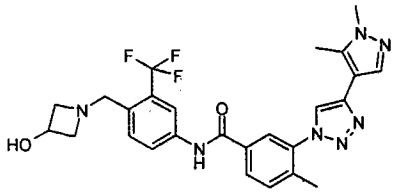
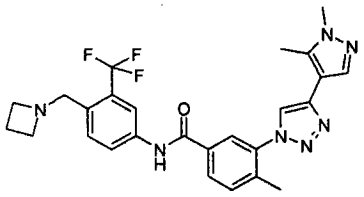
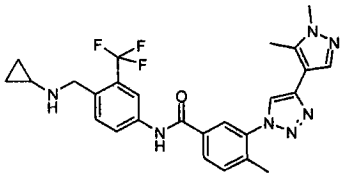
[0410]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IIa-3		1.44	524
IIa-4		1.75	454
IIa-5		1.55	524
IIa-6		1.52	540
IIa-7		0.0	581
IIa-8		0.0	498
IIa-9		0.0	541
IIa-10		1.56	553
IIa-11		0.0	581
IIa-12		0.0	513

[0411]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IIa-13		1.59	538
IIa-14		0.0	567
IIa-15		1.48	514
IIa-16		0.0	583
IIa-17		0.0	596
IIa-18		0.0	527
IIa-19		1.34	527
IIa-20		1.52	581
IIa-21		0.0	526

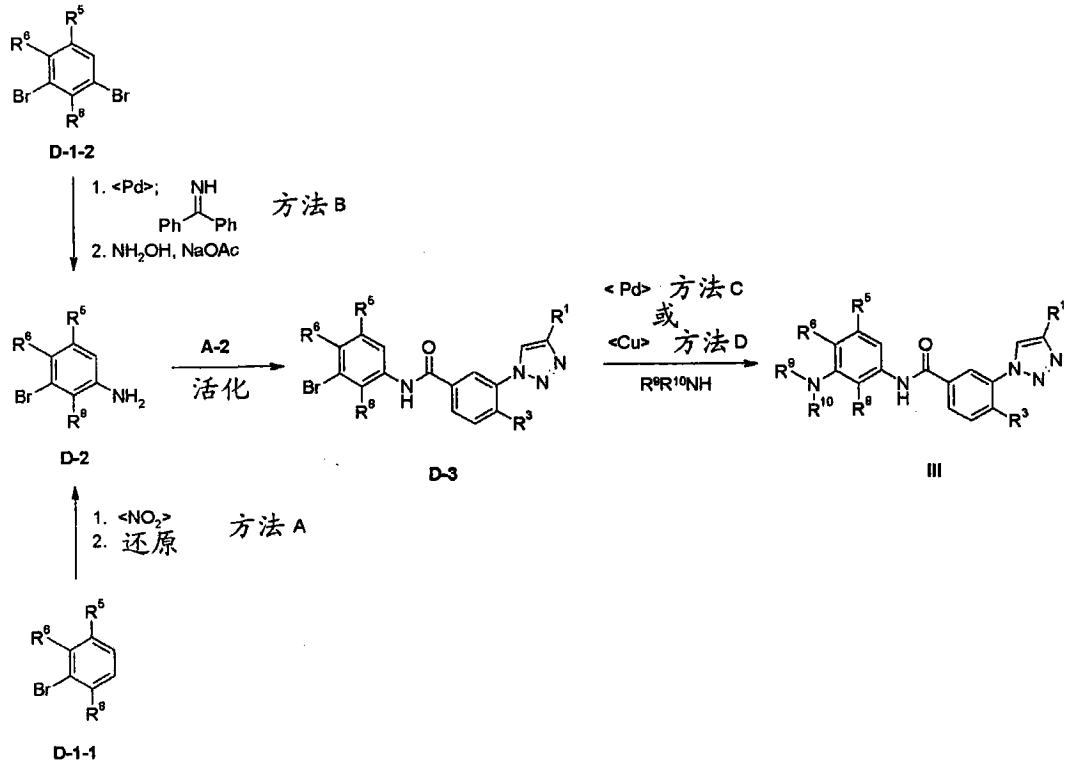
[0412]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IIa-22		0.0	510
IIa-23		1.52	512
IIa-24		1.55	510

[0413] 反应方程式 B 和 C 中所述的将苄基型胺、苄基羟胺或氨基烷基苄基型醚侧链向基团 R^7 或 R^6 的位置的引入理论上也可应用于向基团 R^8 位置的引入（如果羰基化合物（其羰基官能团在位置 R^8）用作离析物），类似于 B-1 和 C-1。

[0414] 反应方程式 D-I

[0415]



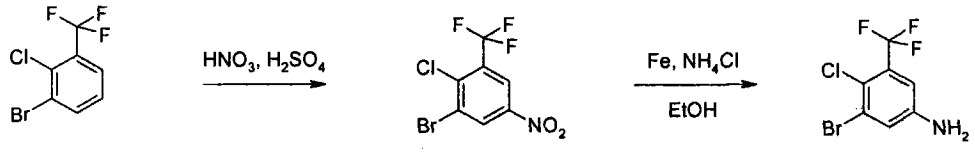
[0416] 类型 III（芳基胺在酰胺键联的间位→ R^7）的实施例化合物由芳基溴化物 D-3 通过与通式 $R^9R^{10}NH$ 的胺或氮化合物的钯 -(Buchwald-Hartwig) 或铜 -(Ullmann) 催化的交叉偶联反应制备。D-3 的钯催化的交叉偶联利用文献已知的方法，借助于常用催化剂（如联

苯-2-基-二-叔丁基膦和三-(二亚苄基丙酮)-钯)以及碱(如叔丁醇钠或碳酸铯)在1,4-二噁烷或甲苯中与胺 $^{R9}R^{10}NH$ 进行。D-3 的铜催化的交叉偶联利用文献已知的方法,借助于 Cu(I) 盐和碱(如碳酸钠)以及配体(如 L-脯氨酸)例如在 DMSO 中与通式 $R^9R^{10}NH$ 的氮化合物进行。所用的化合物 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0417] 芳基溴化物 D-3 通过苯胺 D-2(用于引入基团 R^2)与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应来合成。所用的苯胺 D-2 可商购得到,或利用文献已知的方法,由相应的溴化物 D-1-1 或 D-1-2 亦或碘化物通过硝基化(例如使用四氟硼酸硝、浓硝酸、发烟硝酸或混酸),以及随后还原(例如使用 Pd/C 和氢气在 THF、甲醇或乙醇中或者使用 Fe 和氯化铵在乙醇中)经由各种中间产物 Z 合成。在一些情况下,已硝基化的离析物 Z-9 可商购得到。其它中间步骤亦可整合至合成胺 D-2 的反应顺序中,如取代基 R^6 和 / 或 R^8 中另一官能团的改变。

[0418] a) 合成 D-2a 的步骤(一溴化物路线,方法 A):

[0419]



D-1-1a Z-9a D-2a

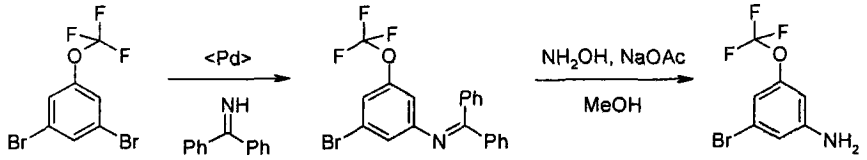
[0420] 将 1-溴-2-氯-3-三氟甲基-苯 D-1-1a(4.9g,18.9mmol)溶于浓硫酸(20mL)中,冷却至 0℃,并将其与浓硝酸(25mL)和浓硫酸(20mL)的冰冷却的混合物混合。在室温搅拌 3 小时后,将反应混合物倾倒至冰水中,用 EtOAc 萃取,有机相用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并使用旋转蒸发仪蒸发,且得到的中间产物 Z-9a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.14 分钟)进一步直接反应。

[0421] 将硝基化合物 Z-9a(5.0g,16.42mmol)溶于 EtOH(22mL)中,与 NH_4Cl(440mg,8.21mmol)和水(22mL)混合,并加热至 75℃。随后,分批添加铁粉(9.17g,164.23mmol),将反应混合物搅拌 3 小时,并过滤以移除过量铁粉。通过使用旋转蒸发仪蒸馏去除溶剂,将残余物溶于 EtOAc 中,且有机相用饱和 NaCl 溶液将洗涤两次。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,使用旋转蒸发仪蒸发,得到苯胺 D-2a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.03 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 276)。

[0422] 类似于该步骤,由相应的 D-1-1 中间体 / 离析物获得其它的苯胺 D-2。

[0423] b) 合成 D-2b 的步骤(二溴化物路线,方法 B):

[0424]



D-1-2a D-2b

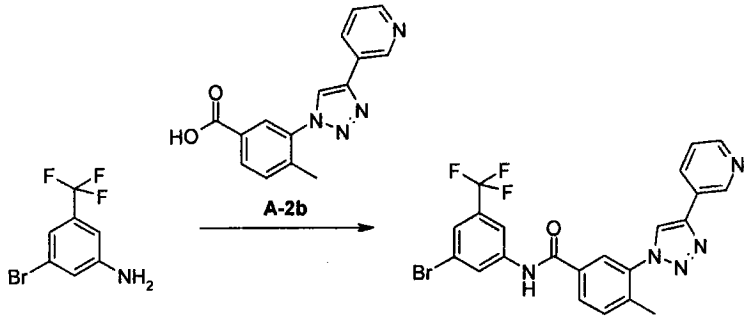
[0425] 将二溴化物 D-1-2a(3.0g,9.38mmol)、叔丁醇钠(1.26mg,13.13mmol)、BINAP(584mg,0.938mmol)和三-(二亚苄基丙酮)-钯(85.9mg,0.094mmol)悬浮于 60mL 甲苯中,将其与二苯甲酮亚胺(benzophenonimine)(2.04g,11.25mmol)混合,并在氩气氛下

回流 3 天。随后，将反应混合物过滤，并通过蒸馏去除溶剂。将残余物溶于 MeOH(20mL) 中，与 1.8g NaOAc 和 1.2g 盐酸羟胺混合，将反应混合物在室温搅拌过夜，用 EtOAc 稀释，并过滤。将滤液蒸发，溶于 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 D-2b(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.15 分钟；MS(M-H)$^+$ = 254/256) 的级分冷冻干燥。

[0426] 类似于该步骤，由相应的 D-1-2 中间体 / 离析物获得其它的苯胺 D-2。

[0427] c) 合成 D-3a 的步骤：

[0428]



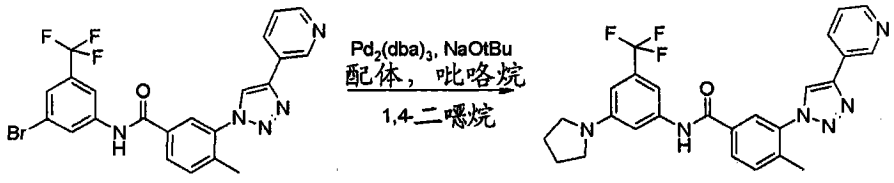
D-2c D-3a

[0429] 将苯甲酸 A-2b(2.56g，9.16mmol) 溶于 45mL DCM 和 5mL THF 中，与草酰氯 (0.92mL，10.5mmol) 和一滴 DMF 混合，在室温搅拌 1 小时，随后使用旋转蒸发仪蒸发。将残余物溶于 45mL DCM 和 15mL THF 中，并与苯胺 D-2c(2.2g，9.16mmol) 以及 DIPEA(2.29mL，15.6mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌过夜，随后使用旋转蒸发仪蒸发。将粗产物溶于 EtOAc 中，并用 1M NaOH 溶液洗涤。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且产物 D-3a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.23 分钟；MS(M-H)$^+$ = 503/505) 进一步直接反应。

[0430] 类似于该步骤，由相应的 D-2 和 A-2 中间体 / 离析物获得其它的芳基溴化物 D-3。

[0431] d) 合成 III-1 的步骤 (钯催化的交叉偶联，方法 C)：

[0432]



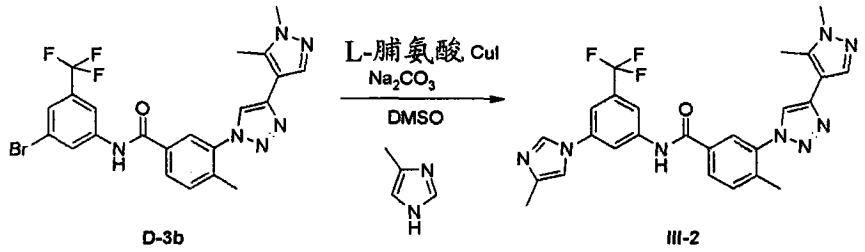
D-3a III-1

[0433] 将芳基溴化物 D-3a(70mg，0.14mmol)、叔丁醇钠 (55.2mg，0.56mmol)、联苯 -2- 基 - 二 - 叔丁基膦 (16.6mg，0.06mmol) 和三 -(二亚苄基丙酮)- 钯 (12.8mg，0.014mmol) 悬浮于 1.5mL 的 1,4- 二噁烷中，与吡咯烷 (48μL，0.56mmol) 混合，加热至 45℃，并搅拌 2 小时。随后，将反应混合物过滤，并通过蒸馏去除溶剂。将残余物溶于 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 III-1(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.19 分钟；MS(M+H)$^+$ = 493) 的级分冷冻干燥。

[0434] 类似于该步骤，由相应的 D-3 中间体获得类型 III 的其它实施例化合物。

[0435] e) 合成 III-2 的步骤（铜催化的交叉偶联，方法 D）：

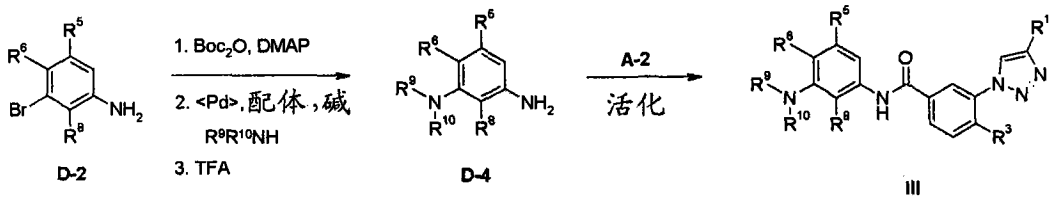
[0436]



[0437] 在氩气氛下，将芳基溴化物 D-3b(50mg，0.096mmol)、碳酸钠 (43.7mg，0.4mmol)、L- 脯氨酸 (4.6mg，0.04mmol) 和碘化铜 (I)(3.8mg，0.02mmol) 溶于 900μL DMSO 中，并与 4- 甲基咪唑 (33mg，0.4mmol) 混合。使用微波反应器将反应混合物加热至 150℃，并搅拌 90 分钟。随后，将反应混合物过滤，且反应混合物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 III-2(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.76 分钟；MS(M+H)$^+$ = 521) 的级分冷冻干燥。

[0438] 反应方程式 D-II

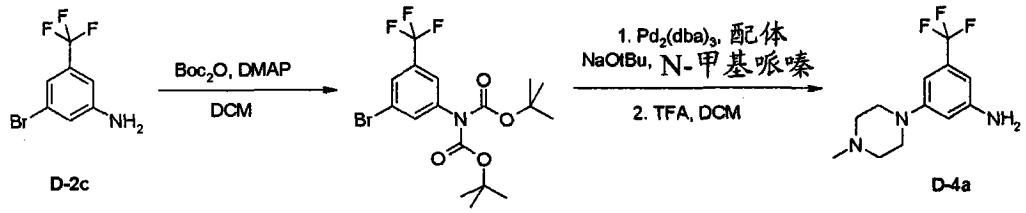
[0439]



[0440] 类型 III 的实施例化合物亦可通过与反应方程式 D-I 中所示的反应步骤不同的顺序（→反应方程式 D-II）如下制备：通过首先利用文献已知的方法由苯胺 D-2 通过保护氨基官能团（例如借助于 Boc 保护基），接着进行钯催化的交叉偶联反应 (Buchwald-Hartwig) 和裂解 Boc 保护基（例如用 TFA 或 HCl）而合成苯胺 D-4，且随后通过标准酰胺键联方法与组分 A-2 反应，形成最终化合物 III。

[0441] f) 合成 D-4a 的步骤

[0442]



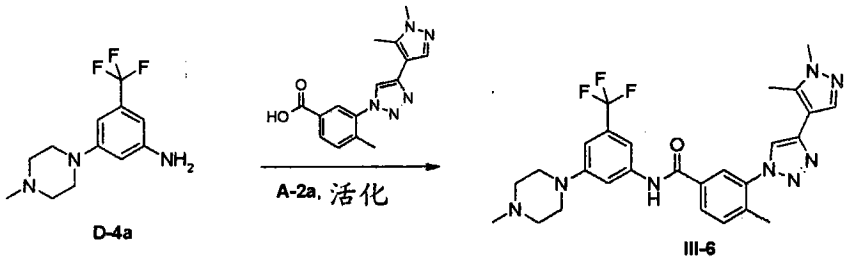
[0443] 将苯胺 D-2c(9.00mL，63.0mmol) 和 DMAP(0.77g，6.30mmol) 置于 DCM(30mL) 中，冷却至 0℃，逐滴与 Boc_2O(34.3g，157mmol) 于 DCM(20mL) 中的溶液混合，并在室温搅拌过夜。将反应混合物蒸发，溶于 EtOAc 中，用饱和 NH_4Cl 溶液及饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。将部分所得的双重 Boc 保护的苯胺的粗产物 (14.0g，31.8mmol) 溶于 1，4- 二噁烷 (300mL) 中，依次与叔丁醇钠 (9.45g，95.4mmol)、联苯 -2- 基 - 二 - 叔丁基膦 (2.85g，9.54mmol)、三 -(二亚苄基丙酮)- 钯 (2.91g，3.18mmol) 和 N- 甲基哌嗪 (14.1mL，127mmol) 混合，并在 45℃搅拌 4 小时。滤出催化剂，将滤液蒸发，将残余物溶于 EtOAc 中，并用 0.1N

盐酸洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤并蒸发。将由此获得的粗产物 (15.8g，30.8mmol) 溶于 DCM(250mL) 中，逐滴与 TFA(68.6mL) 混合，并在室温搅拌 2 小时。随后，将反应混合物用 200mL 水萃取 2 次。合并的水相用 DCM 萃取，用 NaOH 将 pH 值调至 pH 8，并用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。将残余物溶于异丙醇中，与 Et_2O 和 HCl 的 Et_2O 溶液 (4M) 混合，其间沉淀 D-4a 的 HCl 盐 (6.50g ;22mmol) (HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.64 分钟 ; MS(M+H)$^+$ = 260)。

[0444] 苯胺中间体 D-4(表 10 ;R' = $-NH_2$)，为本发明的另一方面，可类似地使用方程式 L 中描述的 D-4a 的合成和步骤而获得。

[0445] g) 合成 III-6 的步骤

[0446]

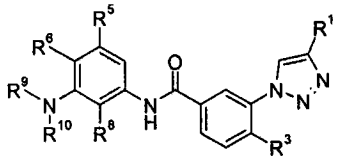


[0447] 将苯甲酸 A-2a(321mg，1.08mmol) 置于 DCM(4mL) 和 THF(4mL) 中，与草酰氯 (137μl，1.62mmol) 和几滴 DMF 混合，在室温搅拌 2 小时，且随后蒸发。将残余物溶于 DCM 中，与苯胺 D-4a(280mg，1.08mmol) 和 iPr_2EtN(425μl，2.48mmol) 混合，并在室温搅拌过夜。随后，将其蒸发，将残余物溶于少量 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 III-6(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.58 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 539) 的级分合并，并冷冻干燥。

[0448] 类似于上文所述的合成实施例 III-1、III-2 和 III-6 的反应步骤 a) 至 g)，可由相应前体 (可商购得到或利用文献已知的方法制备) 获得以下实施例 III-3 至 III-5 和 III-7 至 III-197(表 3) 或其它相当的实施例。

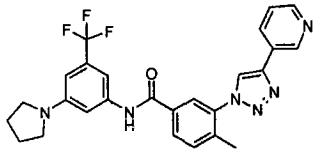
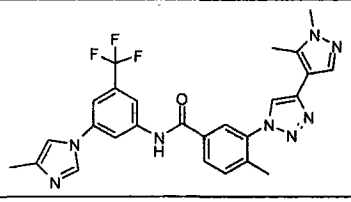
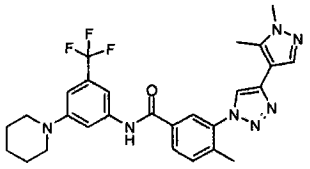
[0449] 表 3

[0450]

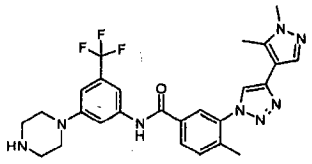
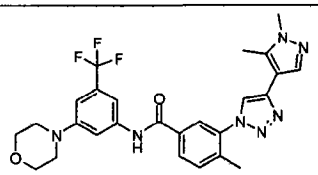
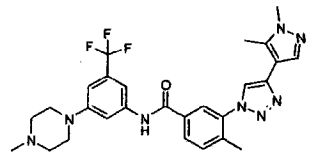
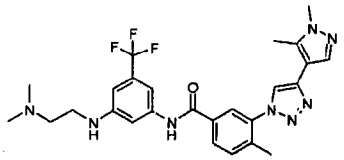
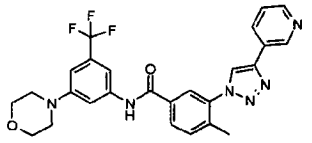
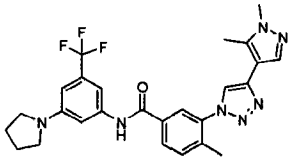
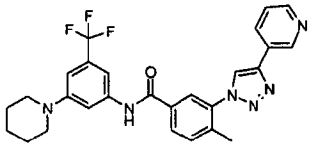
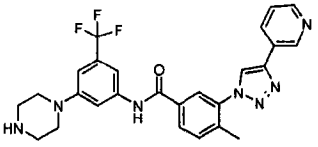
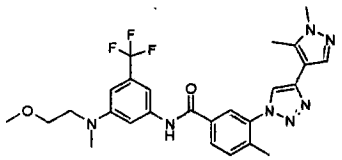
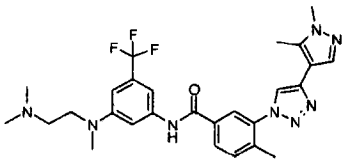


[0451] 实施例 III-1 至 III-197

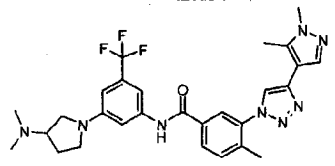
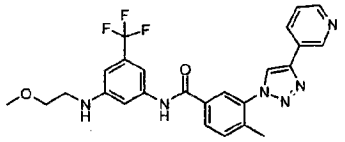
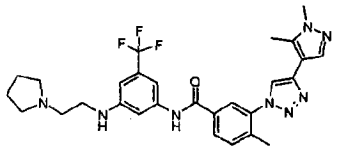
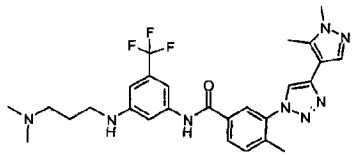
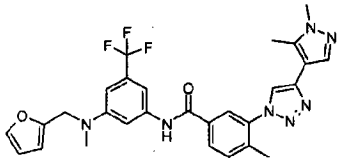
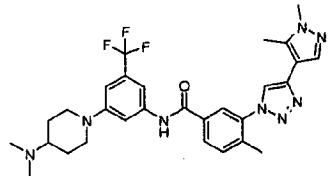
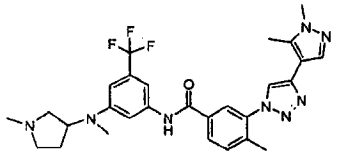
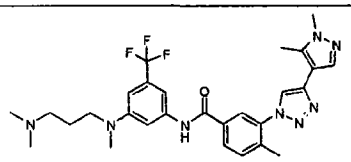
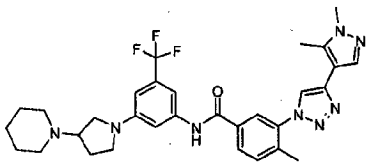
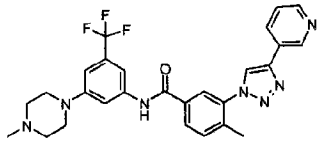
[0452]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-1		2.03	493
III-2		1.76	521
III-3		2.39	524

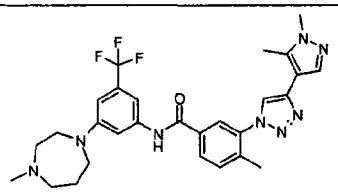
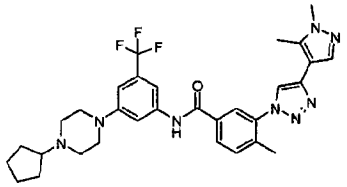
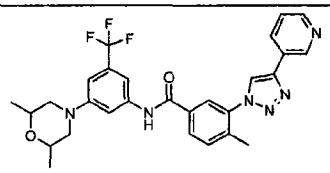
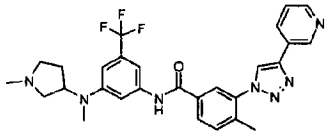
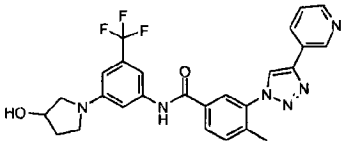
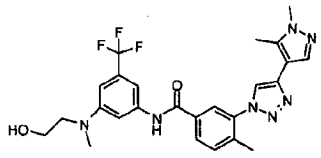
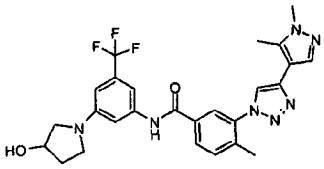
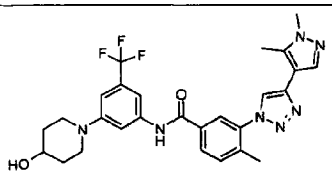
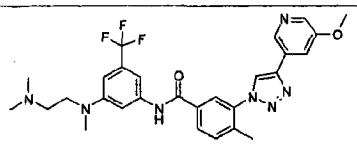
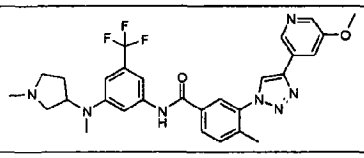
[0453]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-4		1.60	525
III-5		2.16	526
III-6		1.58	539
III-7		1.59	527
III-8		1.88	509
III-9		2.40	510
III-10		2.05	507
III-11		1.32	508
III-12		1.99	528
III-13		1.44	541

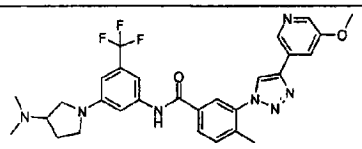
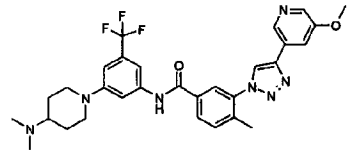
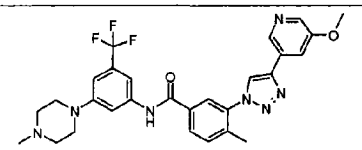
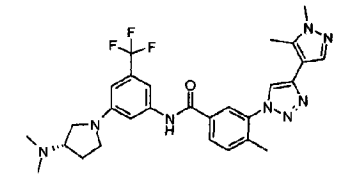
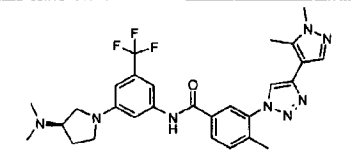
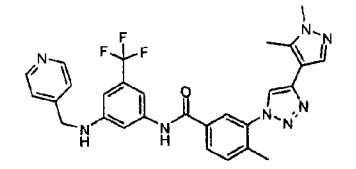
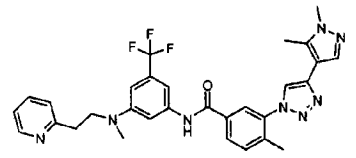
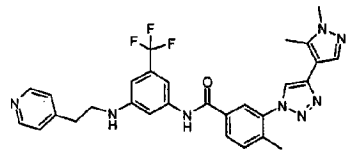
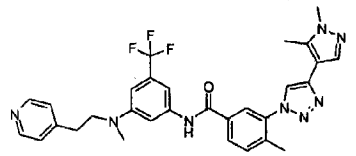
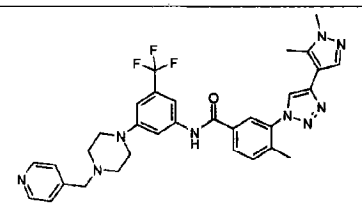
[0454]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-14		1.44	553
III-15		1.83	497
III-16		1.44	553
III-17		1.45	541
III-18		2.37	550
III-19		1.66	567
III-20		1.65	553
III-21		1.67	555
III-22		1.68	593
III-23		1.48	522

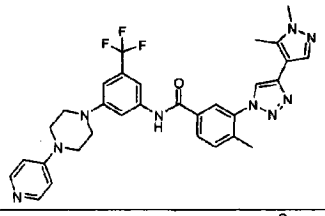
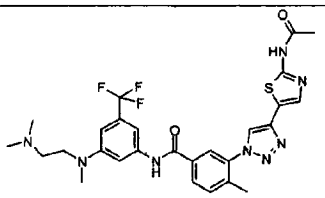
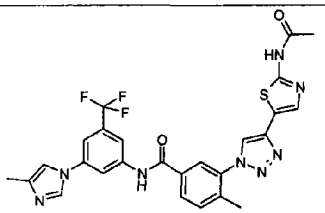
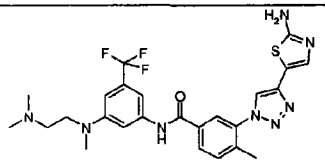
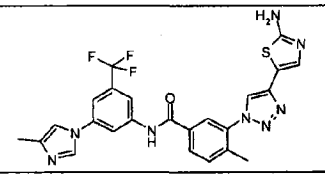
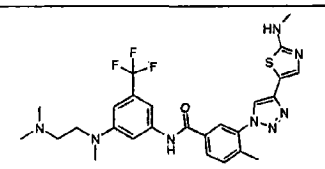
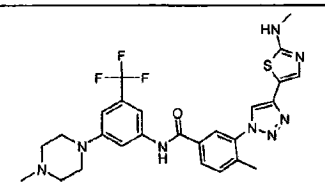
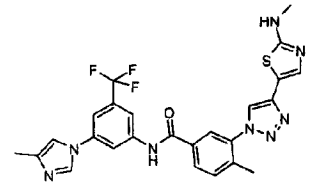
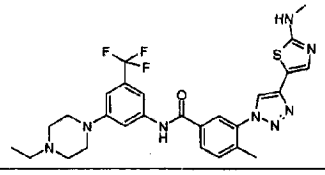
[0455]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-24		1.62	553
III-25		1.67	593
III-26		2.21	537
III-27		1.55	536
III-28		1.93	509
III-29		2.05	514
III-30		2.05	526
III-31		2.04	540
III-32		1.61	554
III-33		1.66	566

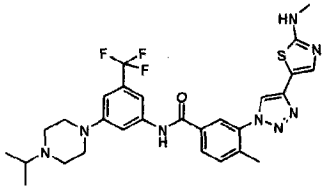
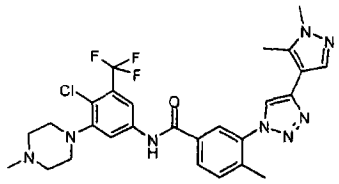
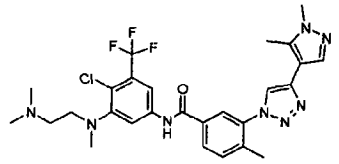
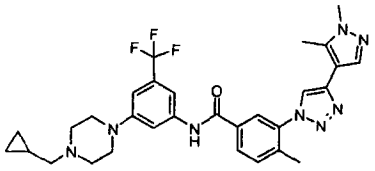
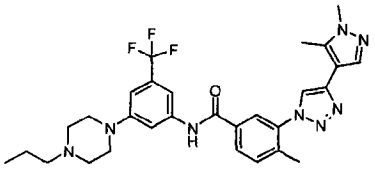
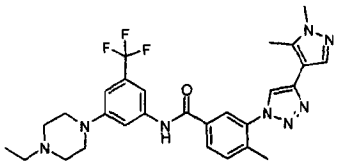
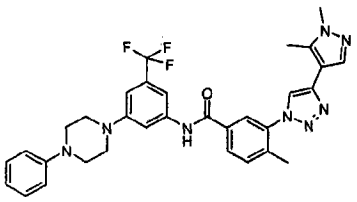
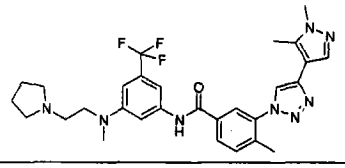
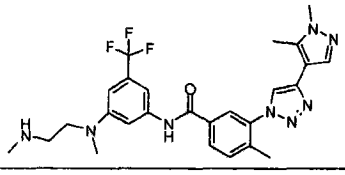
[0456]

#	结构	$t_{Rel.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-34		1.64	566
III-35		1.66	580
III-36		2.15	552
III-37		1.60	553
III-38		1.62	553
III-39		1.69	547
III-40		1.86	575
III-41		1.70	561
III-42		1.76	575
III-43		1.67	616

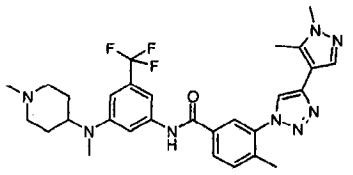
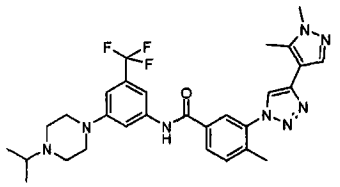
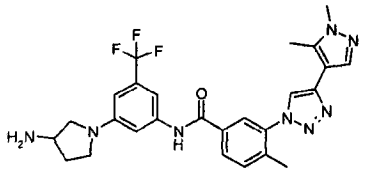
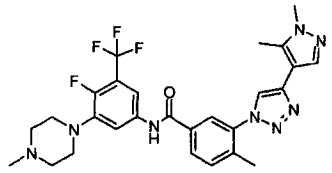
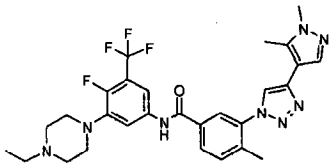
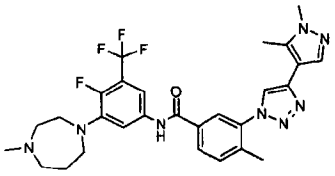
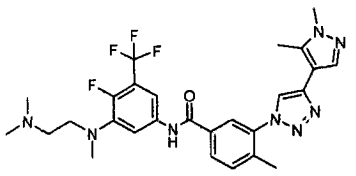
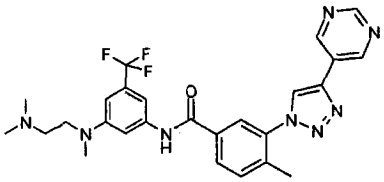
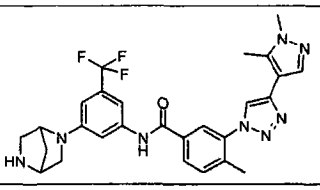
[0457]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-44		1.72	602
III-45		2.17	587
III-46		2.04	567
III-47		2.13	545
III-48		1.99	525
III-49		2.18	559
III-50		2.08	557
III-51		2.09	539
III-52		2.20	571

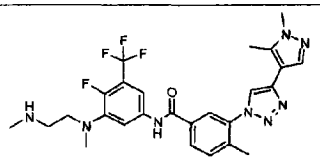
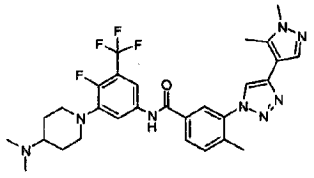
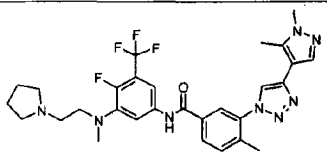
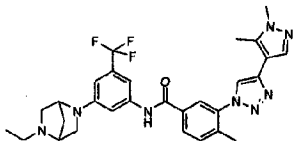
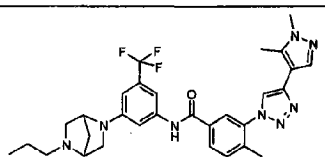
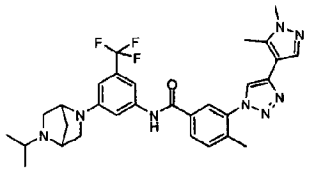
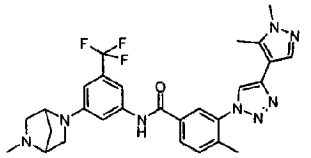
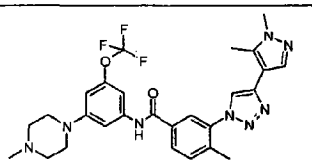
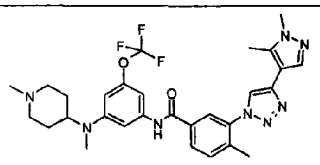
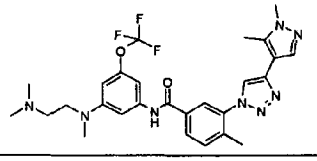
[0458]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-53		2.29	585
III-54		1.66	573
III-55		1.70	575
III-56		1.66	579
III-57		1.67	567
III-58		2.17	553
III-59		2.49	601
III-60		2.24	567
III-61		2.08	527

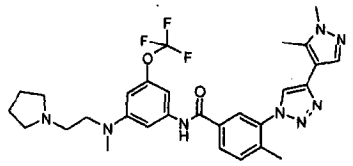
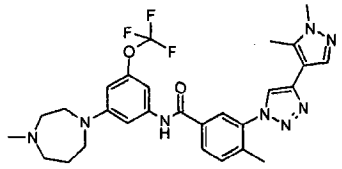
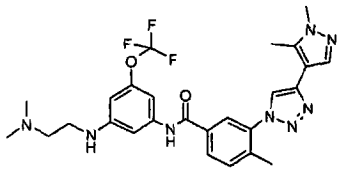
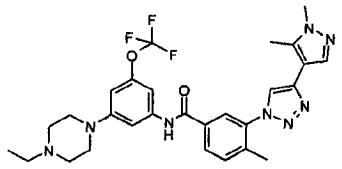
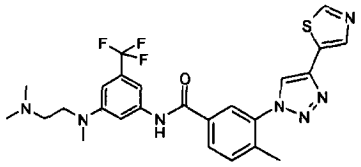
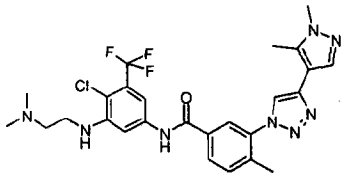
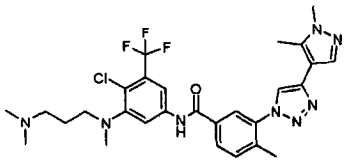
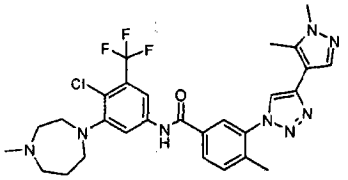
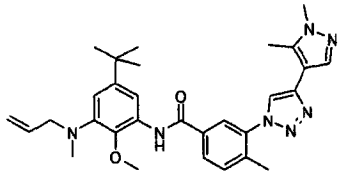
[0459]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-62		2.14	567
III-63		2.27	567
III-64		2.03	525
III-65		2.10	557
III-66		2.22	571
III-67		2.22	571
III-68		2.18	559
III-69		2.15	525
III-70		1.96	537

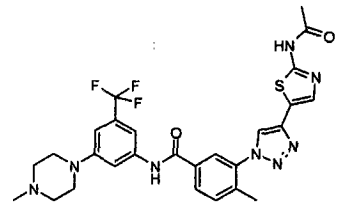
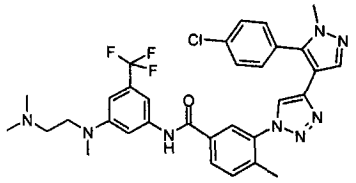
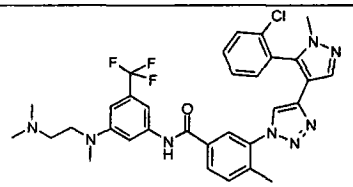
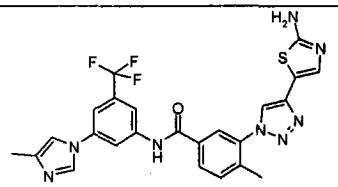
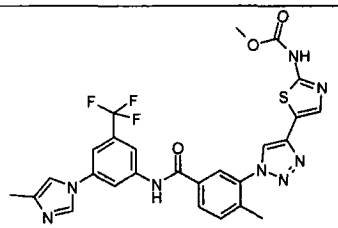
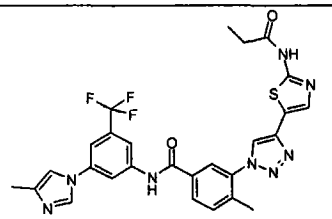
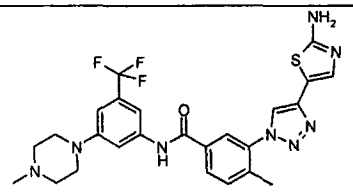
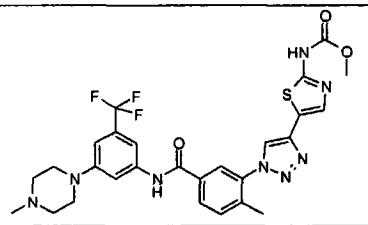
[0460]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-71		2.03	545
III-72		2.21	585
III-73		2.30	585
III-74		2.18	565
III-75		2.25	579
III-76		2.19	579
III-77		2.07	551
III-78		2.13	555
III-79		1.55	583
III-80		2.21	557

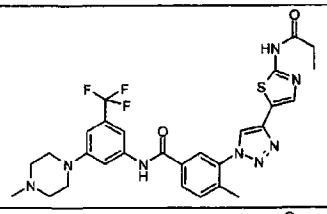
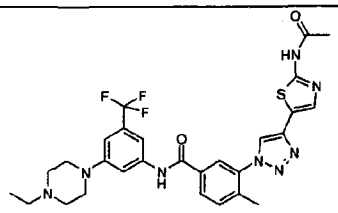
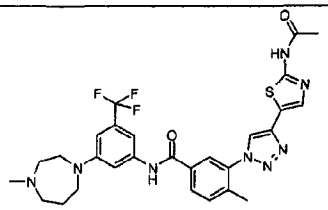
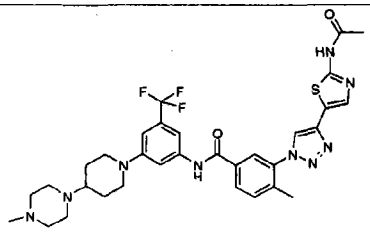
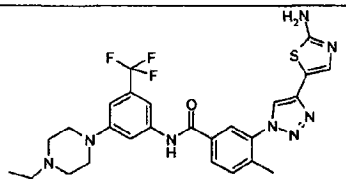
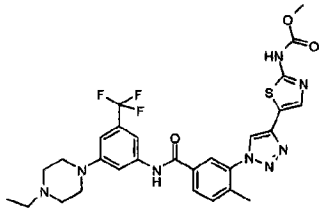
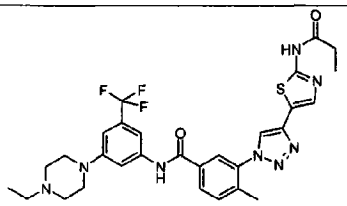
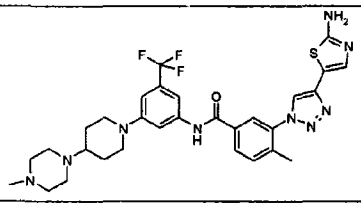
[0461]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-81		2.30	583
III-82		2.17	569
III-83		2.13	543
III-84		2.22	569
III-85		2.22	530
III-86		1.63	561/563
III-87		1.69	589/591
III-88		1.69	587/589
III-89		2.53	528

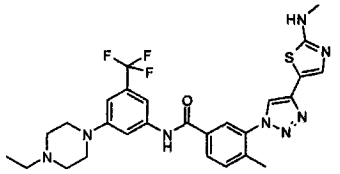
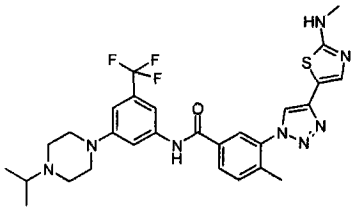
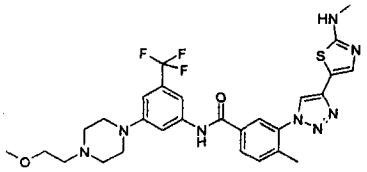
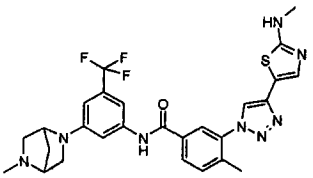
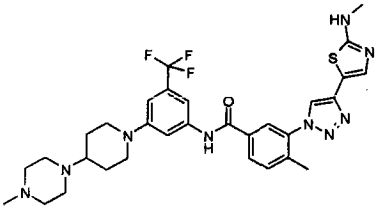
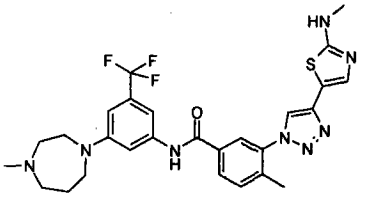
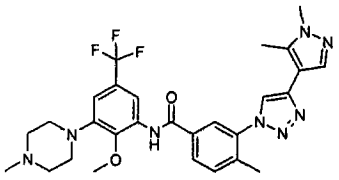
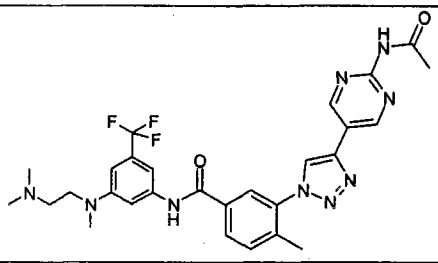
[0462]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-90		2.06	585
III-91		2.45	637
III-92		2.42	637
III-93		1.99	525
III-94		2.10	583
III-95		2.12	581
III-96		2.04	543
III-97		2.15	601

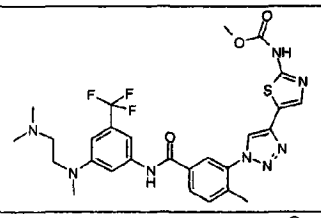
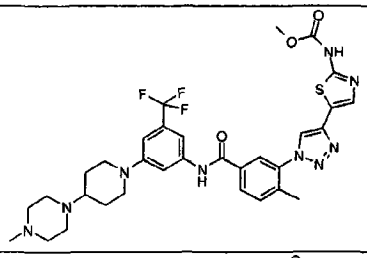
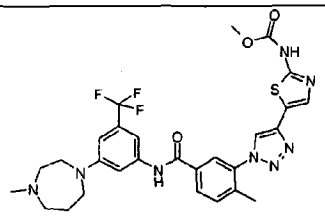
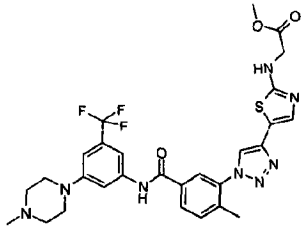
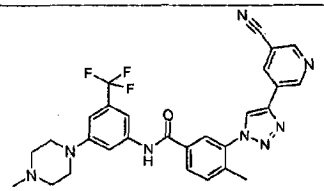
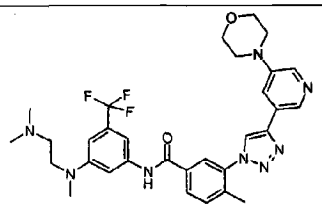
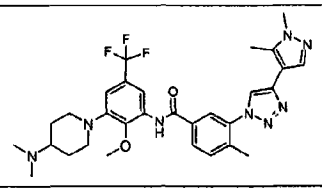
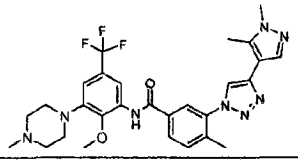
[0463]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-98		2.17	599
III-99		2.18	599
III-100		2.14	599
III-101		2.06	668
III-102		2.12	557
III-103		2.14	615
III-104		2.22	613
III-105		1.97	626

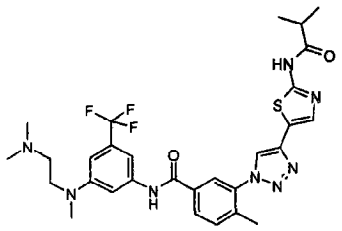
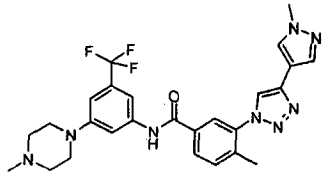
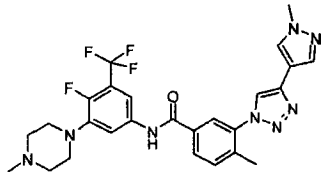
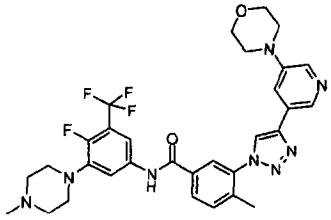
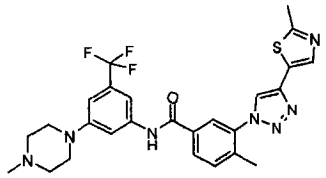
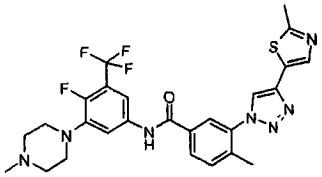
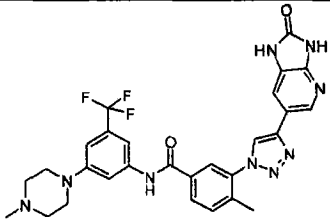
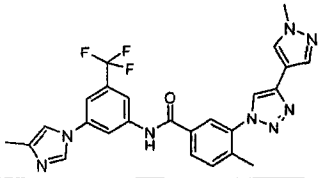
[0464]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-106		2.20	571
III-107		2.29	585
III-108		2.09	601
III-109		2.07	569
III-110		2.05	641
III-111		2.13	571
III-112		2.18	569
III-113		2.06	582

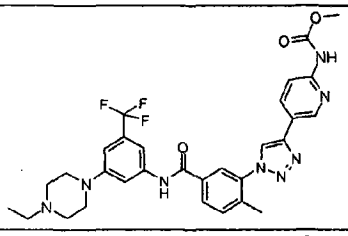
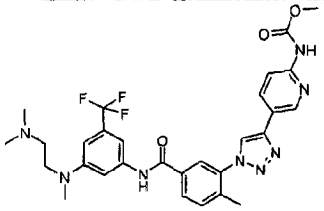
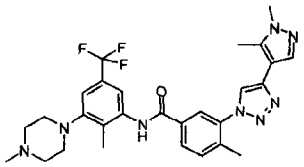
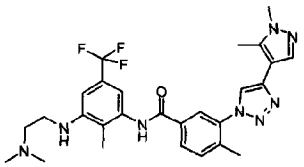
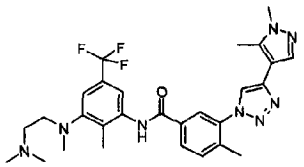
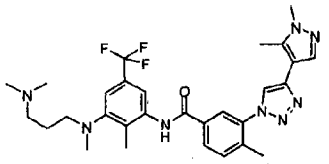
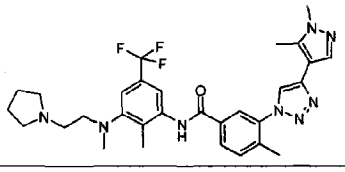
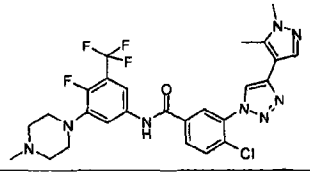
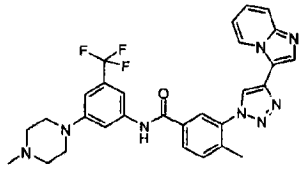
[0465]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-114		2.15	603
III-115		2.07	684
III-116		2.15	615
III-117		2.12	615
III-118		2.21	547
III-119		2.20	609
III-120		2.26	597
III-121		2.26	583

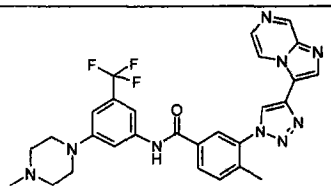
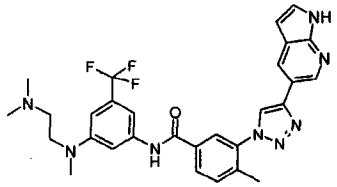
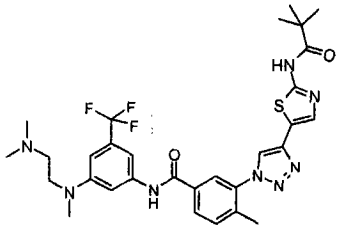
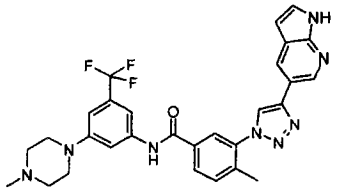
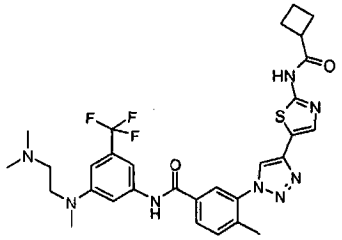
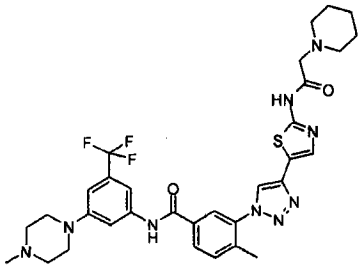
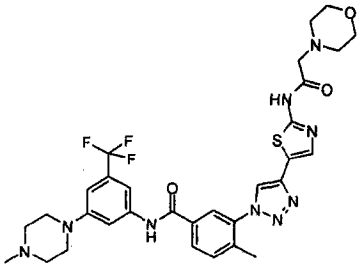
[0466]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-122		2.25	615
III-123		2.04	525
III-124		2.10	543
III-125		2.18	625
III-126		2.16	542
III-127		2.23	560
III-128		1.65	578
III-129		1.98	507

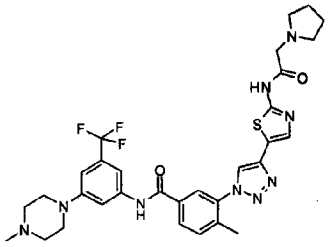
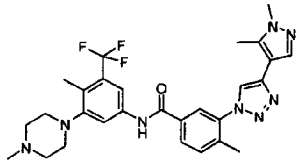
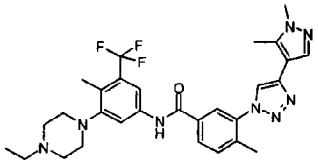
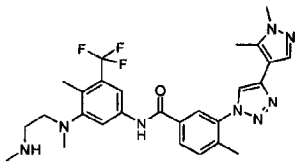
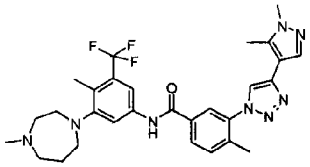
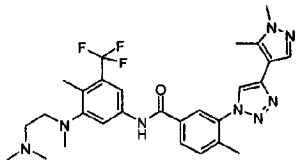
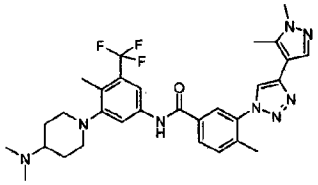
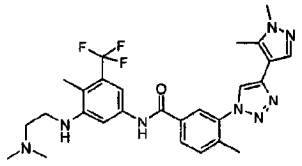
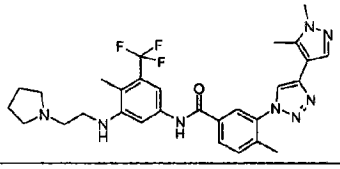
[0467]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-130		2.28	609
III-131		2.30	597
III-132		1.99	553
III-133		2.08	541
III-134		2.15	555
III-135		2.19	569
III-136		2.26	581
III-137		2.19	577
III-138		2.17	561

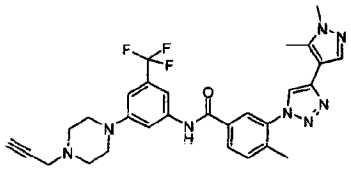
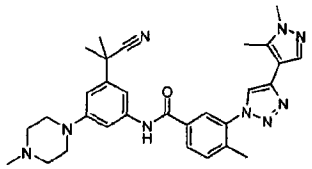
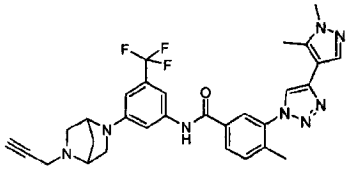
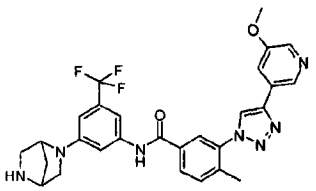
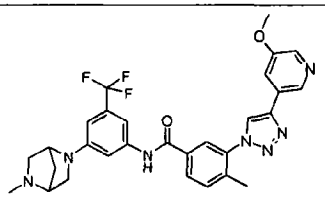
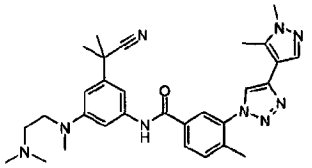
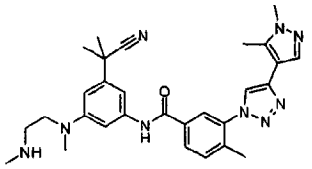
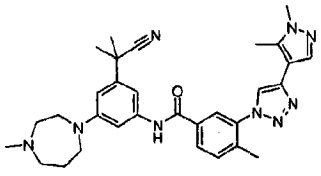
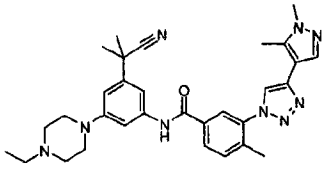
[0468]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-139		2.06	562
III-140		2.22	563
III-141		2.40	629
III-142		2.14	561
III-143		2.29	627
III-144		2.30	668
III-145		1.97	670

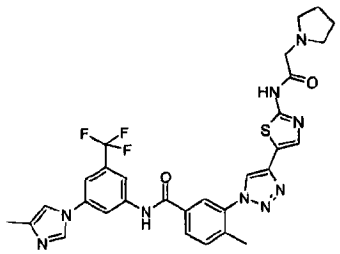
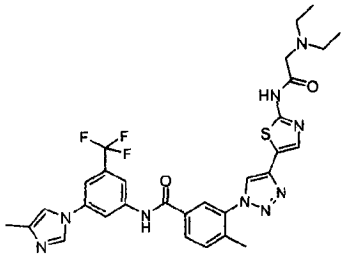
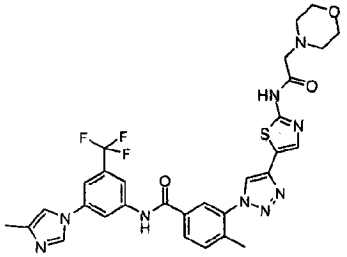
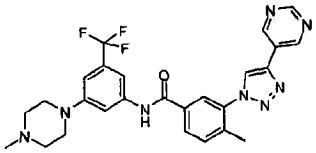
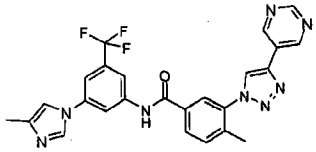
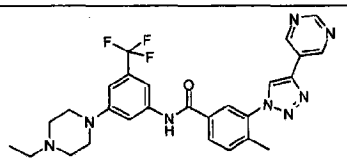
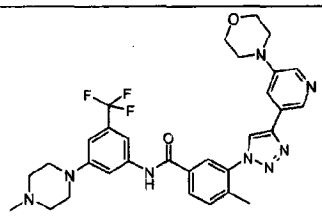
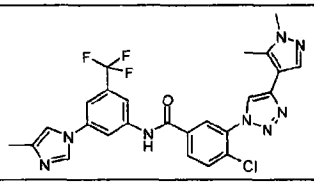
[0469]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-146		2.11	654
III-147		2.23	553
III-148		2.31	567
III-149		2.07	541
III-150		2.24	567
III-151		2.24	555
III-152		2.24	581
III-153		2.16	541
III-154		2.25	567

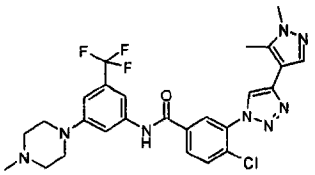
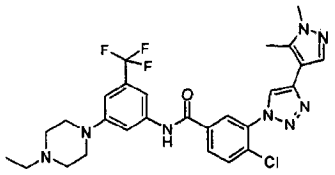
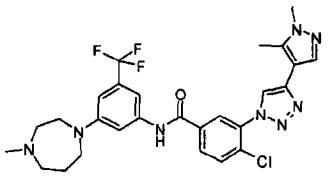
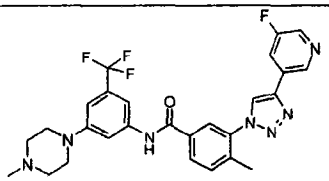
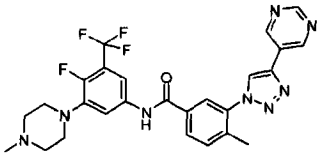
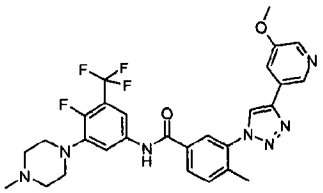
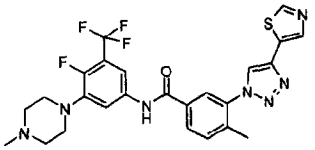
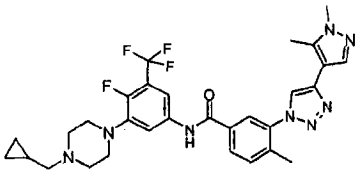
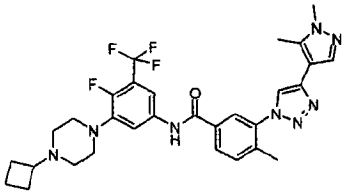
[0470]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-155		2.18	563
III-156		1.93	538
III-157		2.15	575
III-158		2.07	550
III-159		2.12	564
III-160		2.01	540
III-161		1.89	526
III-162		1.98	552
III-163		2.01	552

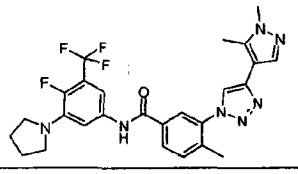
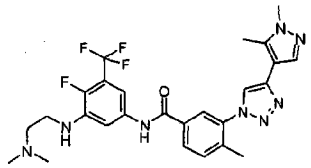
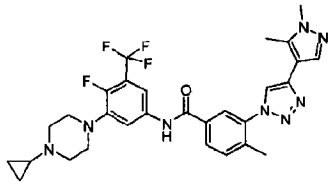
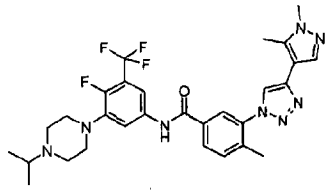
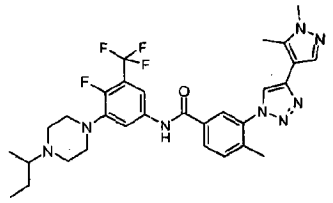
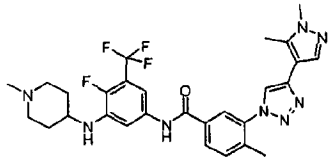
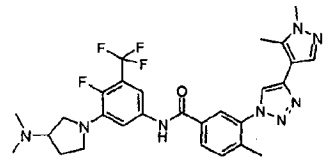
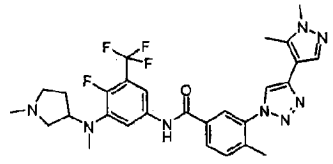
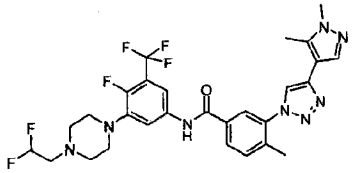
[0471]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-164		2.12	636
III-165		2.26	638
III-166		2.05	652
III-167		2.04	523
III-168		2.00	505
III-169		2.13	537
III-170		2.12	607
III-171		2.06	541

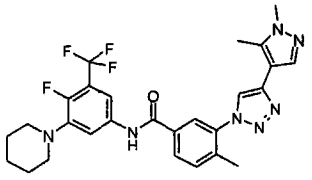
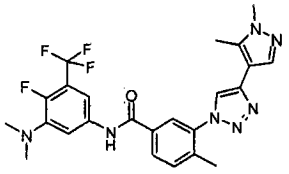
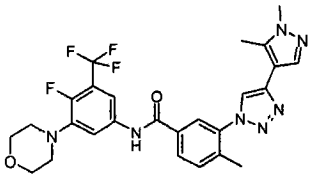
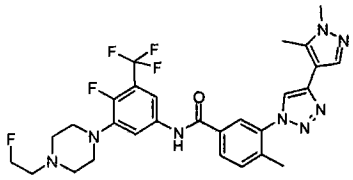
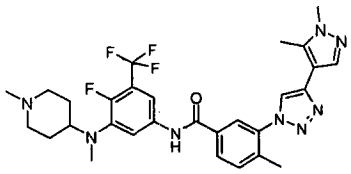
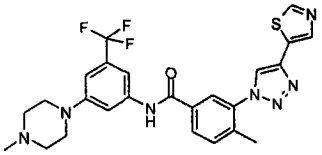
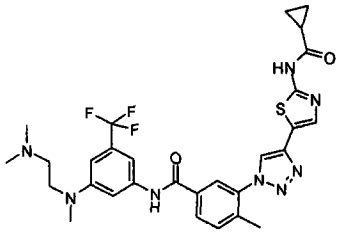
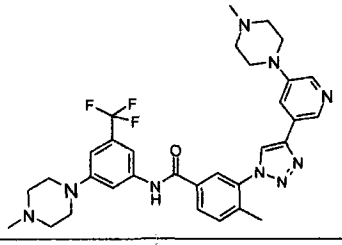
[0472]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-172		2.12	559
III-173		2.19	573
III-174		2.18	573
III-175		2.21	540
III-176		2.09	541
III-177		2.23	570
III-178		2.18	546
III-179		2.37	597
III-180		2.41	597

[0473]

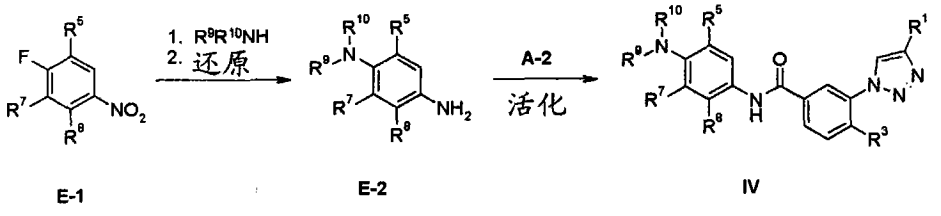
#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-181		2.40	528
III-182		2.17	545
III-183		2.36	583
III-184		2.34	585
III-185		2.51	599
III-186		2.15	571
III-187		2.21	571
III-188		2.22	571
III-189		2.33	607

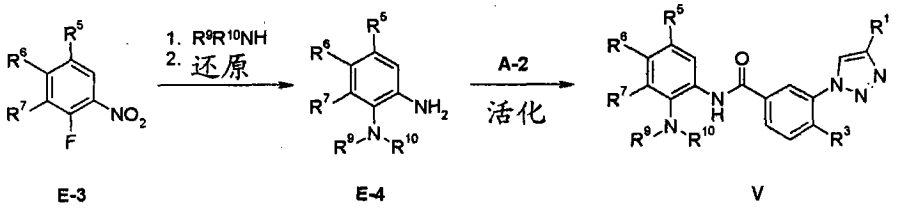
[0474]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
III-190		2.47	542
III-191		2.24	502
III-192		2.18	544
III-193		2.21	589
III-194		2.20	585
III-195		2.12	528
III-196		2.26	613
III-197		2.09	620

[0475] 反应方程式 E

[0476]



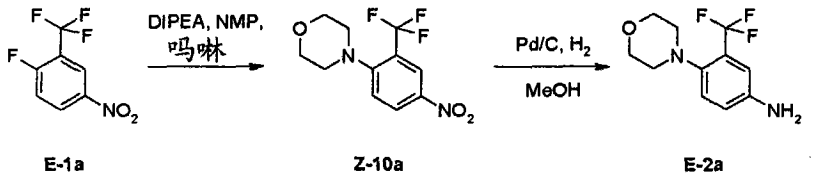


[0477] 类型 IV(芳基胺在酰胺键联的对位→ R^6) 和类型 V(芳基胺在酰胺键联的邻位→ R^8) 的实施例化合物通过苯胺 E-2 或 E-4(用于引入基团 R^2) 与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应来合成。所用的苯胺 E-2 或 E-4 可商购得到,或利用文献已知的方法,由相应的氟硝基芳香化合物 E-1 或 E-3 通过用胺 $R^9R^{10}NH$ 的芳香亲核取代及随后经由中间产物 Z-10 或 Z-11 的还原合成。E-1 和 E-3 的芳香亲核取代利用文献已知的方法,在常用溶剂如 NMP、DMSO 或 DMF 中进行。所用的胺 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0478] 亲核取代和还原的反应条件基本上与起始物质为离析物 E-1(4- 氟硝基苯) 还是 E-3(2- 氟 - 硝基苯) 无关。因此,下文将仅描述 E-2 且由此的类型 IV 的实施例的合成。反应条件可应用于 E-4 和类型 V 的实施例的合成。

[0479] a) 合成 E-2a 的步骤 :

[0480]

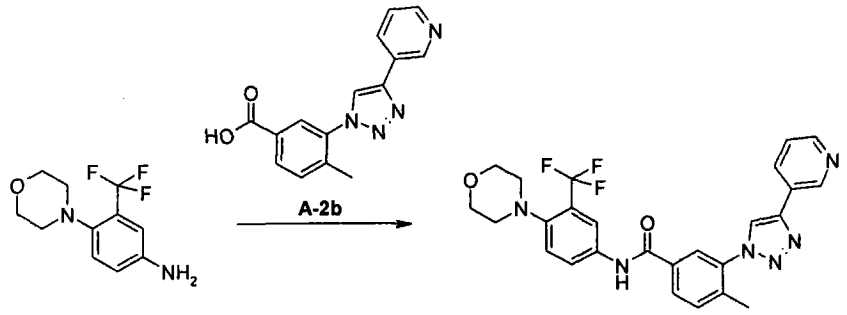


[0481] 将 1- 氟 -4- 硝基 -2- 三氟甲基苯 E-1a(250 μ L,1.82mmol) 和 DIPEA(443 μ L,30mmol) 溶于 1mL NMP 中,与吗啉 (160 μ L,1.84mmol) 混合,将反应混合物在室温搅拌 1.5 小时,并在 40℃下搅拌 4 小时 (→中间产物 Z-10a)。随后,用 8mL MeOH 将其稀释,并转移至氢化反应器中。添加 Pd/C(20mg),并在室温和 H_2 气氛 (5 巴 (bar)) 下,将该混合物搅拌 18 小时。反应混合物通过硅藻土过滤,滤液使用旋转蒸发仪蒸发,且产物 E-2a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 5.66 分钟 ;MS$(M-H)^+$ = 245) 进一步直接反应。

[0482] 类似于该步骤,由相应的 E-1 或 E-3 中间体 / 离析物获得其它的苯胺 E-2 和 E-4。

[0483] b) 合成 IV-1 的步骤 :

[0484]



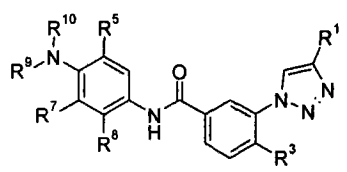
E-2a IV-1

[0485] 将苯甲酸 A-2b(50mg,0.178mmol) 溶于 1mL THF 中，与 HATU(69mg,0.214mmol) 和 DIPEA(68μL,0.395mmol) 混合，并在室温搅拌 20 分钟。随后，添加苯胺 E-2a(96.6mg,0.196mmol)，并将反应混合物在室温搅拌过夜。将粗产物溶于 EtOAc 中，并用水洗涤。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且粗产物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 IV-1(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.03 分钟；MS(M+H)$^+$ = 509) 的级分冷冻干燥。

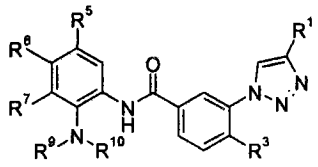
[0486] 类似于上文所述的步骤 a) 和 b)，可由相应前体（可商购得到或利用文献已知的方法制备）获得实施例 IV-1 至 IV-21 和 V-1 至 V-18（表 4）或相当的其它实施例。

[0487] 表 4

[0488]

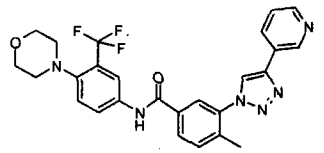
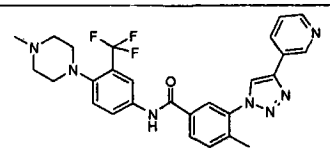
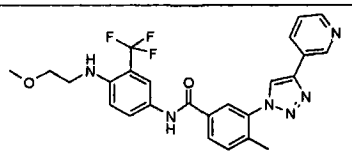
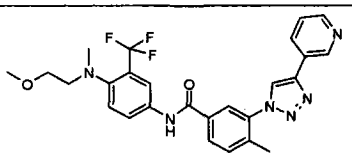
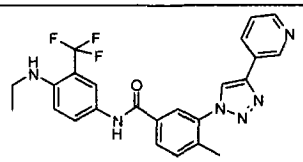
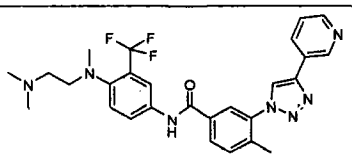
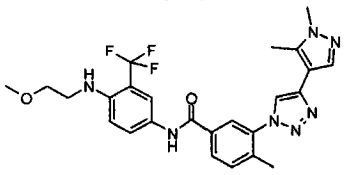
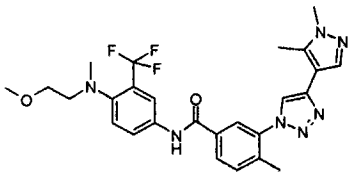


[0489] 实施例 IV-1 至 IV-21

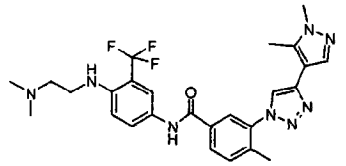
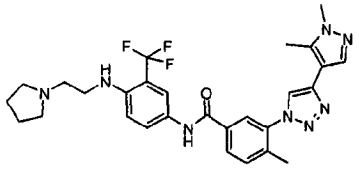
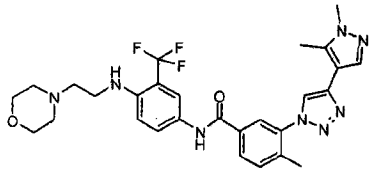
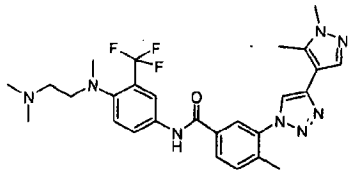
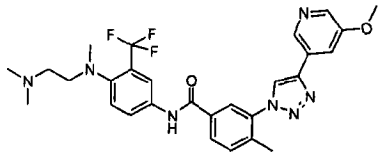
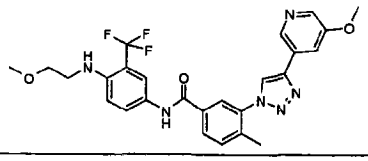
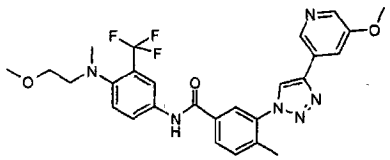
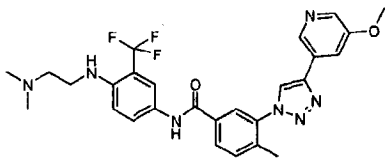
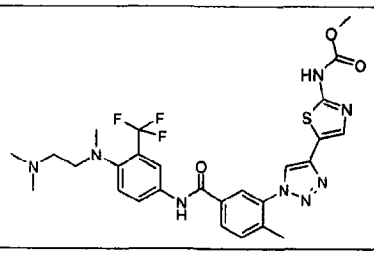


实施例 V-1 至 V-18

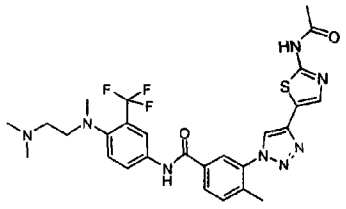
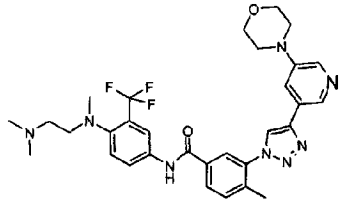
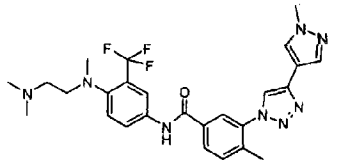
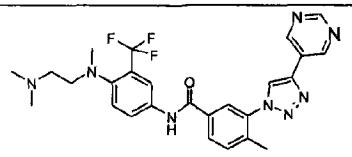
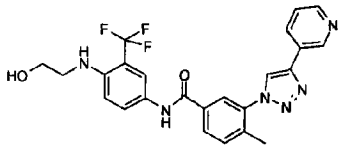
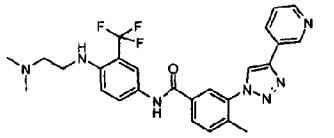
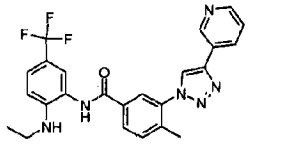
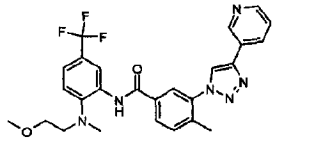
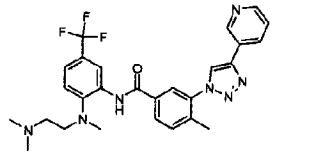
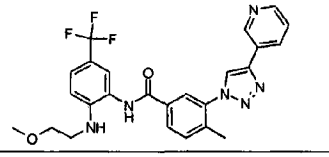
[0490]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IV-1		2.03	509
IV-2		1.46	522
IV-3		1.97	497
IV-4		2.06	511
IV-5		2.06	467
IV-6		1.48	524
IV-7		2.11	514
IV-8		2.05	528

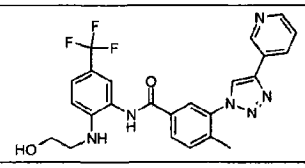
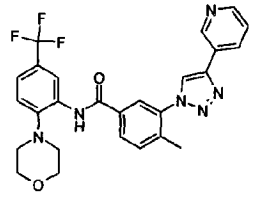
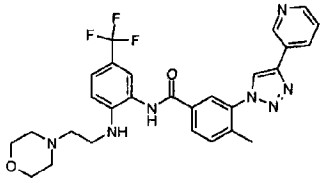
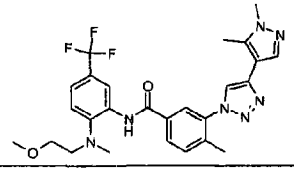
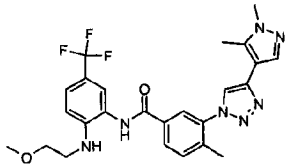
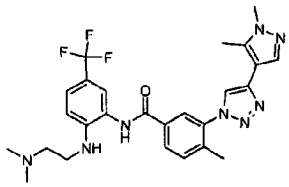
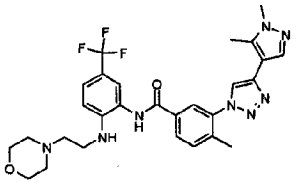
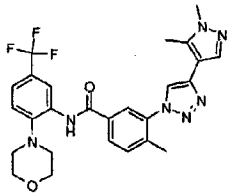
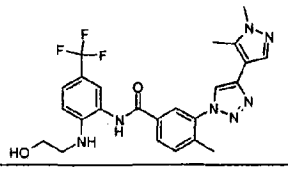
[0491]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IV-9		1.54	527
IV-10		1.53	553
IV-11		1.55	569
IV-12		1.57	541
IV-13		1.44	554
IV-14		2.01	527
IV-15		2.12	541
IV-16		1.37	540
IV-17		2.10	603

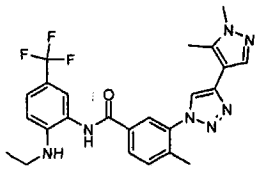
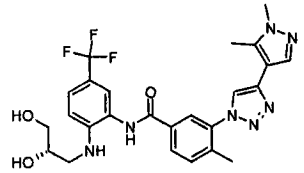
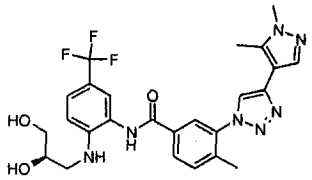
[0492]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IV-18		2.07	587
IV-19		2.15	609
IV-20		2.08	527
IV-21		2.05	525
V-1		1.72	483
V-2		1.40	510
V-3		2.03	467
V-4		2.23	511
V-5		1.50	524
V-6		1.94	497

[0493]

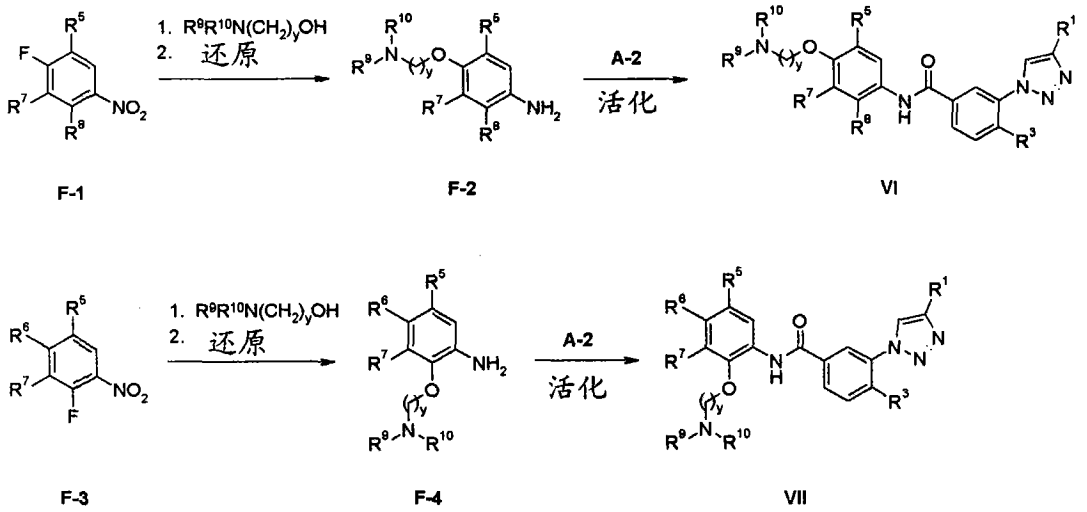
#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
V-7		1.81	483
V-8		2.09	509
V-9		1.50	552
V-10		2.34	528
V-11		2.08	514
V-12		1.57	527
V-13		1.59	569
V-14		2.21	526
V-15		1.93	500

[0494]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
V-16		2.16	484
V-17		1.87	530
V-18		1.85	530

[0495] 反应方程式 F

[0496]



[0497] 类型 VI(芳基醚在酰胺键联的对位→ R^6)和类型 VII(芳基醚在酰胺键联的邻位→ R^8)的实施例化合物通过苯胺 F-2 或 F-4(用于引入基团 R^2)与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应来合成。所用的苯胺可商购得到,或利用文献已知的方法,由相应的氟硝基芳香化合物 F-1 或 F-3 通过用氨基醇 $R^9R^{10}N(CH_2)_yOH$(或相应的醇盐)的芳香亲核取代及随后经中间产物 Z-12 和 Z-13 的还原来合成。

[0498] 如果欲使用的氨基醇 $R^9R^{10}N(CH_2)_yOH$ 不能获得或难以获得,则存在下列的替代可能性:使用官能化的醇或相应醇盐进行亲核取代且由第二官能团经由相应的中间阶段产生醛官能团 CHO,以最终通过还原胺化引入基团 NR^9R^{10}。

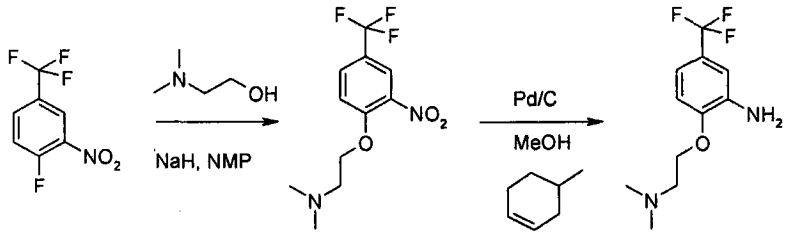
[0499] F-1 和 F-3 的芳香亲核取代利用文献已知的方法,在常用溶剂如 NMP、DMSO 或 DMF 中,使用碱如 NaH 或 K_2CO_3 进行。所用的氨基醇 $R^9R^{10}N(CH_2)_yOH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0500] 亲核取代和还原的反应条件基本上不受起始物质为离析物 F-1(4- 氟硝基苯)还

是 F-3(2- 氟 - 硝基苯) 的影响。因此,下文将仅示例性地描述 F-4 且因此类型 VII 的实施例的合成。反应条件可应用于 F-2 和类型 VI 的实施例的合成。

[0501] a) 合成 F-4a 的步骤 :

[0502]



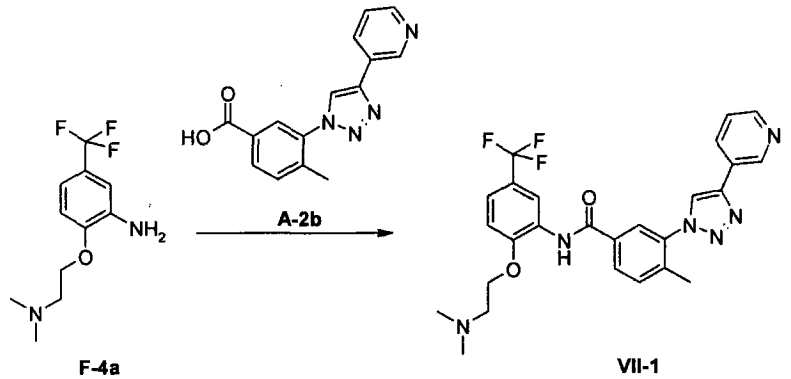
F-3a Z-13a F-4a

[0503] 将 1- 氟 -2- 硝基 -4-(三氟甲基)- 苯 F-3a(250 μ L,1.82mmol) 溶于 NMP(500 μ L) 中,与 NaH(80mg,2.0mmol) 和 2- 二甲基氨基乙醇 (158mg,1.82mmol) 混合,并在室温搅拌过夜。反应混合物通过硅胶层析法纯化。将含产物的级分蒸发,且将残余物 (→ 中间产物 Z-13a,HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 0 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 279) 溶于微波小瓶中的 6mL MeOH 中。添加 Pd/C(20mg) 和 4- 甲基 -1- 环己烯,并将混合物在 100℃搅拌 1 小时。反应混合物通过硅藻土过滤,滤液使用旋转蒸发仪蒸发,且所得到的产物 F-4a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 0.56 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 249) 进一步直接反应。

[0504] 类似于该步骤,由相应的 F-1 或 F-3 中间体 / 离析物获得其它的苯胺 F-2 和 F-4。

[0505] b) 合成 VII-1 的步骤 :

[0506]



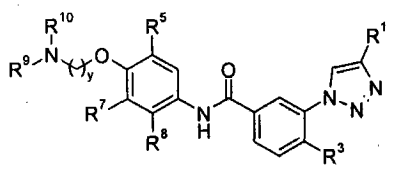
F-4a VII-1

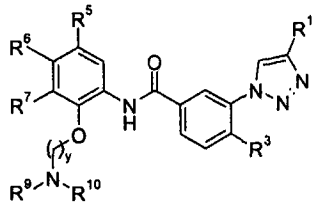
[0507] 将苯甲酸 A-2b(50mg,0.178mmol) 溶于 800 μ L NMP 中,与 HATU(73mg,0.225mmol) 和 DIPEA(62mg,0.474mmol) 混合,并在室温搅拌 20 分钟。随后,添加苯胺 F-4a(48.7mg,0.196mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 VII-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.45 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 511) 的级分冷冻干燥。

[0508] 类似于上文所述的反应方法 a) 和 b),可由相应前体 (可商购得到或利用文献已知的方法制备) 获得实施例 VI-1 至 VI-2 和 VII-1 至 VII-3(表 5) 或相当的其它实施例。

[0509] 表 5

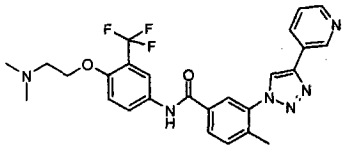
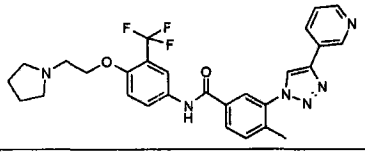
[0510]



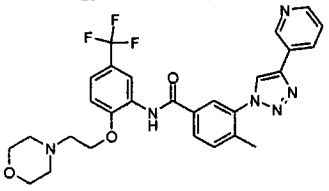
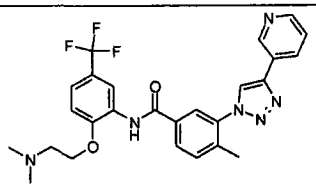
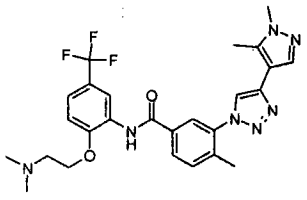


[0511] 实施例 VI-1 至 VI-2 实施例 VII-1 至 VII-3

[0512]

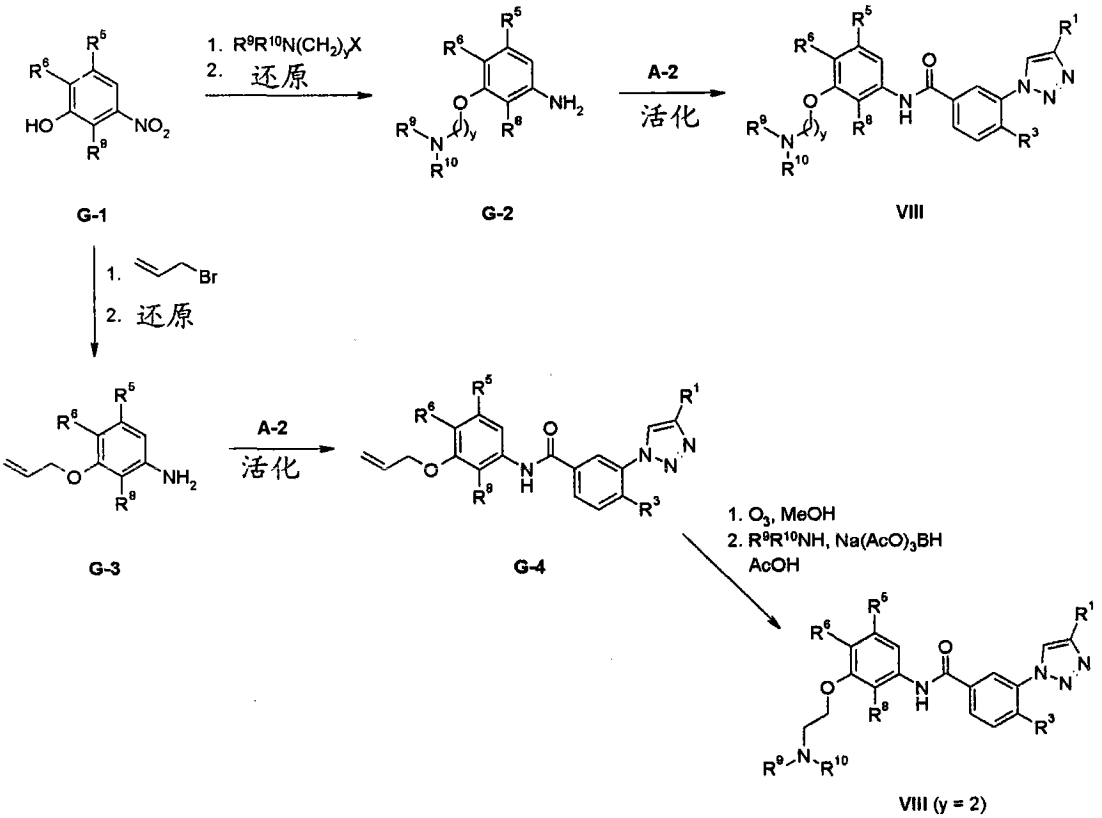
#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
VI-1		1.04	256
VI-2		1.68	537

[0513]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
VII-1		1.51	553
VII-2		1.48	511
VII-3		1.57	528

[0514] 反应方程式 G

[0515]



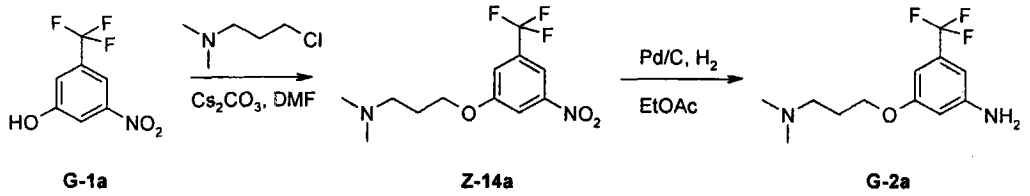
[0516] 类型 VIII(芳基醚在酰胺键联的间位→ R^7)的实施例化合物通过苯胺 G-2 与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应合成。所用的苯胺 G-2 可商购得到,或利用文献已知的方法,由相应的硝基苯酚 G-1 通过氨基烷基卤化物 $R^9R^{10}N(CH_2)_yX$ 的亲核取代及随后经中间产物 Z-14 的还原合成。所用的氨基烷基卤化物 $R^9R^{10}N(CH_2)_yX$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0517] 或者,某些类型 VIII 的实施例化合物 (y = 2) 可通过用胺 $R^9R^{10}NH$ 还原胺化相应的醛中间产物 Z-16 来制备。相应的醛 Z-16 例如通过在甲醇介质中臭氧分解烯丙基芳基醚 G-4 获得,还原胺化利用文献已知的方法在乙酸介质中用 $Na(OAc)_3BH$ 或 $Na(CN)BH_3$ 进行。所用的胺 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。烯丙基芳基醚 G-4 通过苯胺 G-3 与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应来合成,而苯胺 G-3 可通过硝基苯酚 G-1 的烯丙基化及随后经中间产物 Z-15 的还原来获得。

[0518] 得到中间产物 Z-14 和 Z-15 的亲核取代利用文献已知的方法,在常用溶剂如 NMP、DMSO 或 DMF 中使用碱如碳酸铯、NaH 或 K_2CO_3 进行。

[0519] a) 合成 G-2a 的步骤 :

[0520]



[0521] 将 3- 硝基 -5-(三氟甲基)- 苯酚 G-1a(500mg,2.41mmol)、3- 二甲基氨基丙基氯

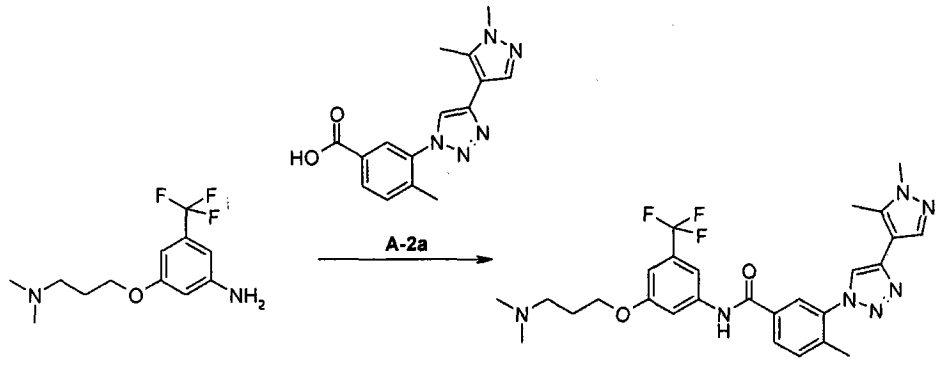
盐酸盐 (573mg,3.62mmol) 和碳酸铯 (3.93g,12.07mmol) 溶于 DMF(10mL) 中,并在微波反应器中加热至 120℃,持续 60 分钟。随后,使用旋转蒸发仪将溶剂蒸发,反应混合物用 EtOAc 稀释,并用水萃取两次。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,使用旋转蒸发仪蒸发,且所得的中间产物 Z-14a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 0.67 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 293) 进一步直接反应。

[0522] 将硝基化合物 Z-14a(700mg,1.80mmol) 溶于 15mL EtOAc 中,并转移至氢化反应器中。添加 Pd/C(20mg),且在室温和 H_2 气氛 (4 巴) 下,将混合物搅拌 18 小时。反应混合物通过硅藻土过滤,使用旋转蒸发仪将滤液蒸发,且所得的产物 G-2a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.88 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 263) 进一步直接反应。

[0523] 类似于该步骤,由相应的 G-1 中间体 / 离析物获得其它的苯胺 G-2。

[0524] b) 合成 VIII-1 的步骤 :

[0525]



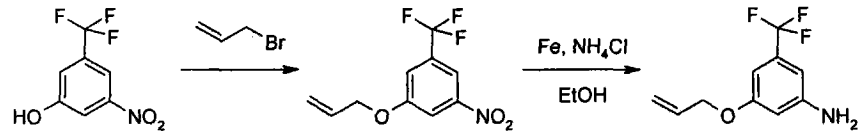
G-2a VIII-1

[0526] 将苯甲酸 A-2a(50mg,0.16mmol) 溶于 1mL DCM 和 1mL THF 中,与草酰氯 (0.15μL,0.19mmol) 和一滴 DMF 混合,在室温搅拌 3 小时,且随后使用旋转蒸发仪蒸发。将残余物溶于 1mL DCM 中,在冰浴中冷却至 0℃,并与胺 G-2a(50mg,0.16mmol) 和吡啶 (40μL,0.49mmol) 混合,并在室温搅拌过夜。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 VIII-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.21 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 542) 的级分冷冻干燥。

[0527] 其它的实施例化合物 VIII 可类似于该步骤由相应的 G-2 和 A-2 中间体 / 离析物合成。

[0528] c) 合成 G-3a 的步骤 :

[0529]



G-1a Z-15a G-3a

[0530] 将 3- 硝基 -5-(三氟甲基)- 苯酚 G-1a(2.5g,12.08mmol) 和碳酸钾 (2.00g,14.5mmol) 溶于丙酮 (10mL) 中,逐滴与烯丙基溴 (1.15mL,13mmol) 混合,并在 80℃下搅拌过夜。随后,使用旋转蒸发仪将溶剂蒸发,反应混合物用 EtOAc 稀释,并用水萃取两次。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤,使用旋转蒸发仪蒸发,且所得的中间产物 Z-15a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.13 分钟) 进一步直接反应。

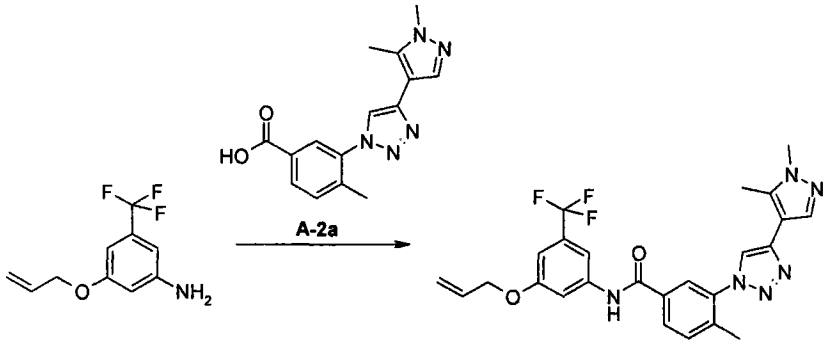
[0531] 将硝基化合物 Z-15a(1.5g,6.07mmol) 溶于 EtOH(30mL) 中,与 NH_4Cl(163mg,

3.03mmol) 和水 (30mL) 混合，并加热至 75℃。随后，分批添加铁粉 (3.39g，60.68mmol)，将反应混合物搅拌 3 小时，并过滤以移除过量铁粉。通过使用旋转蒸发仪蒸馏去除溶剂，将残余物溶于 EtOAc 中，且将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤两次。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，得到苯胺 G-3a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.95 分钟；MS(M+H)$^+$ = 218)。

[0532] 类似于该步骤，由相应的 G-1 中间体 / 离析物获得其它的苯胺 G-3。

[0533] d) 合成 G-4a 的步骤：

[0534]



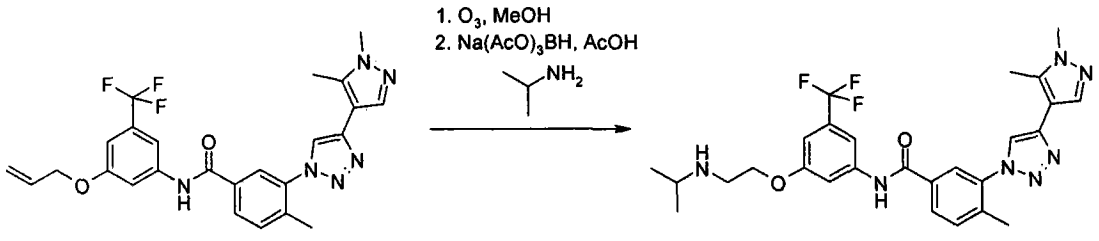
G-3a G-4a

[0535] 将苯甲酸 A-2a(1.5g，5.1mmol) 溶于 32mL DCM 和 10mL THF 中，与草酰氯 (0.49mL，5.5mmol) 和一滴 DMF 混合，在室温搅拌 3 小时，且随后使用旋转蒸发仪蒸发。将残余物溶于 15mL THF 中，在冰浴中冷却至 0℃，并与苯胺 G-3a(1.21g，5.5mmol) 和 DIPEA(2.6mL，15.1mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌过夜，使用旋转蒸发仪蒸发，并将残余物溶于 EtOAc 中。有机相用水、稀 $KHSO_4$ 溶液和稀 $NaHCO_3$ 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，并使用旋转蒸发仪蒸发。所得的产物 G-4a(HPLC-MS：t_{Ret} = 2.06 分钟；MS(M+H)$^+$ = 497) 进一步反应而无需任何额外纯化。

[0536] 类似于该步骤，可由相应的 G-3 和 A-2 中间体 / 离析物合成其它的烯丙基芳基醚 G-4。

[0537] e) 合成 VIII-10 的步骤：

[0538]



G-4a VIII-10

[0539] 将烯丙基芳基醚 G-4a(1.0g，2.01mmol) 溶于 40mL DCM 和 4mL MeOH 中，并冷却至 -78℃。随后用管通入 O_3/O_2 的混合物直至溶液变成微蓝色。将反应混合物与二甲硫醚 (dimethylsulphide)(520μL，7.05mmol) 混合，在室温搅拌过夜，用稀 $NaHCO_3$ 溶液萃取，用 $MgSO_4$ 干燥，并通过旋转蒸发浓缩。所得的中间产物 Z-16a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.83 分钟；MS(M+H)$^+$ = 499) 进一步直接反应。

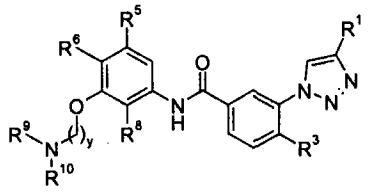
[0540] 将中间产物 Z-16a(100mg，0.2mmol) 溶于 3ml DCM 中，与异丙胺 (15mg，0.20mmol)

混合，并搅拌 15 分钟。随后，添加冰乙酸 (17 μ L，0.3mmol)，并分批添加 $Na(AcO)_3BH$(64mg，0.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜，使用旋转蒸发仪蒸发，将残余物溶于少量 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 VIII-10(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.20 分钟；MS(M+H)$^+$ = 554) 的级分冷冻干燥。

[0541] 类似于上文所述的方法 a) 至 e)，可由相应前体获得实施例 VIII-1 至 VIII-10(表 6) 或相当的其它实施例。

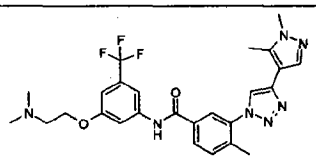
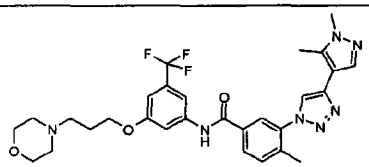
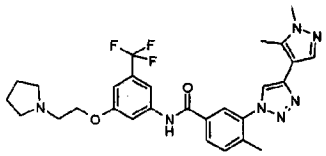
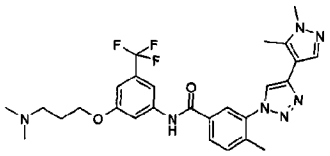
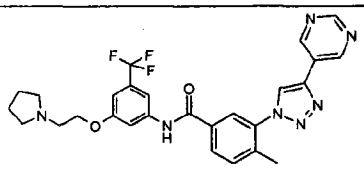
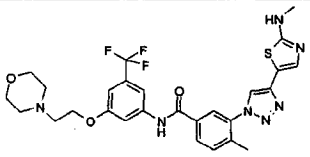
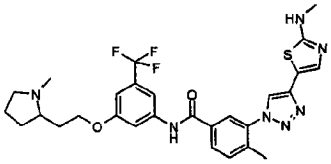
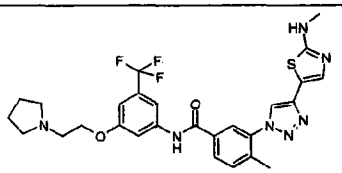
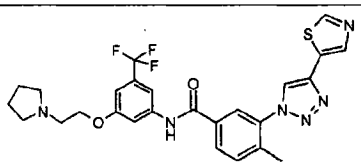
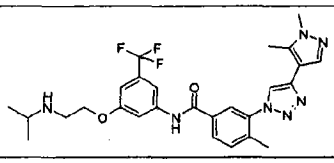
[0542] 表 6

[0543]



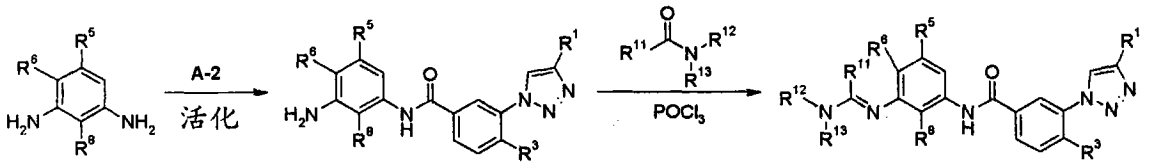
[0544] 实施例 VIII-1 至 VIII-10

[0545]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
VIII-1		2.11	528
VIII-2		2.13	584
VIII-3		2.20	554
VIII-4		2.21	542
VIII-5		2.21	538
VIII-6		2.10	588
VIII-7		2.29	586
VIII-8		2.25	572
VIII-9		2.31	543
VIII-10		2.14	542

[0546] 反应方程式 H

[0547]



H-1 H-2 IX

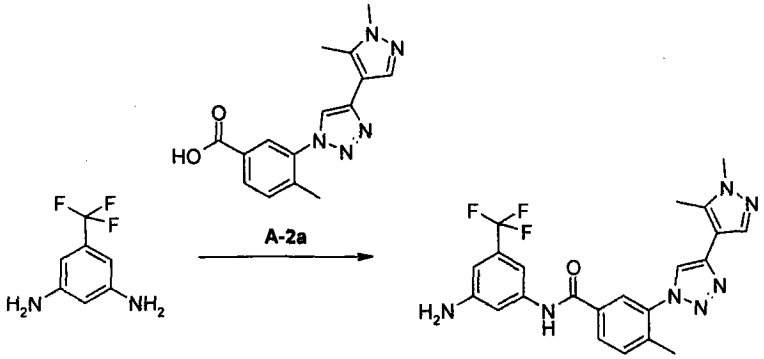
[0548] 类型 IX(脒在酰胺键联的间位→ R^7) 的实施例化合物由苯胺 H-2 通过与相应的酰胺形成脒来合成。所用酰胺利用文献已知的方法,使用酰氯如磷酰氯或草酰氯活化,且反应在醚溶剂如二噁烷或 THF 中进行。若需要,则亦可将所用的酰胺用作溶剂。

[0549] 苯胺 H-2 通过 1,3- 苯二胺 H-1 与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应来合成。所用的苯二胺可商购得到或可利用文献已知的方法来合成。

[0550] 为在酰胺键联的邻位或对位引入脒基 (→ R6、R8),可类似地使用相应的 1,2- 或 1,4- 苯二胺替代 H-1。

[0551] a) 合成 H-2a 的步骤 :

[0552]



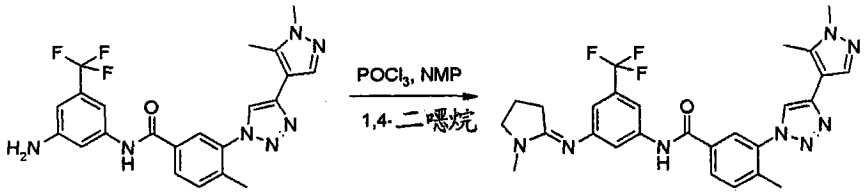
H-1a H-2a

[0553] 将苯甲酸 A-2a(2.0g,6.73mmol) 溶于 60mL THF 中,与 HATU(2.38g,7.40mmol) 和 DIPEA(2.59mL,15.47mmol) 混合,并在室温搅拌 20 分钟。随后,添加 5-(三氟甲基)- 苯 -1,3- 二胺 H-1a(1.18g,6.73mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物通过旋转蒸发浓缩,将粗产物溶于 DMF 中,并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 H-2a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.81 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 456) 的级分冷冻干燥。

[0554] 类似于该步骤,由相应的 H-1 和 A-2 中间体 / 离析物合成其它的苯胺 H-2。

[0555] b) 合成 IX-1 的步骤 :

[0556]



H-2a IX-1

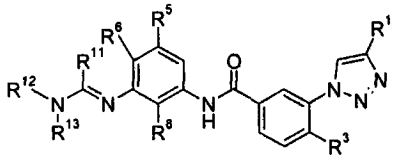
[0557] 将苯胺 H-2a(60.4mg,133 μ mol) 溶于微波小瓶中的 600 μ L 的 1,4- 二噁烷中,

并与 NMP(13 μ L,135 μ mol) 和 $POCl_3$ 混合。随后,在微波反应器中将反应混合物加热至 100℃,并搅拌 1 小时。反应混合物用一些 DMF 稀释,并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 IX-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.08 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 537) 的级分冷冻干燥。

[0558] 类似于所述的方法 a) 和 b),可由相应前体获得实施例 IX-1 至 IX-10(表 7) 或相当的其它实施例。

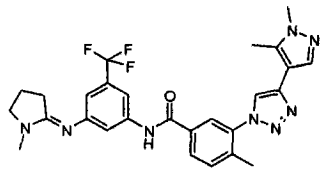
[0559] 表 7

[0560]

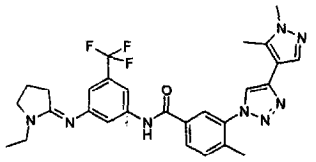
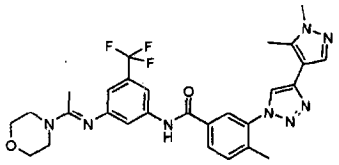
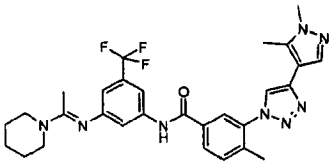
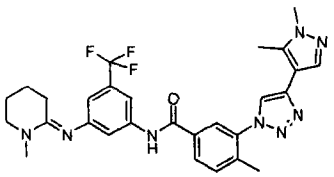
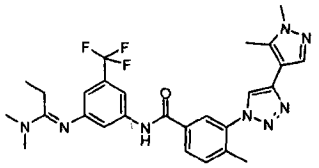
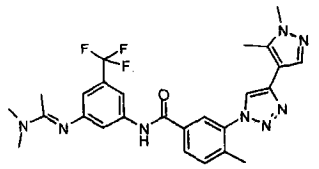
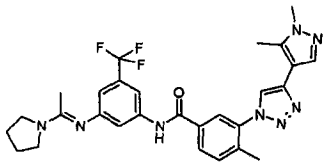
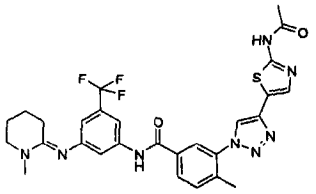
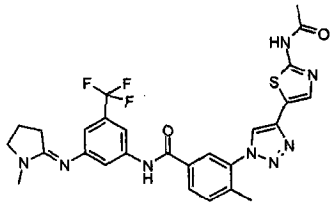


[0561] 实施例 IX-1 至 IX-10

[0562]

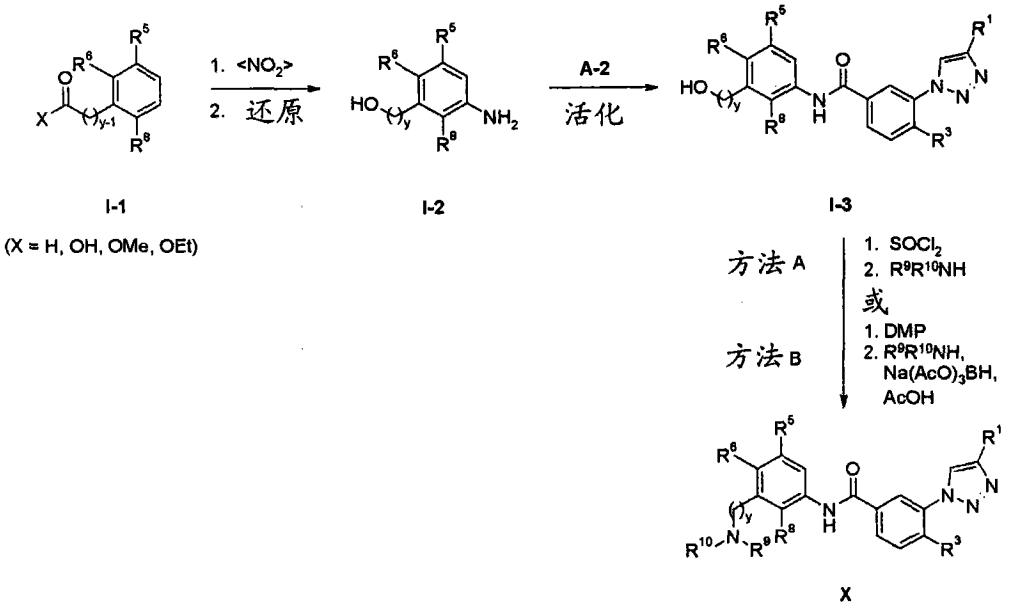
#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS (M+H)$^+$
IX-1		2.08	537

[0563]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
IX-2		2.09	551
IX-3		2.08	567
IX-4		2.37	565
IX-5		2.23	551
IX-6		2.18	537
IX-7		2.13	525
IX-8		2.17	551
IX-9		2.20	597
IX-10		2.08	583

[0564] 反应方程式 I

[0565]

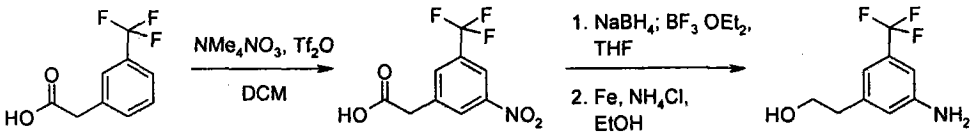


[0566] 类型 X(具有 Cy 连接基的胺在酰胺键联的间位→ R^7)的实施例化合物由化合物 I-3 通过用胺 $R^9R^{10}NH$ 取代相应的苯基烷基氯或通过用胺 $R^9R^{10}NH$ 还原胺化相应的醛获得。在前一种情况下,利用文献已知的方法苯基烷基醇 I-3 借助于亚硫酰氯反应,得到相应的氯化物。在后一种情况下,将苯基烷基醇 I-3 氧化(例如使用 DMP、MnO_2 或其它常用氧化剂),形成相应的醛,且随后利用文献已知的方法在乙酸介质中与 $Na(OAc)_3BH$ 或 $Na(CN)BH_3$ 和胺 $R^9R^{10}NH$ 反应,形成类型 X 的化合物。所用的胺 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0567] 苯基烷基醇 I-3 通过苯胺 I-2(用于引入基团 R2)与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应合成。所用的苯胺 I-2 可商购得到,或利用文献已知的方法,由相应的羰基化合物 I-1(例如苯乙酸)通过硝基化及随后的还原经各种中间产物 Z 合成。

[0568] a) 合成 I-2a 的步骤:

[0569]



[0570] 将 3-(三氟甲基)-苯乙酸 I-1a(8.0g,36.7mmol)和四甲基硝酸铵(tetramethylammonium nitrate)(7.47g,54.87mmol)溶于 DCM(90mL)中,与于 30mL DCM 中的三氟甲磺酸酐(15.52g,55.0mmol)混合,并在室温搅拌 2 小时,在 45℃下再搅拌 12 小时。反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液中和,有机相用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤且使用旋转蒸发仪蒸发。反映混合物进一步直接反应(其为区域异构体的混合物,包括中间产物 Z-17a(HPLC-MS:$t_{Ret.}$ = 1.92/1.96 分钟;MS(M-H)$^+$ = 262))。

[0571] 将含 Z-17a 的区域异构体的混合物(1.04g,3.50mmol)溶于 THF(10mL)中,分批添加 $NaBH_4$(198mg,5.23mmol),将混合物冷却至 0℃,滴加三氟化硼乙醚(627μL,5.41mmol),并将该混合物在室温搅拌过夜。冷却至 0℃后,在搅拌下将其与 10mL 的 1M NaOH 溶液混合,使用旋转蒸发仪去除 THF,且粗产物用 EtOAc 萃取。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤,

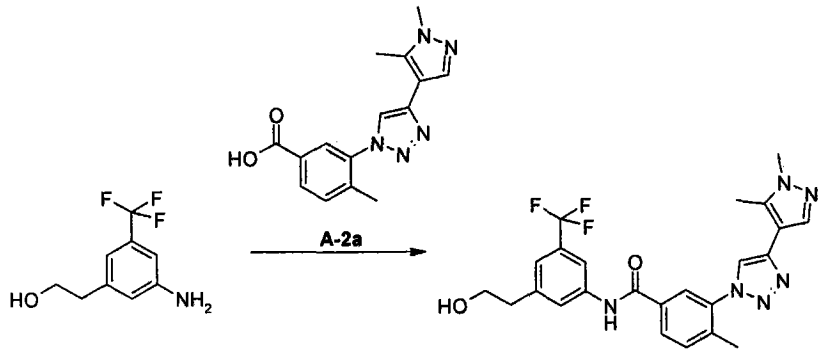
用 Na_2SO_4 干燥，过滤且使用旋转蒸发仪蒸发。残余物通过硅胶层析法纯化 (HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 1.74 分钟)，且异构体纯的苯基乙基醇 Z-18a 进一步直接反应。

[0572] 将中间产物 Z-18a(100mg，0.425mmol) 溶于 EtOH(2.5mL) 中，与 NH_4Cl(11mg，0.211mmol) 和水 (2.5mL) 混合，并加热至 75℃。随后，分批添加铁粉 (235mg，4.21mmol)，将反应混合物搅拌 1 小时，并滤出过量铁粉。通过使用旋转蒸发仪蒸馏去除溶剂，将残余物溶于 EtOAc 中，且有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤两次。有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤且使用旋转蒸发仪蒸发，得到产物 I-2a(HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 1.54 分钟 ；MS(M+H)$^+$ = 206)。

[0573] 类似于该步骤，可由相应的 I-1 中间体 / 离析物合成其它的苯胺 I-2。

[0574] b) 合成 I-3a 的步骤 ：

[0575]

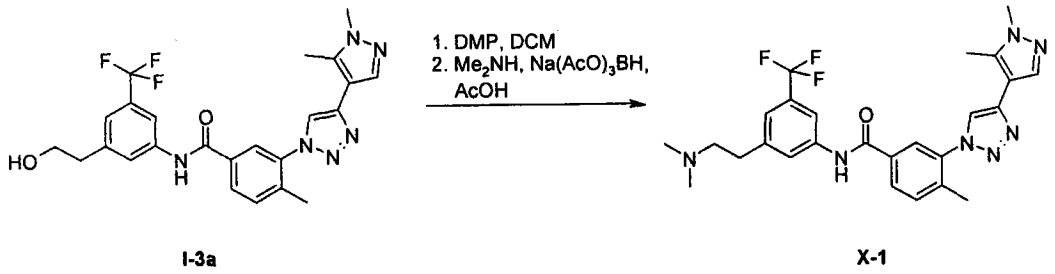


[0576] 将苯甲酸 A-2a(680mg，2.29mmol) 溶于 4mL DCM 和 4mL THF 中，与草酰氯 (0.3mL，3.5mmol) 和一滴 DMF 混合，在室温搅拌 1 小时，且随后使用旋转蒸发仪蒸发。将残余物溶于 10mL DCM 中，并与苯胺 I-2a(492mg，2.40mmol) 和 DIPEA(0.7mL，4mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌过夜，使用旋转蒸发仪蒸发，将残余物溶于 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 I-3a(HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 1.79 分钟 ；MS(M+H)$^+$ = 485) 的级分冷冻干燥。

[0577] 类似于该步骤，由相应的 I-2 中间体 / 离析物获得其它的苯基烷基醇 I-3。

[0578] c) 合成 X-1 的步骤 (氧化 - 还原胺化，方法 B) ：

[0579]



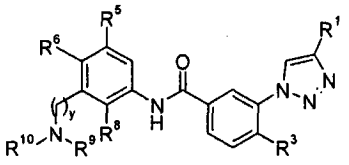
[0580] 将苯基烷基醇 I-3a(226mg，0.467mmol) 溶于 DCM 中，在室温下与 DMP(237mg，0.558mmol) 混合，并搅拌 1.5 小时。随后，将溶于 10mL 水中的 1g $Na_2S_2O_3$ 和 1g $NaHCO_3$ 添加至该溶液中，并将反应混合物在室温搅拌 20 分钟。分离出有机相，且水相用 DCM 萃取两次以上。合并的有机相用饱和 $NaHCO_3$ 溶液再次洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，得到中间产物 Z-19a，使其进一步直接反应。

[0581] 将 Z-19a(109mg,0.226mmol) 溶于 3ml DCM 中,与二甲胺 (125μL,2.0M 的 THF 溶液,0.25mmol) 混合,并搅拌 15 分钟。随后,添加冰乙酸 (20μL,0.34mmol),并分批添加 $Na(AcO)_3BH$(72mg,0.34mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,使用旋转蒸发仪蒸发,将残余物溶于少量 DMF 中,并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 X-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.15 分钟 ; MS(M+H)$^+$ = 512) 的级分冷冻干燥。

[0582] 类似于所述的方法 a) 至 c),可由相应前体获得实施例 X-1 至 X-6(表 8) 或相当的其它实施例。

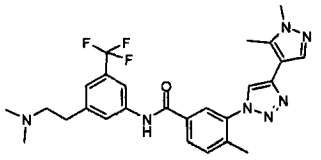
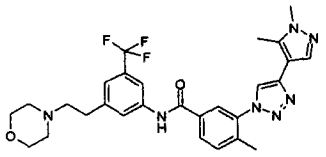
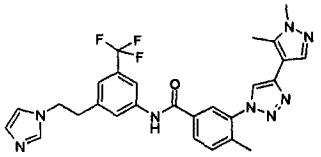
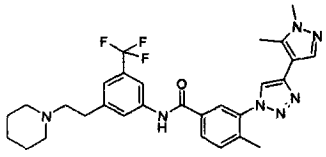
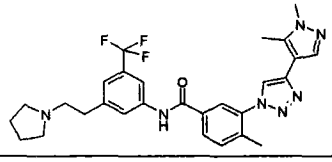
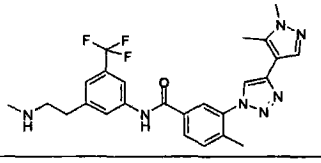
[0583] 表 8

[0584]



[0585] 实施例 X-1 至 X-6

[0586]

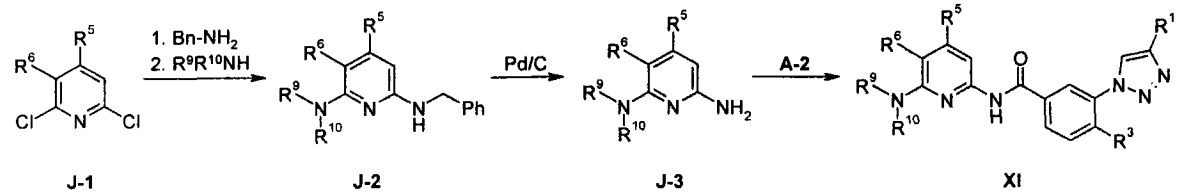
#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS (M+H)$^+$
X-1		2.15	512
X-2		1.55	554
X-3		1.62	535
X-4		2.30	552
X-5		2.18	538
X-6		2.00	498

[0587] 反应方程式 I 中将氨基烷基侧链向基团 R^7 位置的引入在理论上可应用于向基团 R^6 和 R^8 位置的引入 (如果羰基化合物 (其中羰基官能团在位置 R^6 或 R^8) 用作离析物),类

似于 I-1。

[0588] 反应方程式 J

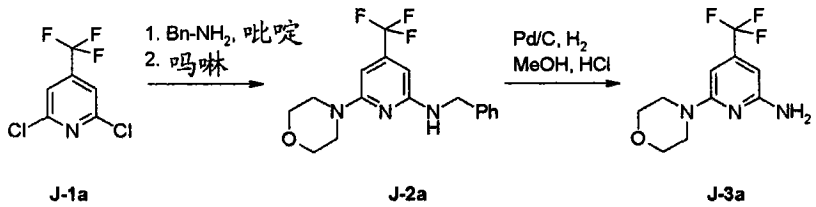
[0589]



[0590] 类型 XI 的实施例化合物由二氨基吡啶 J-3 通过与上文所述的相应的苯甲酸 A-2 的酰胺偶联反应合成。所用的二氨基吡啶 J-3 可商购得到，或利用文献已知的方法，由相应的二氯吡啶 J-1 通过用胺 $R^9R^{10}NH$ 和保护的氨等价物（例如苄胺）双重亲核取代，经中间阶段 Z-20 及 J-2，以及随后的保护基选择性裂解而合成。芳香亲核取代在常用溶剂如 NMP、DMSO 或 DMF 中，使用碱如吡啶或 DIPEA 进行。所用的胺 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0591] a) 合成 J-3a 的步骤：

[0592]



[0593] 将 2,6- 二氯 -4- 三氟甲基吡啶 J-1a(1.51g,6.99mmol) 溶于 1mL 吡啶中，与苄胺 (1.0mL,9.16mmol) 混合，并在 45℃搅拌过夜。反应混合物用水稀释，与 2N HCl 混合，并用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且所得的中间产物 Z-20a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.44 分钟；MS(M+H)$^+$ = 287) 进一步直接反应。

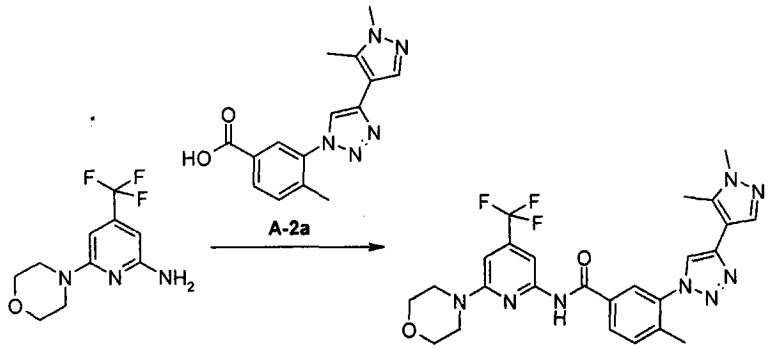
[0594] 将 Z-20a(165mg,0.573mmol) 溶于吗啉 (1.02g,11.5mmol) 中，并在微波反应器中加热至 160℃，持续 1 小时。滤出沉淀物，且滤液通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 J-2a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.40 分钟；MS(M+H)$^+$ = 338) 的级分冷冻干燥。

[0595] 将二氨基吡啶 J-2a(95mg,0.282mmol) 溶于 5mL MeOH 和 1mL 的 1NHCl 中，并转移至氢化反应器中。添加 Pd/C(20mg)，并室温和 H_2 气氛 (4 巴) 下，将混合物搅拌 18 小时。反应混合物通过硅藻土过滤，使用旋转蒸发仪将滤液蒸发，J-3a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.74 分钟；MS(M+H)$^+$ = 248) 从二噁烷 /HCl 中冷冻干燥，并进一步直接反应。

[0596] 类似于该步骤，可由相应的 K-1 或 K-2 中间体 / 离析物合成其它的二氨基吡啶 J-3。

[0597] b) 合成 XI-1 的步骤：

[0598]



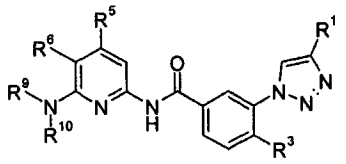
J-3a XI-1

[0599] 将苯甲酸 A-2a(48mg,0.16mmol) 溶于 2mL DCM 和 2mL THF 中,与 1mL 亚硫酰氯混合,在室温搅拌 3 小时,且随后使用旋转蒸发仪蒸发。将残余物溶于 3ml DCM 中,并与二氨基吡啶 J-3a(100mg,0.41mmol) 和吡啶 (100μL,0.78mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌过夜,使用旋转蒸发仪蒸发,将残余物溶于 DMF 中,并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 XI-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.31 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 527) 的级分冷冻干燥。

[0600] 类似于所述的方法 a) 和 b),可由相应前体 (可商购得到或利用文献已知的方法制备) 获得实施例 XI-1 至 XI-5(表 9) 或相当的其它实施例。

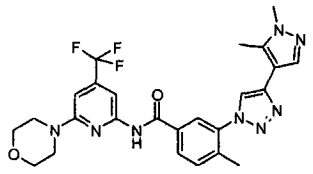
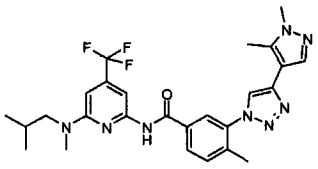
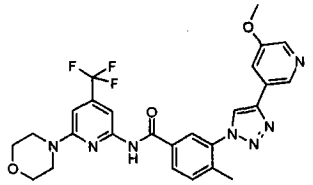
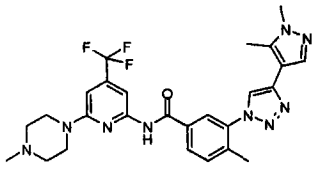
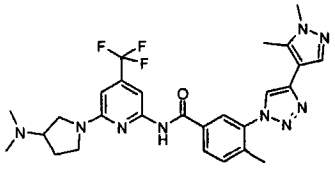
[0601] 表 9

[0602]



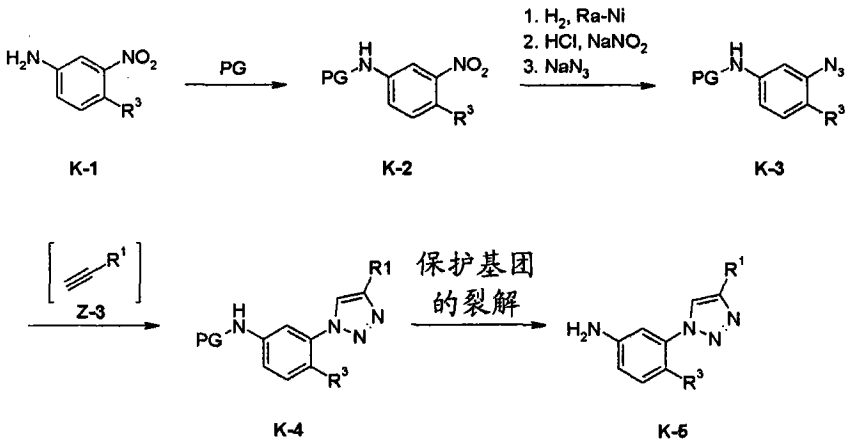
[0603] 实施例 XI-1 至 XI-5

[0604]

#	结构	$t_{Ret.}$ (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XI-1		2.16	527
XI-2		2.51	527
XI-3		2.26	540
XI-4		2.13	540
XI-5		2.18	554

[0605] 反应方程式 K

[0606]



[0607] 利用文献已知的方法，苯胺 K-5 通过保护的间硝基苯胺 K-2 反应如下获得：还原硝基，在 $NaNO_2$ 盐酸溶液中重氮化，以及与叠氮钠反应，经由中间产物 Z-21，从而形成芳香叠氮化物 K-3。保护的硝基苯胺 K-2 由游离的硝基苯胺 K-1 通过引入相应的保护基 (PG) 获得。所用的保护基为在以下反应条件下稳定，且例如由肽合成已知的任何的氨基保护基，优选为基团 Cbz（使用酰氯 Cbz-Cl 引入）。叠氮化物 K-3 的环加成（用于引入基团 R^1）通过文献已知的方法使用相应的炔 Z-3、$CuSO_4$ 和抗坏血酸钠以及 K-3 来进行。在最后一步中通过

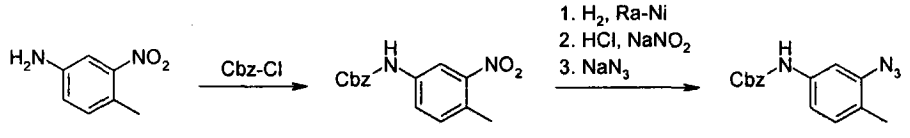
文献已知的单个条件下裂解保护基，获得游离的苯胺 K-5(Cbz → Pd/C,H_2)，从而将保护的苯胺 K-4 脱保护。

[0608] 用以引入基团 R^1 的炔 Z-3 可商购得到或由醛 Z-2 制备，该醛 Z-2 可商购得到，或利用文献已知的方法例如使用 Bestmann-Ohira 试剂合成。另外，所用的炔亦可由芳基溴化物和碘化物以及三甲基硅基乙炔制备，这些物质可商购得到，或利用文献已知的方法通过钯催化的交叉偶联 (Sonogashira) 以及随后的硅基保护基的裂解来合成。对于加入取代的咪唑作为基团 R^1（通过卤代咪唑）的实验步骤公开于 WO 2007/121390 和本文引用的文献中。类似地，可以加入其它的杂芳基。使用卤代吡啶基、卤代咪唑基、卤代吡唑基、卤代噻唑基、卤代嘧啶基的 Sonogashira 偶联反应得到中间体如 2- 环丙基 -1- 甲基 -5- 三甲基硅基乙炔基 -1H- 咪唑、2- 环丙基 -1- 甲基 -4- 三甲基硅基乙炔基 -1H- 咪唑、2- 三甲基硅基乙炔基 - 吡啶、5- 三甲基硅基乙炔基 - 嘧啶、1,5- 二甲基 -4- 三甲基硅基乙炔基 -1H- 吡唑和 5- 三甲基硅基乙炔基 - 噻唑。

[0609] 由这些反应方法直接获得的苯胺 K-5 可随后以文献已知的方式或类似于文献的方式进一步变化 R^1，从而获得其它的苯胺 K-5。因此，例如，可直接获得的苯胺 K-5 的基团 R^1（由卤素取代或氨基取代的杂芳基组成）可通过取代反应（在杂芳基本身处）、烷基化反应、酰化反应或加成反应（在杂芳基的氨基处）来改变。详言之，可对 R^1 的杂芳基溴化物进行过渡金属催化的交叉偶联反应 (Ullmann、Buchwald-Hartwig、Sonogashira 等）以引入各种取代基。

[0610] 合成 K-3a 的步骤

[0611]



K-1a K-2a K-3a

[0612] 将 4- 甲基 -3- 硝基苯胺 K-1a(51.0g,335mmol) 溶于 THF(300mL) 中，与 DIPEA(73.6mL,402mmol) 混合，在冰冷却下，同时添加溶于 50mL THF 中的氯甲酸苄酯 (52.4mL,369mmol)，并将该混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物与水混合，并使用旋转蒸发仪去除 THF。滤出粗产物，自甲醇 / 水 (25 ： 1) 重结晶，得到 K-2a，其进一步直接反应 (HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 2.25 分钟 ；MS(M-H)$^+$ = 285)。

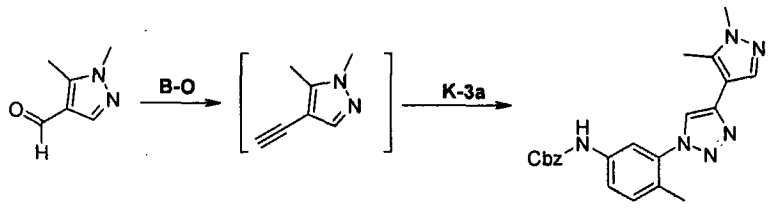
[0613] 将保护的硝基苯胺 K-2a(5.00g,17.5mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中，与阮尼镍 (Raney nickel)(500mg) 混合，且在室温和 8 巴氢压力下搅拌 18 小时。随后反应混合物通过硅胶砂芯过滤，将滤液蒸发，自正戊烷重结晶，获得单保护的苯二胺 Z-21a(HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 1.86 分钟 ；MS(M+H)$^+$ = 257)，其进一步直接反应。

[0614] 将保护的苯二胺 Z-21a(3.90g,15.2mmol) 溶于 2N HCl(300mL) 中，冷却至 0℃，与亚硝酸钠 (1.58g,22.8mmol) 于 50mL 水中的溶液混合，并搅拌 30 分钟。随后，滴加叠氮钠 (2.18g,33.5mmol) 于 30mL 水中的溶液，添加完成后，将混合物再搅拌 30 分钟，随后加热至室温。滤出所形成的 K-3a(HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 2.35 分钟 ；MS(M-H)$^-$ = 281) 沉淀，用水反复洗涤，且随后冷冻干燥。

[0615] 类似于该步骤，由相应的 3- 硝基苯胺 K-1 获得其它的叠氮化物 K-3。

[0616] 合成 K-4a 的步骤

[0617]



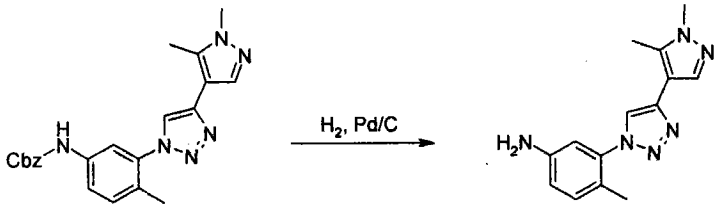
Z-2a Z-3a K-4a

[0618] 将 1,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 Z-2a(2.8g,23.0mmol) 和 Bestmann-Ohira 试剂 (B-O,6.0g,31.0mmol) 置于 MeOH(100mL) 中，并与碳酸钾 (6.27g,45.3mmol) 混合。在室温搅拌 12 小时后，添加叠氮化物 K-4a(4.0g,14.2mmol)，并在 16mL 的 1M 抗坏血酸钠溶液 (16mmol) 中搅拌，且添加 28.4mL 的 0.1M $CuSO_4$ 溶液 (2.84mmol)，将混合物在 40℃搅拌 3 天。为了后处理，将混合物减压蒸发，与水混合，并通过添加 2M HCl 溶液将 pH 值调至酸性 pH 值。随后，混合物用 EE 萃取若干次，合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤且减压蒸发。通过硅胶层析法层析纯化获得 K-4a(HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 2.01 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 403)。

[0619] 类似于该步骤，可由相应的 K-3 或 Z-2 中间体 / 离析物获得其它的保护的苯胺 K-4。

[0620] 合成 K-5a 的步骤

[0621]



K-4a K-5a

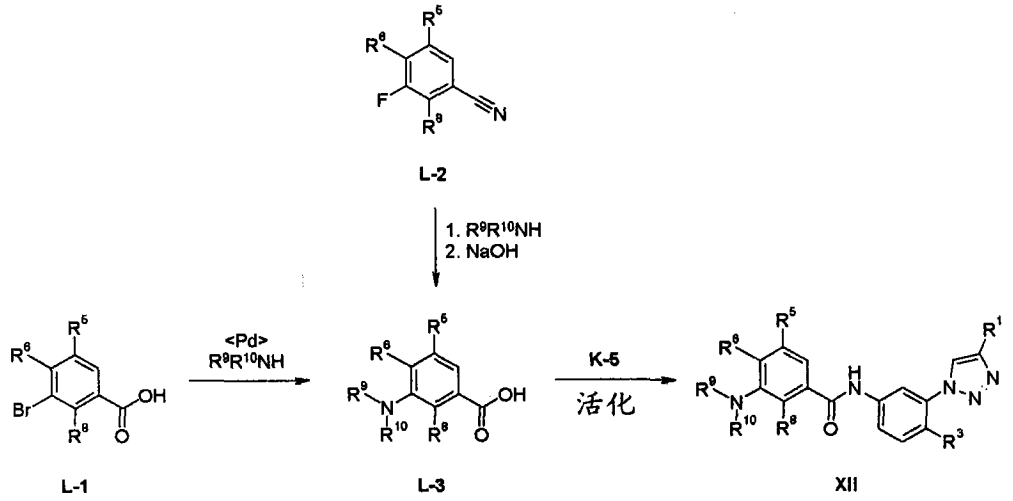
[0622] 将 Cbz 保护的苯胺 K-4a(4.0g,9.94mmol) 溶于 100mL THF 中，与 Pd/C(2.0g) 和水 (2mL) 混合，并在 60℃和 8 巴的氢气压力下搅拌过夜。反应混合物通过硅胶砂芯过滤，将滤液蒸发，并将 K-5a 的残余物溶于乙醚中，过滤并干燥，(HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 1.46 分钟 ; MS(M+H)$^+$ = 269)。

[0623] 将所述苯胺 K-5 在所有以下反应顺序 (流程 L 和 M) 中用作合成组分，并在各种情况下将其与苯甲酸 (引入 R^2) 偶联。这些酰胺偶联利用文献已知的方法借助于常用的偶联试剂 (如 HATU 或 TBTU) 进行，或利用文献已知的方法将单个苯甲酸通过亚硫酰氯、草酰氯或 Ghosez 试剂活化，形成相应的酰氯化物，且随后使其与苯胺 K-5 反应。反应方法的实施例可见于下文中。

[0624] 或者，首先将间硝基苯胺 K-1 与苯甲酸 (引入 R^2) 偶联且随后仅根据流程 K 进行还原、重氮化、引入叠氮基和环加成反应。使用该顺序可避免使用保护基 (PG)。

[0625] 反应方程式 L-I

[0626]



[0627] 根据反应方程式 L 制备的类型 XII（芳基胺在酰胺键联的间位→ R^7）的实施例化合物相对于类型 III 的那些化合物（反应方程式 D）具有相反的酰胺键。

[0628] 类型 XII 的实施例化合物通过苯甲酸 L-3（用于引入基团 R^2）与上文所述的相应的苯胺 K-5 的酰胺偶联反应合成。所用的苯甲酸 L-3 可商购得到，或通过文献已知的方法由相应的苯甲酸 L-1 或苯甲腈 L-2 合成。

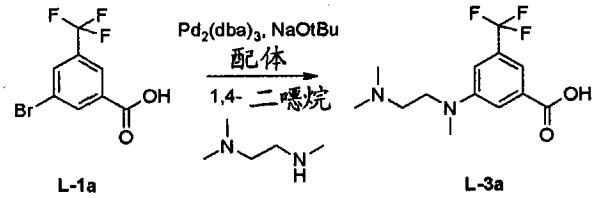
[0629] 可将由此获得的本发明的化合物 XII 的 R^1 改变（类似于上文所述的苯胺 K-5），从而得到本发明的其它化合物 XII（参考关于反应方程式 K 的说明）。

[0630] 苯甲酸 L-3 由芳基卤化物 L-1 开始，通过利用文献已知的方法，借助于常用催化剂如联苯 -2- 基 - 二 - 叔丁基膦和三 -（二亚苄基 - 丙酮）- 钯以及碱如叔丁醇钠或碳酸铯，在 1,4- 二噁烷或甲苯中，使用胺 $R^9R^{10}NH$ 进行的钯催化的交叉偶联反应 (Buchwald-Hartwig) 制备。所用的胺 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0631] 或者，苯甲酸 L-3 亦可由相应的氟苯甲腈 L-2 开始，通过利用文献已知的方法，在常用的溶剂如二甲基乙酰胺、NMP、DMSO 或 DMF 中，使用通式 $R^9R^{10}NH$ 的胺或氮化合物的芳香亲核取代来合成。在该情况下取代获得中间产物 Z-22，接着腈皂化。化合物 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0632] a) 合成 L-3a 的步骤（钯催化的交叉偶联）：

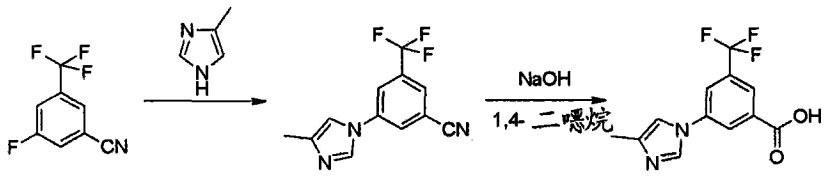
[0633]



[0634] 将间溴苯甲酸 L-1a(500mg, 1.86mmol)、叔丁醇钠 (737mg, 7.44mmol)、联苯 -2- 基 - 二 - 叔丁基膦 (444mg, 1.49mmol) 和三 -（二亚苄基丙酮）- 钯 (170mg, 0.186mmol) 悬浮于 4mL 的 1,4- 二噁烷中，与 N, N, N′ - 三甲基 - 乙二胺 (760mg, 7.44mmol) 混合，加热至 45℃，并搅拌 3 小时。随后，将反应混合物过滤，并通过蒸馏去除溶剂。将残余物溶于水中，并滤出沉淀。滤液用 1N HCl 酸化，并将含产物 (HPLC-MS : $t_{Ret.}$ = 0 分钟 ; MS(M+H)$^+$ = 291) 的沉淀滤出，并冷冻干燥。

[0635] b) 合成 L-3b 的步骤（芳香亲核取代）：

[0636]



L-2a Z-22a L-3b

[0637] 在 145℃，将 3- 氟 -5-（三氟甲基）- 苯甲腈 L-2a（17g，89mmol）和 2- 甲基咪唑（22.2g，270mmol）于 80mL 二甲基乙酰胺中的混合物搅拌 24 小时。随后通过蒸馏去除溶剂，并将残余物溶于 EtOAc 中。溶液用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且中间产物 Z-22a（HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 3.16 分钟；MS（M+H）$^+$ = 252）进一步直接反应。

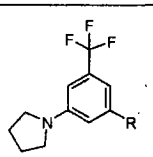
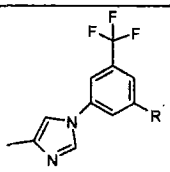
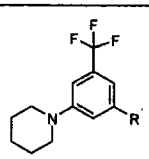
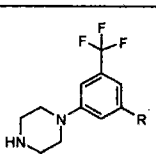
[0638] 将中间产物 Z-22a（25g，99mmol）溶于 1，4- 二噁烷（400mL）中，逐滴与 1N NaOH 溶液（400mL）混合，并在 95℃搅拌 20 小时。随后通过蒸馏去除溶剂。残余物用 1N HCl 中和，并用正丁醇萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且 L-3b（HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 3.56 分钟；MS（M+H）$^+$ = 271）的粗产物用丙酮及少量水洗涤。

[0639] 苯甲酸中间体 L-3（表 10；R′ = -COOH），为本发明的另一方面，可使用类似于步骤 a）或 b）获得。

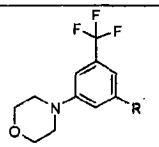
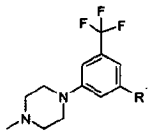
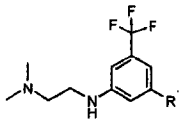
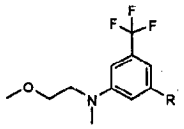
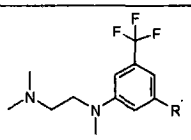
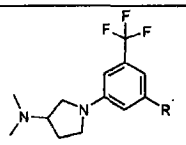
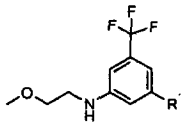
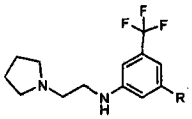
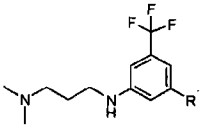
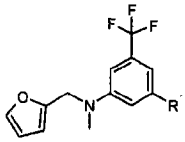
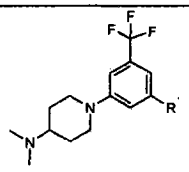
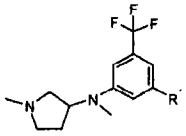
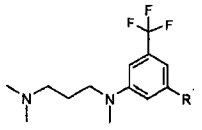
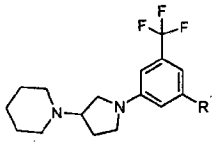
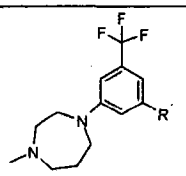
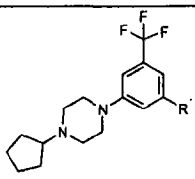
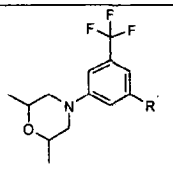
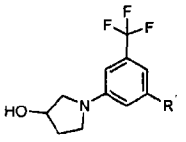
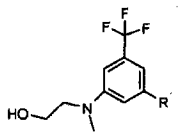
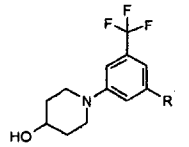
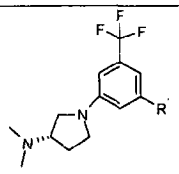
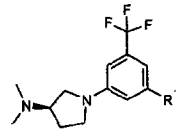
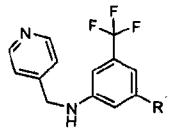
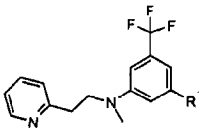
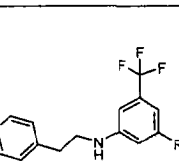
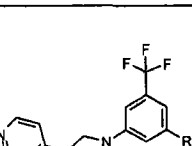
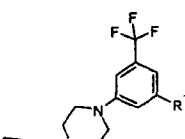
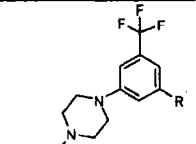
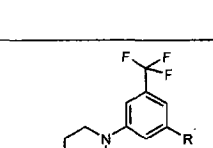
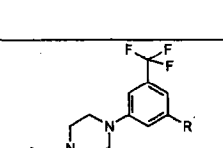
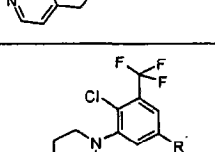
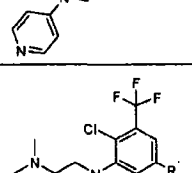
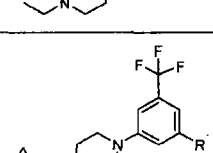
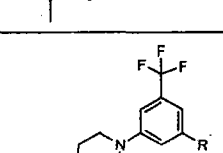
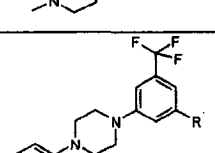
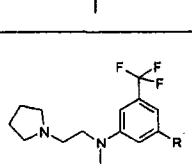
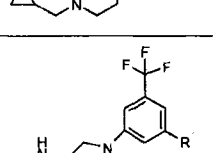
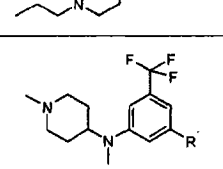
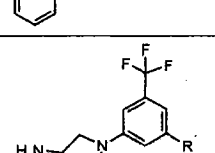
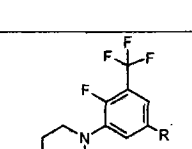
[0640] 苯甲酸 L-3 可用作合成苯胺 D-4（表 10；R′ = $-NH_2$）的起始原料，其为类型 III 化合物的中间体（反应方程式 D-II）。为此目的，苯甲酸 L-3 通过与二苯膦酰基叠氮化物（diphenyl phosphoryl azide，DPPA）反应而转化为相应的酸叠氮化物。Curtius 重排 / 分解反应于甲苯 / 碱 / 醇溶剂体系中加热而进行；其中初始产生的异氰酸酯由醇性共溶剂所消耗，得到相应的氨基甲酸酯。对于易于裂解氨基甲酸酯从而得到游离苯胺 D-4 的用作共溶剂的优选的醇（参见 Ninomiya 等人，Tetrahedron 1974，Vol.30，2151-2157 和 Lebel 等人，Org.Lett.2006，Vol.8，No.25，5717-5720），包括 tBuOH 或叔戊醇。表 10 中的氨基甲酸酯为本发明的另一方面。

[0641] 表 10

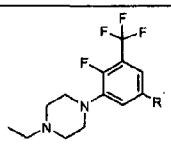
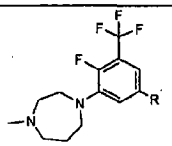
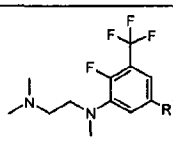
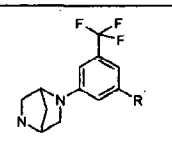
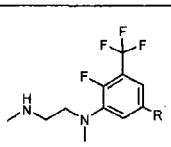
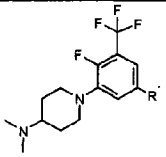
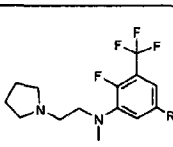
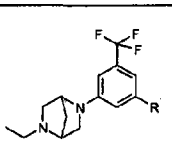
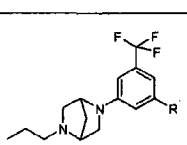
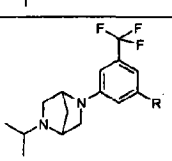
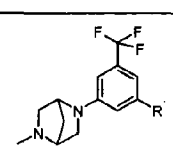
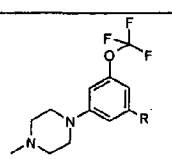
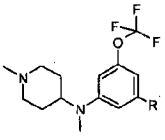
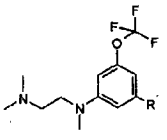
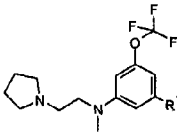
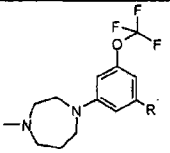
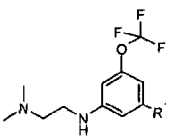
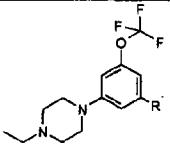
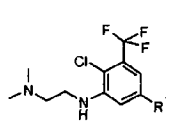
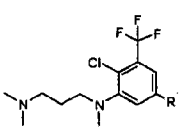
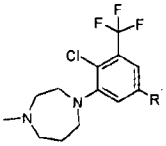
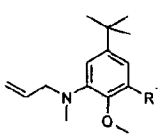
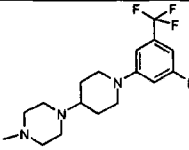
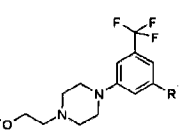
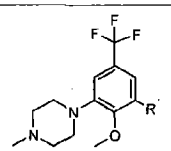
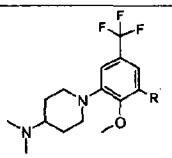
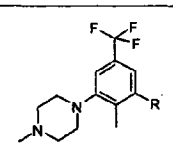
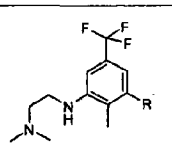
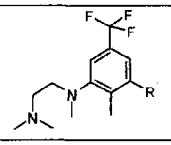
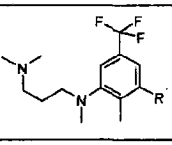
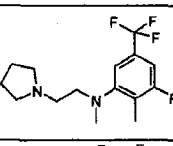
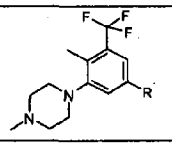
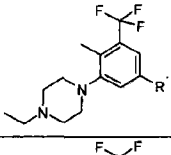
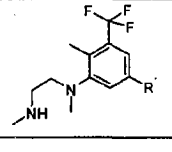
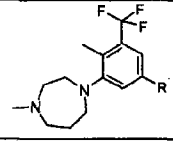
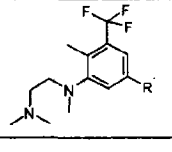
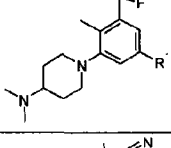
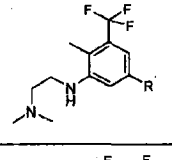
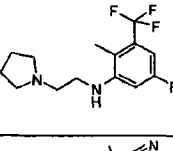
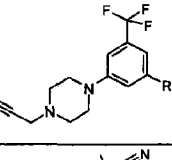
[0642]

苯胺 D-4，苯甲酸 L-3 和氨基甲酸酯			
			

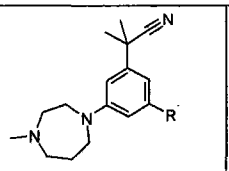
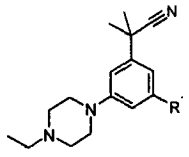
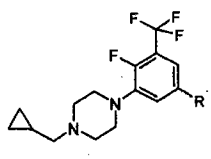
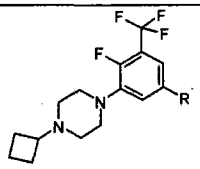
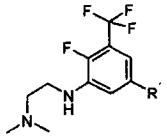
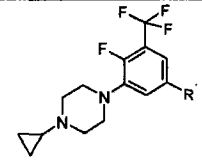
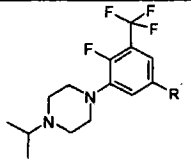
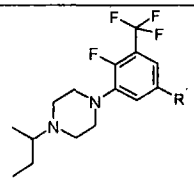
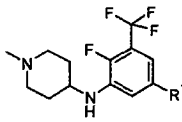
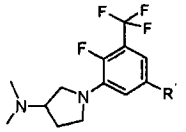
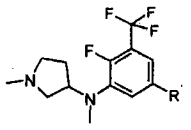
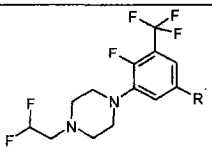
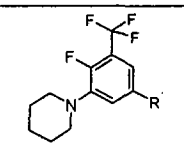
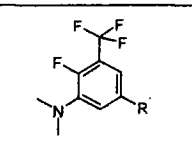
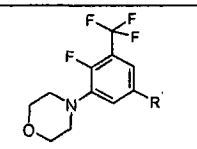
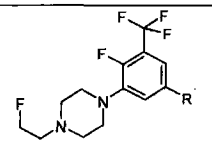
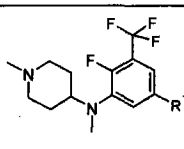
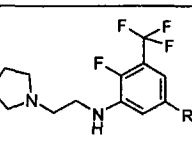
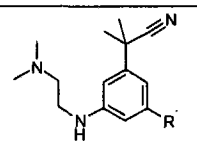
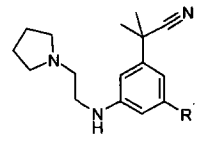
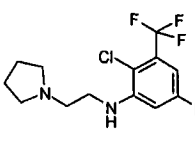
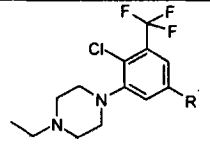
[0643]

苯胺 D-4，苯甲酸 L-3 和氨基甲酸酯			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

[0644]

苯胺 D-4, 苯甲酸 L-3 和氨基甲酸酯			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

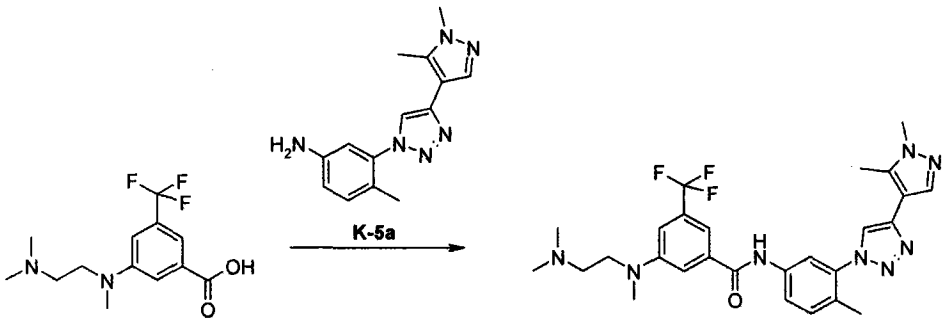
[0645]

苯胺 D-4，苯甲酸 L-3 和氨基甲酸酯			
			
			
			
			
			
			
			

[0646] *R′ = -NH_2，对于苯胺 D-4；R′ = -COOH，对于苯甲酸 L-3；R′ = -NHBoc 或 R′ = -NHC(O)OCH$(CH_3)_2C_2H_5$，对于氨基甲酸酯。

[0647] c) 合成 XII-1 的步骤：

[0648]

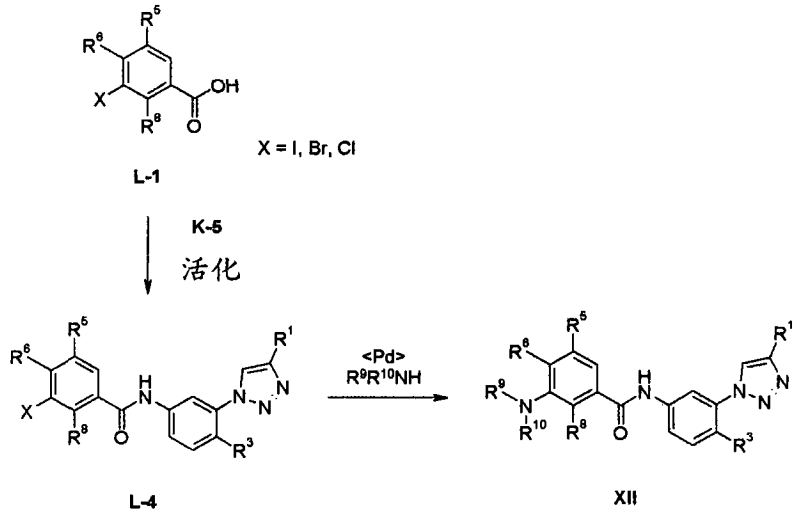


[0649] 将苯甲酸 L-3a(1.00g，3.45mmol) 溶于 10mL NMP 中，与 HATU(1.11g，3.45mmol) 和 DIPEA(891mg，6.89mmol) 混合，并在室温搅拌 40 分钟。随后，添加苯胺 K-5a(925mg，3.45mmol)，并将反应混合物在室温搅拌过夜。将粗产物溶于 EtOAc 中，并用水洗涤。合并

的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，且粗产物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 XII-1(HPLC-MS ：$t_{Ret.}$ = 2.19 分钟 ；MS(M+H)$^+$ = 541) 的级分冷冻干燥。

[0650] 反应方程式 L-II

[0651]

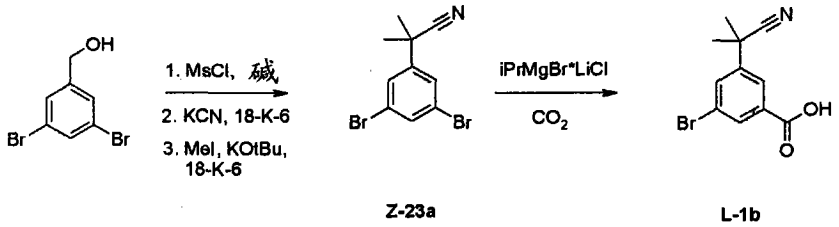


[0652] 类型 XII 的实施例化合物亦可通过改变反应方程式 L-I 中所示的反应步骤的顺序（→反应方程式 L-II）如下获得：通过首先利用文献已知的方法由苯甲酸 L-1 和苯胺 K-5 合成酰胺偶联产物 L-4，以及随后利用文献已知的方法，借助于常用的催化剂如联苯 -2- 基 - 二 - 叔丁基膦和三 -（二亚苄基 - 丙酮）- 钯的和碱如叔丁醇钠或碳酸铯，在 1，4- 二噁烷或甲苯中，通过钯催化的交叉偶联反应 (Buchwald-Hartwig) 使其与胺 $R^9R^{10}NH$ 反应，获得最终化合物 XII。优选地，使用溴化物或碘化物，亦可使用相应的氯化合物。所用的胺 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0653] 以此方式获得的本发明的化合物 XII 可以改变 R^1（类似于上文所述的苯胺 K-5），从而形成本发明的其它的化合物 XII（参考关于反应方程式 K 的说明）。

[0654] d) 用于合成 L-1b 的步骤

[0655]



[0656] 将 NEt_3(4.69mL，33.8mmol) 添加至于 THF(100mL) 中的 3,5- 二溴苄醇 (3.00g，11.3mmol) 中，随后在 0℃下，逐滴缓慢添加甲磺酰氯 (1.75mL，22.6mmol)，并将混合物搅拌过夜。将反应混合物蒸发，将残余物溶于 1M NaOH 中，并用 EtOAc 萃取。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发。

[0657] 将由此得到的活化的苄醇作为粗产物 (4.09g，11.9mmol) 溶于 MeCN(30mL) 中，与 KCN(3.88g，59.5mmol) 和冠醚 (18-K-6 ；315mg，1.19mmol) 混合，并在室温搅拌 18 小时。反

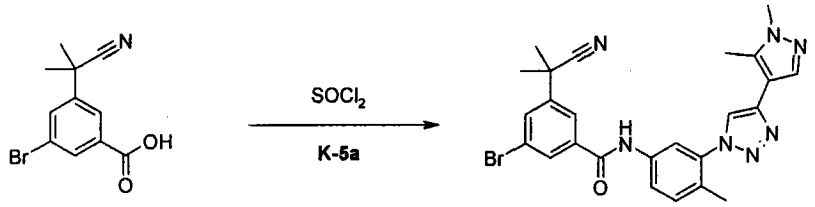
应混合物用水稀释，并用 DCM 萃取 2 次。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发。

[0658] 将由此获得的腈作为粗产物 (3.27g，11.9mmol) 置于 THF(120mL) 中，冷却至 -78℃，与 MeI(1.64mL，26.2mmol)、叔丁醇钾 (3.13g，26.2mmol) 和冠醚 (18-K-6；635mg，2.38mmol) 混合，并在该温度搅拌 30 分钟。将反应混合物在室温放置以解冻过夜，与饱和 NH_4Cl 溶液 (100mL) 混合，并将水相用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发。

[0659] 将由此获得的腈 Z-23a(2.00g，6.60mmol) 溶于 THF(50mL) 中，冷却至 -40℃，与异丙基氯化镁 /LiCl 溶液 (0.9M；11.5mL，9.90mmol) 混合，并在该温度搅拌过夜。随后，将 CO_2 气体用管通过反应混合物，并同时将混合物解冻至室温。添加 EtOAc，且混合物用 1M NaOH 萃取 3 次。合并的水相用浓盐酸酸化，并用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发。由此获得的苯甲酸 L-1b 不经任何其它纯化即可用于下列反应。

[0660] e) 合成 L-4a 的步骤

[0661]

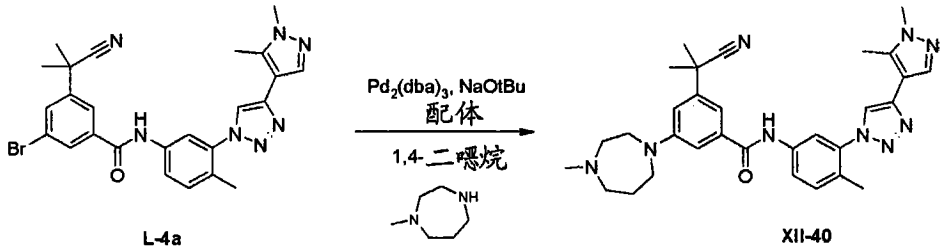


L-1b L-4a

[0662] 将苯甲酸 L-1b(725mg，2.70mmol) 置于甲苯 (10mL) 中，与 $SOCl_2$(0.37mL，5.14mmol) 混合，并回流 2 小时。将混合物放置以冷却，添加苯胺 K-5a(725mg，2.70mmol) 和二异丙基乙胺 (1.4mL，8.11mmol；溶于 5mL 甲苯中)，并将该混合物回流 1 小时。用 2M NaOH 将其稀释，冷却至室温，且水相用 DCM 萃取 3 次。合并的有机相用 1N 盐酸和饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发。将粗产物溶于 EtOAc 中，并与环己烷混合，其间沉淀出为固体的 L-4a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.14 分钟；MS(M+H)$^+$ = 518/520)。

[0663] f) 合成 XII-40 的步骤

[0664]



L-4a XII-40

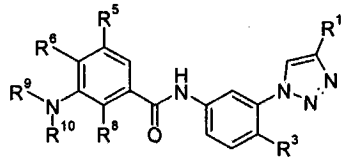
[0665] 将溴化合物 L-4a(100mg，0.19mmol)、叔丁醇钠 (76.5mg；0.77mmol)、联苯 -2- 基 - 二 - 叔丁基膦 (23.0mg；77.2μmol) 和三 (二亚苄基丙酮)- 钯 (17.6mg，19.3μmol) 悬浮于 2mL 的 1,4- 二噁烷中，与 1- 甲基高哌嗪混合，加热至 45℃，并搅拌 3 小时。随后，反应混合物通过硅藻土过滤，用 MeCN 洗涤，并蒸发。将残余物溶于少量 DCM 中，并进行硅胶层析。将含产物 XII-40(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.00 分钟；MS(M+H)$^+$ = 552) 的级分

蒸发，并冷冻干燥。

[0666] 类似于上文所述的方法 a)-g)，可由相应前体（可商购得到或利用文献已知的方法制备）获得实施例 XII-1 至 XII-66（表 11）或相当的其它实施例。

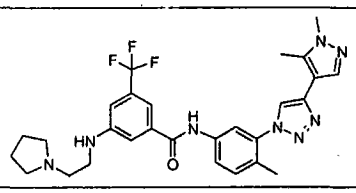
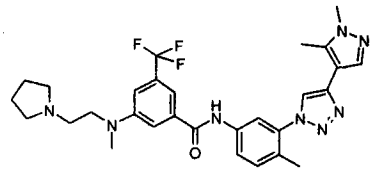
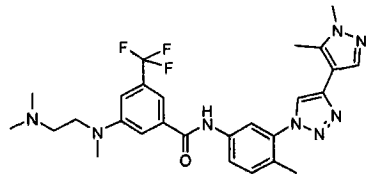
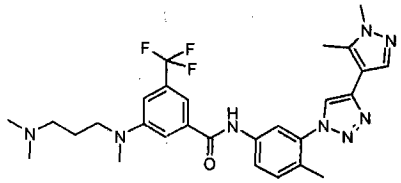
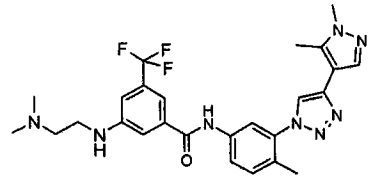
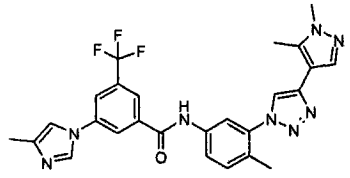
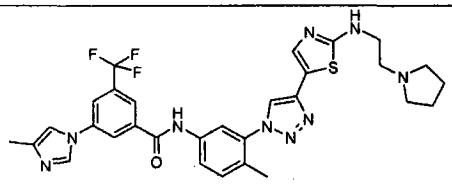
[0667] 表 11

[0668]

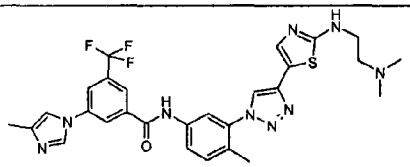
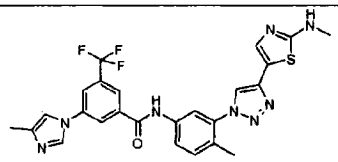
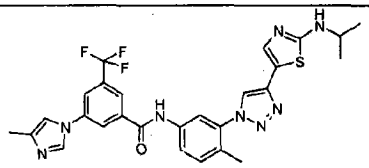
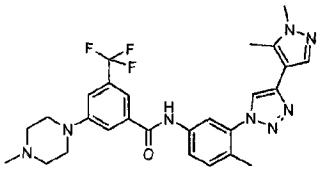
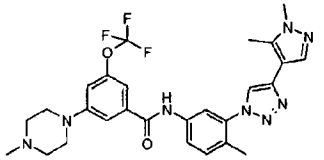
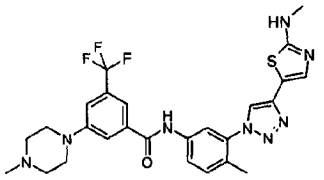
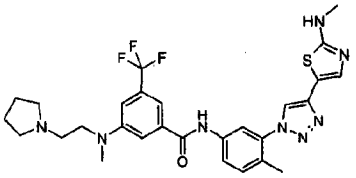
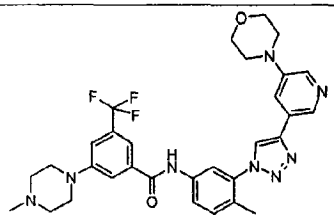
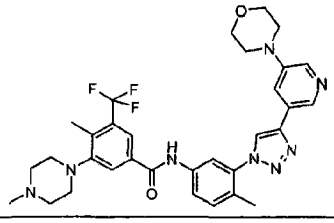


[0669] 实施例 XII-1 至 XII-66

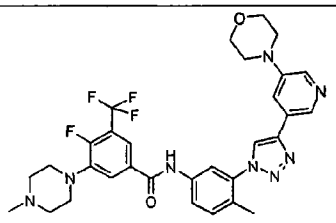
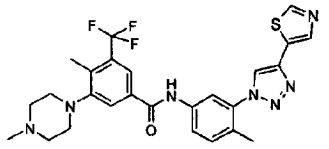
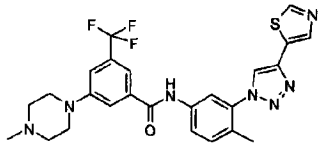
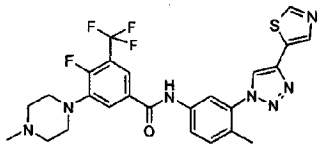
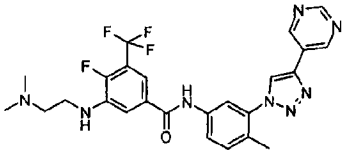
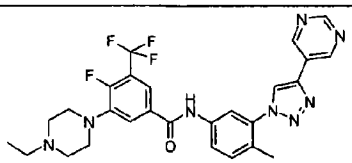
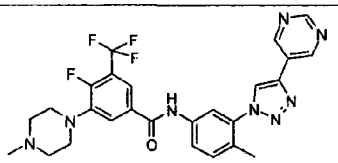
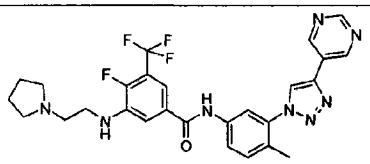
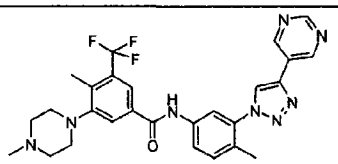
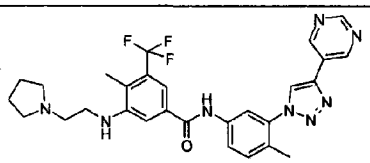
[0670]

#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XII-1		1.63	553
XII-2		1.65	567
XII-3		1.62	541
XII-4		1.68	555
XII-5		1.60	527
XII-6		2.03	521
XII-7		2.14	622

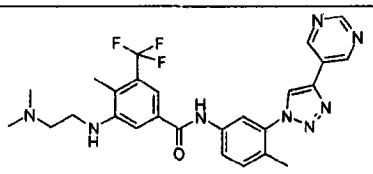
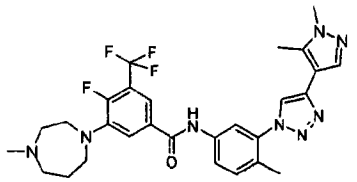
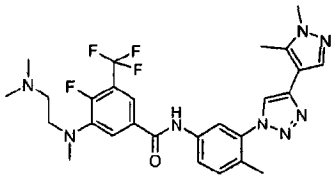
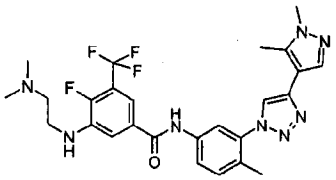
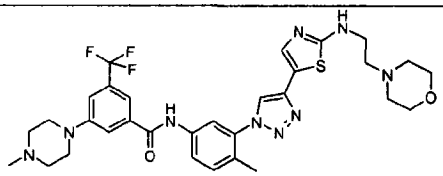
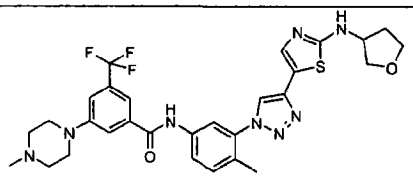
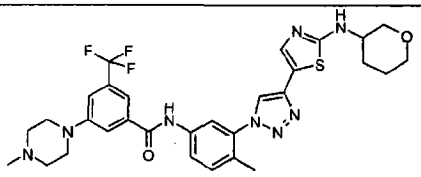
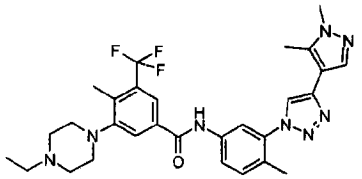
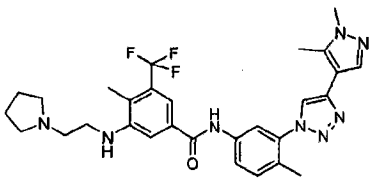
[0671]

#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XII-8		2.04	596
XII-9		2.02	539
XII-10		2.16	567
XII-11		1.63	539
XII-12		2.12	555
XII-13		2.11	557
XII-14		2.28	$(M-H)^-$: 584
XII-15		2.12	607
XII-16		2.27	621

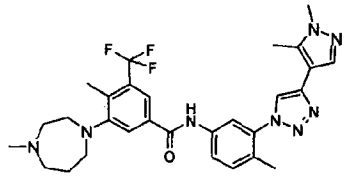
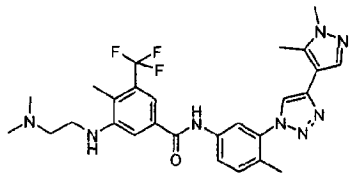
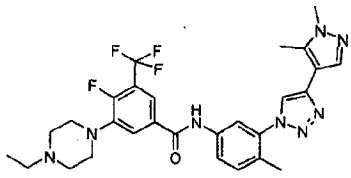
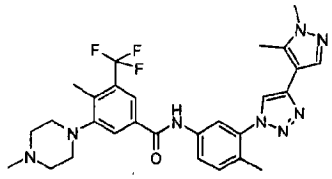
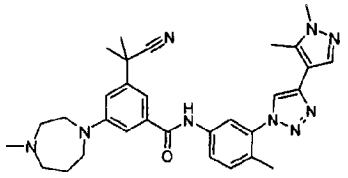
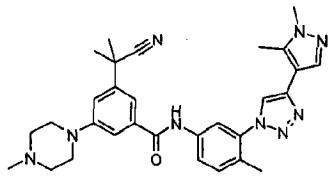
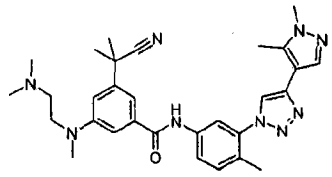
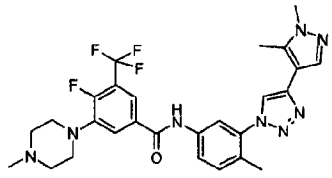
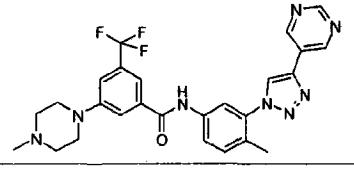
[0672]

#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XII-17		2.18	625
XII-18		2.19	542
XII-19		2.09	528
XII-20		2.12	546
XII-21		2.14	529
XII-22		2.20	555
XII-23		2.10	541
XII-24		2.25	555
XII-25		2.19	537
XII-26		2.29	551

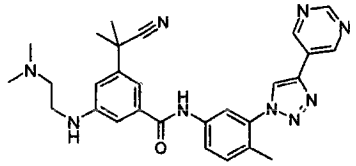
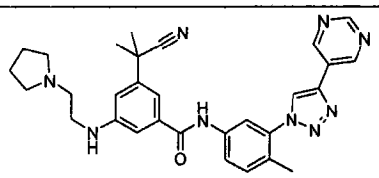
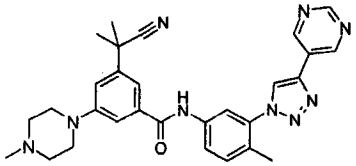
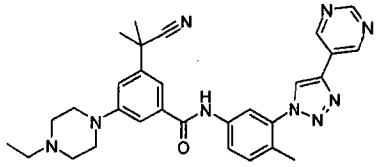
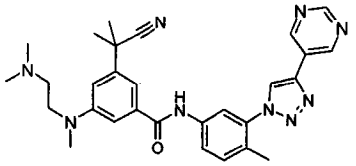
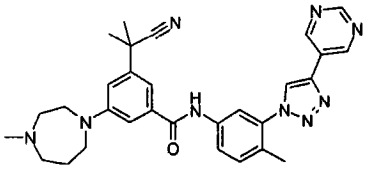
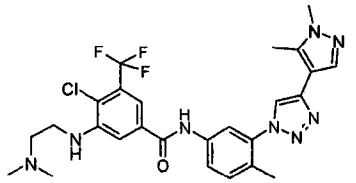
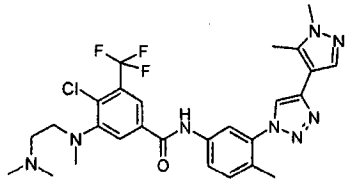
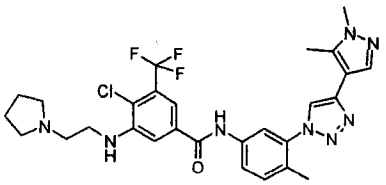
[0673]

#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XII-27		2.14	525
XII-28		2.20	571
XII-29		2.21	559
XII-30		2.16	545
XII-31		2.08	656
XII-32		2.10	613
XII-33		2.19	641
XII-34		2.32	567
XII-35		2.28	567

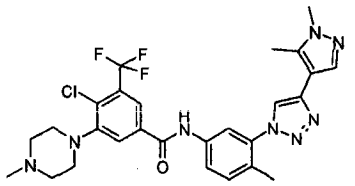
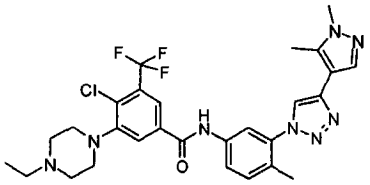
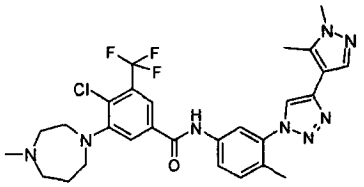
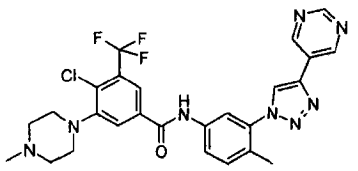
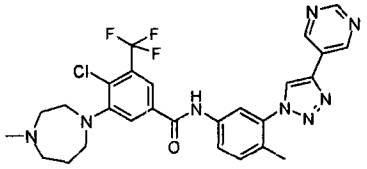
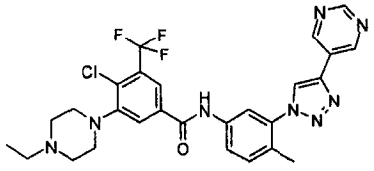
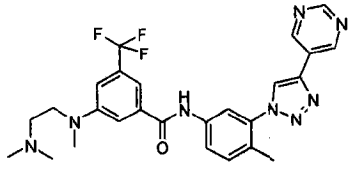
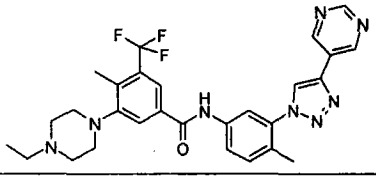
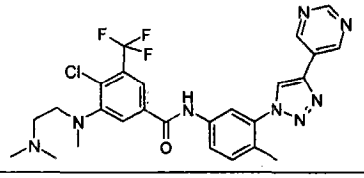
[0674]

#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XII-36		2.26	567
XII-37		2.17	541
XII-38		2.24	571
XII-39		2.21	553
XII-40		2.00	552
XII-41		1.94	538
XII-42		2.04	540
XII-43		2.13	557
XII-44		2.02	523

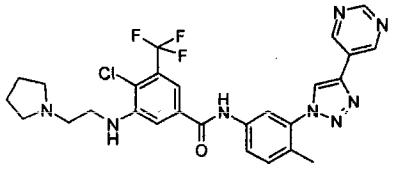
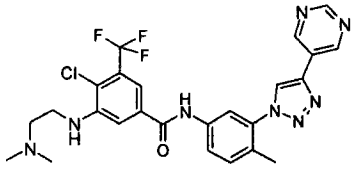
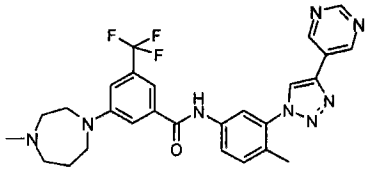
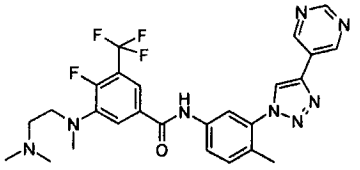
[0675]

#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XII-45		1.92	510
XII-46		2.03	536
XII-47		1.90	522
XII-48		1.98	536
XII-49		2.00	524
XII-50		1.96	536
XII-51		2.21	561
XII-52		2.25	575
XII-53		2.37	587

[0676]

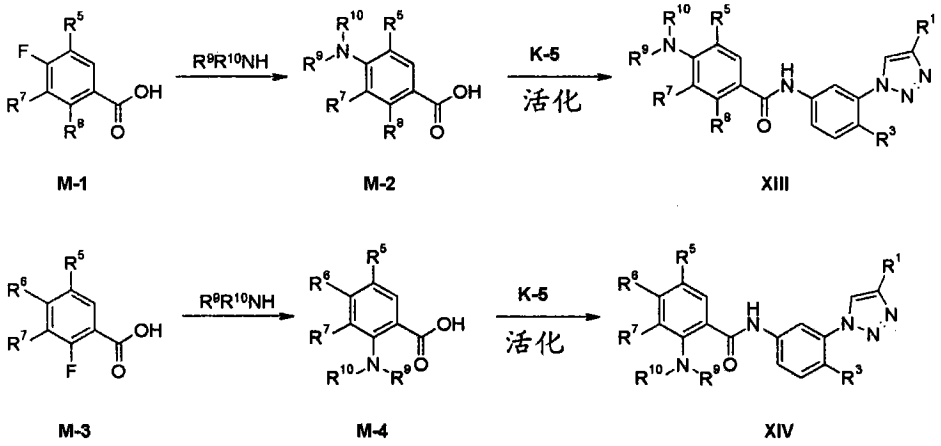
#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XII-54		2.21	573
XII-55		2.31	587
XII-56		2.26	587
XII-57		2.18	557
XII-58		2.23	571
XII-59		2.28	571
XII-60		2.13	525
XII-61		1.98	551
XII-62		1.89	559

[0677]

#	结构	$t_{Ret.}$(HPLC) [分钟]	MS (M+H)$^+$
XII-63		2.04	571/573
XII-64		1.77	511
XII-65		1.78	537
XII-66		1.85	543

[0678] 反应方程式 M

[0679]



[0680] 根据反应方程式 M 制备的类型 XIII(芳基胺在酰胺键联的对位→ R^6)和类型 XVI(芳基胺在酰胺键联的邻位→ R^8)的实施例化合物与类型 IV 或 V 的化合物(反应方程式 E)比较,具有相反的酰胺键。

[0681] 类型 XIII 和类型 XIV 的实施例化合物通过苯甲酸 M-2 或 M-4(用于引入基团 R^2)与上文所述的相应的苯胺 K-5 的酰胺偶联反应来合成。所用的苯甲酸 M-2 或 M-4 可商购得到,或利用文献已知的方法,由相应的氟苯甲酸 M-1 或 M-3 通过在常用溶剂如 NMP、DMSO 或 DMF 中用胺 $R^9R^{10}NH$ 进行的芳香亲核取代来合成。所用的胺 $R^9R^{10}NH$ 可商购得到或利用文献已知的方法合成。

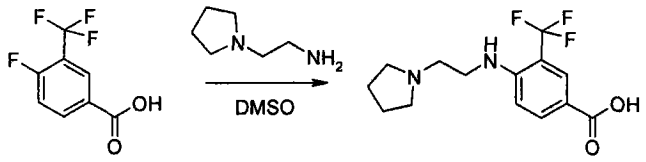
[0682] 亲核取代的反应条件基本上与起始物质为离析物 M-1(4-氟苯甲酸)还是 M-3(2-氟苯甲酸)无关。因此,以下仅示例性地描述 M-2 且由此类型 XIII 的实施例的合

成。反应条件亦可应用于 M-4 和类型 XVI 的实施例的合成。

[0683] 或者，对离析物 M-1 和 M-3 而言，亦可使用通过用胺 $R^9R^{10}NH$ 的钯催化的交叉偶联 (Buchwald-Hartwig) 官能化的类似的 L-1 的邻 - 和对 - 溴苯甲酸。

[0684] a) 合成 M-2a 的步骤：

[0685]



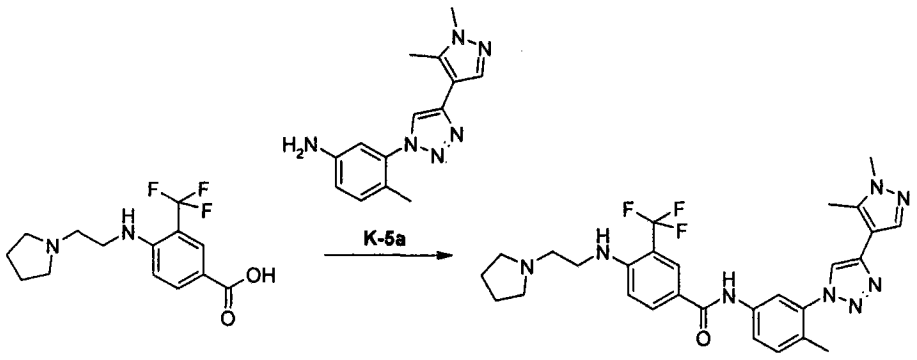
M-1a M-2a

[0686] 在微波小瓶中，将 4- 氟 -3-(三氟甲基)- 苯甲酸 M-1a(150mg，0.721mmol) 和 N-(2- 氨基乙基) 吡咯烷 (99mg，0.865mmol) 溶于 1.5mL 的 DMSO 中。使用微波反应器将反应混合物加热至 120℃，搅拌 4 小时，随后用 EtOAc 稀释，用水和饱和 NaCl 溶液洗涤两次，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 M-2a(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 0 分钟；MS(M+H)$^+$ = 303) 的级分冷冻干燥。

[0687] 类似于该步骤，由相应的 M-1 或 M-3 中间体 / 离析物获得其它的苯甲酸 M-2 和 M-4。

[0688] b) 合成 XIII-1 的步骤：

[0689]



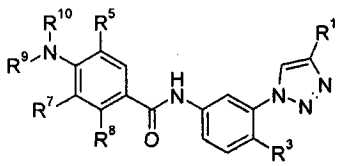
M-2a XIII-1

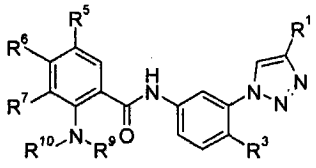
[0690] 将苯甲酸 M-2a(40mg，0.132mmol) 溶于 500μL NMP 中，与 HATU(43mg，0.132mmol) 和 DIPEA(20.5mg，0.159mmol) 混合，并在室温搅拌 20 分钟。随后，添加苯胺 K-5a(51mg，0.132mmol)，并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物过滤，且残余物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 XIII-1(HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 1.58 分钟；MS(M+H)$^+$ = 553) 的级分冷冻干燥。

[0691] 类似于上文所述的反应方法 a) 和 b)，亦可由相应的前体 (可商购得到或利用文献已知的方法制备) 获得实施例 XIII-2 和 XIV-1 至 XIV-3(表 12) 或相当的其它实施例。

[0692] 表 12

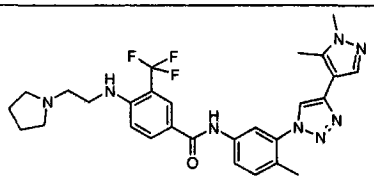
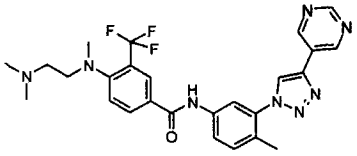
[0693]



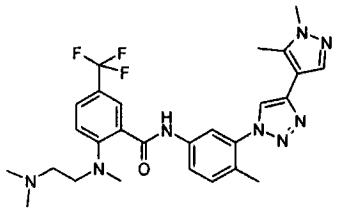
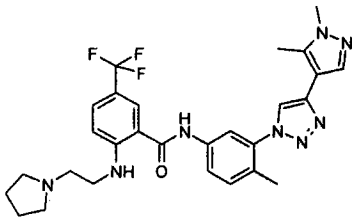
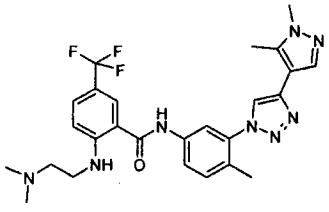


[0694] 实施例 XIII-1 至 XIII-2 实施例 XIV-1 至 XIV-3

[0695]

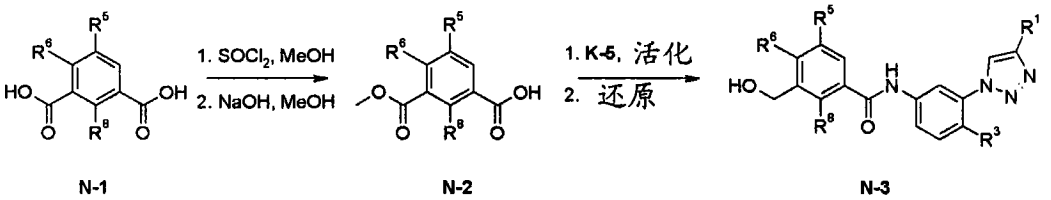
#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XIII-1		1.58	553
XIII-2		2.06	525

[0696]

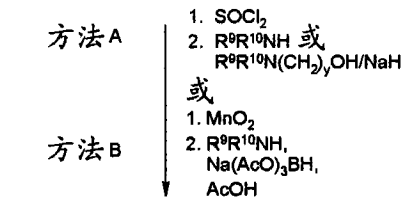
#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XIV-1		1.46	541
XIV-2		1.51	553
XIV-3		1.47	527

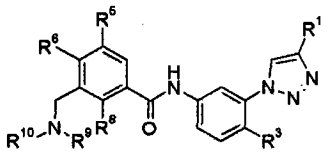
[0697] 反应方程式 N-I

[0698]

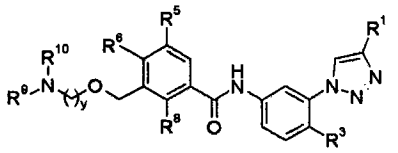


N-1 N-2 N-3





XVa



XVb

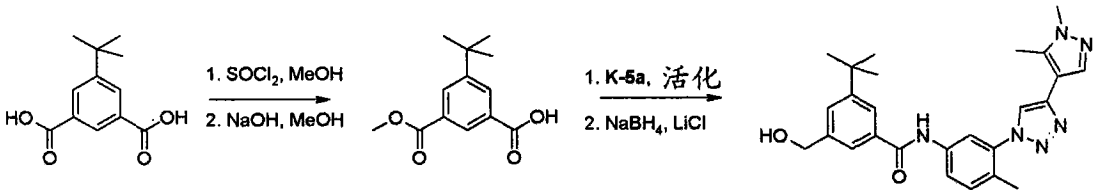
[0699] 根据反应方程式 N-I 制备的类型 XV（在酰胺键联的间位的苄基型醚或苄胺→ R^7）的实施例化合物与类型 I 的化合物（反应方程式 B-I）相比，具有相反的酰胺键。

[0700] 类型 XV 的实施例化合物由苄基醇 N-3 通过用胺 / 羟胺 $R^9R^{10}NH$（类型 XVa →苄基型胺）或氨基醇 $R^9R^{10}N(CH_2)_yOH$（或醇盐，类型 XVb →苄基型醚）取代相应的苄基氯或通过用胺 $R^9R^{10}NH$（类型 XVa →苄基型胺）还原胺化相应的醛制备。在前一种情况下，出于该目的，利用文献已知的方法将苄基醇 N-3 借助于亚硫酰氯反应，得到相应的苄基氯。在后一种情况下，苄基醇 N-3 可被氧化（例如使用 MnO_2、Dess-Martin-Periodinane 或其它常用氧化剂），形成相应的醛，且随后利用文献已知的方法在乙酸介质中与 $Na(OAc)_3BH$ 或 $Na(CN)BH_3$ 和胺 $R^9R^{10}NH$ 反应，得到类型 XVa 的化合物。所用的胺 / 羟胺 / 氨基醇可商购得到或利用文献已知的方法合成。

[0701] 苄基醇 N-3 通过间苯二甲酸单酯 N-2（用于引入基团 R^2）与上文所述的相应的苯胺 K-5 的酰胺偶联反应以及随后的酯官能团的还原来合成。所用的间苯二甲酸单酯 N-2 可商购得到，或利用文献已知的方法，由相应的间苯二甲酸 N-1 通过酯化（例如在 MeOH 中使用亚硫酰氯）以及随后的单皂化（例如在 MeOH 中使用 NaOH）经各种中间产物 Z 来合成。

[0702] a）合成 N-3a 的步骤：

[0703]



N-1a N-2a N-3a

[0704] 将 5- 叔丁基 - 间苯二甲酸 N-1a(5.00g,22.5mmol) 溶于 13mL MeOH 中，冷却至 -15℃，并滴加亚硫酰氯。添加完成后，将反应混合物在室温搅拌过夜，并随后回流 24 小时。使用旋转蒸发仪去除挥发性组分，将残余物溶于 EtOAc 中，并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤。有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，蒸发，且由此得到的中间产物 Z-24a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.30 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 251) 进一步直接反应。

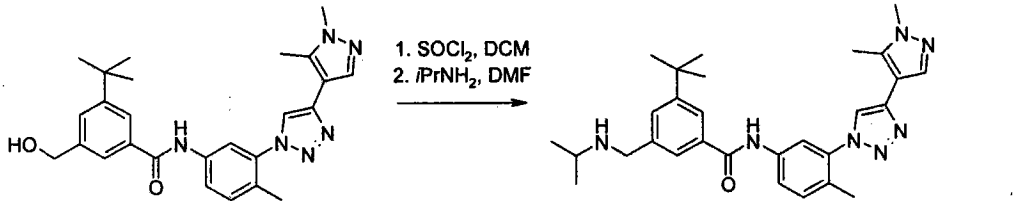
[0705] 将中间产物 Z-24a(5.54g,22.15mmol) 溶于 45mL 丙酮中，且在室温，滴加 NaOH(877mg,21.9mmol) 于 10mL MeOH 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 16 小时，且随后蒸发。将残余物与 $NaHCO_3$ 溶液混合，并用 EtOAc 萃取。有机相用 $NaHCO_3$ 溶液再次萃取，且水相随后用 4N HCl 酸化。将沉淀滤出，用水洗涤，干燥，且间苯二甲酸单酯 N-2a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.26 分钟 ;MS(M-H)$^-$ = 235) 进一步直接反应。

[0706] 将间苯二甲酸单酯 N-2a(504mg,2.132mmol) 溶于 10mL THF 中，与 HATU(754mg,2.34mmol) 和 DIPEA(814μL,4.87mmol) 混合，并在室温搅拌 20 分钟。随后，添加苯胺 K-5a(570mg,2.123mmol)，并将反应混合物在 40℃搅拌过夜。将反应混合物过滤，并通过蒸馏去除溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中，并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液萃取。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并使用旋转蒸发仪蒸发。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 Z-25a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.03 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 487) 的级分冷冻干燥。

[0707] 将苯甲酸甲酯 Z-25a(423mg,0.87mmol) 溶于 THF(8mL) 中，并分批添加 $NaBH_4$(190g,5.02mmol) 并随后添加 LiCl(154mg,3.63mmol)。将反应混合物加热至 50℃，并搅拌 72 小时。随后，将其冷却至 0℃，并在搅拌下与 1M NaOH 溶液混合。THF 使用旋转蒸发仪去除，且粗产物用 EtOAc 萃取。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，使用旋转蒸发仪蒸发，将残余物溶于 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物苄基醇 N-3a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.81 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 459) 的级分冷冻干燥。

[0708] b) 合成 XVa-1 的步骤 (苄基氯路线，方法 A)：

[0709]



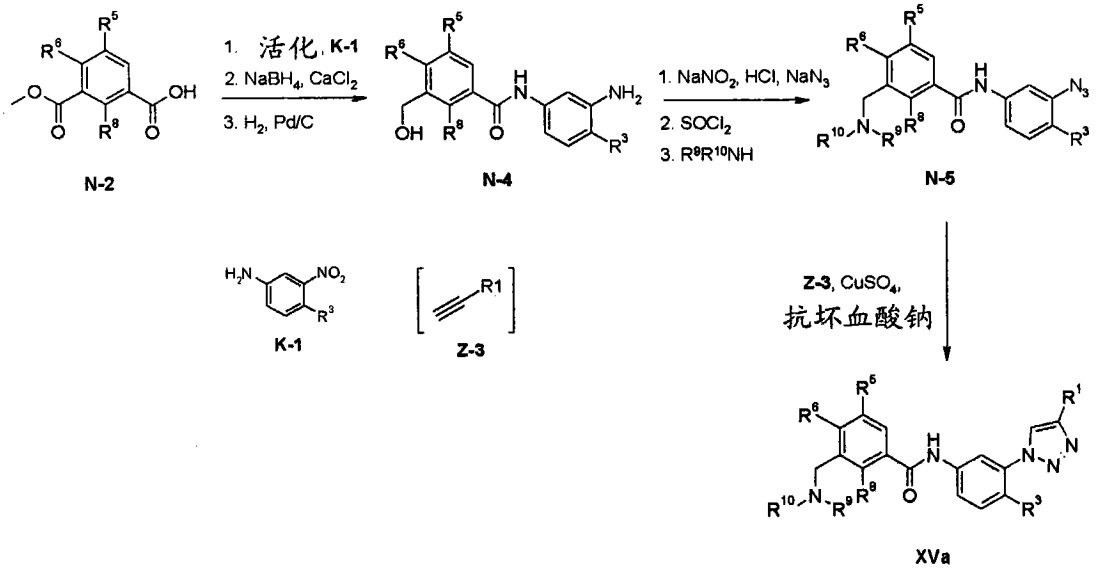
N-3a XVa-1

[0710] 在室温在搅拌下，将苄基醇 N-3a(40mg,0.09mmol) 溶于 3mL DCM 中，与亚硫酰氯 (27μL,0.37mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌 3 小时，蒸发，将残余物溶于 DMF(300μL) 中，与异丙胺 (30μL,0.35mmol) 混合，并在室温搅拌 3 小时。挥发性组分使用旋转蒸发仪去除，且残余物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 XVa-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.19

分钟；MS(M+H)$^+$ = 500) 的级分冷冻干燥。

[0711] 反应方程式 N-II

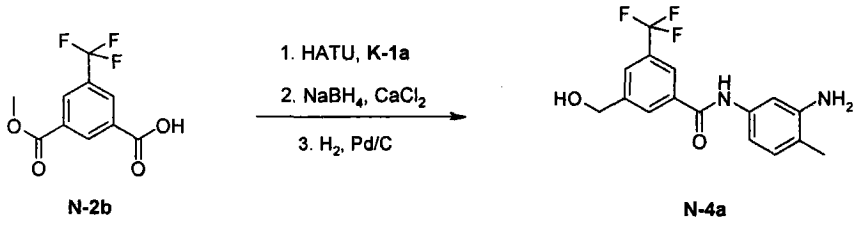
[0712]



[0713] 类型 Xva 的实施例化合物亦可通过略微修改反应方程式 N-II 的方法，由叠氮化物 N-5 通过用炔 Z-3、$CuSO_4$ 和抗坏血酸钠的环加成来合成。叠氮化物 N-5 可由相应的苄基醇 N-4 重氮化（例如在盐酸中的 $NaNO_2$），随后与叠氮钠反应，使用例如亚硫酰氯活化苄基醇，接着与胺 $R^9R^{10}NH$ 反应而获得。苄基醇 N-4 又通过间苯二甲酸单酯 N-2 与硝基苯胺 K-1 的酰胺键联，随后酯官能团还原（例如在 $CaCl_2$ 存在下使用 $NaBH_4$），以及接着硝基的还原（例如使用氢气和 Pd/C 或在 NH_4Cl 存在下使用 Fe）而合成。

[0714] c) 合成 N-4a 的步骤

[0715]



[0716] 将间苯二甲酸单酯 N-2b(3.76g，15.2mmol) 溶于 DMF(8mL) 中，并在室温与 HATU(6.01g，16.6mmol) 和 iPr_2EtNH(5.8mL，34.9mmol) 搅拌 10 分钟。添加苯胺 K-1a(2.31g，15.2mmol) 后，将混合物在 40℃搅拌过夜。反应混合物通过制备型 RP-MPLC（梯度：水 / 乙腈 = 80 : 20 至 2 : 98；45 分钟）纯化。将含产物 (HPLC-MS：$t_{Ret.}$ = 2.35 分钟；MS(M+H)$^+$ = 383) 的级分合并，并冷冻干燥。

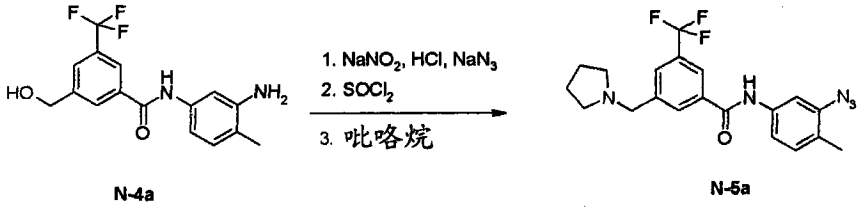
[0717] 将酰胺中间产物 (3.9g，10.1mmol) 置于 EtOH(70mL) 中，与 $CaCl_2$(2.24g，20.3mmol) 混合，并在超声浴中简单 (briefly) 搅拌。随后，将混合物冷却至 0℃，并向其中添加于 THF(70mL) 中的 $NaBH_4$(1.53g，40.5mmol)。在搅拌下，将混合物在该温度放置 1.5 小时，且随后小心地添加 1N 盐酸。水相用 DCM(4×75mL) 萃取，合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，

过滤并蒸发。

[0718] 将由此获得的苄基醇 (2.86g,8.07mmol) 置于 MeOH(50mL) 中，与 Pd/C(10 %，775mg) 混合，并在室温氢化 3 小时 (p = 50PSI)。将催化剂滤出后，将混合物蒸发，得到苄基醇 N-4a，其不经任何其它纯化步骤即可用于下一反应。

[0719] d) 合成 N-5a 的步骤

[0720]



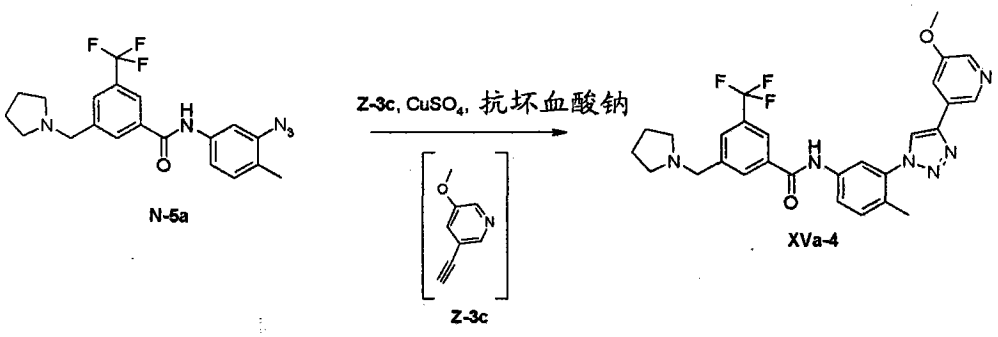
N-4a N-5a

[0721] 在 0℃，将置于 2N 盐酸 (29mL) 和二噁烷 (5mL) 中的苄基醇 N-4a(2.21g,6.82mmol) 逐滴与亚硝酸钠 (567mg,8.22mmol) 于水 (2.2mL) 中的冷却的溶液混合。添加结束后，在搅拌下将混合物放置 30 分钟，随后添加于冷却水 (2.2mL) 中的叠氮钠 (495mg,7.54mmol)，并将混合物再搅拌 2.5 小时。为了后处理，混合物用水稀释，并用 EtOAc(3×50mL) 萃取。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并蒸发。由此获得的叠氮化物不经任何进一步纯化即可将用于下一反应。

[0722] 将叠氮化物 (602mg,1.72mmol) 置于 DCM(5mL) 中，与亚硫酰氯 (497μL,6.85mmol) 混合，并在室温搅拌 3 小时。将反应混合物蒸发，将残余物溶于 DMF(3mL) 中，与吡咯烷 (710μl,8.59mmol) 混合，并在 40℃搅拌过夜。反应混合物通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 N-5a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.79 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 404) 的级分冷冻干燥。

[0723] e) 合成 XVa-4 的步骤

[0724]



N-5a Z-3c XVa-4

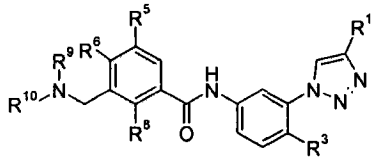
[0725] 将叠氮化物 N-5a(50.8mg,0.13mmol)、抗坏血酸钠溶液 (40mg ;0.20mmol，于 1mL 水中) 和 $CuSO_4$ 溶液 (20.3μl,0.8M) 依次添加至炔 Z-3c 中，该炔 Z-3c 由经三甲基硅基保护的前体 (75.5mg,0.37mmol) 通过在室温与于 MeOH(3mL) 中的 K_2CO_3(57.3mg,0.42mmol) 反应 (30 分钟) 原位产生。将反应混合物在 40℃搅拌过夜，并随后蒸发。将残余物溶于少量 DMF 中，并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 XVa-4(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.32 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 537) 的级分冷冻干燥。

[0726] 类似于上文所述的反应方法 a) 和 b) 或 c) 至 e)，可由相应的前体 (可商购得到或利用文献已知的方法制备) 获得实施例 XVa-2 和 XVa-3 以及实施例 XVa-5 至 XVa-33(表

13) 或相当的其它实施例。

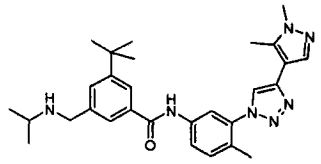
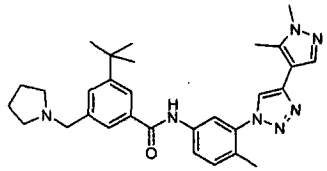
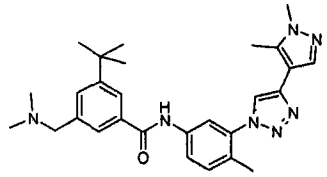
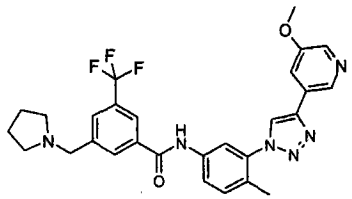
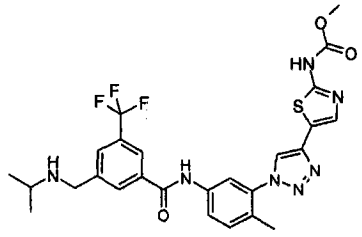
[0727] 表 13

[0728]

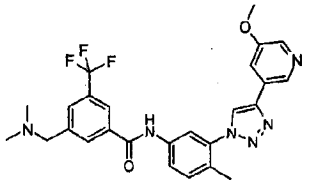
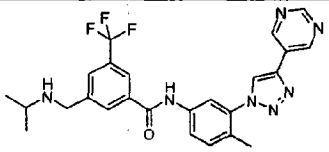
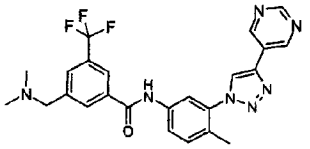
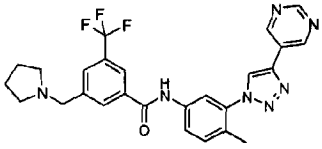
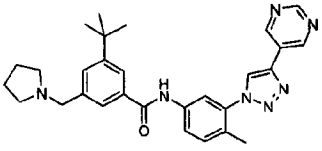
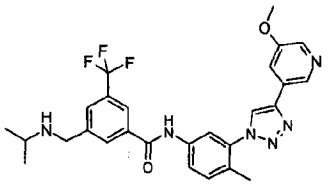
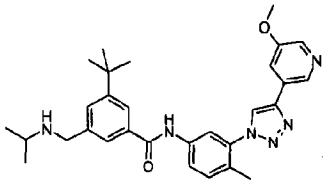
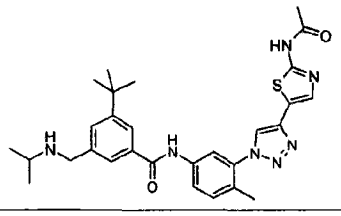
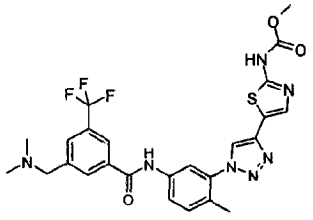


[0729] 实施例 XVa-1 至 XVa-33

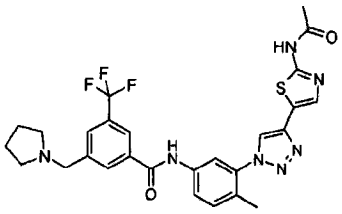
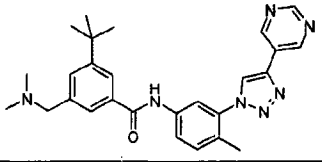
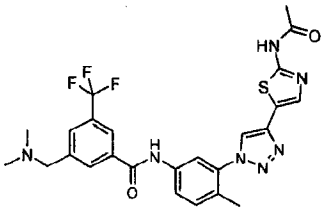
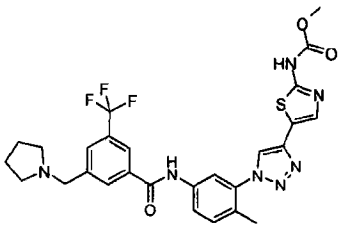
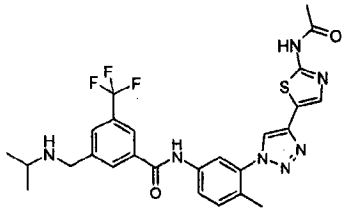
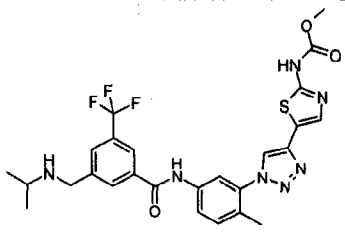
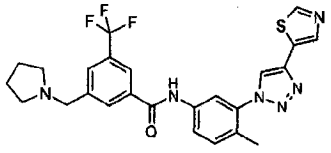
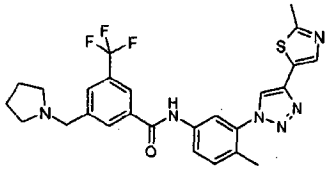
[0730]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVa-1		2.19	500
XVa-2		2.26	512
XVa-3		2.13	486
XVa-4		2.32	537
XVa-5		2.22	562

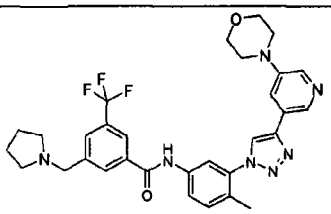
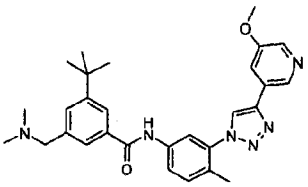
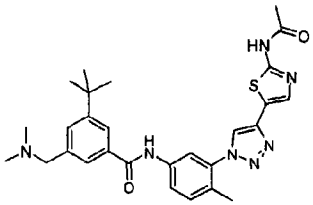
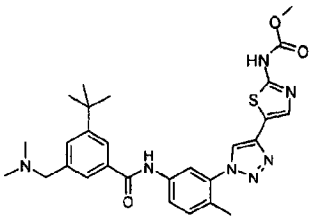
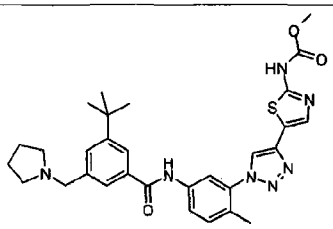
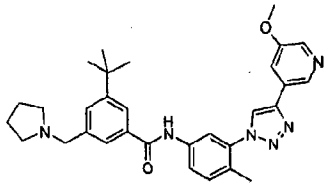
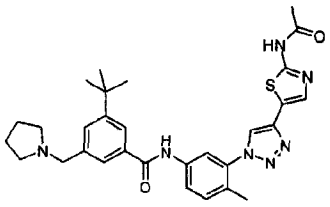
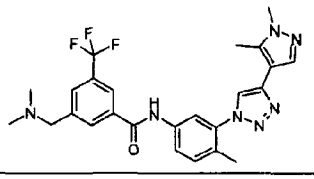
[0731]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVa-6		2.20	511
XVa-7		2.21	484
XVa-8		2.06	482
XVa-9		2.19	508
XVa-10		2.28	496
XVa-11		2.24	525
XVa-12		2.34	513
XVa-13		2.20	546
XVa-14		2.12	560

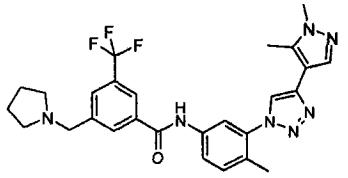
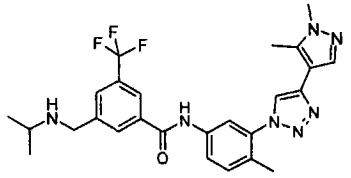
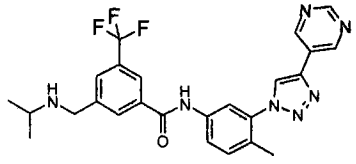
[0732]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVa-15		1.23	570
XVa-16		2.14	470
XVa-17		2.10	544
XVa-18		2.24	586
XVa-19		2.13	558
XVa-20		2.16	574
XVa-21		2.30	513
XVa-22		2.34	527

[0733]

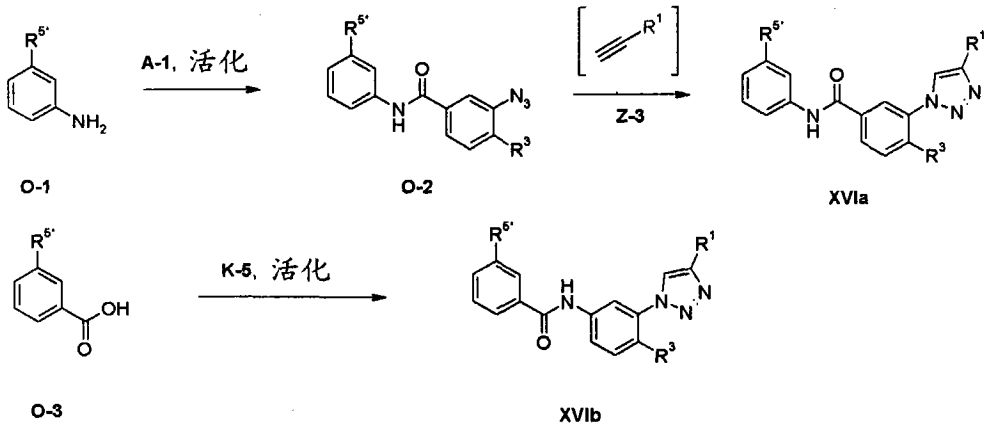
#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVa-23		2.28	592
XVa-24		2.26	499
XVa-25		2.15	532
XVa-26		2.00	548
XVa-27		2.14	574
XVa-28		2.40	525
XVa-29		2.24	558
XVa-30		2.10	498

[0734]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVa-31		2.23	524
XVa-32		2.12	512
XVa-33		2.10	496

[0735] 反应方程式 0

[0736]



[0737] R^{5*} = C_{1-6} 烷基或 C_{3-4} 环烷基

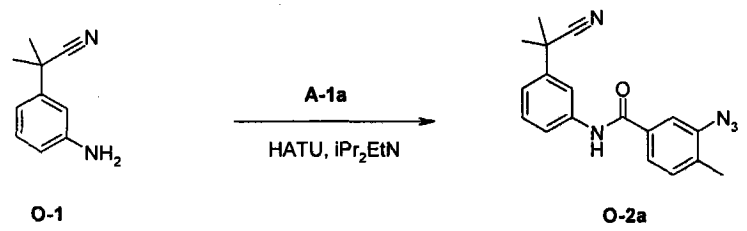
[0738] 各自被 -CN 取代

[0739] 类型 XVIa 的实施例化合物根据反应方程式 0，利用文献已知的方法通过相应的叠氮化物 0-2 与适宜的炔 Z-3 在 $CuSO_4$ 和抗坏血酸钠的存在下的环加成反应来合成。叠氮化物 0-2 可利用文献已知的方法通过苯胺 0-1 与苯甲酸 A-1 的酰胺偶联而获得。

[0740] 类型 XVIb 的实施例化合物（与化合物 XVIa 比较，其具有相反的酰胺键）可用上文所述的苯胺 K-5 由相应苯甲酸 0-3 来合成。苯甲酸 0-3 利用文献已知的方法合成。

[0741] a) 合成 0-2a 的步骤：

[0742]

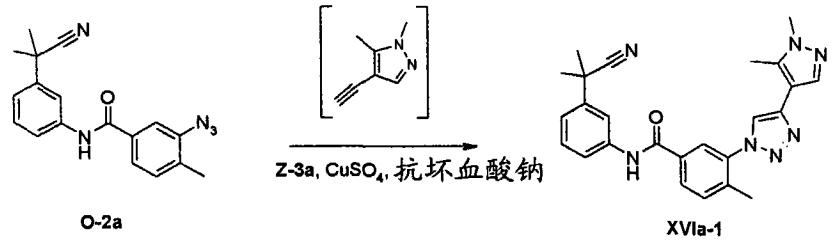


O-1 O-2a

[0743] 将苯甲酸 A-1a(500mg,2.82mmol) 置于 DMF(15mL) 中,与 HATU(1.19g,3.11mmol) 和 iPr_2EtN(1.5mL) 混合,在室温搅拌 30 分钟,且随后与苯胺 O-1a(450mg,2.84mmol) 混合。将反应混合物在室温搅拌过夜,且随后完全蒸发。将残余物溶于少量 DMF 中,并通过 RP-MPLC 纯化。将含产物 O-2a(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.29 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 320) 的级分冷冻干燥。

[0744] b) 合成 XVIa-1 的步骤 :

[0745]

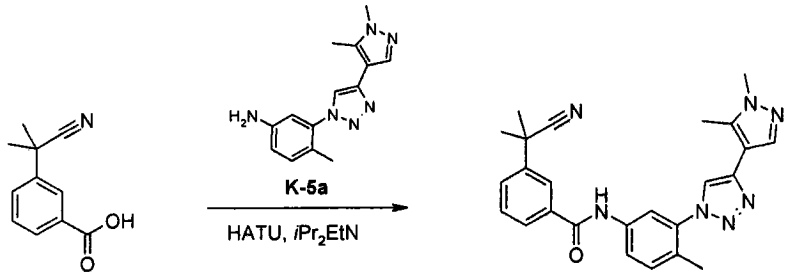


O-2a XVIa-1

[0746] 将 1,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 Z-2a(120mg,0.97mmol) 和 Bestmann-Ohira 试剂 (S.Müller 等人,Synlett1996,521-522)(B-O,360mg,1.87mmol) 置于 MeOH(5mL) 中,并与碳酸钾 (260mg,1.88mmol) 混合。在室温搅拌 3 天后,添加叠氮化物 O-2a(100mg,0.31mmol)。随后,添加抗坏血酸钠溶液 (1M ;0.32mL)、$CuSO_4$ 溶液 (0.1M ;0.44mL) 和 NEt_3(0.1mL,0.72mmol),并将该混合物在室温搅拌 3 天。为了后处理,将混合物蒸发,用水稀释,用 EtOAc 萃取 3 次,并将合并的有机相再次蒸发。将残余物溶于少量 DMF 中,并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 XVIa-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 2.02 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 440) 的级分冷冻干燥。

[0747] c) 合成 XVIb-1 的步骤 :

[0748]



O-3a XVIb

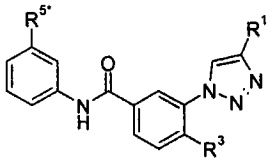
[0749] 将苯甲酸 O-3a(50mg,0.26mmol) 置于 DMF(3.5mL) 中,与 HATU(110mg,0.29mmol) 和 iPr_2EtN(51μl,0.29mmol) 混合,在室温搅拌 30 分钟,且随后添加苯胺 K-5a(78mg ;0.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,并随后完全蒸发。将残余物溶于少量 DMF 中,

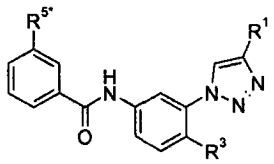
并通过制备型 HPLC 纯化。将含产物 XVIb-1(HPLC-MS :$t_{Ret.}$ = 1.95 分钟 ;MS(M+H)$^+$ = 440)的级分冷冻干燥。

[0750] 类似于上文所述的反应方法 a) 至 c),可由相应前体(可商购得到或利用文献已知的方法制备)获得实施例 XVIa-2 至 XVIa-18 以及实施例 XVIb-2 至 XVIb-7(表 14)或相当的其它实施例。

[0751] 表 14

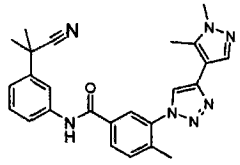
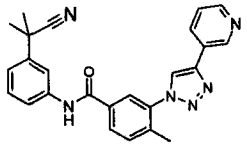
[0752]



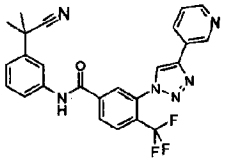
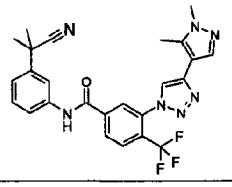
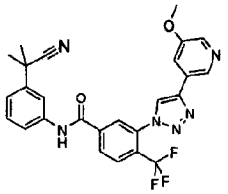
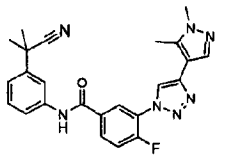
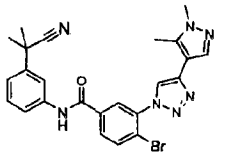
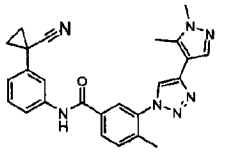
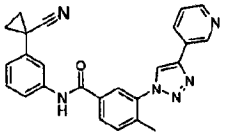
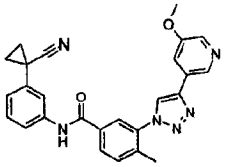
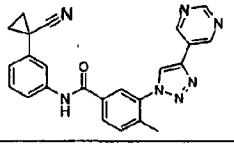
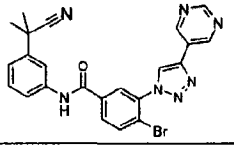


[0753] 实施例 XVIa-1 至 XVIa-18 实施例 XVIb-1 至 XVIb-7

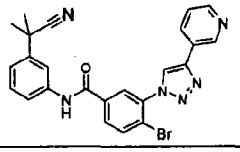
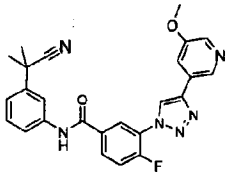
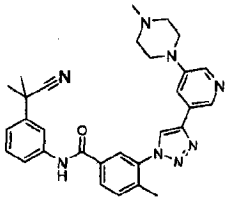
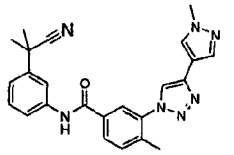
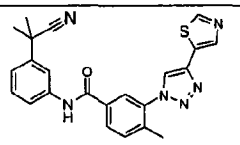
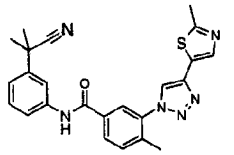
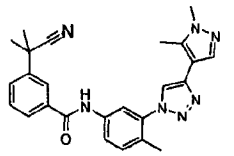
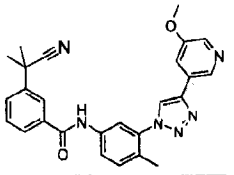
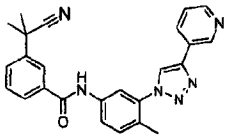
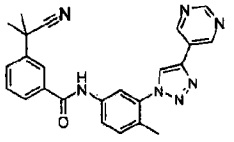
[0754]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS (M+H)$^+$
XVIa-1		2.02	440
XVIa-2		1.88	423

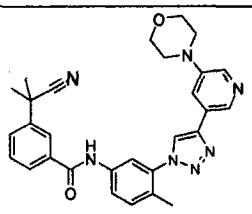
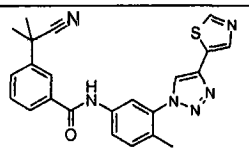
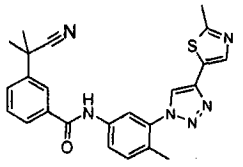
[0755]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVIa-3		2.00	477
XVIa-4		2.10	494
XVIa-5		2.13	507
XVIa-6		2.01	444
XVIa-7		2.07	504/506
XVIa-8		1.98	438
XVIa-9		1.83	421
XVIa-10		2.00	451
XVIa-11		1.93	422
XVIa-12		2.01	488/490

[0756]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVIa-13		1.94	487/489
XVIa-14		2.08	457
XVIa-15		2.00	521
XVIa-16		1.95	426
XVIa-17			
XVIa-18			
XVIb-1		1.95	440
XVIb-2		2.00	453
XVIb-3		1.83	423
XVIb-4		1.91	424

[0757]

#	结构	t_{Ret} (HPLC) [分钟]	MS $(M+H)^+$
XVIb-5		2.01	508
XVIb-6		1.69	429
XVIb-7		1.81	443

[0758] 作为具有相反的酰胺键（与实施例类型 I 至 XI 的酰胺键比较）的新化合物，仅实施例类型 XII 至 XVI（芳基胺和苄基型胺、氰基烷基、氰基环烷基）通过特定实施例化合物表示。然而，原则上，亦可能通过本文中所述的合成方法的改变以及通过使用相应的离析物来合成具有相反的酰胺键的所有其它化合物类型 I 至 XI。

[0759] 为合成基团 L 不同于 -C(O)NH- 和 -NHC(O)- 的本发明的化合物，与苯甲酸 A-2、苯胺 K-5 或单个苯甲酸和苯胺用作偶联搭配物不同，亦可合成具有其它官能团的组分且将其用于反应（苯甲酸、芳基醇→酯；磺酸、苯胺→磺酰胺等）中。

[0760] 以下实施例描述了本发明的化合物的生物活性，而不是将本发明限定与这些实施例。

[0761] 通式 (1) 化合物的特征在于其在治疗领域中的广泛应用。尤其应当提及的为对抑制特定信号酶、尤其对培养的人类肿瘤细胞的增殖以及其他细胞如内皮细胞的增殖的抑制作用起作用的那些应用。

[0762] 激酶测试 B-Raf(V600E)

[0763] 在稀释系列中，将 10μL 测试物质溶液的等分试样置于多孔板中。选择稀释系列以涵盖 2μM 至 0.128 或 0.017nM 的浓度范围。必要时，将初始浓度由 2μM 变为 10 或 0.4μM，且相应地进行进一步稀释。DMSO 的最终浓度为 5%。用吸管吸入 10μL 的 B-Raf(V600E) 激酶溶液（含有 2.5ng B-Raf(V600E) 激酶，于 20mM TrisHCl(pH 7.5)、0.1mM EDTA、0.1mM EGTA、0.286mM 原钒酸钠、10% 甘油、1mg/mL 牛血清白蛋白、1mM 二硫苏糖醇中），并在室温在搅动下培养 1 小时。激酶反应通过添加 20μL ATP 溶液［最终浓度：250μM ATP、30mM Tris-HCl(pH 7.5)、0.02% Brij、0.2mM 原钒酸钠、10mM 乙酸镁、磷酸酶混合液 (Sigma，#P2850，由制造商推荐的稀释液）、0.1mM EGTA］和 10μL MEK1 溶液［含有 50ng 生物素标记的 MEK1（根据标准程序，由纯 MEK1 例如用试剂 EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin，Pierce，#21335 制备），于 50mM Hepes(pH 7.5)、150mM NaCl、10% 甘油、0.02% Brij-35、0.2mM PMSF、0.2mM 苯甲脒中］开始，并在室温持续搅动下进行 60 分钟。反应通过添加 12μL 的 100mM EDTA 溶液终止，并再培养 5 分钟。将 55μL 的反应

溶液转移至链亲和素包被 (streptavidine-coated) 的板 (例如 Streptawell HighBond, Roche, #11989685001) 中,并在室温轻轻振荡 1 小时,以使生物素标记的 MEK1 结合至板。移除液体后,该板用 200μL 的 1×PBS 洗涤 5 次、100μL 的第一抗体溶液和铕标记的二级抗体 [抗磷酸 -MEK(Ser217/221), Cell Signaling#9121 和 Eu-N1 标记的山羊抗兔抗体, PerkinElmer#AD01015] 的溶液孵育,第一抗体以 1 ∶ 2000 稀释,并将第二抗体以在 Delfia 测试缓冲液 (Perkin Elmer, #1244-111) 中稀释达到 0.4-0.5μg/mL。在室温搅动 1 小时后,将溶液倒出,并用 200μL Delfia 洗涤缓冲液 (Perkin Elmer#4010-00101244-114) 洗涤 5 次。添加 200μL 增强溶液 (Perkin Elmer#4001-00101244-105) 后,在室温将该制剂振荡 10 分钟,随后在 Wallac Victor 中,利用程序 " Delfia Time Resolved Fluorescence(Europium) " 来测量。IC_{50} 值使用软件程序 (GraphPadPrizm) 由这些剂量 - 活性曲线确定。大多数的类型 I 至 XVI 的实施例化合物在该 B-Raf(V600E) 抑制测试中显示出良好至极好的抑制效果,亦即,它们具有小于 0.3μM、通常小于 100nM 的 IC_{50} 值。

[0764] 对培养的人类黑素瘤细胞 (SK-MEL28) 增殖的抑制的测量

[0765] 为了测量培养的人类肿瘤细胞的增殖,黑素瘤细胞系 SK-MEL28[美国典型微生物菌种保藏中心 (American Type Culture Collection,ATCC)] 的细胞在 MEM 培养基中培养,该 MEM 培养基补充有 10% 胎牛血清、2% 碳酸氢钠、1mM 丙酮酸钠、1% 非必需的氨基酸 (例如来自 Cambrex,#BE13-114E) 和 2mM 谷氨酰胺。将 SK-MEL28 细胞以每孔 2500 个细胞的密度置于 96 孔平底板中的经补充的 MEM 培养基 (参见上文) 中,且在培养箱 (37℃,5% CO_2) 中培养过夜。将活性物质以各种浓度添加至细胞中,以便涵盖 50μM 至 3.2nM 的浓度范围。必要时,将初始浓度由 50μM 变为 10μM 或 2μM,且相应地进行进一步稀释 (至 0.6nM 或 0.12nM)。再培养 72 小时后,将 20μlAlamarBlue 试剂 (Serotec Ltd., #BUF012B) 添加至各孔中,并将细胞再培养 3-6 小时。在荧光分光光度计 (例如 Gemini,Molecular Devices) 中测定 AlamarBlue 试剂的颜色变化。EC_{50} 值使用软件程序 (GraphPadPrizm) 计算。

[0766] 大部分的类型 I 至 XVI 的实施例化合物在细胞 SK-MEL28 测试中显示出良好至极好的活性,亦即,它们具有小于 5μM、通常小于 2μM 的 EC_{50} 值。

[0767] 对培养的人类黑素瘤细胞 (A375) 增殖的抑制的测量

[0768] 为了测量培养的人类肿瘤细胞的增殖,黑素瘤细胞系 A375[美国典型微生物菌种保藏中心 (ATCC)] 的细胞在补充有 10% 胎牛血清和 2% 碳酸氢钠的 MEM 培养基种培养。测试物质根据 SK-MEL28 细胞所述的方法 (参见上文) 利用 A375 细胞进行测试。

[0769] 大部分的类型 I 至 XVI 的实施例化合物在细胞 A375 测试显示出良好至极好的活性,亦即,它们具有小于 3μM、通常小于 1μM 的 EC_{50} 值。

[0770] 本发明的物质为 B-Raf 激酶抑制剂。如通过 DNA 染色接着通过 FACS 或 Cellomics Array Scan 分析所证明,由本发明的化合物所获得的增殖的抑制主要通过防止进入 DNA 合成期而引起。经处理的细胞停滞在细胞周期的 G1 期。因此,本发明的化合物也可在其他肿瘤细胞中进行测试。举例而言,这些化合物对结肠癌细胞系 Colo205 和乳腺癌细胞系 DU4475 种具有活性,且可用于这些适应症。这表明了本发明的化合物可用于治疗多种类型的肿瘤。

[0771] 由于它们的生物学性质,本发明的通式 (1) 化合物、互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物、多晶型以及所有上述形式的盐适于治疗特征为过度或异常

细胞增殖的疾病。

[0772] 此类疾病包括例如：病毒感染（例如HIV和卡波西肉瘤）；炎症和自身免疫性疾病（例如结肠炎、关节炎、阿耳茨海默氏病、肾小球肾炎和创伤愈合）；细菌、真菌和/或寄生虫感染；白血病、淋巴癌和实体肿瘤（例如癌和肉瘤）、皮肤病（例如牛皮癣）；基于特征为细胞（例如成纤维细胞、肝细胞、骨骼及骨髓细胞、软骨或平滑肌细胞或上皮细胞（例如子宫内膜增生））数量增加的增生的疾病；骨骼疾病及心血管病（例如再狭窄及肥大）。它们也适于保护增殖细胞（例如毛发细胞、肠细胞、血细胞和祖细胞）免受由辐射、UV治疗和/或细胞生长抑制治疗引起的DNA破坏。

[0773] 举例而言，以下癌症可以使用本发明的化合物治疗（但不限于）：脑瘤，如听神经鞘瘤；星形细胞瘤，如毛细胞性星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、原浆性星形细胞瘤、肥胖型星形细胞瘤(gemistocytary astrocytoma)、多形性成胶质细胞瘤和成胶质细胞瘤；脑淋巴瘤、脑转移；垂体肿瘤，如催乳素瘤、产生HGH(人生长激素）的肿瘤和产生ACTH(促肾上腺皮质激素）的肿瘤；颅咽管瘤；髓母细胞瘤；脑膜瘤和少突神经胶质瘤；神经肿瘤（赘瘤），如植物性神经系统的肿瘤，如交感神经系统神经母细胞瘤(neuroblastomasympathicum)、神经节瘤、副神经节瘤（嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma，chromaffinoma)）和颈动脉球肿瘤(glomus-caroticum tumour)，外周神经系统的肿瘤，如截肢性神经瘤、神经纤维瘤、神经细胞瘤（神经鞘瘤(neurilemmoma，Schwannoma)）和恶性神经鞘瘤，以及中枢神经系统的肿瘤，如脑部肿瘤和骨髓肿瘤；肠癌，如直肠癌、结肠癌、肛门癌、小肠癌及十二指肠癌；眼睑肿瘤，如基底细胞癌或基底细胞瘤；胰腺癌(pancreatic cancer)或胰腺瘤(carcinoma of the pancreas)；膀胱癌或膀胱瘤；肺癌（支气管癌），如小细胞支气管癌（燕麦细胞癌），和非小细胞支气管癌，如板状上皮细胞癌(plateepithelial carcinomas)、腺癌和大细胞支气管癌；乳腺癌，如乳癌，如浸润性管癌、胶样瘤、侵袭性小叶癌(lobular invasive carcinoma)、管状癌、囊性腺样癌和乳头状癌；非何杰金氏淋巴瘤，如伯基特淋巴瘤、低恶性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)和蕈状肉芽肿(mucosis fungoides)；子宫癌或子宫内膜癌或子宫体癌；CUP综合征（原发位不明癌）；卵巢癌或卵巢瘤，如粘液样癌、子宫内膜癌或浆液性癌(serous cancer)；胆囊癌；胆管癌，如克拉斯基氏肿瘤(Klatskin tumour)；睾丸癌，如精原细胞瘤和非精原细胞瘤；淋巴瘤（淋巴肉瘤），如恶性淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(NHL)，如慢性淋巴白血病、白血病性网状内皮组织增殖、免疫细胞瘤、浆细胞瘤（多发性骨髓瘤）、免疫母细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、T区蕈样肉芽肿病、大细胞间变型淋巴母细胞瘤(large-cell anaplastic lymphoblastoma)和淋巴母细胞瘤；喉癌，如声带肿瘤、上声门(supra-glottal)肿瘤、声门肿瘤及下声门喉部肿瘤；骨癌，如骨软骨瘤、软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨瘤、骨样骨瘤、成骨细胞瘤、嗜酸细胞肉芽肿、巨细胞肿瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、尤因肉瘤、网状细胞肉瘤(reticulo-sarcoma)、浆细胞瘤、纤维性结构不良、青少年骨囊肿(juvenile bone cysts)和动脉瘤骨囊肿；头及颈肿瘤，如唇、舌、口底、口腔、牙龈、上腭、唾液腺、咽喉、鼻腔、副鼻窦、喉及中耳的肿瘤；肝癌，如肝细胞癌(liver cell carcinoma)或肝细胞癌(hepatocellularcarcinoma)(HCC)；白血病，如急性白血病，如急性淋巴细胞性/淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)；慢性白血病，如慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)；胃癌或胃瘤，如乳头状、管状和粘液腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、小细胞癌和未分化癌；黑素瘤，如表面扩展性、结节性、

雀斑恶性及肢端型黑素瘤；肾癌，如肾细胞癌或肾上腺瘤或格腊维次氏肿瘤 (Grawitz′ s tumour)；食道癌或食道瘤；阴茎癌；前列腺癌；咽喉癌或咽癌瘤，如鼻咽癌、口咽癌及下咽癌；视网膜母细胞瘤；阴道癌或阴道瘤；板状上皮细胞癌、腺癌、原位癌、恶性黑色素瘤及肉瘤；甲状腺癌，如乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌及甲状腺髓质癌，以及间变型癌瘤；皮肤的 spinalioma、下皮细胞癌瘤及板状上皮细胞癌；胸腺瘤 (thymomas)、尿道癌和阴户癌。

[0774] 该新化合物可用于上述疾病的预防、短期或长期治疗，也任选可与放射疗法或其它“当前技术”化合物（如细胞生长抑制物质或细胞毒性物质、细胞增殖抑制剂、抗血管生成物质、缀体或抗体）组合。

[0775] 通式 (1) 化合物可单独使用或与本发明的其它活性物质组合使用，任选亦可与其它药理学活性物质组合使用。

[0776] 可与本发明的化合物组合给药的化学治疗剂包括（但不限于）激素、激素类似物和抗激素药（例如他莫西芬、托瑞米芬、雷洛西芬、氟维司群、乙酸甲地孕酮、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、氨鲁米特、乙酸环丙孕酮、非那雄胺、乙酸布舍瑞林、氟氢可的松 (fludrocortinsone)、氟甲睾酮、甲羟孕酮、奥曲肽）、芳香酶抑制剂（例如阿那曲唑、来曲唑、利阿唑、伏氯唑、依西美坦、阿他美坦）、LHRH 激动剂和拮抗剂（例如醋酸性瑞林、鲁珀德 (luprolide)）、生长因子抑制剂（生长因子，如“血小板衍生的生长因子”和“肝细胞生长因子”；抑制剂例如为“生长因子”抗体、“生长因子受体”抗体和酪氨酸激酶抑制剂，如吉非替尼 (gefitinib)、伊马替尼 (imatinib)、拉帕替尼 (lapatinib) 和曲妥单抗）、抗代谢物（例如叶酸拮抗剂，如甲氨蝶呤、雷替曲塞；嘧啶类似物，如 5- 氟尿嘧啶、卡西他宾 (capecitabin) 和吉西他宾 (gemcitabin)；嘌呤和腺苷类似物，如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨和喷司他丁、阿糖胞苷、氟达拉滨）、抗肿瘤抗生素（例如安克灵 (anthracyclins)，如多柔比星、柔红霉素、表柔比星和伊达比星、丝裂霉素 -C、博来霉素、放线菌素 D、普卡霉素、链佐星）、铂衍生物（例如顺铂、奥沙利铂、卡铂）、烷化剂（例如雌二醇氮芥 (estramustin)、美罗塞满 (meclorethamine)、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、达卡兹 (dacarbazin)、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺；亚硝基脲，如卡莫斯汀 (carmustin) 和洛莫斯汀 (lomustin)、塞替派）、抗有丝分裂剂（例如长春花生物碱，如长春碱、长春地辛 (vindesin)、长春瑞滨 (vinorelbin) 和长春新碱；和紫杉烷，如紫杉醇、多西紫杉醇）、拓扑异构酶抑制剂（例如鬼臼乙叉甙，如依托泊苷和凡毕复、替尼泊苷、胺斯卡灵 (amsacrin)、托泊替康、伊立替康、米托蒽醌 (mitoxantron))，和各种化疗剂，如阿米福汀 (amifostin)、安葛粒仃 (anagrelid)、氯屈膦酸盐 (clodronat)、非尔司亭、α 干扰素、甲酰四氢叶酸、利妥昔单抗、丙卡巴肼、左旋咪唑、美司钠、米托坦、氨羟二磷酸二钠和叶菲尔钠。

[0777] 适宜的制剂包括例如片剂、胶囊、栓剂、溶液 - 尤其是注射用（皮下 (s.c.)、静脉内 (i.v.)、肌内 (i.m.) 以及输液用溶液 -、酏剂、乳液或可分散粉末。药物活性化合物的含量应在作为整体的组合物的 0.1 至 90 重量％、优选 0.5 至 50 重量％的范围内，亦即，以足以达到下文所指定的剂量范围的量。必要时，所指定的剂量可一天给予若干次。

[0778] 适宜的片剂可通过例如混合活性物质与已知的赋形剂而获得，这些已知的赋形剂例如惰性稀释剂，如碳酸钙、磷酸钙或乳糖；崩解剂，如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，如淀粉或明胶；润滑剂，如硬脂酸镁或滑石和 / 或用以延迟释放的试剂，如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯。片剂亦可包含若干层。

[0779] 包衣片剂相应地可通过用通常用于片剂包衣的物质例如可力酮或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖涂覆以类似于片剂的方式制备的片芯而制备。为了达到延迟释放或防止不兼容性，片芯亦可由多层组成。类似地，片剂包衣可由许多层组成且可能使用用于片剂的上述赋形剂以达到延迟释放。

[0780] 根据本发明的含有活性物质的或其组合的糖浆或酏剂可另外含有甜味剂，如糖精、甜素 (cyclamate)、甘油或糖；及香味增强剂，例如芳香剂，如香兰素或香橙提取物。它们也可含有助悬剂或增稠剂，如羧甲基纤维素钠，润湿剂如，例如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物，或防腐剂如对羟基苯甲酸酯。

[0781] 注射用和输液用溶液以常规方式制备，例如添加等渗剂，防腐剂如对羟基苯甲酸酯，或稳定剂如乙二胺四乙酸的碱金属盐，任选使用乳化剂和 / 或分散剂，同时如果将水用作稀释剂，则例如可任选将有机溶剂用作助溶剂或溶解助剂，并将其转移至注射小瓶或安瓶或输液瓶中。

[0782] 含有一种或多种活性物质或活性物质的组合的将囊可例如通过将活性物质与惰性载体如乳糖或山梨糖醇混合并将其封装于明胶胶囊中而制备。

[0783] 适宜的栓剂可例如通过用于此目的载体如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物混合而制备。

[0784] 可使用的赋形剂包括例如水；可药用有机溶剂，如石蜡（例如石油馏分）、植物油（例如落花生或芝麻油）、单 - 或多 - 元醇（例如乙醇或甘油）；载体，如天然矿物粉（例如高岭土、粘土、滑石、白垩）、合成矿物粉（例如高度分散性硅酸和硅酸盐）；糖（例如蔗糖、乳糖和葡萄糖）；乳化剂（例如木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉和聚乙烯吡咯烷酮）和润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸和月桂基硫酸钠）。

[0785] 制剂通过常规方法，优选通过口服或透皮途径，最优选通过口服途径给药。对于口服给药，除上述载体外，片剂当然可含有添加剂，如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二钙以及各种添加剂，如淀粉（优选为马铃薯淀粉）、明胶等。此外，对于制备片剂而言，可同时使用润滑剂如硬脂酸镁、月桂基基硫酸钠和滑石。在水性悬浮液的情况下，可将活性物质与除上述赋形剂外的各种香味增强剂或着色剂组合。

[0786] 对于肠胃外使用而言，可使用活性物质与适宜的液体载体的溶液。

[0787] 静脉内使用的剂量为每小时 1-1000mg，优选每小时 5 至 500mg。

[0788] 然而，有时可偏离所指定的量，这视体重、给药途径、个体对药物的反应、制剂的性质和给药的时间以及间隔而定。因此，在一些情况下，使用少于上文所给的最小剂量可为足够的，而在其它情况下须超过上限。当大量给药时，建议一天中将其分为许多较小剂量。

[0789] 以下制剂实施例示例性地说明本发明而不是对其进行限定：

[0790] 药物制剂的实施例

[0791] A) 片剂 每片剂

[0792] 式 (1) 的活性物质 100mg

[0793] 乳糖 140mg

[0794] 玉米淀粉 240mg

[0795] 聚乙烯吡咯烷酮 15mg

[0796] 硬脂酸镁 5mg

[0797] ———————————

[0798] 500mg

[0799] 将精细粉碎的活性物质、乳糖和一些玉米淀粉混合在一起。筛分混合物，随后将其用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液润湿，捏合，湿式造粒并干燥。将颗粒、剩余的玉米淀粉和硬脂酸镁筛分，并将其混合在一起。将混合物压制，制备具有适宜形状和大小的片剂。

[0800] B) 片剂 每片剂

[0801] 式 (1) 的活性物质 80mg

[0802] 乳糖 55mg

[0803] 玉米淀粉 190mg

[0804] 微晶纤维素 35mg

[0805] 聚乙烯吡咯烷酮 15mg

[0806] 羧甲基淀粉钠 23mg

[0807] 硬脂酸镁 2mg

[0808] ———————————

[0809] 400mg

[0810] 将精细粉碎的活性物质、一些玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素和聚乙烯吡咯烷酮混合在一起，筛分混合物，并以剩余玉米淀粉和水处理，形成颗粒状物，将其干燥，并筛分。添加羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁，并混合，并将混合物压制，制备具有适宜大小的片剂。

[0811] C) 安瓿溶液

[0812] 式 (1) 的活性物质 50mg

[0813] 氯化钠 50mg

[0814] 注射用水 5ml

[0815] 在水固有 pH 值下或任选在 pH 5.5 至 6.5 下，将活性物质溶于水中，且添加氯化钠以使其具等渗性。过滤所获得的溶液以使其不含热原质，并在无菌条件下将滤液转移至安瓿中，随后将其灭菌，并通过熔融密封。安瓿含有 5mg、25mg 和 50mg 的活性物质。