



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101848909 A

(43) 申请公布日 2010.09.29

(21) 申请号 200780012623.9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007.02.12

C07D 471/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/437 (2006.01)

60/773,143 2006.02.14 US

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 25/28 (2006.01)

2008.10.07

A61P 31/12 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/003767 2007.02.12

(87) PCT申请的公布数据

W02007/095223 EN 2007.08.23

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 J-M·吉米内斯 P·克里尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张敏

权利要求书 5 页 说明书 22 页

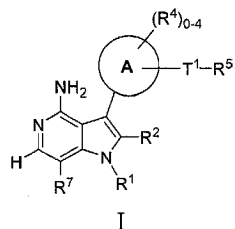
(54) 发明名称

可用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并 [3,2-C] 吡啶

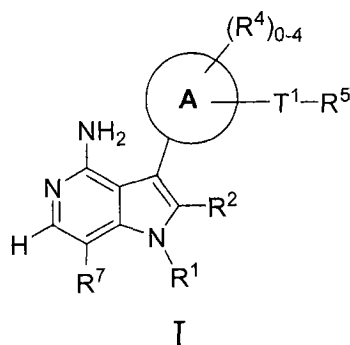
(57) 摘要

本发明涉及可用作蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明也提供包含所述化合物的药学上可接受的组合物和在各种疾病、病症或疾患的治疗中使用这些组合物的方法。本发明也提供制备本发

明化合物的方法。



1. 式 I 化合物：



其中

R^1 是 C_{1-6} 卤代烷基、Q 或 $-Z-Q$ ；

R^2 是 H、卤代基、 CN 、 NO_2 、 C_{1-4} 卤代脂族基、 C_{3-6} 环脂族基或 C_{1-6} 脂族基；

环 A 是 3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环，具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；或者 8-12- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环，具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；

R^4 是 H、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基或 $-(Y)_n-V^1$ ；其中

n 是 0 或 1；

Y 是未取代的 C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替；

V^1 是 C_{3-6} 环脂族基、卤代 (C_{1-4} 脂族基)、3-6- 元杂环基、卤代基、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR'' 、 SH 、 SR'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $N(R'')_2$ 、 COH 、 COR'' 、 CO_2H 、 CO_2R'' 、 $CONH_2$ 、 $CONHR''$ 、 $CONR''_2$ 、 $OCOR''$ 、 $OCONH_2$ 、 $OCONHR''$ 、 $OCON(R'')_2$ 、 $NHCOR''$ 、 $NR''COR''$ 、 $NHCO_2R''$ 、 $NR''CO_2R''$ 、 $NHCO_2H$ 、 $NR''CO_2H$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR''$ 、 $NHCON(R'')_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR'' 、 $SO_2N(R'')_2$ 、 $NHSO_2R''$ 或 $NR''SO_2R''$ ；

R'' 是未取代的 C_{1-4} 脂族基；

T^1 是 C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替；每个 T^1 可选地被 0-2 个 J^1 取代；

R^5 是 H； C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-2 次出现的 O、N 和 S 代替；3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环，具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；或者 8-12- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环，具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；每个 R^5 可选地被 0-5 个 J^5 取代；

R^7 是 H 或卤代基；

Z 是 C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替；每个 Z 可选地被 0-2 个 J^Z 取代；

Q 是 H； C_{1-6} 脂族基；3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环，具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；或者 8-12- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环，具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；每个 Q 可选地被 0-5 个 J^Q 取代；

每个 J^Z 独立地是 H、卤代基、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基、 NO_2 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-O($ 卤代 C_{1-4} 脂族基) 或卤代 (C_{1-4} 脂族基)；

J^5 是 M 或 $-Y-M$;

每个 Y 独立地是未取代的 C_{1-6} 脂族基, 可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替;

每个 M 独立地是 H、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-8} 环脂族基、卤代 (C_{1-4} 脂族基)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基)、3-8-元杂环基、卤代基、 NO_2 、CN、OH、OR'、SH、SR'、 NH_2 、NHR'、 $N(R')_2$ 、COH、COR'、 CO_2H 、 CO_2R' 、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、OCOR'、OCONH₂、OCONHR'、OCON(R')₂、NHCOR'、NR'COR'、NHCOR'₂、NR'CO₂R'、NHCOR'₂、NR'CO₂H、NR'CO₂R'、NHCONH₂、NHCONHR'、NHCON(R')₂、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR' 、 $SO_2N(R')_2$ 、NHSO₂R'、NR'SO₂R'、POR'、PO₂R'、PO(R')₂ 或 PO(OR')₂;

J^Q 是 M^1 或 $-Y^1-M^1$;

每个 Y^1 独立地是未取代的 C_{1-6} 脂族基, 可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替;

每个 M^1 独立地是 H、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-8} 环脂族基、卤代 (C_{1-4} 脂族基)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基)、3-8-元杂环基、5-6-元杂芳基、苯基、卤代基、 NO_2 、CN、OH、OR'、SH、SR'、 NH_2 、NHR'、 $N(R')_2$ 、COH、COR'、 CO_2H 、 CO_2R' 、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、OCOR'、OCONH₂、OCONHR'、OCON(R')₂、NHCOR'、NR'COR'、NHCOR'₂、NR'CO₂R'、NHCOR'₂、NR'CO₂H、NR'CO₂R'、NHCONH₂、NHCONHR'、NHCON(R')₂、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR' 、 $SO_2N(R')_2$ 、NHSO₂R'、NR'SO₂R'、POR'、PO₂R'、PO(R')₂ 或 PO(OR')₂;

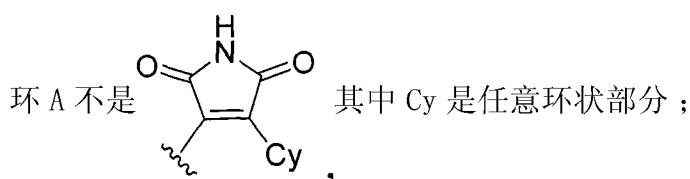
每个 M 和 M^1 独立地和可选地被 0-5 个 J^M 取代;

R 是 H 或者未取代的 C_{1-6} 脂族基;

R' 是未取代的 C_{1-6} 脂族基; 或者两个 R' 基团与它们所键合的原子一起构成未取代的 3-8-元非芳族单环的环, 具有 0-1 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子;

每个 J^1 和 J^M 独立地是 H、卤代基、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基、 NO_2 、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_{1-4} 脂族基)、 $-N$ (C_{1-4} 脂族基)₂、 $-OH$ 、 $-O$ (C_{1-4} 脂族基)、COH、 $-CO$ (C_{1-4} 脂族基)、CONH₂、CONH (C_{1-4} 脂族基)、CON (C_{1-4} 脂族基)₂、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_{1-4} 脂族基)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基) 或卤代 (C_{1-4} 脂族基);

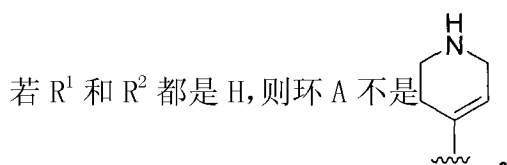
其条件是



若 Q 是可选被取代的 5-元饱和环, 具有 1-3 个选自 O 和 S 的杂原子; 则 J^Q 不是 $-(CH_2)_q-PO(OR)_2$, 其中

q 是 0 或 1, 和

R 是 H 或者未取代的 C_{1-6} 脂族基;



2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是 H。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 是 Q。

4. 根据权利要求 1 至 3 任意一项的化合物, 其中 Q 是 3-8-元饱和、部分不饱和或完全

不饱和的单环的环,具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子;

5. 根据权利要求 4 的化合物,其中 Q 是 3-8- 元饱和的单环的环,具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子。

6. 根据权利要求 5 的化合物,其中 Q 是 3-8- 元饱和的单环的环,具有 0 个杂原子。

7. 根据权利要求 6 的化合物,其中 Q 是环己基或环戊基。

8. 根据权利要求 1 至 7 任意一项的化合物,其中 J^Q 是 3-8- 元杂环基。

9. 根据权利要求 8 的化合物,其中 J^Q 是 6- 元杂环基,含有 1-2 个氮原子。

10. 根据权利要求 1 至 9 任意一项的化合物,其中环 A 是完全不饱和的(即芳族的)。

11. 根据权利要求 1 至 9 任意一项的化合物,其中环 A 是部分不饱和的或饱和的。

12. 根据权利要求 10 或权利要求 11 的化合物,其中环 A 是单环的环。

13. 根据权利要求 12 的化合物,其中环 A 是 5- 元环。

14. 根据权利要求 12 的化合物,其中环 A 是 6- 元环。

15. 根据权利要求 13 或权利要求 14 的化合物,其中 $-T-R^5$ 是间位或对位取代的。

16. 根据权利要求 10 至 15 任意一项的化合物,其中环 A 是二环的环。

17. 根据权利要求 10 至 16 任意一项的化合物,其中 T 是 $-C(O)NR-$ 或 $-NRC(O)-$ 。

18. 根据权利要求 17 的化合物,其中 R 是 H。

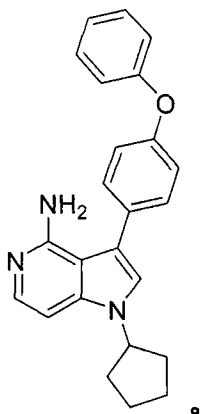
19. 根据权利要求 12 或权利要求 16 的化合物,其中 R^5 是 3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环,具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子;或者 8-12- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环,具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子。

20. 根据权利要求 19 的化合物,其中 R^5 是完全不饱和的(即芳族的)。

21. 根据权利要求 19 的化合物,其中 R^5 是部分不饱和的或饱和的。

22. 根据权利要求 12 至 21 任意一项的化合物,其中 R^4 是 H、卤代基、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基、 NO_2 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $CON(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、 COH 、 $-CO(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基)或卤代(C_{1-4} 脂族基)。

23. 选自如下的化合物:



24. 组合物,包含权利要求 1-23 任意一项的化合物和药学上可接受的载体、助剂或媒介。

25. 抑制生物样品中蛋白激酶活性的方法,包含使所述生物样品接触

a) 权利要求 24 的组合物;或者

b) 权利要求 1-23 任意一项的化合物。

26. 权利要求 25 的方法, 其中所述蛋白激酶是 Lck。

27. 治疗患者的自体免疫疾病、炎性疾病、骨疾病、代谢疾病、神经或神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应、哮喘、阿尔茨海默氏病或激素相关疾病的方法, 包含对该患者给予:

a) 权利要求 24 的组合物; 或者

b) 权利要求 1-23 任意一项的化合物。

28. 权利要求 27 的方法, 其中所述疾病是自体免疫疾病、炎性疾病、增殖或过度增殖疾病或者免疫学 - 介导的疾病。

29. 根据权利要求 27 或权利要求 28 的方法, 包含对所述患者给予选自如下的附加治疗剂: 化疗或抗增殖剂、阿尔茨海默氏病的治疗、帕金森氏病的治疗、治疗多发性硬化 (MS) 的药物、哮喘的治疗、抗炎剂、免疫调控或免疫抑制剂、神经营养因子、治疗心血管疾病的药物、治疗破坏性骨疾患的药物、治疗肝疾病的药物、抗病毒剂、治疗血液疾患的药物、治疗糖尿病的药物或者治疗免疫缺陷疾患的药物, 其中:

a) 所述另外的治疗剂就所治疗的疾病而言是适当的;

b) 所述另外的治疗剂与所述组合物一起作为单一剂型给药或者与所述组合物分开作为多元剂型的一部分给药。

30. 治疗哮喘、急性鼻炎、变应性、萎缩性鼻炎、慢性鼻炎、膜性鼻炎、季节性鼻炎、肉样瘤病、农民肺、纤维样肺、自发性间质性肺炎、类风湿性关节炎、血清反应阴性脊椎关节病 (包括关节强硬性脊椎炎、牛皮癣性关节炎和莱特尔氏病)、贝切特氏病、斯耶格伦氏综合征、系统性硬化、牛皮癣、系统性硬化、特应性皮炎、接触性皮炎与其他湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔癣、天疱疮、大疱性天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管皮炎、结节性脉管炎、红皮病、皮肤嗜曙红细胞增多、眼色素层炎、脱发、簇性春季结膜炎、腹腔疾病、直肠炎、嗜曙红细胞性胃肠炎、肥大细胞病、胰腺炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、食物相关性变态反应、多发性硬化、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、红斑狼疮、系统性狼疮、红斑、桥本氏甲状腺炎、重症肌无力、I 型糖尿病、肾病综合征、嗜曙红细胞增多性筋膜炎、IgE 过高综合征、结节性麻风、赛塞利综合征与自发性血小板减少性紫癜、血管成形术后再狭窄、肿瘤、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、同种移植物排斥, 非限制性地包括继发于例如肾、心、肝、肺、骨髓、皮肤和角膜的移植术后的急性与慢性同种移植物排斥; 或者慢性移植物抗宿主疾病的方法, 包含对有此需要的患者给予

a) 权利要求 24 的组合物; 或者

b) 权利要求 1-23 任意一项的化合物。

31. 治疗自体免疫疾病、变态反应、类风湿性关节炎或白血病的方法, 包含对患者给予:

a) 权利要求 24 的组合物; 或者

b) 权利要求 1-23 任意一项的化合物。

32. 治疗高钙血、再狭窄、骨质疏松、骨关节炎、骨转移瘤的对症治疗、类风湿性关节炎、炎性肠疾病、多发性硬化、牛皮癣、狼疮、移植物抗宿主疾病、T- 细胞介导的过敏疾病、桥本氏甲状腺炎、格 - 巴二氏综合征、慢性阻塞性肺疾患、接触性皮炎、癌症、佩吉特氏病、哮喘、

局部缺血或再灌注损伤、变应性疾病、特异性皮炎或变应性鼻炎的方法。

33. 用于涂覆可植入装置的组合物,包含根据权利要求 1-23 任意一项的化合物和适合于涂覆所述可植入装置的载体。

34. 涂覆有根据权利要求 33 的组合物的可植入装置。

可用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并 [3,2-C] 吡啶

[0001] 发明技术领域

[0002] 本发明涉及可用作蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明也涉及包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和在各种疾患的治疗中使用这些组合物的方法。本发明也涉及制备本发明化合物的过程。

[0003] 发明背景

[0004] 近年来,更好地理解与疾病有关的酶和其他生物分子的结构,大大有助于寻求新的治疗剂。已经成为广泛研究的主题的一类重要的酶是蛋白激酶。

[0005] 蛋白激酶构成 - 大家族在结构上相关的酶,它们负责控制细胞内的多种信号转导过程(参见 Hardie, G and Hanks, S., The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA:1995)。蛋白激酶被认为从共同的遗传基因进化而来,由于保存了它们的结构和催化功能。几乎所有的激酶都含有相似的 250-300 个氨基酸催化结构功能域。激酶可以根据它们磷酸化的底物分为若干家族(例如蛋白质 - 酪氨酸、蛋白质 - 丝氨酸 / 苏氨酸、脂质等)。已经鉴别了一般对应于每种激酶家族的序列基序(例如参见 Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361)。

[0006] 一般而言,蛋白激酶通过影响磷酸基从三磷酸核苷转移至参与信号传递途径的蛋白质受体而介导细胞内信号传递。这些磷酸化事件充当分子开关,能够调控或调节靶蛋白的生物功能。这些磷酸化事件最终是响应于多种细胞外与其他刺激而被激发的。这类刺激的实例包括环境与化学应激反应信号(例如渗透压休克、热激、紫外辐射、细菌内毒素和 H_2O_2)、细胞因子(例如白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)) 和生长因子(例如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和成纤维细胞生长因子 (FGF))。细胞外刺激可以影响一种或多种细胞应答,涉及细胞生长、移行、分化、激素分泌、转录因子活化、肌肉收缩、糖代谢、蛋白质合成控制和细胞周期调节。

[0007] 很多疾病与由上述蛋白激酶介导的事件激发的异常细胞应答有关。这些疾病包括但不限于癌症、自体免疫疾病、炎症疾病、骨疾病、代谢疾病、神经与神经变性疾病、心血管疾病、变态反应与哮喘、阿尔茨海默氏病和激素相关疾病。因此,医药化学界一直努力寻找作为治疗剂有效的蛋白激酶抑制剂。

[0008] 一种特别有关的蛋白激酶家族是 Src 家族激酶。这些激酶在癌症、免疫系统功能障碍和骨再造疾病中都有牵连。关于一般性评述,参见 Thomas and Brugge, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1997, 13, 513; Lawrence and Niu, Pharmacol. Ther. 1998, 77, 81; Tatosyan and Mizenina, Biochemistry (Moscow) 2000, 65, 49-58; Boschelliet al., Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717。

[0009] 在哺乳动物中,Src 家族成员包括下列八种激酶:Src、Fyn、Yes、Fgr、Lyn、Hck、Lck 和 Blk。它们是非受体蛋白激酶,分子量从 52 至 62kD。全部都是以共有的结构组织化为特征的,它由六种不同的功能功能区组成:Src 同源性功能区 4 (SH4)、一种独特的功能区、

SH3 功能区、SH2 功能区、一种催化性功能区域 (SH1) 和 C- 末端调节性区域。Tatosyan et al. *Biochemistry (Moscow)* 2000, 65, 49-58。

[0010] 基于已发表的研究, Src 激酶被视为多种人类疾病的潜在治疗靶物。缺乏 Src 的小鼠发展为骨质疏松病或骨形成, 因为破骨细胞使骨吸收受抑制。这提示了抑制 Src 能够治疗由异常高的骨吸收所导致的骨质疏松。Soriano et al., *Cell* 1992, 69, 551 and Soriano et al., *Cell* 1991, 64, 693。

[0011] 借助 CSK 在类风湿性滑膜细胞和破骨细胞中的过度表达已经实现了对关节炎症性骨破坏的抑制。Takayanagi et al., *J. Clin. Invest.* 1999, 104, 137。CSK 或 C- 末端 Src 激酶磷酸化、由此抑制 Src 的催化活性。这暗示了抑制 Src 可以防止类风湿性关节炎患者所特有的关节破坏。Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717。

[0012] Src 也在乙型肝炎病毒的复制中发挥作用。在病毒繁殖所需的一个步骤中, 病毒编码的转录因子 HBx 活化 Src。Klein et al., *EMBO J.* 1999, 18, 5019, and Klein et al., *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 6427。

[0013] 大量研究已经把 Src 表达与癌症联系起来, 例如结肠、乳腺、肝与胰腺癌、某些 B- 细胞性白血病和淋巴瘤。Talamonti et al., *J. Clin. Invest.* 1993, 91, 53; Lutz et al., *Biochem. Biophys. Res.* 1998, 243, 503; Rosen et al., *J. Biol. Chem.* 1986, 261, 13754; Bolen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84, 2251; Masaki et al., *Hepatology* 1998, 27, 1257; Biscardi et al., *Adv. Cancer Res.* 1999, 76, 61; Lynch et al., *Leukemia*, 1993, 7, 1416。此外, 已经显示在卵巢和结肠肿瘤细胞中表达的反义 Src 可抑制肿瘤生长。Wiener et al., *Clin. Cancer Res.*, 1999, 5, 2164; Staley et al., *Cell Growth Diff.*, 1997, 8, 269。

[0014] 其他 Src 家族激酶也是潜在的治疗靶物。Lck 在 T- 细胞信号传递中发挥作用。缺乏 Lck 基因的小鼠具有较差的胸腺细胞发育能力。缺乏 Lck 的 T- 细胞在 TCR 酪氨酸磷酸化和随后经由 TCR 活化中显示有严重的损害。Straus et al., *Cell* 1992, 70, 585; Chan et al., *Ann. Rev. Immunol.* 1994, 12, 555; Weiss et al., *Cell* 1994, 76, 263; Hanke et al., *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 695; Van Oers et al., *Immunity* 1996, 5, 429。Lck 作为 T- 细胞信号传递的正性活化物的功能提示了 Lck 抑制剂可以用于治疗 T 细胞介导的疾患, 例如自体免疫和炎症性疾病, 预防实体器官移植排斥。Molina et al., *Nature*, 1992, 357, 161; Hanke et al., *Inflammation Res.* 1995, 44, 357。Hck、Fgr 和 Lyn 已被鉴别是骨髓白细胞中整联蛋白信号传递的重要介质。Lowell et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1999, 65, 313。抑制这些激酶介质因此可以用于治疗炎症。Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717。

[0015] 因此对于 Src 家族蛋白激酶的抑制剂存在需求。

[0016] 发明概述

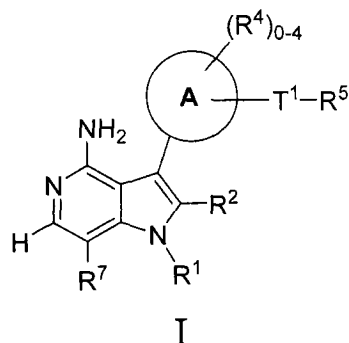
[0017] 本发明化合物和其药学上可接受的组合物可用作蛋白激酶的抑制剂。在有些实施方式中, 这些化合物可用作 Src 家族蛋白激酶的抑制剂; 在有些实施方式中为 Lck 蛋白激酶的抑制剂。这些化合物具有如本文定义的式 I 或其药学上可接受的盐。

[0018] 这些化合物和其药学上可接受的组合物可用于治疗或预防多种疾病、疾患或病症, 包括但不限于自体免疫、炎症、增殖或过度增殖疾病、免疫性 - 介导的疾病或者骨疾病。由本发明提供的化合物也可用于生物与病理现象中的激酶研究; 由这类激酶 - 介导的细胞内信号转导途径的研究; 和新激酶抑制剂的对比评价。

[0019] 发明详细说明

[0020] 本发明提供式 I 化合物：

[0021]



[0022] 其中：

[0023] R^1 是 C_{1-6} 卤代烷基、Q 或 $-Z-Q$ ；

[0024] R^2 是 H、卤代基、CN、 NO_2 、 C_{1-4} 卤代脂族基、 C_{3-6} 环脂族基或 C_{1-6} 脂族基；

[0025] 环 A 是 3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环，具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；或者 8-12- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环，具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；

[0026] R^4 是 H、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基或 $-(Y)_n-V^1$ ；其中

[0027] n 是 0 或 1；

[0028] Y 是未取代的 C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替；

[0029] V^1 是 C_{3-6} 环脂族基、卤代 (C_{1-4} 脂族基)、3-6- 元杂环基、卤代基、 NO_2 、CN、OH、OR”、SH、SR”、 NH_2 、NHR”、 $N(R”)_2$ 、COH、COR”、 CO_2H 、 $CO_2R”$ 、CONH $_2$ 、CONHR”、CONR” $_2$ 、OCOR”、OCONH $_2$ 、OCONHR”、OCON(R”) $_2$ 、NHCOR”、NR”COR”、NHCO $_2R”$ 、NR”CO $_2R”$ 、NHCO $_2H$ 、NR”CO $_2H$ 、NHCONH $_2$ 、NHCONHR”、NHCON(R”) $_2$ 、SO $_2$ NH $_2$ 、SO $_2$ NHR”、SO $_2$ N(R”) $_2$ 、NHS $_2R”$ 或 NR”S $_2R”$ ；

[0030] R”是未取代的 C_{1-4} 脂族基；

[0031] T^1 是 C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替；每个 T^1 可选地被 0-2 个 J^1 取代；

[0032] R^5 是 H； C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-2 次出现的 O、N 和 S 代替；3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环，具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；或者 8-12- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环，具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；每个 R^5 可选地被 0-5 个 J^5 取代；

[0033] R^7 是 H 或卤代基；

[0034] Z 是 C_{1-6} 脂族基，可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替；每个 Z 可选地被 0-2 个 J^2 取代；

[0035] Q 是 H； C_{1-6} 脂族基；3-8- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环，具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；或者 8-12- 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环，具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子；每个 Q 可选地被 0-5 个取代 J^Q ；

[0036] 每个 J^2 独立地是 H、卤代基、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基、 NO_2 、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-O($ 卤代 C_{1-4} 脂族

基)或卤代(C_{1-4} 脂族基);

[0037] J^5 是 M 或 $-Y-M$;

[0038] 每个 Y 独立地是未取代的 C_{1-6} 脂族基, 可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替;

[0039] 每个 M 独立地是 H、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-8} 环脂族基、卤代(C_{1-4} 脂族基)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基)、3-8-元杂环基、卤代基、 NO_2 、CN、OH、OR'、SH、SR'、 NH_2 、NHR'、 $N(R')_2$ 、COH、COR'、 CO_2H 、 CO_2R' 、CONH $_2$ 、CONHR'、CONR' $_2$ 、OCOR'、OCONH $_2$ 、OCONHR'、OCON(R') $_2$ 、NHCOR'、NR' COR'、NHCO $_2R'$ 、NR' CO $_2R'$ 、NHCO $_2H$ 、NR' CO $_2H$ 、NHCONH $_2$ 、NHCONHR'、NHCON(R') $_2$ 、SO $_2$ NH $_2$ 、SO $_2$ NHR'、SO $_2$ N(R') $_2$ 、NHSO $_2R'$ 、NR' SO $_2R'$ 、POR'、PO $_2R'$ 、PO(R') $_2$ 或 PO(OR') $_2$;

[0040] J^Q 是 M^1 或 $-Y^1-M^1$;

[0041] 每个 Y^1 独立地是未取代的 C_{1-6} 脂族基, 可选地被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 代替;

[0042] 每个 M^1 独立地是 H、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-8} 环脂族基、卤代(C_{1-4} 脂族基)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基)、3-8-元杂环基、5-6-元杂芳基、苯基、卤代基、 NO_2 、CN、OH、OR'、SH、SR'、 NH_2 、NHR'、 $N(R')_2$ 、COH、COR'、 CO_2H 、 CO_2R' 、CONH $_2$ 、CONHR'、CONR' $_2$ 、OCOR'、OCONH $_2$ 、OCONHR'、OCON(R') $_2$ 、NHCOR'、NR' COR'、NHCO $_2R'$ 、NR' CO $_2R'$ 、NHCO $_2H$ 、NR' CO $_2H$ 、NHCONH $_2$ 、NHCONHR'、NHCON(R') $_2$ 、SO $_2$ NH $_2$ 、SO $_2$ NHR'、SO $_2$ N(R') $_2$ 、NHSO $_2R'$ 、NR' SO $_2R'$ 、POR'、PO $_2R'$ 、PO(R') $_2$ 或 PO(OR') $_2$;

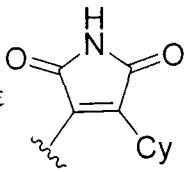
[0043] 每个 M 和 M^1 独立地和可选地被 0-5 个 J^M 取代;

[0044] R 是 H 或者未取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0045] R' 是未取代的 C_{1-6} 脂族基;或者两个 R' 基团与它们所键合的原子一起构成未取代的 3-8-元非芳族单环的环, 具有 0-1 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子;

[0046] 每个 J^T 和 J^M 独立地是 H、卤代基、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基、 NO_2 、CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基)、COH、 $-CO(C_{1-4}$ 脂族基)、CONH $_2$ 、CONH(C_{1-4} 脂族基)、CON(C_{1-4} 脂族基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基)或卤代(C_{1-4} 脂族基)。

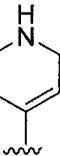
[0047] 在有些实施方式中,

[0048] 环 A 不是  其中 Cy 是任意环状部分;

[0049] 若 Q 是可选被取代的 5-元饱和环, 具有 1-3 个选自 O 和 S 的杂原子;则 J^Q 不是 $-(CH_2)_q-PO(OR)_2$, 其中

[0050] q 是 0 或 1, 和

[0051] R 是 H 或者未取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0052] 若 R^1 和 R^2 都是 H, 则环 A 不是 .

[0053] 这些化合物和其药学上可接受的组合物可用于治疗多种疾患或者减轻其严重性, 包括高钙血、骨质疏松、骨关节炎、癌症、骨转移瘤的对症治疗、佩吉特氏病、自体免疫疾病

(例如移植物排斥)、变态反应、类风湿性关节炎和白血病。

[0054] 本发明化合物包括上文一般描述的那些,本文公开的种类、小类和品种会进一步阐述。除非另有指示,应当适用下列定义。出于本发明的目的,化学元素将根据元素周期表CAS版 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed 进行识别。另外,有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito : 1999 和“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed. : Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York : 2001 中,其完整内容引用在此作为参考。

[0055] 正如本文所述,所指定的原子数量范围包括其中的任意整数。例如,具有 1-4 个原子的基团可能具有 1、2、3 或 4 个原子。

[0056] 正如本文所述,本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代,例如上文概述所阐述的,或者如本发明的特定大类、小类和品种所例证的。将被领会到,措辞“可选被取代的”与措辞“取代或未取代的”是可互换使用的。一般而言,术语“取代”无论前面有无术语“可选”,都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团所代替。除非另有指示,可选被取代的基团可以在该基团每个可取代的位置上具有取代基,若任意给定结构中一个以上位置可以被一个以上选自指定组的取代基所取代,则取代基可以在每个位置上是相同或不同的。本发明所关注的取代基组合优选地是能形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。

[0057] 本文所用的术语“稳定”表示在受到用于它们制备、检测、优选回收、纯化的条件和用于一种或多种本文所公开的目的时基本上不变的化合物。在有些实施方式中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在 40℃ 或以下的温度下保持至少一周而基本上不发生变化的化合物。

[0058] 本文所用的术语“脂族基”或“脂族基团”表示直链(即未分支)或支链的取代或未取代的烃链,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,它具有单一的与分子其余部分连接的点。除非另有指定,脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在有些实施方式中,脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中,脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子,在其他实施方式中,脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基或炔基。具体实例包括但不限于甲基、乙基、异丙基、正丙基、仲丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基和叔丁基。

[0059] 术语“环脂族基”(或者“碳环”或“碳环基”或“环烷基”等)表示单环 C₃-C₈ 烃或二环 C₈-C₁₂ 烃,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但是不是芳族的,具有单一的与分子其余部分连接的点,其中所述二环环系中任意个别的环具有 3-7 个成员。适合的环脂族基团包括但不限于环烷基和环烯基。具体实例包括但不限于环己基、环丙烯基和环丁基。

[0060] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”等表示非芳族的单环、二环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在有些实施方式中,“杂环”、“杂环基”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员,其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子,系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。

[0061] 适合的杂环包括但不限于 3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、

2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、2- 四氢噻吩基、3- 四氢噻吩基、2- 吗啉代基、3- 吗啉代基、4- 吗啉代基、2- 硫吗啉代基、3- 硫吗啉代基、4- 硫吗啉代基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、1- 四氢哌嗪基、2- 四氢哌嗪基、3- 四氢哌嗪基、1- 哌啶基、2- 哌啶基、3- 哌啶基、1- 吡唑啉基、3- 吡唑啉基、4- 吡唑啉基、5- 吡唑啉基、1- 哌啶基、2- 哌啶基、3- 哌啶基、4- 哌啶基、2- 噻唑烷基、3- 噻唑烷基、4- 噻唑烷基、1- 咪唑烷基、2- 咪唑烷基、4- 咪唑烷基、5- 咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷和 1, 3- 二氢 - 咪唑 -2- 酮。

[0062] 环状基团（例如环脂族基和杂环）可以是线性耦合的、桥连的或螺环的。

[0063] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅（包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式；任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式，例如 N（如在 3,4- 二氢 -2H- 吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或 NR^+ （如在 N- 取代的吡咯烷基中））。

[0064] 本文所用的术语“不饱和的”意味着该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0065] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基通过氧（“烷氧基”）或硫（“硫代烷基”）原子与主体碳链连接。

[0066] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代脂族基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的烷基、烯基或烷氧基，视情况而定。术语“卤素”、“卤代”和“卤”表示 F、Cl、Br 或 I。

[0067] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统至少一个环是芳族的，并且其中该系统中每一环含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”也表示如上定义的杂芳基环系。

[0068] 单独或者作为更大部分“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统至少一个环是芳族的，该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子，并且其中该系统中每一环含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族基”互换使用。适合的杂芳基环包括但不限于 2- 呋喃基、3- 呋喃基、N- 咪唑基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、5- 咪唑基、苯并咪唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、N- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基（例如 3- 哒嗪基）、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、四唑基（例如 5- 四唑基）、三唑基（例如 2- 三唑基和 5- 三唑基）、2- 噻吩基、3- 噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基（例如 2- 吡啶基）、异噻唑基、1,2,3- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基、1,2,4- 噁二唑基、1,2,3- 三唑基、1,2,3- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5- 三嗪基、喹啉基（例如 2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基）和异喹啉基（例如 1- 异喹啉基、3- 异喹啉基或 4- 异喹啉基）。

[0069] 本文所用的术语“保护基团”和“保护性基团”表示用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需反应性位置的成分。在某些实施方式中，保护基团具有下列特征中的一个或多个或者优选全部：a) 以良好的收率选择性反应，得到被保护的底物，b) 它对发生在一个或多个其他反应性位置的反应而言是稳定的；和 c) 以良好的收率被不攻击所再生、脱保护的官能团的试剂所选择性除去。本领域技术人员将会理解，一些情况下，所述试剂不攻击

化合物中的其它反应性基团。在另一些情况下,所述试剂也会与化合物中的其它反应性基反应。示范性保护基团参见 Greene, T. W., Wuts, P. Gin “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York :1999 (和本书的其他版本),其完整内容引用在此作为参考。本文所用的术语“氮保护基团”表示用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需氮反应性位置的成分。优选的氮保护基团也具备上述特征,某些示范性氮保护基团也参见 Chapter 7 in Greene, T. W., Wuts, P. Gin “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York :1999,其完整内容引用在此作为参考。

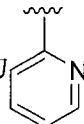
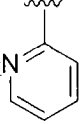
[0070] 在有些实施方式中,烷基或脂族链可以可选地被另一原子或基团代替。这意味着烷基或脂族链的亚甲基单元可选地被所述其他原子或基团代替。这类原子或基团的实例将包括但不限于 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 。这些原子或基团可以联合构成更大的基团。这类基团的实例包括但不限于 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 和 $-NRSO_2NR-$, 其中 R 是如本文定义的。

[0071] 除非另有指定,可选的代替生成化学上稳定的化合物。可选的代替可以发生在链内,也可以发生在链的末端;也就是在连接点和/或也在末端。两个可选的代替也可以在链内彼此相邻,只要导致化学上稳定的化合物。

[0072] 可选的代替也可以完全代替链中所有碳原子。例如, C_3 脂族基可以可选地被 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-NR-$ 代替,生成 $-NRC(O)NR-$ (脲)。

[0073] 除非另有指定,如果代替发生在末端,代替原子键合于末端上的 H。例如,如果 $-CH_2CH_2CH_3$ 可选地被 $-O-$ 中断,所得化合物可能是 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。

[0074] 除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式;例如每一不对称中心的 R 与 S 构型, (Z) 与 (E) 双键异构体,和 (Z) 与 (E) 构象异构体。正如将为本领域技术人员所理解的,取代基

可以围绕任意可旋转的键自由旋转。例如,被描绘为  的取代基也代表 .

[0075] 因此,这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构、几何异构、构象异构或旋转混合物都属于本发明的范围。

[0076] 除非另有规定,本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。

[0077] 另外,除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚代替或者碳被 $^{13}C-$ 或 $^{14}C-$ 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0078] 也将被领会到,某些本发明化合物可以存在游离形式供治疗,或者酌情为药学上可接受的盐。

[0079] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐,在合理的医学判断范围内,它们适合用于与人体和低等动物组织接触,没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等,与合理的利益/风险比相称。

[0080] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐, 引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。这些盐可以是在化合物的最终分离和纯化期间被就地制备的。酸加成盐可以如下制备: 1) 使纯化的化合物的游离碱形式与适合的有机或无机酸反应, 和 2) 分离所生成的盐。

[0081] 药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐, 无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸, 有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸, 或者利用本领域所用的其他方法, 例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对 - 甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油或可分散在水或油中的产物。

[0082] 碱加成盐可以如下制备: 1) 使纯化的化合物的酸形式与适合的有机或无机碱反应, 和 2) 分离所生成的盐。碱加成盐包括碱金属或碱土金属盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时, 其他药学上可接受的盐包括无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐, 利用抗衡离子生成, 例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。其他酸和碱, 尽管本身不是药学上可接受的, 可以用于制备在获得本发明化合物和它们药学上可接受的酸或碱加成盐时可用作中间体的盐。

[0083] 使用下列所写:

[0084]	$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯膦)钯(0)
[0085]	dba	二亚苄基丙酮
[0086]	BINAP	2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘
[0087]	TsCl	对-甲苯磺酰氯
[0088]	N, N-DMF	N, N-二甲基甲酰胺
[0089]	EtOAc	乙酸乙酯
[0090]	PE	石油醚
[0091]	DMSO	二甲基亚砷
[0092]	TCA	三氯乙酸
[0093]	ATP	腺苷三磷酸
[0094]	Ac	乙酰基
[0095]	Ph	苯基
[0096]	Me	甲基
[0097]	NaOtBu	叔丁醇钠

[0098]	HEPES	4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
[0099]	BSA	牛血清白蛋白
[0100]	DTT	二硫苏糖醇
[0101]	NMR	核磁共振
[0102]	HPLC	高效液相色谱
[0103]	LCMS	液相色谱-质谱
[0104]	Rt	保留时间

[0105] 在本发明的有些方面, R^2 是 H。

[0106] 在其他方面, R^1 是 Q。

[0107] 在本发明的一个方面, Q 是 3-8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环, 具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子。在有些实施方式中, Q 是 3-8-元饱和的单环的环, 具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子。在其他实施方式中, Q 是 3-8-元饱和的单环的环, 具有 0 个杂原子。在有些实施方式中, Q 是环己基或环戊基。

[0108] 在本发明的另一方面, J^Q 是 3-8-元杂环基。在有些实施方式中, J^Q 是 6-元杂环基, 含有 1-2 个氮原子。

[0109] 在本发明的一个方面, 环 A 是完全不饱和的 (即芳族的)。另一方面, 环 A 是部分不饱和的或饱和的。在有些实施方式中, 环 A 是单环的环。在其他实施方式中, 环 A 是二环的环。在有些实施方式中, 环 A 是 5-元环。在其他实施方式中, 环 A 是 6-元环。

[0110] 在本发明的有些方面, $-T-R^5$ 是间位或对位取代的。在其他方面, T 是 $-C(O)NR-$ 或 $-NRC(O)-$ 。

[0111] 在有些实施方式中, R 是 H。

[0112] 按照本发明的一个方面, R^5 是 3-8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环的环, 具有 0-3 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子; 或者 8-12-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环的环, 具有 0-5 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子。在有些实施方式中, R^5 是完全不饱和的 (即芳族的)。在其他实施方式中, R^5 是部分不饱和的或饱和的。

[0113] 按照本发明的另一方面, R^4 是 H、卤代基、 C_{1-6} 脂族基、 C_{3-6} 环脂族基、 NO_2 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 脂族基})_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $CON(C_{1-4} \text{ 脂族基})_2$ 、 COH 、 $-CO(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $-O(\text{ 卤代 } C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 或卤代 (C_{1-4} 脂族基)。

[0114] 一种实施方式提供下列化合物:

[0115]

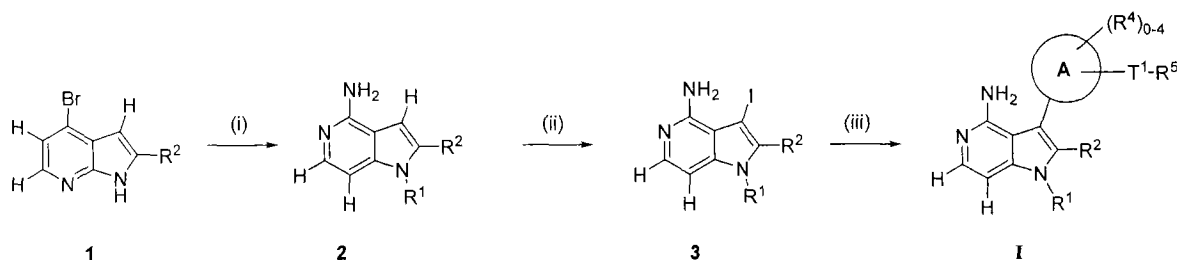


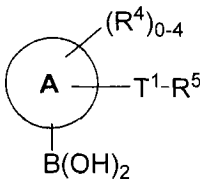
[0116] 通用合成方法

[0117] 本发明化合物一般可以借助下列通用流程和随后制备例所描绘的那些方法加以制备。

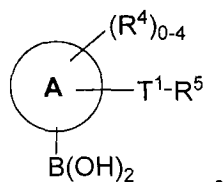
[0118] 流程 1

[0119]



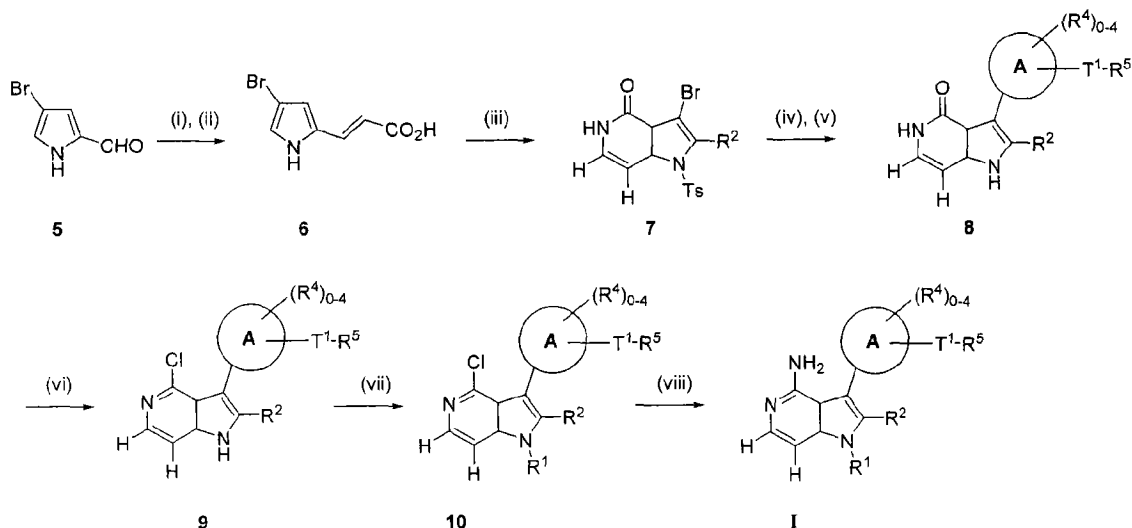
[0120] 试剂和条件: (i) R^1NH_2 , 加热, (ii) NIS, (iii)  $Pd(0)$, K_2CO_3 .

[0121] 上述流程 1 显示用于制备本发明化合物 I 的通用合成途径, 其中 R^1 和 R^2 是如本文定义的。式 I 化合物可以从中间体 1 制备 (如 C.Thibault et al Org.Lett. 2003, 5, 5023-5026 所述制备)。将中间体 1 用相应的胺处理, 实现衍生物 2 的生成。该反应适用于多种取代的胺 R^1-NH_2 。使用 NIS 碘化 2, 引起 3 的生成, 它可以利用本领域熟知的 Suzuki 偶联方法与代硼酸衍生物反应, 得到式 I 化合物。该反应适用于多种芳基代硼酸衍生物

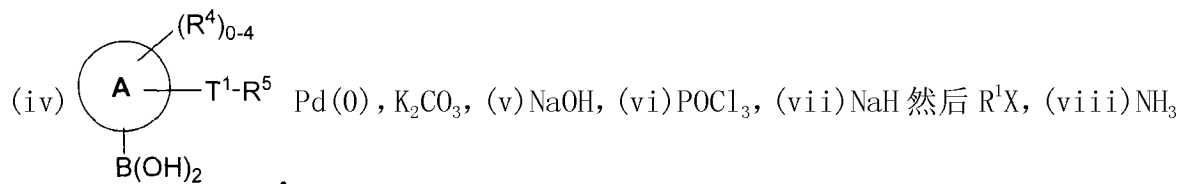


[0122] 流程 2

[0123]



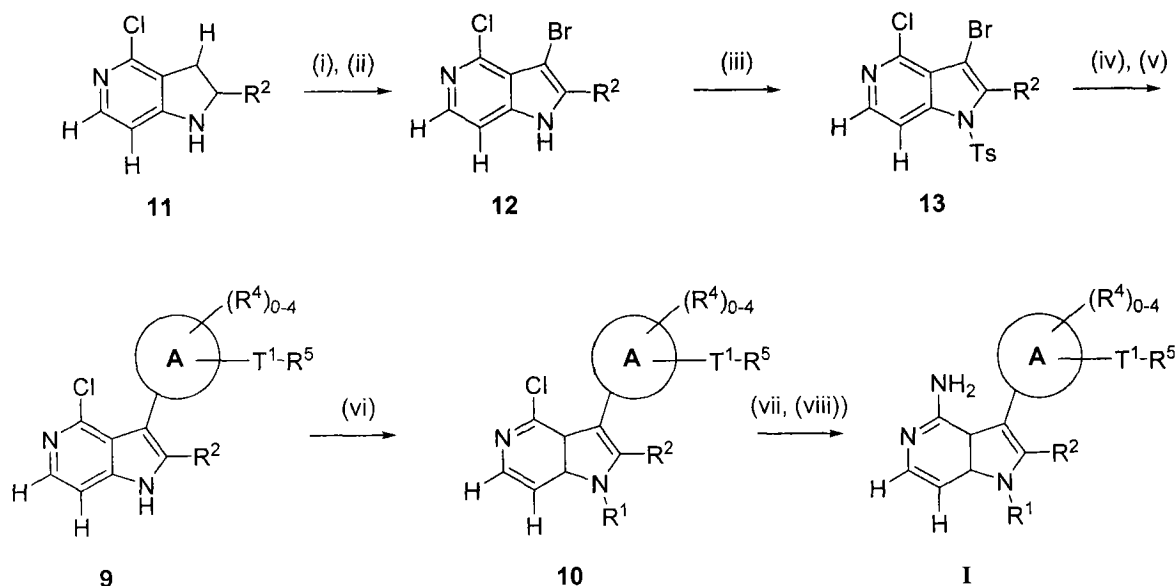
[0124] 试剂和条件: (i) 丙二酸, 哌啶, (ii) 2eq. NaH 然后 TsCl, (iii) ClCO₂Et, NaN₃,



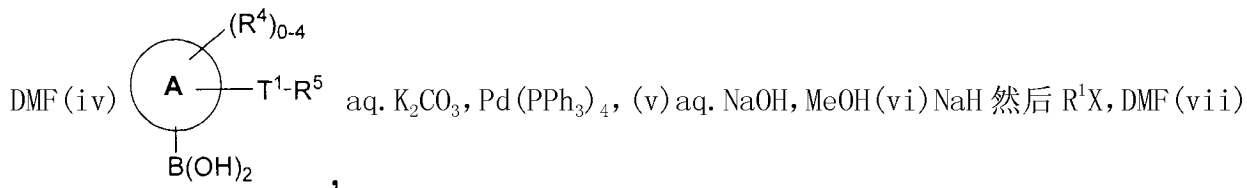
[0125] 上述流程 2 显示用于制备本发明化合物 I 的通用合成途径, 其中 R¹ 和 R² 是如本文定义的。式 I 化合物可以从中间体 5 制备 (如 D. Monti et al Gazz. Chim. Ital. 1990, 120, 771 所述制备)。在哌啶的存在下, 将中间体 5 用丙二酸处理, 实现衍生物 6 的生成。化合物 6 然后转化为相应的酰基叠氮化物, 再在 Curtius 重排反应中加热。随后溴化和氮被保护为甲苯磺酰化衍生物, 得到化合物 7。化合物 7 可以利用本领域熟知的 Suzuki 偶联方法与代硼酸衍生物反应。该反应适用于多种芳基代硼酸衍生物。按照步骤 (vi), 将化合物 8 去保护, 用 POCl₃ 处理, 得到氯代衍生物 9。衍生物 9 可以与多种 R₁X 衍生物反应 (其中 X 是卤素), 生成化合物 10。最后, 用氨处理化合物 10, 生成式 I 化合物。

[0126] 流程 3

[0127]

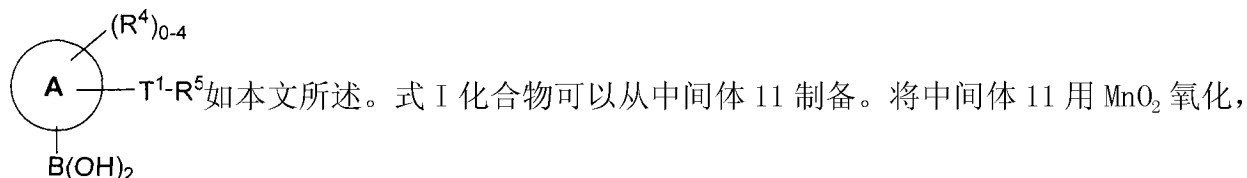


[0128] 试剂和条件: (i) MnO_2/THF (ii) NBS , CH_2Cl_2 , (iii) $p\text{-TsCl}$, K_2CO_3 ,



$\text{Ph}_2\text{C} = \text{NH}$, NaOtBu , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, BINAP (viii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 。

[0129] 上述流程 3 显示用于制备本发明化合物 I 的通用合成途径, 其中 R^1 和



继之以使用 NBS 溴化, 实现衍生物 12 的生成。化合物 12 然后转化为相应的甲苯磺酸酯衍生物 13。化合物 13 可以利用本领域熟知的 Suzuki 偶联方法与代硼酸衍生物反应。该反应适用于多种芳基代硼酸衍生物。化合物 13 随后去保护, 得到衍生物 9。如流程 2 所述, 衍生物 9 可以与多种 R_1X 衍生物反应 (其中 X 是卤代基), 生成化合物 10。最后, 用氨处理化合物 10, 生成式 I 化合物。

[0130] 本发明提供可用作蛋白激酶抑制剂的化合物和组合物。在有些实施方式中, 蛋白激酶是 Src 家族激酶, 在有些实施方式中, 为 Lck。

[0131] 作为蛋白激酶的抑制剂, 本发明的化合物和组合物特别可用于治疗这样一种疾病、病症或疾患或者减轻其严重性, 其中蛋白激酶在该疾病、病症或疾患中有牵连。一方面, 本发明提供治疗疾病、病症或疾患或者减轻其严重性的方法, 其中蛋白激酶在该疾病状态中有牵连。另一方面, 本发明提供治疗疾病、病症或疾患或者减轻其严重性的方法, 其中酶活性的抑制在该疾病的治疗中有牵连。另一方面, 本发明提供用化合物治疗疾病、病症或疾患或者减轻其严重性的方法, 该化合物通过与蛋白激酶结合而抑制酶活性。另一方面提供用化合物治疗激酶疾病、病症或疾患或者减轻其严重性的方法, 用蛋白激酶抑制剂抑制激酶的酶活性。

[0132] 在有些实施方式中, 所述蛋白激酶抑制剂是 Src 家族激酶抑制剂。在有些实施方式中, 所述蛋白激酶抑制剂是 Lck 激酶抑制剂。

[0133] 作为蛋白激酶的抑制剂, 本发明的化合物和组合物也可用在生物样品中。本发明的一个方面涉及抑制生物样品中的蛋白激酶活性, 该方法包含使所述生物样品接触式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”表示体外或来自体内的样品, 非限制性地包括细胞培养物及其提取物; 从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料; 和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或者其提取物。

[0134] 抑制生物样品中的蛋白激酶活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于输血、器官移植和生物样本贮存。

[0135] 本发明的另一方面涉及生物与病理现象中的蛋白激酶研究; 由这类蛋白激酶介导的细胞内信号转导途径的研究; 和新蛋白激酶抑制剂的对比评价。这类用途的实例包括但不限于生物测定法, 例如酶测定法和细胞类测定法。

[0136] 在本发明中用作蛋白激酶抑制剂的化合物的活性可以在体外、体内或细胞系中加

以测定。体外测定法包括测定对活化激酶的激酶活性或 ATP 酶活性的抑制作用。选择性的体外测定法可定量测定抑制剂与蛋白激酶结合的能力,可以这样测量,在结合之前放射性标记抑制剂,分离抑制剂 / 激酶复合物,再测定所结合的放射性标记的量,或者进行竞争实验,其中将新抑制剂和与已知放射性配体结合的激酶一起温育。

[0137] 本发明的另一方面提供可用于治疗疾病、疾患和病症的化合物,包括但不限于自体免疫疾病、炎症性疾病、增殖与过度增殖疾病、免疫学 - 介导的疾病、骨疾病、代谢疾病、心血管疾病、激素相关疾病、变态反应、哮喘和阿尔茨海默氏病。

[0138] 例如,本发明提供可用于治疗呼吸道疾病的化合物,非限制性地包括可逆性阻塞性气道疾病,包括哮喘,例如支气管、变应性、内因性、外因性与尘埃性哮喘,特别是慢性或顽固性哮喘(例如晚期哮喘气道反应性过高)和支气管炎。其他疾病非限制性地包括以鼻粘膜炎症为特征的那些病症,包括急性鼻炎、变应性、萎缩性鼻炎和慢性鼻炎,包括干酪性鼻炎、肥大性鼻炎、脓性鼻炎、干燥性鼻炎和药物性鼻炎;膜性鼻炎,包括嗜吼性、纤维蛋白性与假膜性鼻炎和瘰疬性鼻炎;季节性鼻炎,包括神经性鼻炎(枯草热)和血管舒缩性鼻炎;肉样瘤病;农民肺与相关疾病;纤维样肺;和自发性间质性肺炎。

[0139] 本发明的另一方面提供可用于治疗骨和关节疾病的化合物,非限制性地包括类风湿性关节炎(中的血管翳形成)、血清反应阴性脊椎关节病(包括关节强硬性脊椎炎、牛皮癣性关节炎和莱特尔氏病)、贝切特氏病、斯耶格伦氏综合征和系统性硬化。

[0140] 本发明的另一方面提供可用于治疗其他组织疾病与疾患和全身疾病的化合物,非限制性地包括多发性硬化、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、红斑狼疮、系统性狼疮、红斑、桥本氏甲状腺炎、重症肌无力、I 型糖尿病、肾病综合征、嗜曙红细胞增多性筋膜炎、IgE 过高综合征、瘤型麻风、赛塞利综合征与自发性血小板减少性紫癜、血管成形术后再狭窄、肿瘤(例如白血病、淋巴瘤)、动脉粥样硬化和系统性红斑狼疮。

[0141] 本发明的另一方面提供可用于同种异体移植物排斥的化合物,非限制性地包括急性与慢性同种异体移植物排斥,例如继发于肾、心、肝、肺、骨髓、皮肤和角膜的移植术后;和慢性移植物抗宿主疾病。

[0142] 本发明的另一方面提供治疗疾病或者减轻其严重性的方法,所述疾病选自自体免疫疾病、炎症性疾病、增殖或过度增殖疾病(例如癌症)、免疫学 - 介导的疾病、骨疾病、代谢疾病、神经或神经变性疾病、心血管疾病、变态反应、哮喘、阿尔茨海默氏病或激素相关疾病,包含对此需要的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。

[0143] 术语“癌症”包括但不限于下列癌症:乳腺;卵巢;宫颈;前列腺;睾丸,泌尿生殖道;食道;喉,成胶质细胞瘤;成神经细胞瘤;胃;皮肤,角化棘皮瘤;肺,表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌;骨;结肠;结直肠;腺瘤;胰腺,腺癌;甲状腺,滤泡癌、未分化的癌、乳头状癌;精原细胞瘤;黑素瘤;肉瘤;膀胱癌;肝癌和胆道;肾癌;髓样疾患;淋巴样疾患、何杰金氏病、毛发细胞;口腔与咽(口),唇、舌、口、咽;小肠;结肠 - 直肠,大肠、直肠;脑与中枢神经系统;和白血病。

[0144] 在某些实施方式中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是为了治疗所述疾病有效的量。根据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗所述疾病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径加以给药。

[0145] 在有些实施方式中,所述疾病选自增殖疾患、神经变性疾患、自体免疫疾患、炎性疾患和免疫学-介导的疾患。在有些实施方式中,所述疾病选自高钙血、再狭窄、骨质疏松、骨关节炎、骨转移瘤的对症治疗、类风湿性关节炎、炎性肠疾病、多发性硬化、牛皮癣、狼疮、移植物抗宿主疾病、T-细胞介导的过敏疾病、桥本氏甲状腺炎、格-巴二氏综合征、慢性阻塞性肺疾患、接触性皮炎、癌症、佩吉特氏病、哮喘、局部缺血或再灌注损伤、变应性疾病、特异性皮炎和变应性鼻炎。受 Src 活性影响的疾病特别包括高钙血、骨质疏松、骨关节炎、癌症、骨转移瘤的对症治疗和佩吉特氏病。在其他实施方式中,所述疾病选自高钙血、骨质疏松、骨关节炎或骨转移瘤的对症治疗。

[0146] 在其他实施方式中,所述疾病是蛋白激酶-介导的病症。在有些实施方式中,所述疾病是 Src-介导或 Lck-介导的疾病。

[0147] 本文所用的术语“蛋白激酶-介导的病症”表示已知蛋白激酶在其中扮演角色的任意疾病或其他有害病症。这类病症非限制性地包括自体免疫疾病、炎性疾病、增殖与过度增殖疾病、免疫学-介导的疾病、骨疾病、代谢疾病、神经与神经变性疾病、心血管疾病、激素相关疾病、变态反应、哮喘和阿尔茨海默氏病。

[0148] 本文所用的术语“Src-介导或 Lck-介导的疾病”表示已知 Src 或 Lck 在其中扮演角色的任意疾病或其他有害病症。因此,这些化合物可用于治疗受一种或多种 Src 家族激酶活性影响的疾病或病症。这类疾病或病症包括高钙血、再狭窄、骨质疏松、骨关节炎、骨转移瘤的对症治疗、类风湿性关节炎、炎性肠疾病、多发性硬化、牛皮癣、狼疮、移植物抗宿主疾病、T-细胞介导的过敏疾病、桥本氏甲状腺炎、格-巴二氏综合征、慢性阻塞性肺疾患、接触性皮炎、癌症、佩吉特氏病、哮喘、局部缺血或再灌注损伤、变应性疾病、特异性皮炎和变应性鼻炎。受 Src 活性影响的疾病特别包括高钙血、骨质疏松、骨关节炎、癌症、骨转移瘤的对症治疗和佩吉特氏病。受 Lck 活性影响的疾病特别包括自体免疫疾病、变态反应、类风湿性关节炎和白血病。

[0149] 在本发明的另一方面,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含任意如本文所述的化合物,并且可选地包含药学上可接受的载体、助剂或媒介。在某些实施方式中,这些组合物可选地进一步包含一种或多种附加治疗剂。

[0150] 如本文所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂,正如本文所使用的,它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,例如产生任何不可取的生物学效应或者以有害方式相互作用于药学上可接受的组合物的任何其他组分,它的使用涵盖在本发明的范围内。

[0151] 能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,例如血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸或山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;蜡类;聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物;羊毛脂;糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;

淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉碎的黄耆胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及其他无毒的可相容的润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;根据制剂人员的判断,在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0152] 蛋白激酶抑制剂或其药物盐可以被配制成药物组合物,对动物或人给药。这些药物组合物包含有效治疗或预防激酶-介导病症量的蛋白激酶抑制剂和药学上可接受的载体,是本发明的另一种实施方式。在有些实施方式中,所述蛋白激酶-介导的病症是 Src-介导或 Lck 介导的病症。

[0153] 治疗所需化合物的确切的量将因受治疗者而异,依赖于受治疗者的种类、年龄与一般状态、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。本发明化合物优选地被配制成剂量单元形式,有易于给药和剂量的一致性。本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元,对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解到,本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;和医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”表示动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0154] 本发明的药学上可接受的组合物可以对人和其他动物口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(以粉剂、软膏剂或滴剂)、口腔、以口用或鼻用喷雾剂等方式给药,这依赖于所治疗感染的严重性。在某些实施方式中,本发明化合物可以被口服或肠胃外给药,剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg、优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受治疗者体重,一天一次或多次,以获得所需的治疗效果。

[0155] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物也可以包括助剂,例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0156] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂,可以按照已知技术配制可注射制备物,例如无菌可注射的水性或油性悬液。无菌可注射制备物也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬液或乳液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外,常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,例如油酸。

[0157] 可注射制剂可以这样进行灭菌,例如通过细菌截留性滤器过滤,或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

[0158] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性 or 无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。作为替代选择,将化合物溶解或悬浮在油类载体中,实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的,在生物可降解的聚合物中,例如聚交酯-聚乙醇酸交酯,生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包合在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0159] 直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂,它们可以这样制备,将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合,例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,它们在环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化,释放出活性化合物。

[0160] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或 a) 填充剂或增容剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 润湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解延迟剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵化合物, g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。

[0161] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

[0162] 活性化合物也可以是微囊包封的形式,其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合,例如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下,这类剂型也可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0163] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉

剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合,根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0164] 本发明化合物也可以存在药学上可接受的衍生物。

[0165] “药学上可接受的衍生物”加合物或衍生物,在对有需要的患者给药后能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。药学上可接受的衍生物的实例包括但不限于酯和这类酯的盐。

[0166] 除了本发明的化合物以外,在治疗或预防上述疾患的组合物中也可以采用本发明化合物的药学上可接受的衍生物或前体药物。

[0167] “药学上可接受的衍生物或前体药物”表示本发明化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其他衍生物,在对接受者给药后能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。特别可取的衍生物和前体药物是这样的,它们在这类化合物对哺乳动物给药时增加本发明化合物的生物利用度(例如允许口服给药的化合物更容易吸收进入血液),或者相对于母体品种增强母体化合物向生物体腔的递送(例如脑或淋巴系统)。

[0168] 本发明化合物的药学上可接受的前体药物非限制性地包括酯、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。

[0169] 可以用在这些组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡类、聚乙烯-聚丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0170] 本发明组合物的给药可以是口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入储库。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损伤部位内和颅内注射或输注技术。在有些实施方式中,组合物是口服、腹膜内或静脉内给药的。

[0171] 本发明组合物的无菌可注射剂型可以是水性或油性悬液。这些悬液可以按照本领域已知的技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂加以配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任意品牌的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物,可用于制备注射剂,因为它们是天然的药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或相似的分散剂,它们常用于配制药学上可接受的剂型,包括乳剂和悬液。出于配制的目的,也可以使用其他常用的

表面活性剂,例如吐温类、司盘类和其他乳化剂或生物利用度增强剂,它们常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型。

[0172] 本发明的药学上可接受的组合物可以口服给药,任意口服可接受的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水悬液或溶液。在口服片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常也加入润滑剂,例如硬脂酸镁。就胶囊剂型口服给药而言,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服需要水悬液时,将活性成分与乳化及悬浮剂混合。如果需要的话,也可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[0173] 作为替代选择,本发明的药物组合物可以以栓剂形式给药,供直肠给药。它们可以这样制备,将药物与适合的无刺激性赋形剂混合,后者在室温下是固体,但是在直肠温度下是液体,因此将在直肠内熔化,释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0174] 本发明的药物组合物也可以局部给药,尤其当治疗目标包括局部用药容易达到的部位或器官时,包括眼、皮肤或下肠道的疾病。适合的局部制剂容易根据每个这些部位或器官加以制备。

[0175] 下肠道局部用药可以利用直肠栓剂(见上)或适合的灌肠剂进行。也可以使用局部透皮贴剂。

[0176] 就局部用药而言,药物组合物可以被配制在适合的软膏中,其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。本发明化合物的局部给药载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择,药物组合物可以被配制成适合的洗剂或霜剂,其中含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0177] 就眼用而言,药物组合物可以被配制在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的微粉化悬液或者优选地在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的溶液,二者都含有或没有防腐剂,例如苯扎氯铵。作为替代选择,就眼用而言,药物组合物可以被配制在软膏中,例如矿脂。

[0178] 本发明的药物组合物也可以通过鼻气雾剂或吸入法给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的,可以制成盐水溶液,采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶剂或分散剂。

[0179] 可以与载体材料合并制成单一剂型的激酶抑制剂的量将因所治疗的宿主、特定的给药方式而异。优选地,组合物应当是这样配制的,以便可以对接受这些组合物的患者给予剂量在 0.01-100mg/kg 体重/天之间的抑制剂。

[0180] 也应当理解,就任意特定患者而言的具体剂量和治疗制度将依赖于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、主治医师的判断和所治疗特定疾病的严重性。抑制剂的量也将依赖于组合物中的特定化合物。

[0181] 按照另一种实施方式,本发明提供治疗或预防蛋白激酶-介导病症(在有些实施方式中为 Src 或 Lck-介导病症)的方法,包含对患者给予上述药物组合物之一的步骤。本文所用的术语“患者”表示动物,优选人。

[0182] 在有些实施方式中,所述方法用于治疗或预防选自如下的病症(Lck 疾病):高钙血、骨质疏松、骨关节炎、骨转移瘤的对症治疗或者上述任意特定疾病。

[0183] 本发明的另一方面涉及抑制患者中蛋白激酶活性的方法,该方法包含对该患者给予式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

[0184] 依赖于所要治疗或预防的特定的蛋白激酶-介导病症,在正常情况下给药治疗或预防该病症的附加药物可以与本发明的抑制剂一起给药。例如,化疗剂或其他抗增殖剂可以与本发明的蛋白激酶抑制剂联合治疗增殖疾病。

[0185] 这些附加药物可以与含有蛋白激酶抑制剂的化合物或组合物分开给药,作为多元剂量制度的一部分。作为替代选择,这些药物可以是单一剂型的一部分,与蛋白激酶抑制剂一起混合在单一的组合物中。

[0186] 本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知的方法加以制备。这些化合物可以借助已知方法分析,包括但不限于 LCMS(液相色谱质谱)和 NMR(核磁共振)。本发明化合物也可以按照这些实施例加以测试。应当理解,下示具体条件仅为实例,不表示限制能够用于制备、分析或测试本发明化合物的条件的范围。相反,本发明也包括本领域技术人员已知用于制备、分析和测试本发明化合物的条件。

[0187] 实施例

[0188] 本文所用的术语“Rt(min)”表示 HPLC 保留时间,以分钟计,与化合物有关。除非另有指示,用于获得所报道的保留时间的 HPLC 方法如下:

[0189] 柱子:ACE C8 柱,4.6x150mm

[0190] 梯度:0-100%乙腈+甲醇 60:40(20mM Tris 磷酸盐)

[0191] 流速:1.5mL/分钟

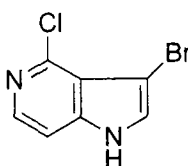
[0192] 检测:225nm。

[0193] 在 MicroMass Quattro Micro 质谱计上分析质谱样品,以单一 MS 模式和电子喷射电离方式操作。利用色谱法向质谱计引入样品。

[0194] 利用 Bruker DPX400 仪器在 400MHz 下记录 ^1H -NMR 光谱。如下制备和分析下列式 I 化合物。

[0195] 中间体 1

[0196]



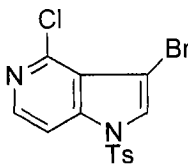
[0197] 3-溴-4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

[0198] 向胺(2.18g, 14.2mmol)的 THF(60mL)溶液加入 MnO_2 (7g, 80.5mmol),将混合物加热至回流。5h 后,加入另一份 MnO_2 (3g, 34.5mmol),继续搅拌过夜。通过 C 盐过滤反应,浓缩,得到白色固体(1.95g, 91%)。

[0199] 将吡啶(1.48g, 9.72mmol)溶于 CH_2Cl_2 (50mL),在氮下冷却至 0°C 。加入 N-溴琥珀酰亚胺(1.82g, 10.2mmol),30min 后除去冰浴,继续搅拌另外 30min。滤出所需的溴化物(1.53g, 68%),在高真空上干燥。MS(ES $^+$) $m/e = 231$. ^1H NMR(DMSO) 7.48(1H, d), 7.80(1H, s), 8.00(1H, d)。

[0200] 中间体 2

[0201]

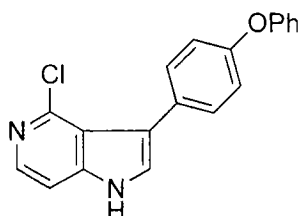


[0202] 3-溴-4-氯-1-(4-甲苯磺酰基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

[0203] 在 rt 下,在 N,N-DMF(35mL)中,向碳酸钾(3.66g,26.5mmol)和吡啶(1.53g,6.62mmol)加入 p-Ts Cl(1.33g,6.95mmol)。3h后,加入另一份 p-Ts Cl(1.33g,6.95mmol)。搅拌另外 30min 后,在真空中浓缩反应,然后加入水和 EtOAc(含有少量 THF 和 MeOH)。用 EtOAc 反萃取,然后用盐水洗涤有机层。浓缩有机层,沉淀出产物(2.00g,78%),为白色固体,在玻璃原料上收集。MS(ES+)m/e = 387.1H NMR(DMSO) 2.37(3H, s), 7.47(2H, d), 8.03(2H, d), 8.04(1H, d), 8.30(1H, d), 8.40(1H, s)。

[0204] 中间体 3

[0205]

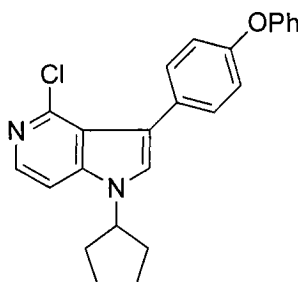


[0206] 4-氯-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

[0207] 将溴化物(554mg,1.44mmol)、Pd(PPh₃)₄(164mg,0.14mmol)、2M K₂CO₃(2.14mL,4.28mmol)、4-苯氧基苯基代硼酸(399mg,1.86mmol)在甲苯(25mL)与乙醇(5mL)中的混合物用 140℃微波处理 1h。然后将反应混合物萃取到 EtOAc 中,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。使残余物通过二氧化硅柱(用 1/1PE/EtOAc 洗脱),然后浓缩。向这种产物加入 MeOH(10mL)和 2M NaOH(6mL),将反应烧瓶浸泡在 70℃油浴中。40min 后,加入 CH₂Cl₂ 和 sat. aq. NaHCO₃。反萃取水层,然后合并有机层,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。经过柱色谱纯化(用 EtOAc 洗脱),得到标题化合物(96mg,21%)。MS(ES+)m/e = 321。

[0208] 中间体 4

[0209]

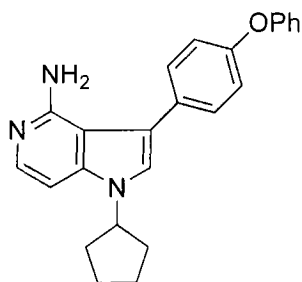


[0210] 4-氯-1-环戊基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

[0211] 在 rt 下,在无水 DMF(1.5mL)中,向吡啶(56mg,0.18mmol)加入 NaH(60%矿物油分散体;140mg,3.50mmol)。10min 后,加入环戊基溴(264mg,0.18mmol),将反应混合物搅拌过夜。然后小心水,然后用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。经过柱色谱纯化(用 EtOAc/PE,1/1 洗脱),得到标题化合物(45mg,76%)。MS(ES+)m/e = 389。

[0212] 实施例 1

[0213]



[0214] 1-环戊基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-胺 (I-1)

[0215] 在氮下,向 BINAP(12.5mg,0.02mmol)、叔丁醇钠(36mg,0.38mmol)、二苯甲酮亚胺(49mg,0.27mmol)与起始性氯化物(52mg,0.13mmol)在无水甲苯(5mL)中的混合物加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(6mg,0.007mmol),将混合物加热至 110℃ 达 90min。将反应混合物冷却,然后借助 EtOAc 通过 C 盐,然后浓缩。将残余物溶于甲醇(8mL),然后加入盐酸羟胺(183mg,2.63mmol)的水(2mL)溶液,继之以碳酸氢钠(221mg,2.63mmol),将混合物搅拌 3 小时。在真空中除去有机层,然后加入 EtOAc 和盐水。水层用 EtOAc 反萃取,合并有机层,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。经过制备型 HPLC 纯化,得到芳族胺(15mg,27%),为白色固体。MS(ES⁺)m/e = 370.1H NMR(CDC13) 1.72-2.09(6H, m), 2.20-2.32(2H, m), 4.78(1H, quin), 5.42(2H, brs), 6.81(1H, d), 7.07-7.12(5H, m), 7.17(1H, t), 7.41(2H, t), 7.44(2H, d), 7.72(1H, d). HPLC rt(min):12.1

[0216] 实施例 2

[0217] 利用分光光度测定法评价化合物为人 Src 激酶抑制剂。

[0218] Src 抑制作用测定法:分光光度测定法

[0219] 制备测定缓冲溶液,其组成为 25mM HEPES(pH7.5)、10mM MgCl₂、250uM NADH、3mM 磷酸烯醇丙酮酸、60ug/mL 丙酮酸激酶、21ug/mL 乳酸脱氢酶、113uM ATP 和 28nM Src。在 96 孔平板中,向 60uL 这种溶液加入 2uL 供试化合物的 DMSO 储备溶液,使混合物在 30℃ 下平衡 10min。酶反应引发于加入在 25mM HEPES(pH7.5)中制备的 5uL10mg/mL poly Glu, Tyr(4:1)。Src 和 ATP 的最终测定浓度分别为 25nM 和 100 μM。在 30℃ 下,利用 MolecularDevices Spectramax 平板读数器(Sunnyvale, CA)测量 10min 的 340nm 下吸光度的变化(相当于 NADH 的化学计量消耗),测定初始速率数据。就每次 Ki 测定而言,得到 8 个数据点,覆盖了 0-7.5 μM 的供试化合物浓度范围,一式两份。利用 Prism 软件包(Prism4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA)进行非线性回归,从初始速率数据计算 Ki 值。

[0220] 发现化合物 I-1 抑制 Src 的 Ki<1 μM。

[0221] 实施例 3

[0222] 利用分光光度测定法评价化合物为人 Lck 激酶抑制剂。

[0223] Lck 抑制作用测定法:分光光度测定法

[0224] 制备测定缓冲溶液,其组成为 25mM HEPES(pH7.5)、10mM MgCl₂、250uM NADH、3mM 磷酸烯醇丙酮酸、43ug/mL 丙酮酸激酶、14ug/mL 乳酸脱氢酶、560uM ATP 和 67nM Lck。在 96 孔平板中,向 60uL 这种溶液加入 2uL 供试化合物的 DMSO 储备溶液,使混合物在 30℃ 下平衡

10min。酶反应引发于加入在 25mM HEPES (pH7.5) 中制备的 5 μ L 15mg/mL poly Glu,Tyr (4:1)。Lck 和 ATP 的最终测定浓度分别为 60nM 和 500 μ M。在 30°C 下,利用 MolecularDevices Spectramax 平板读数器 (Sunnyvale, CA) 测量 10min 的 340nm 下吸光度的变化 (相当于 NADH 的化学计量消耗),测定初始速率数据。就每次 K_i 测定而言,得到 8 个数据点,覆盖了 0-7.5 μ M 的供试化合物浓度范围,一式两份。利用 Prism 软件包 (Prism4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA) 进行非线性回归,从初始速率数据计算 K_i 值。

[0225] 发现化合物 I-1 抑制 Lck 的 $K_i < 1 \mu$ M。

[0226] 尽管我们已经描述了本发明的大量实施方式,不过显然可以改变我们的基本实例,以提供其他采用或涵盖本发明化合物、方法和过程的实施方式。因此,将被领会到,本发明的范围受权利要求而非借助实例所代表的具体实施方式的限制。