



(10)授权公告号 CN 104703623 B

(45)授权公告日 2017.06.23

(21)申请号 201380024796.8

(22)申请日 2013.03.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104703623 A

(43)申请公布日 2015.06.10

(30)优先权数据
61/612,912 2012.03.19 US
61/754,318 2013.01.18 US
13/802,106 2013.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.11.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/032835 2013.03.18

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/142427 EN 2013.09.26

(73)专利权人 普莱希科公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 吉迪恩·博拉格
克劳斯·彼得·夏德
帕拉巴·N·易卜拉欣 保罗·林
布莱恩·韦斯特

(74)专利代理机构 广州市天河区倪律专利代理
事务所(普通合伙) 44348
代理人 倪小敏 杨磊

(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/436(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)

(56)对比文件
CN 101605787 A,2009.12.16,
WO 2011057022 A1,2011.05.12,
杨胜乾,等.巨噬细胞集落刺激因子受体激
酶及其抑制剂的研究进展.《国际药学研究杂
志》.2010,第37卷(第5期),第340-344页.

审查员 倪健

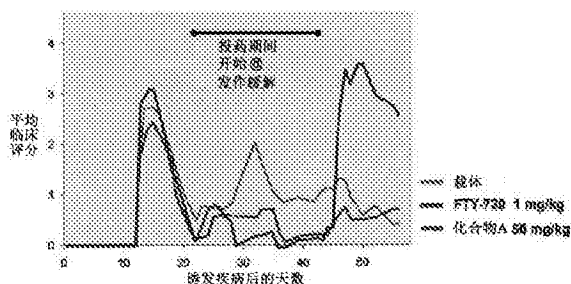
权利要求书1页 说明书112页 附图16页

(54)发明名称

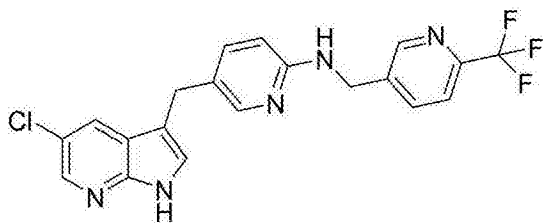
用于激酶调节的化合物和方法以及适应症

(57)摘要

本发明提供了利用蛋白激酶抑制剂来治疗疾病和病症的方法,包括与选自以下的任何蛋白激酶的活性相关的疾病和病症,所述蛋白激酶选自Fms蛋白激酶及其任何突变体、Kit蛋白激酶及其任何突变体、Flt-3蛋白激酶及其任何突变体、以及它们的组合。



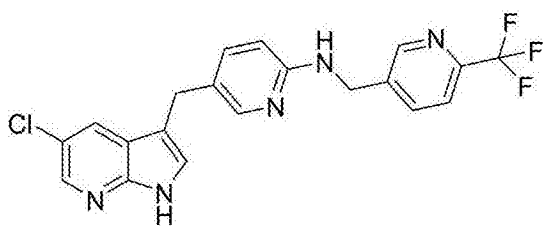
1. 具有以下结构式的化合物、或其药学上可接受的盐在制备治疗色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (PVNS) 或腱鞘巨细胞瘤 (TGCT) 的药物中的应用:



2. 根据权利要求1所述的应用, 其中所述药物为口服剂型。

3. 根据权利要求1所述的应用, 其中所述化合物、或其药学上可接受的盐的给药剂量为 0.1mg/kg 至 20mg/kg。

4. 具有以下结构式的化合物、或其药学上可接受的盐在制备治疗丛状神经纤维瘤的药物中的应用:



5. 根据权利要求4所述的应用, 其中所述药物为口服剂型。

6. 根据权利要求4所述的应用, 其中所述化合物、或其药学上可接受的盐的给药剂量为 0.1mg/kg 至 20mg/kg。

用于激酶调节的化合物和方法以及适应症

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年3月13日提交的美国专利申请13/802,106号的优先权,后者根据美国法典第35编§119要求了2012年3月19日提交的美国专利申请61/612,912号和2013年1月18日提交的美国专利申请61/754,318号的优先权,通过引用将它们全部整体合并至本文中。

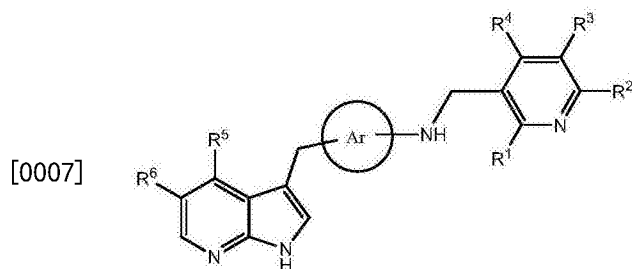
发明领域

[0003] 本发明涉及在治疗与蛋白激酶活性的调节相关的疾病和病症中使用蛋白激酶抑制剂的方法。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明提供在治疗与一种或多种蛋白激酶的活性的调节相关的疾病和病症中使用本文所述的化合物或组合物或其盐、溶剂化物、水合物、前药、互变异构体或同分异构体的方法,所述蛋白激酶是Fms蛋白激酶、Kit蛋白激酶、Flt-3蛋白激酶和它们的组合中的任何一种,包括这些激酶的任何突变体。

[0006] 在一个方面,本发明提供一种治疗患有通过蛋白激酶介导的和/或巨噬细胞或小神经胶质细胞的浸润或活化介导的疾病或病症的对象的方法,所述蛋白激酶选自c-fms、c-kit、flt3或它们的组合。该方法包括向该患者施用有效量的式I'的化合物:

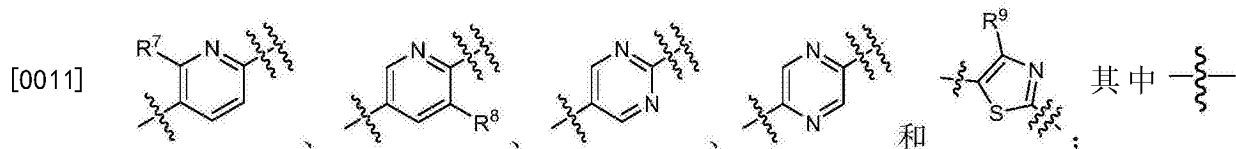


式 I'

[0008] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体或立体异构体,

[0009] 其中:

[0010] Ar选自:



表示Ar与式I的-CH₂-的连接点,并且其中  表示Ar与式I'的-NH-的连接点;

[0012] R¹、R²、R³和R⁴各自独立地选自-H、卤素、低碳烷基、卤素取代的低碳烷基、卤素取代的低碳烷氧基、烷氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R⁴⁰、-S(O)₂-R⁴¹、-S(O)₂-N(H)-R⁴²、-N(H)-R⁴²、-N(R⁴²)₂、和-N(H)-S(O)₂-R⁴³,条件是R¹、R²、R³和R⁴中的至少两个是-H,并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的一个不是氢,其中:

[0013] R^{40} 是低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基或环烷基;

[0014] R^{41} 、 R^{42} 和 R^{43} 是低碳烷基;

[0015] R^5 选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、卤素取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{10} 、-C(O)-N(H)- R^{11} 、-C(O)-O- R^{11} 、-S(O)₂- R^{12} 、-S(O)₂-N(H)- R^{11} 、-N(H)-C(O)- R^{12} 、和-N(H)-S(O)₂- R^{12} ,其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代;

[0016] R^6 选自H、卤素、低碳烷基、卤素取代的烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 、和-N(H)-S(O)₂- R^{15} ,其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代;

[0017] R^7 是H、卤素或低碳烷基;

[0018] R^8 是H、卤素或低碳烷氧基;

[0019] R^9 是H或卤素;

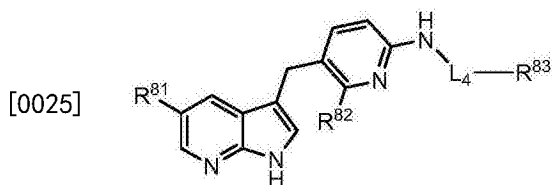
[0020] R^{10} 和 R^{13} 独立地为-H、低碳烷基、-O-CH₃取代的低碳烷基、二烷基胺取代的低碳烷基、或杂环烷基取代的低碳烷基;

[0021] R^{11} 和 R^{14} 独立地为氢或低碳烷基;并且

[0022] R^{12} 和 R^{15} 各自独立地为低碳烷基;

[0023] 其中所述疾病或病症选自用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合征、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症病症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、带路易氏小体的痴呆、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖症、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、额颞叶痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤因氏肉瘤、胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、胰腺癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、皮肤和丛状神经纤维瘤、平滑肌腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫肌瘤、平滑肌肉瘤、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺滤泡状癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹水、恶性腹腔积液、胸膜间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌、胃肠道间质瘤(GIST)、导致在体内潜在空间(potential spaces)积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液(又名腹水)、巨细胞瘤(GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨细胞瘤(TGCT)、腱鞘的TCGT(TGCT-TS)和其他肉瘤;肿瘤血管生成和旁分泌肿瘤生长以及异常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体(translocation)的肿瘤。在一些实施方式中,所述巨噬细胞是肿瘤相关巨噬细胞。

[0024] 在另一个方面,本发明提供一种治疗患有由蛋白激酶介导的和/或由巨噬细胞、CD14+CD16++单核细胞、小神经胶质细胞、破骨细胞或它们的组合的浸润或活化介导的疾病或病症的对象的方法,所述蛋白激酶选自c-fms、c-kit、flt3或它们的组合。所述方法包括向所述对象施用有效量的式IV的化合物:



IV

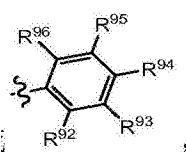
[0026] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体或立体异构体，

[0027] 其中：

[0028] L_4 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ；

[0029] R^{81} 选自氢、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{CN}$ 、氟、氯、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ ；

[0030] R^{82} 选自氢、氟、 C_{1-3} 烷基、氟取代的 C_{2-3} 烷基、 OH 、 C_{1-3} 烷氧基和氟取代的 C_{1-3} 烷氧基；

[0031] R^{83} 是杂环烷基、杂芳基或  其中  表示 R^{83} 与式 III 的 L_4 的连接点，其

中杂环烷基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ ；

[0032] R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ ；

[0033] R^{40} 选自低碳烷基；和氟取代的低碳烷基；

[0034] R^{41} 在每种情况下都独立地选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低碳烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟取代的低碳烷硫基、单烷基氨基、双烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基作为 R^{41} 或作为低碳烷基的取代基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基；并且

[0035] R^{42} 在每种情况下都独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基，其中低碳烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟取代的低碳烷硫基、单烷基氨基、双烷基氨基和环烷基氨基，并且其中杂环烷基和杂芳基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基以及氟取代的低碳烷氧基；但条件是该化合物不是在表 2 中所述的那些化合物，

[0036] 其中所述疾病或病症选自用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合征、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症病症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、带路易氏小体的痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖症、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、额颞叶痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤因氏肉

瘤、胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、胰腺癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)、皮肤和丛状神经纤维瘤、平滑肌腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫肌瘤、平滑肌肉瘤、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺滤泡状癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹水、恶性腹腔积液、胸膜间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、导致在体内潜在空间积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液 (又名腹水)、巨细胞瘤 (GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨细胞瘤 (TGCT)、腱鞘的TCGT (TGCT-TS) 和其他肉瘤;肿瘤血管生成和旁分泌肿瘤生长以及异常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。

[0037] 在另一个方面,本发明提供一种利用本文所描述的化合物并结合本文所述的一种试剂或本文所述的一种合适的疗法或医学程序来治疗本文所述的疾病或病症的方法。

[0038] 其他方面和实施方式将从以下附图和详细描述以及权利要求中变得明显。

附图说明

[0039] 图1显示本发明的一种化合物在降低专门小鼠中PLP139-151诱导的复发缓解型EAE的严重程度的功效。

[0040] 图2A和2B显示了原发进展型多发性硬化症 (PPMS) 的小鼠MOG-EAE模型。与载体相比,本发明所述的一种化合物显著地改善疾病分值。

[0041] 图2C显示了MOG EAE模型的组织学。本发明所述的一种化合物消除了巨噬细胞/小神经胶质细胞的浸润。

[0042] 图3A显示CSF1受体拮抗剂降低了LPS处理的C57小鼠的大脑小神经胶质细胞和IBA1水平。

[0043] 图3B显示CSF1受体拮抗剂在老年3xTg-AD小鼠中使小神经胶质细胞减少。

[0044] 图3C显示利用化合物A治疗具有极其严重疾病的3xTg-AD小鼠时学习和记忆能力的前所未有的改善。

[0045] 图3D显示利用本文的一种化合物治疗的小鼠的认知的改善。

[0046] 图4显示了通过施用本发明的一种化合物并结合雷帕霉素或在缺少雷帕霉素的情况下,MPNST异种移植物的肿瘤体积减小。

[0047] 图5显示了在3个以90 μ m间隔切开的H&E系列中肠系膜肿瘤负担的定量 (n=10小鼠/组, p=0.0008, 双尾未配对t检验) 并正式了CSF-1R抑制减少了肿瘤负担。

[0048] 图6A-6C证实了本文所述的化合物在治疗GIST时是非常有效的。

[0049] 图6D-6E证实了利用本文所述的化合物实现的TAM缺失延迟了肿瘤生长。

[0050] 图7A显示了在用本文所述的一种化合物进行治疗后肿瘤数量的变化。

[0051] 图7B-7E证实了本文所述的c-fms抑制剂阻断了正常细胞核NF1细胞中的破骨细胞功能。图7B:CFU-M减少。图7C:破骨细胞形成减少。图7D:破骨细胞迁移减少。图7E:c-kit/c-fms抑制剂阻断了正常细胞和NF1细胞中的破骨细胞再吸收。

[0052] 图7F-G显示本文所述的一种化合物改善了NF1小鼠模型中的骨质疏松症。图7F:骨密度。图7G:骨体积。WT=野生型;NF1=神经纤维瘤-1;S=假手术;O/C=卵巢切除对照;O/D

=卵巢切除+化合物A。

[0053] 图8显示本文所述的一种化合物减少了额颞痴呆 (FTD) 模型中的1.5月龄PGRN KO小鼠的小神经胶质细胞。

[0054] 图9A显示肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 在人甲状腺癌中与肿瘤进展相关。

[0055] 图9B显示增加的TAM与低分化甲状腺癌 (PDTC) 中的肿瘤浸润以及降低的存活率相关。

[0056] 图9C显示了dox诱导的Tg-rTta/Tet0-Braf小鼠中,甲状腺的重量在治疗后的比较。

[0057] 图10显示了B-raf抑制剂和本文所述的一种化合物的组合对含肿瘤小鼠的生存时间的影响。

[0058] 详细描述

[0059] I. 定义

[0060] 除非另有明确表示,否则适应以下定义:

[0061] 在本文的化学式中指定的所有原子,无论是在所提供的结构式中,或是在有关该结构式的变量的定义中,除非另有相反的明确表示,否则都包括任何其同位素。要理解的是,对于任何给定的原子,同位素存在的比例基本与其自然状态相同,或者可利用本领域技术人员已知的合成方法使得一种或多种特定原子相对于一种或多种同位素是增强的。因此,氢包括例如¹H、²H、³H;碳包括例如¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C;氧包括例如¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O;氮包括例如¹³N、¹⁴N、¹⁵N;硫包括例如³²S、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、³⁷S、³⁸S;氟包括例如¹⁷F、¹⁸F、¹⁹F;氯包括例如³⁵Cl、³⁶Cl、³⁷Cl、³⁸Cl、³⁹Cl;等等。

[0062] “卤素”或“卤代”是指所有卤素,即,氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)或碘(I)。

[0063] “低碳烷基”单独或与其他组合时是指含有1至6个碳原子(除非具体定义)的烷烃衍生的基团,其包括直链烷基或支链烷基。在许多实施方式中,低碳烷基是含有1-6、1-4、或1-2个碳原子的直链或支链烷基基团,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、t-丁基等。除非另有说明,否则低碳烷基可按本文所述被一个或多个(优选1、2、3、4或5个,也可以是1、2、或3个)取代基独立地取代,其中所述取代基如本文所表示的。而且,可用的取代基在任何可用的原子位置处被连接,从而产生稳定的化合物。例如,“卤素取代的低碳烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的低碳烷基基团,其中优选地,所述低碳烷基被1、2、3、4、或5个卤素原子(还优选是1、2、或3个卤素原子)取代。而且,可用的取代基在任何可用的原子位置处被连接,从而产生稳定的化合物。例如,“氟取代的低碳烷基”是指被一个或多个氟原子取代的低碳烷基,例如全氟烷基,其中优选地,所述低碳烷基被1、2、3、4或5个氟原子(还优选是1、2或3个氟原子)取代。示例性的氟取代的低碳烷基包括,但不限于,CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃等。要理解的是,取代基是化学上可行的,并且连接在任何产生稳定化合物的可用原子上。

[0064] “低碳烷氧基”是指本文所定义的低碳烷基经由氧原子连接至分子的剩余部分。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、正己氧基等,以及它们的同分异构体。

[0065] “低碳烯基”单独或组合地是指含2-6个碳原子(除特别定义的外)和至少一个(优选1-3个,更优选1-2个,最优选1个)碳碳双键的直链或支链烃。碳碳双键可被包含在直链部分或支链部分。直链或支链低碳烯基在化学上是可行的,并且连接至任何产生稳定化合物

的可用位点。低碳烯基的例子包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。

[0066] “低碳炔基”单独或组合地是指含有2-6个碳原子(除非特别定义)的含有至少一个(优选一个)碳碳三键的直链或支链烃。直链或支链低碳炔基在化学上是可行的,并且连接至任何产生稳定化合物的可用位点。低碳炔基的例子包括乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

[0067] “环烷基”是指饱和的或不饱和的非芳族单环的、双环的或三环的碳环系统,每环具有3-10个或3-8个(更优选3-6个)环原子,例如环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基等。

[0068] “杂环烷基”是指具有5至10个原子的饱和的或不饱和的非芳族环烷基,其中环中的1至3个碳原子被O、S或N杂原子替代并且任选地与5-6个环原子的苯并或杂芳基稠合。杂环烷基也包括氧化的S或N,例如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮(tertiary ring nitrogen)的N-氧化物。杂环烷基还意在包括这样的化合物,该化合物中的其中一个环中的碳可以是氧取代的,即,环中的碳是羰基,如内酯和内酰胺。杂环烷基环的连接点是在碳原子或氮原子处,使得保持稳定的环。杂环烷基的实例包括但不限于,吗啉基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌嗪基、二氢苯并呋喃基和二氢吲哚基。

[0069] “环烷基氨基”是指 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ 基团,其中 R^a 和 R^b 与氮结合以形成5-7元杂环烷基,其中所述杂环烷基可在环中包含额外的杂原子,例如O、N或S,并且也可进一步被低碳烷基取代。5-7元杂环烷基的例子包括,但不限于,哌啶、哌嗪、4-甲基哌嗪、吗啉和硫代吗啉。要理解的是,当环烷基氨基是在其他部分上的一个取代基时,它们是化学上可行的,并且连接于可提供稳定化合物的任何可用原子上。

[0070] “芳基”单独或联合地是指单环或双环的环体系,含有芳香烃如苯基或萘基,其可以任选地与优选5-7、更优选5-6元环原子的环烷基稠合。“取代的芳基”是被一个或多个取代基,优选地1、2、3、4或5个取代基,还优选是1、2或3个取代基独立取代的芳基,所述取代基被连接于产生稳定的化合物的任何可用的原子。

[0071] “杂芳基”单独或联合地是指含5或6个环原子的单环芳香环结构、或者含有8至10个原子的双环芳基,其含有一个或多个,优选1-4个、更优选1-3个、更优选地1-2个独立地选自O、S和N的杂原子。杂芳基也意在包括氧化的S或N,如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮的N-氧化物。碳或氮原子是杂芳基环结构的连接点,这样可以产生稳定的化合物。杂芳基基团的实例包括但不限于:吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、中氮茛基、苯并[b]噻吩基、喹唑啉基、嘌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、恶唑基、噻唑基、噻吩基、异恶唑基、恶噻二唑基(oxathiadiazolyl)、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基和吲哚基。“含氮杂芳基”是指其中任意杂原子是N的杂芳基。“杂亚芳基”是二价的杂芳基。如果没有另外指明,“取代的杂芳基”是被一个或多个取代基,优选地1、2、3、4或5个取代基,也可以是1、2或3个取代基独立取代的杂芳基,所述取代基被连接于产生稳定的化合物的任何可用的原子。

[0072] “单烷基氨基”表示基团 -NHR^{bb} ,其中 R^{bb} 是低碳烷基。“双烷基氨基”表示基团 $\text{-NR}^{bb}\text{R}^{cc}$,其中 R^{bb} 和 R^{cc} 独立地为低碳烷基。虽然要理解,当单烷基氨基、双烷基氨基或环烷基氨基是其它部分上的取代基时,其在任何可用原子上连接以形成稳定化合物,然而,作为取代基的单烷基氨基、双烷基氨基或环烷基氨基的氮不与结合于所述其它部分的-O-、-S-或-N-的碳原子结合。

[0073] “低碳烷基硫代”是指经由硫原子连接至分子的其余部分的本文所述的低碳烷基。

代表性的烷基硫代基团包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、正己硫基等，以及它们的同分异构体。

[0074] 本文使用的术语“治疗”、“疗法”等是指施用例如本文所述的任何一种或多种化合物的材料，施用量能够有效地预防、缓解或减轻疾病或病症的一个或多个症状(即征兆)和/或延长被治疗对象的生存期。

[0075] 本文使用的术语“Fms和/或Kit和/或Flt3蛋白激酶介导的疾病或病症”是指这样的疾病或病症，即其中Fms蛋白激酶(包括其任何突变体)的生物学功能、Kit蛋白激酶(包括其任何突变体)的生物学功能、Flt3蛋白激酶(包括其任何突变体)的生物学功能、或Fms和Kit蛋白激酶(包括其任何突变体)的生物学功能影响该疾病或病症的发展、过程和/或症状，和/或其中Fms和/或Kit和/或Flt3蛋白激酶的调节改变了该疾病或病症的发展、过程和/或症状。Fms和/或Kit和/或Flt3蛋白激酶介导的疾病或病症包括其中调节提供了治疗利益的疾病或病症，例如其中用Fms和/或Kit和/或Flt3蛋白激酶抑制剂(包括本文所述的一种或多种化合物)治疗为患有或有风险患有该疾病或病症的对象提供了治疗利益。

[0076] 本文使用的术语“Fms蛋白激酶介导的疾病或病症”、“c-fms介导的疾病或病症”等是指这样的疾病或病症，即其中Fms蛋白激酶(包括其任何突变体)的生物学功能影响该疾病或病症的发展、过程和/或症状，和/或其中Fms蛋白激酶的调节改变了该疾病或病症的发展、过程和/或症状。Fms蛋白激酶介导的疾病或病症包括Fms抑制提供了治疗利益的疾病或病症，例如其中用Fms抑制剂(包括本文所述的一种或多种化合物)治疗为患有或有风险患有该疾病或病症的对象提供了治疗利益。

[0077] 本文使用的术语“Kit蛋白激酶介导的疾病或病症”、“c-kit介导的疾病或病症”等是指这样的疾病或病症，即其中Kit蛋白激酶(包括其任何突变体)的生物学功能影响该疾病或病症的发展、过程和/或症状，和/或其中Kit蛋白激酶的调节改变了该疾病或病症的发展、过程和/或症状。Kit蛋白激酶介导的疾病或病症包括Kit抑制提供了治疗利益的疾病或病症，例如其中用Kit抑制剂(包括本文所述的一种或多种化合物)治疗为患有或有风险患有该疾病或病症的对象提供了治疗利益。

[0078] 本文使用的术语“Fms/Kit双重抑制剂”是指同时抑制Fms和Kit蛋白激酶的化合物，即该化合物在通常接受的Fms激酶活性实验中的 IC_{50} 小于500nM、小于100nM、小于50nM、小于20nM、小于10nM、小于5nM、或小于1nM，并且在通常接受的Kit激酶活性实验中的 IC_{50} 小于500nM、小于100nM、小于50nM、小于20nM、小于10nM、小于5nM、或小于1nM，其中活性对每种蛋白激酶基本均等。这样的化合物可有效地治疗Fms蛋白激酶介导的和/或Kit蛋白激酶介导的疾病或病症。这样的化合物优选地(但非必然地)相对于其他蛋白激酶具有选择性，即，当与另一种蛋白激酶比较时，对其他激酶的 IC_{50} 除以对Fms激酶的 IC_{50} 为>20、或>30、或>40、或>50、或>60、或>70、或>80、或>90、或>100。优选地，这样的化合物相对于其他蛋白激酶具有选择性，所述其他激酶包括，但不限于，CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。要理解的是，Fms/Kit双重抑制剂可被用来治疗任何Fms蛋白激酶介导的疾病或病症，但Fms和Kit的双重抑制在治疗某些疾病或病症方面提供了有益效果，这些疾病包括但不限于转移性乳癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、脑转移瘤、神经纤维瘤、胃肠道间质瘤、类风湿性关节炎或多发性硬化。

[0079] 本文使用的术语“Fms/Flt-3双重抑制剂”是指同时抑制Fms和Flt-3蛋白激酶的化

合物,即该化合物在通常接受的Fms激酶活性实验中的 IC_{50} 小于500nm、小于100nm、小于50nm、小于20nm、小于10nm、小于5nm、或小于1nm,并且在通常接受的Flt-3激酶活性实验中的 IC_{50} 小于500nm、小于100nm、小于50nm、小于20nm、小于10nm、小于5nm、或小于1nm,其中活性对每种蛋白激酶基本均等。如果对Flt-3激酶活性的 IC_{50} 除以对Fms激酶活性的 IC_{50} 的比率为20至0.05、或10至0.1、或5至0.2,那么该化合物被任务是基本均效的。这样的化合物可有效地治疗Fms蛋白激酶介导的和/或Flt-3蛋白激酶介导的疾病或病症。这样的化合物优选地(但非必然地)相对于其他蛋白激酶具有选择性,即,当与另一种蛋白激酶比较时,对其他激酶的 IC_{50} 除以对Fms激酶的 IC_{50} 为 >20 、或 >30 、或 >40 、或 >50 、或 >60 、或 >70 、或 >80 、或 >90 、或 >100 。优选地,这样的化合物相对于其他蛋白激酶具有选择性,所述其他激酶包括,但不限于,CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。要理解的是,Fms/Flt-3双重抑制剂可被用来治疗任何Fms蛋白激酶介导的疾病或病症,但Fms和Flt-3的双重抑制在治疗某些疾病或病症方面提供了有益效果,这些疾病包括但不限于急性骨髓性白血病。

[0080] 本文使用的术语“Fms选择性抑制剂”是指相对于Kit激酶选择性抑制Fms激酶的化合物,即,在普遍接受的Fms激酶活性实验中测定的 IC_{50} 小于500nm、小于100nm、小于50nm、小于20nm、小于10nm、小于5nm、或小于1nm的化合物,并且当在相当的普遍接受的Kit激酶活性实验中测定时,对Kit激酶的 IC_{50} 除以对Fms激酶的 IC_{50} 的比率为 >20 、或 >30 、或 >40 、或 >50 、或 >60 、或 >70 、或 >80 、或 >90 、或 >100 。这样的化合物在治疗Fms蛋白激酶介导的疾病或病症方面是有效的,而不影响Kit蛋白激酶。这样的化合物优选(但并非必然地)相对于其他蛋白激酶具有选择性,即,当与其他蛋白激酶比较时,对其他激酶的 IC_{50} 除以对Fms激酶的 IC_{50} 的比率为 >20 、或 >30 、或 >40 、或 >50 、或 >60 、或 >70 、或 >80 、或 >90 、或 >100 。优选地,这样的化合物相对于其他蛋白激酶是呈选择性的,所述其他蛋白激酶包括但不限于CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。要理解的是,Fms选择性抑制剂可被用来治疗任何Fms蛋白激酶介导的疾病或病症,但Fms选择性在治疗某些疾病或病症方面提供了有益效果,这些疾病包括但不限于类风湿性关节炎、艾尔兹海默症、帕金森症、骨关节炎、肾炎、糖尿病性肾病或肾肥大。

[0081] 本文使用的术语“血脑屏障”是指循环系统中阻止许多物质(包括某些小分子药物)进入中枢神经系统(CNS)的物理屏障。要与CNS中的分子靶标发生相互作用的药物必须穿过血脑屏障才能到达它们的预定靶标。相反,外周作用的试剂不应穿过血脑屏障,从而避免产生任何CNS相关的副作用。化合物穿过血脑屏障的能力被表示为血脑屏障渗透率,或脑中化合物稳态浓度与血中化合物稳态浓度的比率。实验性血脑屏障渗透率可通过体内法测定。多种方法可被用来测定从血液运输至脑组织的化合物比率,包括脑血分离法、脑灌注法、脑吸收指数法以及脑微透析法。但是,这些体内方法费力且是低通量性质的。实际操作中,在体内确认之前,通常使用计算机方法预测血脑屏障渗透率。迄今已建立的多数血脑屏障模型都是基于大部分化合物都通过被动扩散运输通过血脑屏障的假设而建立的。对于被动扩散的化合物,在所有物化性质中,极性表面积(PSA)显示出与血脑屏障渗透率的关联性最强。经验证据显示,极性表面积为100或更大的化合物通常具有较低的血脑屏障渗透率。极性表面积易于利用已公开的算法由化合物结构计算出(Ertl et al., J. Med. Chem. 2000, 43:3714-3717)。要理解的是,Fms选择性抑制剂可被用来治疗任何Fms蛋白激酶介导的疾病或病症,但有效穿过血脑屏障的化合物在治疗某些疾病或病症中提供了有效的效果,这些

疾病或病症包括,但不限于,多发性硬化、成胶质细胞瘤、阿尔兹海默症和帕金森症,然而不能有效穿过血脑屏障的化合物在治疗以下疾病或病症方面提供有益的效果,这些疾病或病症包括,但不限于,类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎、肾小管坏死、糖尿病性肾病、或肾肥大。

[0082] 本文使用的术语“固体形式”是指适合施用至预定动物对象以实现治疗目的的药学上有活性的化合物的固体制剂(即,非气态或液态的制剂)。该固体形式包括该化合物的任何复合物(例如盐、共晶或无定型复合物)以及任何多晶型物。该固体形式可为实质上晶形的、半晶形的、或实质上无定型的。该固体形式可直接施用,或用于制备具有改善的药物性质的合适组合物中。例如,该固体形式可用在包含至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的制剂中。

[0083] 本文使用的术语“半晶形的”材料包括结晶度大于10%但不超过90%的材料;优选地,“半晶形的”材料包括结晶度大于20%但不超过80%的材料。在本发明的一个方面,可制备出一种化合物的固体形式的混合物,例如无定型和晶型固体形式的混合物,从而提供例如是一种“半晶形的”固体形式。这种“半晶形的”固体形式可通过本领域已知的方法制备,例如通过将无定型固体形式与晶型固体形式以期望的比率混合。在一些情形下,与酸或碱混合的化合物形成了无定型复合物;半晶形固体可通过使用超过该化合物的化学计量的量的化合物成分以及无定型复合物形式的酸或碱,从而产生了基于其化学计量的量的无定型复合物,但具有晶型形式的过量化合物。用于制备该复合物的过量化合物的量可被调节,以提供在所产生的固体形式混合物中的无定型复合物与晶型化合物的期望比率。例如,当酸或碱的无定型复合物与化合物具有1:1化学计量时,以化合物与酸或碱为2:1摩尔比制备所述复合物将会产生50%无定型复合物和50%晶型化合物的固体形式。这种固体形式的混合物作为药物产品是有益的,例如通过与晶型成分一起提供具有改善的生物医药性质的无定型成分而生产所述药物产品。无定型成分更容易是可生物利用的,而晶型成分会具有延迟的生物学利用性。这种混合物可提供该活性化合物的快速且延长的暴露。

[0084] 本文使用的术语“复合物”是指药学上有活性的化合物与额外的分子种类的组合,从而形成或产生固体形式的新的化学物。在一些情形下,该复合物可为盐,即,当该额外的分子种类提供该化合物的酸/碱基团的酸/碱抗衡离子时,即产生了酸:碱相互作用,形成了通常的盐。虽然这种盐形式通常是实质上晶型的,但它们也可为部分晶型的、实质上无定型的、或无定型形式。在一些情形下,该额外的分子种类与该药学上有活性的化合物结合形成非盐共晶体,即,该化合物和分子种类不通过通常的酸:碱相互作用而发生相互作用,但仍形成实质上晶型的结构。共晶体也可由化合物的盐和额外的分子种类形成。在一些情形下,该复合物是实质性无定型的复合物,其可含有不形成通常的盐晶体而是形成实质上无定型的盐的盐类酸:碱相互作用,即X射线粉末衍射图不表现出峰值的固体(例如,表现出无定型晕圈)。

[0085] 本文使用的术语“化学计量”是指两种或更多种反应物的摩尔比,这些反应物结合从而形成一种复合物,例如,形成无定型复合物的酸或碱与化合物的摩尔比。例如,酸或碱与化合物的1:1混合物(即每摩尔化合物为1摩尔酸或碱)形成了具有1:1化学计量的无定型固体形式。

[0086] 本文使用的术语“组合物”指适于给预期对象对象施用以达到治疗目的的药物制

剂,其含有至少一种药学上有活性的化合物,包括其任何固体形式。该组合物可包括至少一种药学上可接受的成分,例如合适的载体或赋形剂,从而提供该化合物的一种改善的制剂。

[0087] 本文使用的术语“对象”是指用本发明所述的化合物治疗的活体,包括但不限于,任何哺乳动物(例如人)、其他灵长类、竞技动物和具有商业利益的动物(例如牛)、家畜(例如马)或宠物(例如狗和猫)。

[0088] 本文使用的术语“生物医药性质”是指本发明的化合物或复合物的药代动力学作用,包括该化合物施用于对象时的分解、吸收和分布。就此而言,本发明的某些固体形式的化合物(例如本发明的化合物的无定型复合物)预期可提供该活性化合物的改善的分解和吸收,其通常表现为改善的 C_{max} (即药物施用后血浆的最大达到浓度)和改善的AUC(即,药物血浆浓度vs.药物施用后的时间的曲线下的面积)。

[0089] 术语“药学上可接受的”表示所述物质不具有这样的特性,即考虑到将被治疗的疾病或病症以及各自的施用途径,该特性将会使理性谨慎的医学从业者避免给患者服用该物质。例如,对于可注射物来说,通常要求这样的物质是基本无菌的。

[0090] 预期可用于本发明的某些化合物可以非溶剂化的形式以及溶剂化的形式(包括水合形式)存在。“水合物”是指通过将水分子与溶质分子或离子结合而形成的复合物。“溶剂化物”是指通过将溶剂分子与溶质分子或离子结合而形成的复合物。溶剂可为有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂化物包括水合物。溶剂的一些例子包括,但不限于,甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜和水。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式并且被包括在本发明的范围内。预期用于本发明的某些化合物可以多晶型或无定型形式存在。通常,所有物理形式都可同等用于本发明,并且预期都被包括在本发明的范围内。

[0091] 在本发明中,术语“治疗上有效的”或“有效量”表示该物质或该量的物质有效地预防、缓解或减轻疾病或医学病症的一个或多个症状,和/或延长被治疗的对象的生存期。治疗上有效的量会根据化合物、疾病或病症及其严重程度、以及被治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。例如,有效量是足以实现有益或期望的临床结果的量。有效量可一次性以单次施用方式提供,或者分成数个较小的量从而以几次施用的方式提供有效量。多少量才被认为是有效量的精确确定要基于每个对象的个人因素,包括它们的大小、年龄、和/或被治疗的疾病或伤情,以及损伤发生或疾病开始以来的时间。本领域技术人员能够基于这些考虑因素为给定的对象确定出所述有效量,这是本领域的常规作业。

[0092] 在本发明中,术语“协同地有效的”或“协同效果”表示当两种或更多种治疗上有效的化合物结合使用时,其提供改善的治疗效果,该效果大于各个化合物独自使用时可以预期到的叠加效果。

[0093] “实验”是指创造实验条件以及收集有关该实验条件的特定结果的数据。例如,可基于作用于可检测底物的能力来对酶进行实验。一种化合物可基于其结合至特定靶标分子的能力而对其进行实验。

[0094] 本文使用的术语“调节”是指改变生物学活性的作用,特别是改变与特定生物分子(例如蛋白激酶)相关的生物学活性。例如,特定生物学分子的抑制剂通过降低该生物学分子(例如酶)的活性而调节该生物学分子(例如酶)的活性。这种活性通常表示为抑制剂相对于酶(作为例子)的化合物抑制浓度(IC_{50})。

[0095] 在作为或可能作为调节剂的化合物的使用、测试或筛选中,术语“接触”是指使该

(这些)化合物足够靠近特定分子、复合物、细胞、组织、生物体、或其他特定物质,从而在该化合物和其他特定物质之间发生潜在的结合相互作用和/或化学反应。

[0096] “疼痛”或“疼痛症”可为急性和/或慢性疼痛,包括但不限于,蛛网膜炎;关节炎(例如骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、痛风);背痛(例如坐骨神经痛、椎间盘破裂、脊椎前移、神经根病);烧伤痛;癌症痛;痛经;头痛(例如偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛);头面部疼痛(例如脑神经痛、三叉神经痛);痛觉过敏;疼痛性触觉过敏;炎症性疼痛(例如与肠道易激综合症、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、膀胱炎相关的疼痛,以及由细菌、真菌或病毒感染引起的疼痛);瘢痕瘤或疤痕组织形成;产痛或分娩痛;肌肉痛(例如由多肌炎、皮炎、包涵体肌炎、重复性压迫损伤(例如写作痉挛、腕管综合症、肌腱炎、腱鞘炎)引起的肌肉痛);肌筋膜痛综合症(例如纤维肌痛);神经性疼痛(例如糖尿病性神经病变、灼痛、嵌压性神经病、臂丛神经撕脱伤、枕神经痛、痛风、反射性交感神经营养不良综合症、肌营养不良、杜氏肌营养不良症、幻肢或截肢后的疼痛、带状疱疹后神经痛、中枢性疼痛综合症或由创伤(例如神经损伤)引起的神经痛)、疾病(例如糖尿病、多发性硬化症、Guillan-Barre综合症、重症肌无力、神经变性疾病(如帕金森症、阿尔茨海默症、肌萎缩性侧索硬化症)或癌症的治疗);与皮肤疾病相关的疼痛(例如带状疱疹、单纯疱疹、皮肤肿瘤、囊肿、神经纤维瘤病);运动损伤(例如割伤、扭伤、拉伤、跌打损伤、脱位、骨折、脊髓、头部损伤);椎管狭窄;手术疼痛;触觉异常性疼痛;颞下颌关节紊乱;血管疾病或损伤(例如血管炎、冠状动脉疾病、再灌注损伤(例如缺血、中风或心肌梗死));其他特定器官或组织疼痛(例如眼部疼痛、角膜疼痛、骨痛、心脏疼痛、内脏疼痛(例如肾、胆囊、胃肠道)、关节痛、牙痛、骨盆过敏、骨盆痛、肾绞痛、尿失禁);其他疾病相关疼痛(例如镰状细胞性贫血、AIDS、带状疱疹、银屑病、子宫内膜异位症、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、矽肺、肺结节病、食管炎、胃灼热、胃食管返流疾病、胃和十二指肠溃疡、功能性消化不良、骨吸收疾病、骨质疏松症、脑型疟疾、细菌性脑膜炎);或由移植体-宿主排斥或同种异体移植体排斥引起的疼痛。

[0097] 其他化合物形式或衍生物

[0098] 用于本发明的化合物参考通式和具体化合物来描述。此外,用于本发明的化合物可以许多不同形式或衍生物形式存在,所有这些都属于本发明的保护范围。其他形式或衍生物包括,例如,(a)前药和活性代谢物,(b)互变异构体、同分异构体(包括立体异构体和位置异构体(regioisomers))和外消旋混合物,(c)药学上可接受的盐,和(d)固体形式,包括不同晶体形式、多晶型或无定型固体(包括水合物和溶剂化物)以及其他形式。

[0099] (a)前药和代谢物

[0100] 除了本发明的化学式和本文所述的化合物之外,本发明也包括前药(一般是药学上可接受的前药)、活性代谢衍生物(活性代谢产物)和它们的药学上可接受的盐。

[0101] 前药是在生理条件下代谢或通过溶剂分解作用被转化时产生所需活性化合物的化合物或其药学上可接受的盐。前药包括但不限于活性化合物的酯、酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲、溶剂合物或水合物。一般地,前药是无活性的、或其活性低于活性化合物,但能够提供一种或多种有利的处理、给药和/或代谢性质。例如,一些前药是活性化合物的酯;在代谢期间,酯基被切割而产生活性药物。例如,酯包括羧酸基团的酯,或硫基、醇基或酚基的S-酰基或O-酰基衍生物的酯。在本发明中,一个常见的例子是羧酸的烷基酯。前药也可包括变体,其中化合物的-NH基团被酰基化,例如本文所述的化合物的吡咯[2,3-d]嘧啶环的7-

位或1H-吡咯[2,3-b]吡啶的1-位被酰基化,其中酰基的裂解提供了活性药物的游离-NH基团。某些前药被酶促激活,从而产生活性化合物,或者化合物可进一步经历化学反应从而产生活性化合物。前药可在单个步骤中由前药形式转变为活性形式,或者前药可具有一种或多种中间形式,这些中间形式本身可具有活性或是无活性的。

[0102] 如在The Practice of Medicinal Chemistry, Ch.31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)中所述的,在概念上,前药可以被分为两个非排他的种类(non-exclusive categories):生物前体前药(bioprecursor prodrugs)和载体前药。一般地,生物前体前药是无活性的或者是相比对应的活性药物化合物活性低的化合物,其含有一个或多个保护基团并且通过代谢或溶剂分解作用被转化为活性形式。活性药物形式和任何被释放的代谢产物都应该具有可接受的低毒性。一般地,活性药物化合物的形成涉及下列类型之一的代谢过程或反应:

[0103] 氧化反应:氧化反应的例子为,但不限于,下述反应:如醇、羰基和酸官能度的氧化,脂族碳的羟基化,脂环碳原子的羟基化,芳族碳原子的氧化,碳碳双键的氧化,含氮官能团的氧化,硅、磷、砷和硫的氧化,氧化性N-脱烷基化,氧化性O-和S-脱烷基化,氧化性脱氨基,以及其它氧化反应。

[0104] 还原反应:还原反应的例子有(但不限于)下述反应:如羰基官能度的还原、醇官能度和碳碳双键的还原、含氮官能团的还原和其它还原反应。

[0105] 氧化状态不发生变化的反应:氧化状态下不发生变化的反应的例子有(但不限于)下述反应:如酯和醚的水解、碳氮单键的水解断裂、非芳族杂环的水解裂解、多个键处进行水合和脱水、由脱水反应获得的新的原子键接、水解脱卤化反应、卤化氢分子的去除和其它这类反应。

[0106] 载体前药是含有运输部分(transport moiety)的药物化合物,所述部分例如,改进摄取和/或向作用位点(一个或多个)的局部输送。对于这种载体前药,期望的是,药物部分和运输部分之间的键是共价键,前药无活性或者相比药物化合物活性低,前药和任何释放的运输部分是可接受地无毒的。对于运输部分意在增强摄取的前药,运输部分的释放通常应该是迅速的。在其它情况下,期望利用提供缓慢释放的部分,例如,一些聚合物或其它部分,如环糊精。(参见,例如,Cheng等,美国专利20040077595号,申请序列号10/656,838,并入本文作为参考)。这种载体前药通常对于经口给予的药物是有利的。在一些情形下,运输部分提供药物的靶定递送,例如该药物可被连接至抗体或抗体片段。例如,载体前药可以被用于改进下列性质中的一种或多种:增加的亲脂性、增加的药理作用持续时间、增加的位点特异性、降低的毒性和不利反应、和/或药物制剂的改进(例如,稳定性、水溶性、不合需要的器官感觉或理化性质的抑制)。例如,通过用亲脂性羧酸酯化羟基,或用醇例如脂族醇酯化羧酸基团,可以增加亲脂性。见前述Wermuth文献。

[0107] 代谢物(例如,活性代谢物)与上述前药(例如生物前体前药)重叠。因此,这种代谢物是药理学上活性的化合物或进一步代谢为药理学活性化合物的化合物,所述药理学活性化合物是通过在对象体内的代谢过程而得到的衍生物。其中,活性代谢物是这些药理学活性衍生化合物。对于前药,前药化合物通常是无活性的或比代谢产物的活性低。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物或者可以是无活性的前药。例如,在一些情形下,一个或多个烷氧基可被代谢成羟基,同时保留了药理学活性,和/或羧基可被酯化(例如葡萄糖

醛酸化)。在一些情况下,可具有不止一种代谢物,其中中间代谢物被进一步代谢以提供活性代谢物。例如,在一些情况下,由代谢性葡萄糖醛酸化产生的衍生化合物可以是无活性的或低活性的,并且可被进一步代谢以提供活性代谢物。

[0108] 可利用本领域已知的常规技术鉴定前药和活性代谢物。参见,例如,Bertolini et al.,1997,J.Med.Chem.,40:2011-2016;Shan et al.,1997,J Pharm Sci 86(7):756-757;Bagshawe,1995,Drug Dev.Res.,34:220-230;前述Wermuth文献。

[0109] (b) 互变异构体、立体异构体、位置异构体

[0110] 应该理解,一些化合物可以表现出互变异构。在这种情况下,本文中所提供的化学式仅明确地描述了可能的互变异构形式中的一种。因此,应该理解,本文中所提供的所述化学式意在代表所描述的化合物的任何互变异构形式,而不只限于结构式附图所描绘的具体的互变异构形式。

[0111] 同样,本发明的一些化合物可以作为立体异构体存在,即,它们具有共价结合原子的相同原子连接,但是原子的空间方向不同。例如,化合物可以是包含一个或多个手性中心的旋光立体异构体,因此,可以作为两种或多种立体异构形式存在(例如,对映异构体或非对映异构体)。因此,这样的化合物可以作为单一的立体异构体(即,基本上不含其它立体异构体)、外消旋体、和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物而存在。另一例子是,立体异构体包含几何学异构体,如在双键的相邻碳上的取代基为顺式或反式方向。所有这些单一立体异构体、外消旋体及其混合物都意在被包含在本发明范围内。如果没有相反指明,所有这些立体异构形式被包含在本文提供的化学式中。

[0112] 在一些实施方案中,本发明的手性化合物处于含有至少80%的单一异构体(60%对映异构体过量("e.e.")或非对映异构体过量("d.e.")的形式,或至少85%(70%e.e.或d.e.)、90%(80%e.e.或d.e.)、95%(90%e.e.或d.e.)、97.5%(95%e.e.或d.e.)或99%(98%e.e.或d.e.)。如本领域技术人员一般理解,具有一个手性中心的旋光纯化合物是基本上由两种可能的对映异构体中的一种构成的化合物(即,是对映异构纯的),具有一个以上手性中心的旋光纯化合物是非对映异构纯和对映异构纯的化合物。在一些实施方案中,化合物以旋光纯的形式存在,这种旋光纯的形式可通过本领域抑制的方法制备和/或分离(例如,通过重结晶技术、手性合成技术(包括从旋光纯的起始物质开始合成)以及利用手性柱的色谱分离技术)。

[0113] (c) 药学上可接受的盐

[0114] 除非另有说明,否则本文的化合物包括该化合物的药学上可接受的盐。因此,本文所述的化合物可为药学上可接受的盐,或可被配制成药学上可接受的盐。预期的药学上可接受的盐形式包括,但不限于,单、双、三、四盐等。药学上可接受盐在它们被施用的量和浓度下是无毒的。在不阻止其发挥生理效应的情况下,通过改变化合物的物理特性,这样的盐的制备可以便于药理学应用。在物理性质上有用的改变包括降低熔点以便经粘膜给药,以及增加溶解度以便施用更高浓度的药物。本发明的化合物可具有足够酸性的、足够碱性的、或这两种官能基团,因此可与许多无机碱或有机碱、无机酸和有机酸发生反应,从而形成药学上可接受的盐。

[0115] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如氯化物、溴化物、碘化物、氢氯化物、乙酸盐、苯乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、2-苯氧基苯甲酸盐、2-乙酰氧

基苯甲酸盐、二硝苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、碳酸氢盐、丁炔-1,4二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸、肉桂酸盐、柠檬酸盐、癸酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖二酸盐、葡萄糖醛酸盐、葡糖-6-磷酸、谷氨酸盐、庚酸盐、己酸盐、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、 γ -羟基丁酸盐、苯基丁酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、甲基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、烟酸盐、硝酸盐、异烟酸盐、辛酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、正磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、2-磷酸甘油酸盐、3-磷酸甘油酸盐、邻苯二甲酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、丙炔酸盐、丙酮酸盐、奎尼酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、辛二酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐、氨基磺酸盐、磺酸盐、苯基磺酸盐(即苯磺酸盐)、乙烷磺酸盐(即乙磺酸盐)、乙烷-1,2-二磺酸盐、2-羟基乙二磺酸盐(即羟乙基磺酸盐)、甲烷磺酸盐(即甲磺酸盐)、萘基-1-磺酸盐、萘基-2-磺酸盐(即萘磺酸盐)、丙磺酸盐、p-甲苯磺酸盐(即甲苯磺酸盐)、二甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、酒石酸盐和三氟乙酸盐。这些药学上可接受的酸加成盐可利用合适的相应酸来制备。

[0116] 当存在酸性功能基团(如羧酸或苯酚)时,药学上可接受的盐也包括碱加成盐,例如那些含有苄星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、叔丁胺、二环己基胺、乙二胺、N,N'-二苄基乙二胺、葡甲胺、羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、普鲁卡因、铝、钙、铜、铁、锂、镁、锰、钾、锌、钠、铵和单、二或三烷基胺(如二乙胺)或由氨基酸(如L-组氨酸、L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸)衍生的盐。例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995。这些药学上可接受的碱加成盐可利用合适的相应碱来制备。

[0117] 通过标准技术,可以制备药学上可接受的盐。例如,将游离碱形式的化合物溶解在合适的溶剂中,例如含有适宜酸的水性溶液或水-醇溶液中,然后蒸发溶液进行分离。在另一个实例中,通过使游离碱和酸在有机溶剂中反应来制备盐。如果特定的化合物是酸,那么可通过任何合适的方法制备期望的药学上可接受的盐,例如使用合适的无机或有机碱来处理该游离酸。

[0118] (d) 其他化合物形式

[0119] 如果试剂是固体,本领域技术人员会理解,用于本发明的化合物和盐可以不同晶型或多晶型的形式存在,或可被配制成共晶体,或可为无定型形式,或可为它们的任何组合(例如部分晶型的、部分无定型的、或多晶型的混合物),所有这些都意在被包含在本发明和指定的化学式的范围内。盐由酸/碱加成而形成,即感兴趣的化合物的游离碱或游离酸分别与相应的加成碱或加成酸形成酸/碱反应,产生离子电荷相互作用,而共晶体是一种新的化学物种,其形成在中性化合物之间,产生了该化合物以及在相同晶体结构内的额外的分子种类。

[0120] 在一些情形下,用于本发明的化合物与酸或碱与酸或碱复合,包括碱加成盐,例如铵盐、二乙胺、乙醇胺、乙二胺、二乙醇胺、叔丁胺、哌嗪、葡甲胺;酸加成盐,例如乙酸盐、乙酰水杨酸盐、苯磺酸盐、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、戊二酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐和甲苯磺酸盐;以及氨基酸,例如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、

苏氨酸、色氨酸、酪氨酸或缬氨酸。在将本发明的化合物与酸或碱结合时,优选形成无定型复合物,而非晶型物质,例如是通常的盐或共晶体。在一些情形下,无定型形式的复合物通过额外的加工而获得,例如通过喷雾干燥、机械化学方法(如辊压)、或与酸或碱混合的母化合物的微波辐射。这些方法也可包括添加进一步稳定复合物的无定型性质的离子的和/或非离子的聚合物体系,包括但不限于,醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)和甲基丙烯酸共聚物(例如Eudragit® L100-55)。这种无定型复合物提供了多种优点。例如,相对游离碱降低熔化温度有利于额外的加工,例如热熔挤出,从而进一步改善化合物的生物医药性质。而且,该无定型复合物是容易粉碎的,这为将固体加入胶囊或片剂形式中提供了改善的压缩。

[0121] 此外,化学式还意在涵盖所表征结构的水合形式或溶剂化形式以及非水合或非溶剂化形式。例如,所表示的化合物包括水合形式和非水合形式。溶剂化物的其他例子包括与合适溶剂结合的结构,例如异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺。

[0122] II. 方法

[0123] 本文所述的化合物已在PCT专利公开号WO 2008/064255、WO 2008/064265和WO2011/057022以及美国专利申请公开号US 2009/0076046和US 2011/0112127中公开,通过引用将这些专利公开文献中的每一个的公开内容都整体合并至本文中。

[0124] 在一个方面,本发明提供一种在有需要的对象中治疗疾病或病症的方法,所述方法是通过向所述对象施用治疗有效量的任何一种或多种本文所述的化合物、该化合物的前药、该化合物或前药的药学上可接受的盐、或该化合物或前药的药学上可接受的制剂而实现的。该化合物可单独存在或可为一种组合物的一部分。在一个实施方式中,本发明提供了一种在有需要的对象中治疗疾病或病症的方法,所述方法是通过向所述对象施用治疗有效量的任何一种或多种本文所述的化合物、该化合物的前药、该化合物或前药的药学上可接受的盐、或该化合物或前药的药学上可接受的制剂,并结合该疾病或病症的一种或多种其他合适的疗法而实现的。

[0125] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗患有由c-fms、c-kit、flt3、巨噬细胞和/或小神经胶质细胞的浸润或激活或它们的组合介导的疾病或病症的对象的方法。该方法包括向对象施用有效量的式I'、I、II'、II、IIa、III'、III、或IV的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体或立体异构体,或式I'、I、II'、II、IIa、III'、III、或IV的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体或立体异构体与本文所述的试剂或药物的组合。在某些实施方式中,该方法包括向对象施用有效量的本文所述的化合物并结合该疾病或病症的一种或多种其他合适的疗法。在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗患有由肿瘤相关巨噬细胞(TAM)介导的疾病或病症的对象的方法。在某些实施方式中,本发明提供了一种治疗患有例如肿瘤的疾病或病症的对象的方法,其中在该疾病或病症中,肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤增殖、存活和转移中起到作用。在一些实施方式中,本发明提供了一种治疗患有下述疾病或病症的对象的方法,在该疾病或病症中,减少/消除巨噬细胞或小神经胶质细胞会提供益处。在某些情况下,所述疾病或病症如本文所述。所述方法包括向该对象施用有效量的式I'、I、II'、II、IIa、III'、III、或IV的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体或立体异构体,或式I'、I、II'、II、IIa、III'、III、或IV的化合物、或本文所述的任何化合物、或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体或立体异构体与本文所述的试剂或药物的组

合。在一些实施方式中,本发明提供了治疗患有肿瘤的对象的方法,该肿瘤异常地表达或者表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或前述任何一种的活化突变体或易位体的肿瘤。

[0126] 在一些实施方式中,可被本发明的化合物治疗的疾病是c-fms介导的疾病,这些疾病选自免疫疾病,包括但不限于类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)和移植排斥;用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备;炎症性疾病,包括但不限于骨关节炎、炎症性肠病综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿、川崎病、噬血细胞综合征(巨噬细胞活化综合征)、多中心网状组织细胞增多症和动脉粥样硬化;代谢类疾病,包括但不限于,I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素耐药性、高血糖症、肥胖和脂解;骨结构、矿化以及骨形成和再吸收相关的疾病,包括但不限于,骨关节炎、增加的骨折风险、佩吉特病(Paget's disease)、高钙血症、感染介导的骨质溶解(例如骨髓炎)、假体周围骨质溶解或磨屑介导的骨质溶解、以及癌症向骨的转移;肾和泌尿生殖系统疾病,包括但不限于,子宫内膜异位、肾炎(如肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎)、肾小管坏死、糖尿病相关肾并发症(例如糖尿病性肾病)和肾肥大;中枢神经系统疾病,包括但不限于,多发性硬化、中风、阿尔兹海默症和帕金森症;炎症性和慢性疼痛,包括但不限于,骨痛;以及癌症,包括但不限于,多发性骨髓瘤、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、单核细胞性白血病、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、肿瘤向其他组织的转移、以及其他慢性骨髓增生性疾病(如骨髓纤维化)。在一些实施方式中,c-fms介导的疾病包括异常地表达或者表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或前述任何一种的活化突变体或易位体的肿瘤。

[0127] 在其他实施方式中,该疾病或病症是由c-fms和c-kit介导的,并且选自肥大细胞瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、女性生殖道癌症、起源于神经外胚层的肉瘤、结直肠癌、原位癌、Schwann细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤、嗜铬细胞瘤、皮肤和丛状神经纤维瘤、神经纤维瘤、神经纤维瘤-1(NF1)、平滑肌-腺瘤样瘤、平滑肌肉瘤、急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、多发性骨髓瘤、肥大细胞增多症、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、犬肥大细胞瘤、癌症向骨或其他组织的转移、慢性骨髓增殖性疾病(如骨髓纤维化)、肾肥大、哮喘、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、多发性硬化、骨关节炎、炎症性肠病综合征、抑制排斥、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、川崎病、噬血细胞综合征(巨噬细胞活化综合征)、多中心网状组织细胞增多症、动脉粥样硬化、I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素耐药性、高血糖症、肥胖、脂解、嗜伊红细胞增多症、骨质疏松症、增加的骨折风险、佩吉特病、高钙血症、感染介导的骨质溶解(例如骨髓炎)、假体周围骨质溶解或磨屑介导的骨质溶解、子宫内膜异位、肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎、肾小管坏死、糖尿病性肾病、中风、阿尔兹海默症、帕金森症、炎症性疼痛、慢性疼痛和骨痛。

[0128] 在一些实施方式中,可用本发明的化合物或组合物治疗的疾病或病症选自用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发性进展型多发性硬化症、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症性疾病、良性健忘症、皮层下动脉硬化型痴呆、带路易体的痴呆、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑性麻痹、先天性脑积水、腹水、进行性核上麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖性疾病、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发性脑梗死性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤文氏肉瘤、胃癌、胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、前列腺

癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)、皮肤和丛状纤维瘤、平滑肌-腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫纤维瘤、平滑肌肉瘤、甲状腺乳头状癌、甲状腺未分化癌、甲状腺髓样癌、滤泡性甲状腺癌、许特耳氏细胞癌、甲状腺癌、腹水、恶性腹水、间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺粘表皮癌、唾液腺腺泡细胞腺瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、导致在体内潜在空间积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹水腹腔积液、巨细胞瘤 (GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (PNVS)、腱鞘巨细胞瘤 (TGCT)、腱鞘的TCGT (TGCT-TS)、其他肉瘤；肿瘤血管新生和旁分泌肿瘤生长；以及异常地表达或者表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或前述任何一种的活化突变体或易位体的肿瘤。

[0129] 在一些实施方式中，可用本发明的化合物或组合物治疗的疾病或病症选自原发性进展型多发性硬化症、恶性外周神经鞘肿瘤 (MPNST)、丛状神经纤维瘤、间皮瘤、多发性脑梗死性痴呆、额颞叶型痴呆、唾液腺粘表皮癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (PNVS)、或腱鞘巨细胞瘤 (TGCT)。

[0130] 在涉及利用本发明的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施方式中，本发明提供在有需要的对象中治疗Kit介导的疾病或病症的方法，所述对象例如是哺乳动物（如人）、其他灵长类、竞技动物、具有商业利益的动物（如牛）、畜牧动物（如马）、或宠物（如狗和猫），所述疾病或病症例如是以异常Kit活性（例如激酶活性）为特征的疾病或病症。在一些实施方式中，所述方法可涉及向患有或有风险患有c-kit介导的疾病或病症的对象施用有效量的本文所述的一种或多种化合物。在一个实施方式中，该Kit介导的疾病选自恶性肿瘤，包括但不限于，肥大细胞瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、睾丸癌、前列腺癌、乳腺癌、Merkel细胞癌、女性生殖道癌症、起源于神经外胚层的肉瘤、结直肠癌、原位癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、肿瘤血管新生、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤（包括Schwann细胞瘤相关的神经纤维瘤）、急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、肥大细胞增多症、黑色素瘤和犬肥大细胞瘤；心血管疾病，包括但不限于，动脉粥样硬化、心肌病、心衰、肺动脉高压和肺纤维化；炎症性和自身免疫疾病，包括但不限于，过敏、过敏性反应、哮喘、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、多发性硬化、炎症性肠病、抑制排斥、嗜伊红细胞增多症、荨麻疹和皮炎；胃肠道病症，包括但不限于，胃食管返流疾病 (GERD)、食道炎和胃肠道溃疡；眼科疾病，包括但不限于，葡萄膜炎和视网膜炎；以及神经疾病，包括但不限于偏头痛；和异常表达或表达Kit、SCFR、SCF或前述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。

[0131] 在涉及利用本发明的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施方式中，本发明提供在有需要的对象中治疗Fms介导的疾病或病症的方法，所述对象例如是哺乳动物（如人）、其他灵长类、竞技动物、具有商业利益的动物（如牛）、畜牧动物（如马）、或宠物（如狗和猫），所述疾病或病症例如是以异常Fms活性（例如激酶活性）为特征的疾病或病症。在一些实施方式中，所述方法可涉及向患有或有风险患有Fms介导的疾病或病症的对象施用有效量的本文所述的一种或多种化合物。在一个实施方式中，该Fms介导的疾病选自炎症性和自身免疫疾病，包括但不限于，类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、牛皮癣、皮炎、强直性脊柱炎、多发性肌炎、皮肌炎、系统性硬化、幼年特发性关节炎、风湿性多肌痛、Sjogren病、Langerhan细胞组织细胞增生症 (LCH)、Still病、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克

罗恩氏病、系统性红斑狼疮 (SLE)、免疫性血小板减少性紫癜 (ITP)、用于自体移植的骨髓制备、移植排斥、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肺气肿、川崎病、噬血细胞综合症 (巨噬细胞活化综合症)、多中心网状组织细胞增多症和动脉粥样硬化;代谢类疾病,包括但不限于,I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素耐药性、高血糖症、肥胖和脂解;骨结构、矿化以及骨形成和再吸收相关的疾病,包括但不限于,骨关节炎、骨营养不良、增加的骨折风险、佩吉特病、高钙血症、感染介导的骨质溶解 (例如骨髓炎)、以及假体周围骨质溶解或磨屑介导的骨质溶解;肾和泌尿生殖系统疾病,包括但不限于,子宫内膜异位、肾炎 (如肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎)、肾小管坏死、糖尿病相关肾并发症 (例如糖尿病性肾病) 和肾肥大;神经系统疾病,包括但不限于,多发性硬化、中风、阿尔兹海默症和帕金森症;炎症性和慢性疼痛,包括但不限于,骨痛;以及癌症,包括但不限于,脱髓鞘病 (如多发性骨髓瘤、夏玛丽牙综合症)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS)、重症肌无力、慢性脱髓鞘性多发性神经病、其他脱髓鞘疾病、中风、阿尔兹海默症和帕金森症;疼痛,包括但不限于,慢性疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、神经性疼痛、骨痛;癌症,包括但不限于,多发性骨髓瘤、急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、成神经细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、巨细胞瘤 (如骨的巨细胞瘤、腱鞘的巨细胞瘤 (TGCT))、色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (PNVS)、肿瘤血管新生、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤子类、成胶质细胞瘤原神经子类、神经胶质瘤、中枢神经系统的其他肿瘤、肿瘤向其他组织的转移、溶骨性转移和其他慢性骨髓增殖性疾病 (如骨髓纤维化);血管炎,包括但不限于,胶原血管病、结节性多动脉炎、贝切特氏病 (Behcet's disease)、肉状瘤病、家族性地中海热、变应性肉芽肿性血管炎、颞动脉炎、巨细胞动脉炎、高安氏动脉炎;眼科疾病,包括但不限于,葡萄膜炎、巩膜炎、视网膜炎、年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管形成、糖尿病性视网膜病变;遗传性疾病,包括但不限于,家族性巨颌症、神经纤维瘤;感染性疾病,包括但不限于,与人免疫缺陷病毒相关的感染、乙型肝炎、丙型肝炎、人粒细胞无形体病;溶酶体贮积症,包括但不限于,高球氏症、法布瑞氏症、尼曼-匹克病;胃肠疾病,包括但不限于肝硬化;肺病,包括但不限于肺纤维化、急性肺损伤 (例如呼吸机引起的、吸烟或毒素引起的);手术疾病,包括但不限于,(心肺) 心脏搭桥手术、血管手术和人造血管;以及异常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或以上任何一种的活化突变体或易位体的肿瘤。

[0132] 在涉及利用本发明的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施方式中,本发明提供在有需要的对象中治疗Fms和Kit介导的疾病或病症的方法,所述对象例如是哺乳动物 (如人)、其他灵长类、竞技动物、具有商业利益的动物 (如牛)、畜牧动物 (如马)、或宠物 (如狗和猫),所述疾病或病症例如是以异常Fms活性和Kit活性 (例如激酶活性) 为特征的疾病或病症。在一些实施方式中,所述方法可涉及向患有或有风险患有Fms和Kit介导的疾病或病症的对象施用有效量的本文所述的一种或多种化合物。在一个实施方式中,该Fms和Kit介导的疾病选自类风湿性关节炎、骨关节炎、皮癣性关节炎、牛皮癣、皮炎、过敏、过敏反应、哮喘、过敏性鼻炎、强直性脊柱炎、多发性肌炎、皮肌炎、系统性硬化、幼年特发性关节炎、风湿性多肌痛、Sjogren病、Langerhan细胞组织细胞增生症 (LCH)、Still病、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮、免疫性血小板减少性紫癜、用于自体移植的骨髓制备、移植排斥、慢性阻塞性肺病、肺气肿、川崎病、噬血细胞综合症、多中心网状组织细胞增多症、嗜伊红细胞增多症和荨麻疹、I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素耐药性、高血

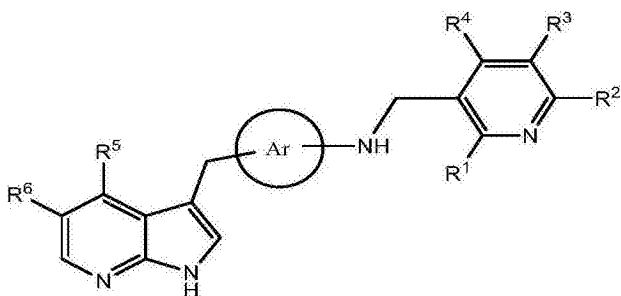
糖症、肥胖和脂解、骨关节炎、骨营养不良、增加的骨折风险、佩吉特病、高钙血症、感染介导的骨质溶解(例如骨髓炎)、以及假体周围骨质溶解或磨屑介导的骨质溶解、子宫内膜异位、肾炎、肾小管坏死、糖尿病相关肾并发症和肾肥大、多发性硬化、夏玛丽牙综合症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、重症肌无力、慢性脱髓鞘性多发性神经病、其他脱髓鞘疾病、中风、阿尔兹海默症和帕金森症、急性疼痛、神经性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、偏头痛、多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、肥大细胞瘤、犬肥大细胞瘤、肺癌、睾丸癌、胰腺癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、Merkel细胞癌、女性生殖道癌症、结直肠癌、原位癌、胃肠道间质瘤、肿瘤血管新生、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、起源于神经外胚层的肉瘤、骨的巨细胞瘤、腱鞘的巨细胞瘤、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、黑色素瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤、其他中枢神经系统肿瘤、神经纤维瘤(包括与神经纤维瘤相关的Schwann细胞瘤)、肥大细胞增多症、肿瘤向其他组织的转移、溶骨性转移和其他慢性骨髓增殖性疾病(如骨髓纤维化)、胶原血管病、结节性多动脉炎、贝切特氏病、肉状瘤病、家族性地中海热、变应性肉芽肿性血管炎、颞动脉炎、巨细胞动脉炎、高安氏动脉炎、葡萄膜炎、巩膜炎、视网膜炎、年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管形成、糖尿病性视网膜病变、家族性巨颌症、神经纤维瘤;感染性疾病,包括但不限于,与人免疫缺陷病毒相关的感染、乙型肝炎、丙型肝炎、人粒细胞无形体病、高球氏症、法布瑞氏症、尼曼-匹克病、肝硬化、胃食管返流疾病、食道炎和胃肠道溃疡、肺纤维化、急性肺损伤、心脏搭桥手术、血管手术和人造血管、动脉粥样硬化、心肌病、心衰、和肺动脉高压。

[0133] 在涉及利用本发明的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施方式中,本发明提供在有需要的对象中治疗Fms和Flt-3介导的疾病或病症的方法,所述对象例如是哺乳动物(如人)、其他灵长类、竞技动物、具有商业利益的动物(如牛)、畜牧动物(如马)、或宠物(如狗和猫),所述疾病或病症例如是以异常Fms活性和Flt-3活性(例如激酶活性)为特征的疾病或病症。在一些实施方式中,所述方法可涉及向患有或有风险患有Fms和Flt-3介导的疾病或病症的对象施用有效量的本文所述的一种或多种化合物。在一个实施方式中,该Fms和Flt-3介导的疾病是急性髓性白血病。

[0134] 在涉及利用本发明的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施方式中,所述方法可涉及向患有或有风险患有以下疾病或病症的对象施用有效量的本文所述的一种或多种化合物:类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、假体周围骨溶解症、系统性硬化病、脱髓鞘性疾病、多发性硬化、夏玛丽牙综合症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、阿尔兹海默症、帕金森症、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、免疫性血小板减少性紫癜、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、用于自体移植的骨髓制备、移植排斥、肾小球肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎、肾小管坏死、糖尿病性肾病、肾肥大、I型糖尿病、急性疼痛、炎症性疼痛、神经性疼痛、急性髓性白血病、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、转移性乳癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、神经纤维瘤、溶骨性转移瘤、脑转移瘤、胃肠间质瘤和巨细胞瘤。

[0135] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,所述方法向对象施用式I'的化合物:

[0136]



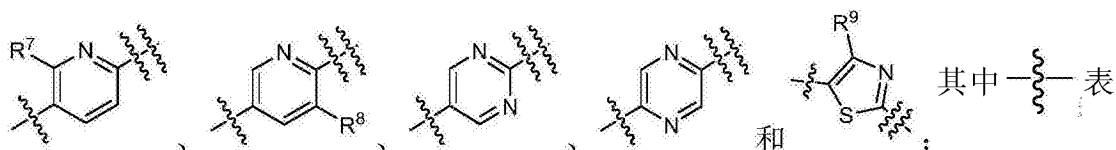
[0137] 式I'

[0138] 或其盐、前药、互变异构体或立体异构体，

[0139] 其中：

[0140] Ar选自

[0141]



其中—表示

示Ar与式I'的-CH₂-的连接点，并且其中—表示Ar与式I'的-NH-的连接点；

[0142] R¹、R²、R³和R⁴每个独立地选自-H、卤素、低碳烷基、卤素取代的低碳烷基、卤素取代的低碳烷氧基、烷氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-

[0143] CN、-O-R⁴⁰、-S(O)₂-R⁴¹、-S(O)₂-N(H)-R⁴²、-N(H)-R⁴²、-N(R⁴²)₂、和-N(H)-S(O)₂-R⁴³，条件是R¹、R²、R³和R⁴中的至少两个是-H，并且R¹、R²、R³和R⁴中的一个不是氢，其中：

[0144] R⁴⁰是低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、或环烷基；

[0145] R⁴¹、R⁴²和R⁴³是低碳烷基；

[0146] R⁵选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、卤素取代的烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O-R¹⁰、-C(O)-N(H)-R¹¹、-C(O)-O-R¹¹、-S(O)₂-R¹²、-S(O)₂-N(H)-R¹¹、-N(H)-C(O)-R¹²、和-N(H)-S(O)₂-R¹²，其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代；

[0147] R⁶选自H、卤素、低碳烷基、卤素取代的烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O-R¹³、-C(O)-N(H)-R¹⁴、-C(O)-O-R¹⁴、-S(O)₂-R¹⁵、-S(O)₂-N(H)-R¹⁴、-N(H)-C(O)-R¹⁵、和-N(H)-S(O)₂-R¹⁵，其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代；

[0148] R⁷是H、卤素、或低碳烷基；

[0149] R⁸是H、卤素、或低碳烷氧基；

[0150] R⁹是H或卤素；

[0151] R¹⁰和R¹³独立地为-H、低碳烷基、-O-CH₃取代的低碳烷基、二烷基氨基取代的低碳烷基、或杂环烷基取代的低碳烷基；

[0152] R¹¹和R¹⁴独立地为H或低碳烷基；并且

[0153] R¹²和R¹⁵每个独立地为低碳烷基。在一些情况中，该化合物不是表1所述的那些化合物。

[0154] 在一些实施方式中，R¹、R³和R⁴每个独立地选自-H、低碳烷氧基、卤素、卤素取代的低碳烷基、烷氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R⁴⁰、-S(O)₂-R⁴¹、-S(O)₂-N(H)-R⁴²、-N(H)-R⁴²、-N(R⁴²)₂、和-N(H)-S(O)₂-R⁴³，条件是R¹、R²、R³和R⁴中的至少两个是-H，并且R²是-

F、-Cl或-Br；或者 R^1 、 R^2 和 R^3 是-H，并且 R^4 是- CF_3 ；或者 R^1 和 R^4 是-H、 R^2 是- $O-CH_3$ 并且 R^3 是-F；或者 R^2 和 R^4 是-H、 R^1 是- $O-CH_3$ 并且 R^3 是-F；

[0155] R^5 选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑

[0156] 基、-CN、- $O-R^{10}$ 、-C(O)-N(H)- R^{11} 、-C(O)- $O-R^{11}$ 、-S(O)₂- R^{12} 、-S(O)₂-N(H)- R^{11} 、-N(H)-C(O)- R^{12} 、和-N(H)-S(O)₂- R^{12} ，其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代；

[0157] R^6 选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、- $O-R^{13}$ 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)- $O-R^{14}$ 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 、和-N(H)-S(O)₂- R^{15} ，其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代；

[0158] R^7 是-H、-F、-Cl、或- CH_3 ；

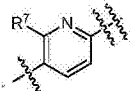
[0159] R^8 是-H、-F、- CH_3 、或- $O-CH_3$ ；

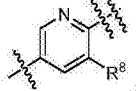
[0160] R^9 是-H或-Cl；

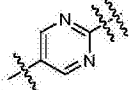
[0161] R^{10} 和 R^{13} 独立地为-H、低碳烷基、- $O-CH_3$ 取代的低碳烷基、二烷基氨基取代的低碳烷基、或杂环烷基取代的低碳烷基；

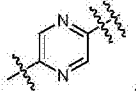
[0162] R^{11} 和 R^{14} 独立地为H或低碳烷基；并且

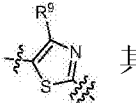
[0163] R^{12} 和 R^{15} 独立地为低碳烷基。

[0164] 在一些实施方式中，Ar是 ，其中 R^7 如本文所定义。

[0165] 在一些实施方式中，Ar是 ，其中 R^8 如本文所定义。

[0166] 在一些实施方式中，Ar是 。

[0167] 在一些实施方式中，Ar是 。

[0168] 在一些实施方式中，Ar是 ，其中 R^9 如本文所定义。

[0169] 在一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是H并且 R^2 是卤素。在其他实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H并且 R^4 是卤素取代的低碳烷基。在其他实施方式中， R^1 和 R^4 是-H并且 R^2 是低碳烷氧基。在一些实施方式中， R^3 是卤素。在其他实施方式中， R^2 和 R^4 是-H、 R^1 是低碳烷氧基并且 R^3 是卤素。在另外的实施方式中， R^1 和 R^4 是-H、 R^3 是卤素并且 R^2 是低碳烷氧基。在某些实施方式中，i) R^1 、 R^2 和 R^3 是-H并且 R^4 是 CF_3 ；或者ii) R^1 和 R^4 是-H，并且 R^2 是- OCH_3 ；或者iii) R^3 是F；或者iv) R^2 和 R^4 是-H、 R^1 是 OCH_3 并且 R^3 是F；或者v) R^1 和 R^4 是-H、 R^3 是F并且 R^2 是 OCH_3 。变量 R^5 、 R^6 和Ar如本文所定义。

[0170] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^5 是-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、- $O-R^{10}$ 、-C(O)-N(H)- R^{11} 、-C(O)- $O-$

R^{11} 、 $-S(O)_2-R^{12}$ 、 $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{12}$ 、和 $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$ ，其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代。在某些情况中， R^5 是H。所有其他变量如本文所定义。

[0171] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^5 是-H。在一些实施方式中， R^5 是-H并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。所有其他变量如本文所定义。

[0172] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^6 选自H、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 、和 $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$ ，其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代。在某些情况中， R^6 是卤素、低碳烷基或氟取代的低碳烷基。所有其他变量如本文所定义。

[0173] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^6 是-H。在一些实施方式中， R^6 是-H并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。在其他实施方式中， R^6 是卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、或氟取代的低碳烷基。在其他实施方式中， R^6 是卤素、甲基、及养鸡、三氟甲基、或CN。所有其他变量如本文所定义。

[0174] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^7 是H、卤素或低碳烷基。在其他实施方式中， R^7 是H、-F、-Cl、Br或-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0175] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^8 是H、卤素或低碳烷氧基。在其他实施方式中， R^8 是H、-F、-Cl、Br或-OCH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0176] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^9 是H或卤素。在其他实施方式中， R^9 是H或-Cl。所有其他变量如本文所定义。

[0177] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br；并且 R^5 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br； R^5 是-H；并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。所有其他变量如本文所定义。

[0178] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br；并且 R^6 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br； R^6 是-H；并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。所有其他变量如本文所定义。

[0179] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H；并且 R^4 是-CF₃；并且 R^5 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H； R^4 是-CF₃； R^5 是-H；并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。所有其他变量如本文所定义。

[0180] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H；并且 R^4 是-CF₃；并且 R^6 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H； R^4 是-CF₃； R^6 是-H；并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。所有其他变量如本文所定义。

[0181] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^1 和 R^4 是-H； R^2 是-O-CH₃； R^3 是-F；并且 R^5 是-H。在一些实施方式中， R^1 和 R^4 是-H； R^2 是-O-CH₃； R^3 是-F； R^5 是-H；并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。所有其他变量如本文所定义。

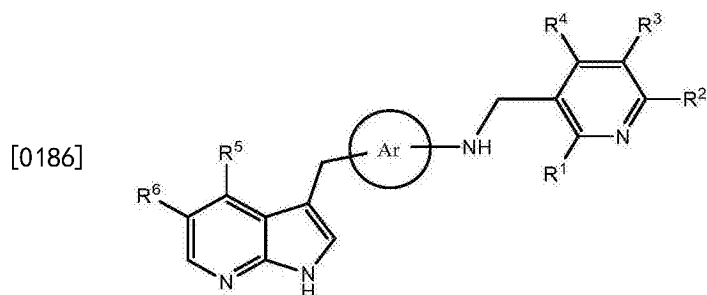
[0182] 在式I'的化合物的一些实施方式中， R^1 和 R^4 是-H； R^2 是-O-CH₃； R^3 是-F；并且 R^6 是-H。

在一些实施方式中, R^1 和 R^4 是-H; R^2 是-O-CH₃; R^3 是-F; R^6 是-H; 并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。所有其他变量如本文所定义。

[0183] 在式I'的化合物的一些实施方式中, R^2 和 R^4 是-H; R^1 是-O-CH₃; R^3 是-F; 并且 R^5 是-H。在一些实施方式中, R^2 和 R^4 是-H; R^1 是-O-CH₃; R^3 是-F; R^5 是-H; 并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。所有其他变量如本文所定义。

[0184] 在式I'的化合物的一些实施方式中, R^2 和 R^4 是-H; R^1 是-O-CH₃; R^3 是-F; 并且 R^6 是-H。在一些实施方式中, R^2 和 R^4 是-H; R^1 是-O-CH₃; R^3 是-F; R^6 是-H; 并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。所有其他变量如本文所定义。

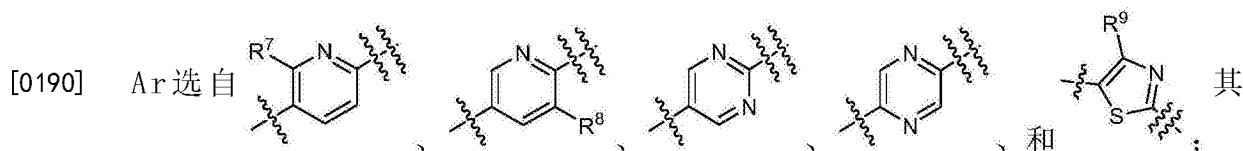
[0185] 在其他实施方式中, 本发明提供一种治疗如本文所定义的疾病或病症的方法, 该方法向对象施用式I的化合物:



[0187] 式I

[0188] 或其盐、前药、互变异构体或立体异构体,

[0189] 其中:



中—表示Ar与式I的-CH₂-的连接点, 并且其中—表示Ar与式I的-NH-的连接点;

[0191] R^1 、 R^3 和 R^4 是-H, 并且 R^2 是-F、-Cl或-Br; 或者 R^1 、 R^2 和 R^3 是-H并且 R^4 是-CF₃; 或者 R^1 和 R^4 是-H, R^2 是-O-CH₃, 并且 R^3 是-F; 或者 R^2 和 R^4 是-H, R^1 是-O-CH₃并且 R^3 是-F;

[0192] R^5 选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O-R¹⁰、-C(O)-N(H)-R¹¹、-C(O)-O-R¹¹、-S(O)₂-R¹²、-S(O)₂-N(H)-R¹¹、-N(H)-C(O)-R¹²、和-N(H)-S(O)₂-R¹², 其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代;

[0193] R^6 选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O-R¹³、-C(O)-N(H)-R¹⁴、-C(O)-O-R¹⁴、-S(O)₂-R¹⁵、-S(O)₂-N(H)-R¹⁴、-N(H)-C(O)-R¹⁵、和-N(H)-S(O)₂-R¹⁵, 其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代;

[0194] R^7 是-H、-F、-Cl、或-CH₃;

[0195] R^8 是-H、-F、-CH₃、或-O-CH₃;

[0196] R^9 是-H或-Cl;

[0197] R^{10} 和 R^{13} 独立地为-H、低碳烷基、-O-CH₃取代的低碳烷基、二烷基氨基取代的低碳烷

基、或杂环烷基取代的低碳烷基；

[0198] R^{11} 和 R^{14} 独立地为H或低碳烷基；并且

[0199] R^{12} 和 R^{15} 独立地为低碳烷基。

[0200] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^5 是-H。在一些实施方式中， R^5 是-H并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。

[0201] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^6 是-H。在一些实施方式中， R^6 是-H并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。

[0202] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br；并且 R^5 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br； R^5 是-H；并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。

[0203] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br；并且 R^6 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^3 和 R^4 是-H； R^2 是-F、-Cl或-Br； R^6 是-H；并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。

[0204] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H；并且 R^4 是-CF₃；并且 R^5 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H； R^4 是-CF₃； R^5 是-H；并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。

[0205] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H；并且 R^4 是-CF₃；并且 R^6 是-H。在一些实施方式中， R^1 、 R^2 和 R^3 是-H； R^4 是-CF₃； R^6 是-H；并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。

[0206] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^1 和 R^4 是-H； R^2 是-O-CH₃； R^3 是-F；并且 R^5 是-H。在一些实施方式中， R^1 和 R^4 是-H； R^2 是-O-CH₃； R^3 是-F； R^5 是-H；并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。

[0207] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^1 和 R^4 是-H； R^2 是-O-CH₃； R^3 是-F；并且 R^6 是-H。在一些实施方式中， R^1 和 R^4 是-H； R^2 是-O-CH₃； R^3 是-F； R^6 是-H；并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。

[0208] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^2 和 R^4 是-H； R^1 是-O-CH₃； R^3 是-F；并且 R^5 是-H。在一些实施方式中， R^2 和 R^4 是-H； R^1 是-O-CH₃； R^3 是-F； R^5 是-H；并且 R^6 是-H、-F、-Cl、-CH₃、-CF₃、-CN、-O-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-C(O)-NH-CH₃、-C(O)-O-CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、或环丙基。

[0209] 在式I的化合物的一些实施方式中， R^2 和 R^4 是-H； R^1 是-O-CH₃； R^3 是-F；并且 R^6 是-H。在一些实施方式中， R^2 和 R^4 是-H； R^1 是-O-CH₃； R^3 是-F； R^6 是-H；并且 R^5 是-H、-Cl、-CN、-C≡CH、-O-CH₃、或苯基。

[0210] 在式I和式I'的化合物的一些实施方式中， R^7 不是氢。所有其他变量如本文所定义。

[0211] 在式I和式I'的化合物的一些实施方式中， R^6 和 R^7 不同时为氢。所有其他变量如本文所定义。

[0212] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当 R^7 是卤素时, R^6 不是H、卤素、杂芳基、CN或低碳烷基。在某些情况下,当 R^7 是Cl时, R^6 不是H、Cl、吡唑基、CN或 CH_3 。所有其他变量如本文所定义。

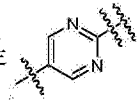
[0213] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当 R^7 是卤素时, R^6 不是卤素取代的低碳烷基。在某些情况下,当 R^7 是Cl时, R^6 不是 CF_3 。所有其他变量如本文所定义。

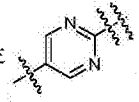
[0214] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当 R^7 是卤素时, R^2 不是卤素取代的低碳烷基或低碳烷氧基。在某些情况下,当 R^7 是F时, R^2 不是 CF_3 或 $-OCH_3$ 。所有其他变量如本文所定义。

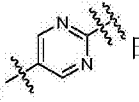
[0215] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当 R^7 是卤素时, R^6 不是卤素、低碳烷氧基、氢或CN。在某些情况下,当 R^7 是-F时, R^6 不是Cl、 OCH_3 、氢或CN。在其他情况下,当 R^7 是-F时, R^3 不是F。所有其他变量如本文所定义。

[0216] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当 R^7 是氢时, R^6 不是卤素、氢、低碳烷基、CN、或低碳烷氧基。在某些情况下,当 R^7 是氢时, R^6 不是H、Cl、F、 CH_3 、CN、 $-OCH_3$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0217] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当 R^9 是卤素时, R^6 不是H或卤素。在某些情况下,当 R^9 是Cl时, R^6 不是H或Cl。所有其他变量如本文所定义。

[0218] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当Ar是  时, R^6 不是氢。所有其他变量如本文所定义。

[0219] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当Ar是  时, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 不同时为氢。所有其他变量如本文所定义。

[0220] 在式I和式I'的化合物的另一组实施方式中,当Ar是  时, R^2 不是卤素取代的低碳烷基,例如,在一个实施方式中, R^2 不是 CF_3 。所有其他变量如本文所定义。

[0221] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用式I'或式I的化合物,其中该化合物不是如下表1和表10所列的化合物。

[0222] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用表1中所列的化合物或其药学上可接受的盐。

[0223] 表1

[0224] [6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0174),

[0225] [6-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0176),

[0226] {6-氯-5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0179),

[0227] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-

吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0186) ,

[0228] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0187) ,

[0229] [6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0188) , 3-{2-氯-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0232) ,

[0230] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0233) ,

[0231] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0234) ,

[0232] [6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0378) 、

[0233] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0379) 、

[0234] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0414) ,

[0235] 3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0415) 、

[0236] 3-[6-(4-氯-苄基氨基)-2-氟-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0432) ,

[0237] 吡啶-3-基甲基-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0094) ,

[0238] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0215) ,

[0239] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0219) ,

[0240] (5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0222) ,

[0241] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0230) ,

[0242] 3-{6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0273) ,

[0243] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0282) ,

[0244] 3-{6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0284) ,

[0245] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0285) ,

[0246] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-

基甲基)-胺 (P-0286),

[0247] 3-{6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0287),

[0248] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0324),

[0249] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0331),

[0250] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0332),

[0251] (2-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0347),

[0252] (2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0370),

[0253] (6-环戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0374),

[0254] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺 (P-0376),

[0255] (5-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0400),

[0256] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺 (P-0409),

[0257] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0181),

[0258] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0182),

[0259] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺 (P-0164),

[0260] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0173),

[0261] 2,2-二甲基-N-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-丙酰胺 (P-0384),

[0262] 甲基-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-胺 (P-0385) 和二甲基-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-胺 (P-0399)。

[0263] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用选自表1的那些化合物或其任何盐、前药、互变异构体或立体异构体。

[0264] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用选自表4的那些化合物或其任何盐、前药、互变异构体或立体异构体。

[0265] 表4

- [0266] [5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1497),
- [0267] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1498),
- [0268] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1499),
- [0269] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1500),
- [0270] [6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1501),
- [0271] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1502),
- [0272] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1403),
- [0273] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1504),
- [0274] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1505),
- [0275] [6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1506),
- [0276] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1508),
- [0277] [6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1509),
- [0278] [6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1510),
- [0279] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1513),
- [0280] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1515),
- [0281] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1516),
- [0282] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1520),
- [0283] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1521),
- [0284] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1523),
- [0285] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡

啉-3-基甲基)-胺 (P-1524) ,

[0286] [4-氯-5-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1525) ,

[0287] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1528) ,

[0288] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1529) ,

[0289] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1531) ,

[0290] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1533) ,

[0291] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1535) ,

[0292] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1536) ,

[0293] [6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1537) ,

[0294] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1540) ,

[0295] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1542) ,

[0296] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1543) ,

[0297] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1544) ,

[0298] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1547) ,

[0299] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1548) ,

[0300] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1550) ,

[0301] [3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1551) ,

[0302] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1555) ,

[0303] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1557) ,

[0304] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1558) ,

- [0305] [3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1559),
- [0306] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1563),
- [0307] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1565),
- [0308] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1566),
- [0309] [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1567),
- [0310] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1570),
- [0311] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻啶-2-基]-胺(P-1579),
- [0312] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻啶-2-基]-胺(P-1581),
- [0313] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1582),
- [0314] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1584),
- [0315] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1586),
- [0316] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1587),
- [0317] [5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1588),
- [0318] [6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1590),
- [0319] [6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1592),
- [0320] [6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1593),
- [0321] [6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1594),
- [0322] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1597),
- [0323] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1598),
- [0324] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基

甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1599) ,

[0325] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1600) ,

[0326] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1602) ,

[0327] [5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1603) ,

[0328] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-胺 (P-1607) ,

[0329] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1608) ,

[0330] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1611) ,

[0331] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1612) ,

[0332] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1613) ,

[0333] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1623) ,

[0334] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1625) ,

[0335] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1626) ,

[0336] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1627) ,

[0337] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1630) ,

[0338] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1632) ,

[0339] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1633) ,

[0340] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1634) ,

[0341] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1638) ,

[0342] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1640) ,

[0343] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1641) ,

- [0344] (4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1642),
- [0345] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646),
- [0346] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1648),
- [0347] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1649),
- [0348] [6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1650),
- [0349] 3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-1654),
- [0350] 3-{6-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-氨基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-1655),
- [0351] 3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-1656),
- [0352] 3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-1657),
- [0353] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1661),
- [0354] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1663),
- [0355] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1664),
- [0356] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1665),
- [0357] N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1670),
- [0358] N-(3-{6-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-氨基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1672),
- [0359] N-(3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1673),
- [0360] N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲磺酰胺(P-1677),
- [0361] N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲磺酰胺(P-1680),
- [0362] N-(3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲磺酰胺(P-1681),
- [0363] [6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-

6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1685),

[0364] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1687),

[0365] [6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1688),

[0366] [6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1689),

[0367] 3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酯 (P-1693),

[0368] 3-{2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺 (P-1694),

[0369] 3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺 (P-1696),

[0370] 3-{6-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-氨基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺 (P-1697),

[0371] 3-{2-氟-6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺 (P-1698),

[0372] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-1703),

[0373] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-1704),

[0374] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-{6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-胺 (P-1706),

[0375] {6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基}-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1707),

[0376] [5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1711),

[0377] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1713),

[0378] [5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1714),

[0379] [5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1715),

[0380] 3-{6-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈 (P-1720),

[0381] 3-{6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈 (P-1721),

[0382] 3-{6-[(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈 (P-1722),

- [0383] 3-{6-[(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈(P-1726),
- [0384] (6-溴-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2002),
- [0385] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2003),
- [0386] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004),
- [0387] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040),
- [0388] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041),
- [0389] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2042),
- [0390] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048),
- [0391] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049),
- [0392] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061),
- [0393] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2062),
- [0394] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2063),
- [0395] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2064),
- [0396] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2070),
- [0397] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073),
- [0398] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078),
- [0399] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088),
- [0400] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2152),
- [0401] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2153),
- [0402] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基

基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2165),

[0403] [5-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2170),

[0404] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(4-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2171),

[0405] 5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺 (P-2203),

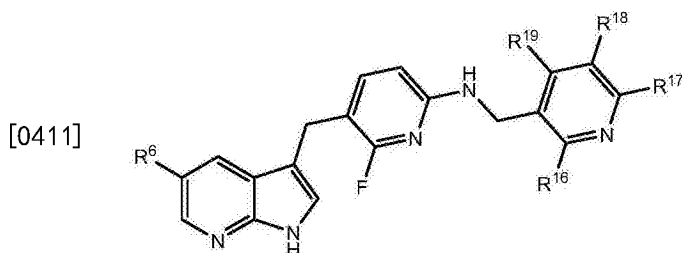
[0406] 3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-2204),

[0407] 6-氯-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺 (P-2205),

[0408] 6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺 (P-2206),

[0409] 5-[(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺 (P-2207)。

[0410] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用式II'的化合物:



[0412] 式II'

[0413] 或其盐、前药、互变异构体或立体异构体,

[0414] 其中:

[0415] R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 每个独立地选自H、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、卤素取代的低碳烷基、烷氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基

[0416] 基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-S(O)₂-N(H)- R^{22} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂、和-N(H)-S(O)₂- R^{23} ,条件是 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 中的至少两个是-H;

[0417] R^{20} 是低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、或环烷基;

[0418] R^{21} 是低碳烷基;

[0419] R^{22} 是低碳烷基;并且

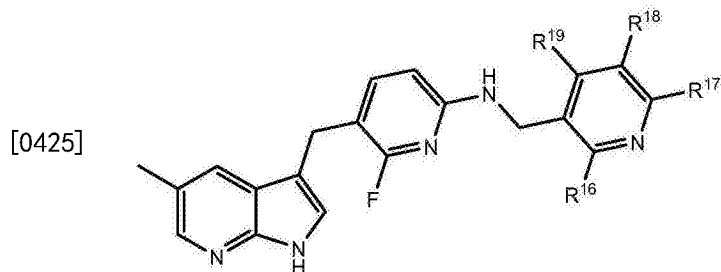
[0420] R^{23} 是低碳烷基。

[0421] 在式II'的化合物的一些实施方式中, R^6 选自卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑

[0422] 基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 、和-N(H)-S(O)₂- R^{15} ,其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代。在某些情况下, R^6 是F、Cl、Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、-

[0423] CN 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$ 或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$ 。在其他情况下, R^6 是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。所有其他变量如本文所定义。

[0424] 在一些实施方式中, 本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法, 该方法向对象施用式II的化合物:



[0426] 式II

[0427] 或其盐、前药、互变异构体或立体异构体,

[0428] 其中:

[0429] R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 每个独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基

[0430] 基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、和 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$, 条件是 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 中的至少两个是 $-\text{H}$;

[0431] R^{20} 是低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基或环烷基;

[0432] R^{21} 是低碳烷基;

[0433] R^{22} 是低碳烷基; 并且

[0434] R^{23} 是低碳烷基。

[0435] 在式II和式II' 的化合物的一些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 每个独立地选自-

[0436] H 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、和 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$, 条件是 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 中的至少两个是 $-\text{H}$ 。在一些实施方式中, R^{17} 和 R^{19} 是 H 、卤素或低碳烷基。所有其他变量如本文所定义。

[0437] 在式II和式II' 的化合物的其他实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 每个独立地选自 H 、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、卤素取代的低碳烷基、 $-\text{OR}^{20}$ 、或烷氧基取代的低碳烷基, 条件是 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 中的至少两个是 $-\text{H}$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0438] 在式II和式II' 的化合物的一些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 H , 并且 R^{19} 是 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基

[0439] 基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、或 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{23}$ 。在一些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 H , 并且 R^{19} 是 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{22}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 。在一些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 H , 并且 R^{19} 是氟取代的低碳烷基或 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 。在一些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 是 H , 并且 R^{19} 是 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0440] 在式II和式II' 的化合物的一些实施方式中, R^{16} 、 R^{17} 和 R^{19} 是 H , 并且 R^{18} 是 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}$

(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹是H，并且R¹⁸是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹是H，并且R¹⁸是-F、-Cl、或-O-R²⁰。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹是H，并且R¹⁸是-F、-Cl、或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0441] 在式II和式II'的化合物的一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-Cl、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、或-O-R²⁰。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-Cl、-CF₃、-O-CH₃、或吗啉-4-基。所有其他变量如本文所定义。

[0442] 在式II和式II'的化合物的一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-CF₃、吗啉-4-基、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-CH₂CF₃、-O-环戊基、-O-环己基、或-N(H)-CH₃。在一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-CF₃、或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0443] 在式II和式II'的化合物的一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁷是H；并且R¹⁸和R¹⁹独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁷是H；并且R¹⁸和R¹⁹独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁷是H；并且R¹⁸和R¹⁹独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。所有其他变量如本文所定义。

[0444] 在式II和式II'的化合物的一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-CF₃或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0445] 在式II和式II'的化合物的一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

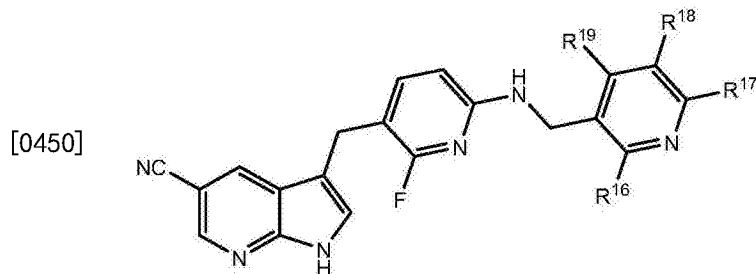
[0446] 在式II和式II'的化合物的一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁸是H；并且R¹⁶和R¹⁹独立地为-

F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁸是H；并且R¹⁶和R¹⁹独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁸是H；并且R¹⁶和R¹⁹独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。所有其他变量如本文所定义。

[0447] 在式II的化合物的一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0448] 在式II和式II'的化合物的一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。所有其他变量如本文所定义。

[0449] 在一些实施方式中，本发明提供一种治疗本文所述的疾病或病症的方法，该方法向对象施用式Iia的化合物：



[0451] 式Iia

[0452] 或其盐、前药、互变异构体或立体异构体，

[0453] 其中：

[0454] R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹每个独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-S(O)₂-N(H)-R²²、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、和-N(H)-S(O)₂-R²³，条件是R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹中的至少两个是-H；

[0455] R²⁰是低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基或环烷基；

[0456] R²¹是低碳烷基；

[0457] R²²是低碳烷基；并且

[0458] R²³是低碳烷基。

[0459] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹每个独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S

(O)₂-R²¹、-S(O)₂-N(H)-R²²、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、和-N(H)-S(O)₂-R²³，条件是R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹中的至少两个是-H。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H、卤素或低碳烷基。所有其他变量如本文所定义。

[0460] 在式Iia的化合物的其他实施方式中，R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹每个独立地选自H、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、卤素取代的低碳烷基、-OR²⁰、或烷氧基取代的低碳烷基，条件是R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹中的至少两个是-H。所有其他变量如本文所定义。

[0461] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸是H，并且R¹⁹是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸是H，并且R¹⁹是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸是H，并且R¹⁹是氟取代的低碳烷基或-O-R²⁰。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸是H，并且R¹⁹是-CF₃或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0462] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹是H，并且R¹⁸是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹是H，并且R¹⁸是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹是H，并且R¹⁸是-F、-Cl、或-O-R²⁰。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁷和R¹⁹是H，并且R¹⁸是-F、-Cl、或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0463] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-Cl、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、或-O-R²⁰。在一些实施方式中，R¹⁶、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁷是-Cl、-CF₃、-O-CH₃、或吗啉-4-基。所有其他变量如本文所定义。

[0464] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-CF₃、吗啉-4-基、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-CH₂CF₃、-O-环戊基、-O-环己基、或-N(H)-CH₃。在一些实施方式中，R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是H，并且R¹⁶是-F、-CF₃、或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0465] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁷是H；并且R¹⁸和R¹⁹独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁷是H；并且R¹⁸和R¹⁹独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁷是H；并且R¹⁸和R¹⁹独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。所有其他变量如本文所定义。

[0466] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-F、-Cl、-

Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁸是H；并且R¹⁷和R¹⁹独立地为-CF₃或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0467] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁶和R¹⁹是H；并且R¹⁷和R¹⁸独立地为-F或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0468] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁸是H；并且R¹⁶和R¹⁹独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁸是H；并且R¹⁶和R¹⁹独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁸是H；并且R¹⁶和R¹⁹独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。所有其他变量如本文所定义。

[0469] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁷和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁸独立地为-F、-Cl、或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0470] 在式Iia的化合物的一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O-R²⁰、-S(O)₂-R²¹、-N(H)-R²²、-N(R²²)₂、或-N(H)-S(O)₂-R²³。在一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O-R²⁰、-N(H)-R²²、或-N(R²²)₂。在一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。在一些实施方式中，R¹⁸和R¹⁹是H；并且R¹⁶和R¹⁷独立地为-CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。所有其他变量如本文所定义。

[0471] 在一些实施方式中，本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法，该方法向对象施用式II、式II' 和式Iia的化合物，其中所述化合物选自下表5或其任何盐、前药、互变异构体或立体异构体。

[0472] 表5

[0473] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2027),

- [0474] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029),
- [0475] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031),
- [0476] (5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2047),
- [0477] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048),
- [0478] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049),
- [0479] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2050),
- [0480] (2-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2051),
- [0481] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2052),
- [0482] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-胺(P-2058),
- [0483] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2062),
- [0484] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2065),
- [0485] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2067),
- [0486] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2071),
- [0487] (2,5-二甲氧基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2086),
- [0488] (3,5-二甲氧基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2087),
- [0489] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088),
- [0490] (3-溴-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2089),
- [0491] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2090),
- [0492] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2091),
- [0493] (3-氯-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-

吡啶-2-基]-胺 (P-2092) ,

[0494] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-胺 (P-2093) ,

[0495] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-氟-吡啶-4-基甲基)-胺 (P-2094) ,

[0496] (5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-嘧啶-2-基)-甲基-胺 (P-2095) ,

[0497] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺 (P-2096) ,

[0498] (2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2097) ,

[0499] (5-氟-2-甲磺酰基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2098) ,

[0500] (5-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2099) ,

[0501] (5-溴-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2100) ,

[0502] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺 (P-2101) ,

[0503] (3-氯-5-氟-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2102) ,

[0504] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2103) ,

[0505] (3,5-二甲基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2104) ,

[0506] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2105) ,

[0507] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-胺 (P-2106) ,

[0508] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基氨基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2107) ,

[0509] (3,5-双-三氟甲基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2108) ,

[0510] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2109) ,

[0511] (2-乙氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2110) ,

[0512] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-异丙氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2111) ,

- [0513] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2112),
- [0514] (2-环戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2113),
- [0515] (2-环己氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2114),
- [0516] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2115),
- [0517] (2-氯-5-氟-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2116),
- [0518] 4-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-腈(P-2117),
- [0519] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2118),
- [0520] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2119),
- [0521] (2-氯-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2120),
- [0522] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2121),
- [0523] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-吡咯烷-1-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2122),
- [0524] (5-氯-2-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2123),
- [0525] (4-氯-2-甲磺酰基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2124),
- [0526] (2-二甲基氨基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2125),
- [0527] (2-乙基-嘧啶-5-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2126),
- [0528] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-丙基-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2127),
- [0529] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-异丙基-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2128),
- [0530] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-5-基甲基)-胺(P-2129),
- [0531] (2-丁基-嘧啶-5-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2130),
- [0532] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡

啉-2-基甲基)-胺 (P-2131),

[0533] (3-氟-5-甲基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2132),

[0534] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苄基)-胺 (P-2133),

[0535] (3-氟-5-甲氧基-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-2134),

[0536] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(3,4,5-三甲氧基-苄基)-胺 (P-2150),

[0537] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-吡咯烷-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺 (P-2151),

[0538] 5-氟-3-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 (P-2156),

[0539] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2165),

[0540] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2166),

[0541] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-二甲基氨基-6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2167),

[0542] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-2186),

[0543] 乙磺酸(2-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苄基)-酰胺 (P-2198),

[0544] 乙磺酸(4-氟-3-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苄基)-酰胺 (P-2199),

[0545] 乙磺酸(3-氟-5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苄基)-酰胺 (P-2202),

[0546] 5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺 (P-2203),

[0547] 3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-2204),

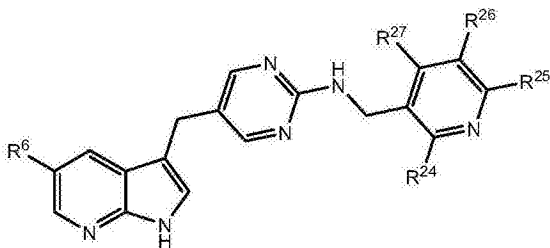
[0548] 6-氯-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺 (P-2205),

[0549] 6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺 (P-2206),

[0550] 5-[(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺 (P-2207)。

[0551] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用式III'的化合物:

[0552]



[0553] 式III'

[0554] 或其盐、前药、互变异构体或立体异构体，

[0555] 其中：

[0556] R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 每个独立地选自-H、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、卤素取代的低碳烷基、低碳烷氧基、烷氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O)₂- R^{29} 、-S(O)₂-N(H)- R^{30} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30})₂、和-N(H)-S(O)₂- R^{31} ，条件是 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 中的至少两个是-H；

[0557] R^{28} 是低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基或环烷基；

[0558] R^{29} 是低碳烷基；

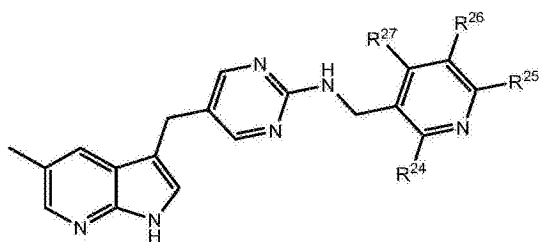
[0559] R^{30} 是低碳烷基；并且

[0560] R^{31} 是低碳烷基。

[0561] 在式III'的化合物的一些实施方式中， R^6 选自卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、环烷基、苯基、吡唑基、-CN、-O- R^{13} 、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 、和-N(H)-S(O)₂- R^{15} ，其中吡唑基任选地被低碳烷基或杂环烷基取代。在式III'的化合物的其他实施方式中， R^6 是F、Cl、Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烯基、-CN、-C(O)-N(H)- R^{14} 、-N(H)-C(O)- R^{15} 、-C(O)-O- R^{14} 、-S(O)₂- R^{15} 、-S(O)₂-N(H)- R^{14} 或-N(H)-S(O)₂- R^{15} 。在一些实施方式中， R^6 是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。所有其他变量如本文所定义。

[0562] 在一些实施方式中，本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法，该方法向对象施用式III的化合物：

[0563]



[0564] 式III

[0565] 或其盐、前药、互变异构体或立体异构体，

[0566] 其中：

[0567] R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 每个独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O)₂- R^{29} 、-S(O)₂-N(H)- R^{30} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30})₂、和-N(H)-S(O)₂- R^{31} ，条件是 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 中的至少两个是-H；

[0568] R^{28} 是低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基或环烷基；

[0569] R^{29} 是低碳烷基；

[0570] R^{30} 是低碳烷基;并且

[0571] R^{31} 是低碳烷基。

[0572] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 每个独立地选自-

[0573] H、-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{20} 、-S(O)₂- R^{21} 、-S(O)₂-N(H)- R^{22} 、-N(H)- R^{22} 、-N(R^{22})₂、和-N(H)-S(O)₂- R^{23} ,条件是 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 中的至少两个是-H。在一些实施方式中,

[0574] R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 每个独立地选自H、卤素、低碳烷基、低碳烷氧基、卤素取代的低碳烷基、-OR²⁰、或烷氧基取代的低碳烷基。所有其他变量如本文所定义。

[0575] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 是H,并且 R^{27} 是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O)₂- R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30})₂、或-N(H)-S(O)₂- R^{31} 。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 是H,并且 R^{27} 是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30})₂。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 是H,并且 R^{27} 是氟取代的低碳烷基或-O- R^{28} 。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 是H,并且 R^{27} 是-CF₃或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0576] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 是H,并且 R^{26} 是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O)₂- R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30})₂、或-N(H)-S(O)₂- R^{31} 。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 是H,并且 R^{26} 是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30})₂。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 是H,并且 R^{26} 是-F、-Cl、或-O- R^{28} 。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 是H,并且 R^{26} 是-F、-Cl、或-O-CH₃。所有其他变量如本文所定义。

[0577] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{24} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{25} 是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O)₂- R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30})₂、或-N(H)-S(O)₂- R^{31} 。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{25} 是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30})₂。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{25} 是-Cl、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、或-O- R^{28} 。在一些实施方式中, R^{24} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{25} 是-Cl、-CF₃、-O-CH₃、或4-甲基-哌嗪-1-基。所有其他变量如本文所定义。

[0578] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{24} 是-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O)₂- R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30})₂、或-N(H)-S(O)₂- R^{31} 。在一些实施方式中, R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{24} 是-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30})₂。在一些实施方式中, R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{24} 是-F、-CF₃、吗啉-4-基、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-CH₂CF₃、-O-环戊基、-O-环己基、或-N(H)-CH₃。在一些实施方式中, R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 是H,并且 R^{24} 是-F、-CF₃、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、或-O-环戊基。所有其他变量如本文所定义。

[0579] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{24} 和 R^{25} 是H; R^{26} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O)₂- R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30})₂、或-N(H)-S(O)₂- R^{31} 。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{25} 是H; R^{26} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30})₂。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{25} 是H; R^{26} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、CF₃、-O-CH₃、或-N(CH₃)₂。

所有其他变量如本文所定义。

[0580] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{24} 和 R^{26} 是H; R^{25} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O) $_2$ - R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30}) $_2$ 、或-N(H)-S(O) $_2$ - R^{31} 。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{26} 是H; R^{25} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30}) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{26} 是H; R^{25} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、CF $_3$ 、-O-CH $_3$ 、或-N(CH $_3$) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{26} 是H; R^{25} 和 R^{27} 独立地为-CF $_3$ 或-O-CH $_3$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0581] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{24} 和 R^{27} 是H; R^{25} 和 R^{26} 独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O) $_2$ - R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30}) $_2$ 、或-N(H)-S(O) $_2$ - R^{31} 。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{27} 是H; R^{25} 和 R^{26} 独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30}) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{27} 是H; R^{25} 和 R^{26} 独立地为-F、-Cl、CF $_3$ 、-O-CH $_3$ 、或-N(CH $_3$) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{24} 和 R^{27} 是H; R^{25} 和 R^{26} 独立地为-F或-O-CH $_3$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0582] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{25} 和 R^{26} 是H; R^{24} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O) $_2$ - R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30}) $_2$ 、或-N(H)-S(O) $_2$ - R^{31} 。在一些实施方式中, R^{25} 和 R^{26} 是H; R^{24} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30}) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{25} 和 R^{26} 是H; R^{24} 和 R^{27} 独立地为-F、-Cl、CF $_3$ 、-O-CH $_3$ 、或-N(CH $_3$) $_2$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0583] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{25} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{26} 独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O) $_2$ - R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30}) $_2$ 、或-N(H)-S(O) $_2$ - R^{31} 。在一些实施方式中, R^{25} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{26} 独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30}) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{25} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{26} 独立地为-F、-Cl、CF $_3$ 、-O-CH $_3$ 、或-N(CH $_3$) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{25} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{26} 独立地为-F或-O-CH $_3$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0584] 在式III和式III'的化合物的一些实施方式中, R^{26} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{25} 独立地为-F、-Cl、-Br、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、甲氧基取代的低碳烷基、环烷基氨基、-CN、-O- R^{28} 、-S(O) $_2$ - R^{29} 、-N(H)- R^{30} 、-N(R^{30}) $_2$ 、或-N(H)-S(O) $_2$ - R^{31} 。在一些实施方式中, R^{26} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{25} 独立地为-F、-Cl、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、-O- R^{28} 、-N(H)- R^{30} 、或-N(R^{30}) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{26} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{25} 独立地为-F、-Cl、CF $_3$ 、-O-CH $_3$ 、或-N(CH $_3$) $_2$ 。在一些实施方式中, R^{26} 和 R^{27} 是H; R^{24} 和 R^{25} 独立地为-CF $_3$ 、-O-CH $_3$ 、或-N(CH $_3$) $_2$ 。所有其他变量如本文所定义。

[0585] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用式III和式III'的化合物,其中所述化合物选自:

[0586] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-1569),

- [0587] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1570),
- [0588] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057),
- [0589] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061),
- [0590] (2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2069),
- [0591] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2072),
- [0592] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073),
- [0593] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-基甲基-胺(P-2076),
- [0594] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-2077),
- [0595] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078),
- [0596] (6-甲基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2079),
- [0597] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2080),
- [0598] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2081),
- [0599] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2082),
- [0600] (5-乙基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2083),
- [0601] (3-甲基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2084),
- [0602] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2085),
- [0603] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-吡啶-4-基甲基-胺(P-2138),
- [0604] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2139),
- [0605] [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基甲基]-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2140),
- [0606] (2-甲基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2141),

啉-2-基]-胺 (P-2141),

[0607] (2-乙氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-2142),

[0608] (2-环戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-2148),

[0609] (2-环戊氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-2149), 以及

[0610] 它们的任何盐、前药、互变异构体或立体异构体。

[0611] 在一些实施方式中, 本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法, 该方法向对象施用选自下表6的化合物。

[0612] 表6

[0613] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1496),

[0614] [6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1507),

[0615] [6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1511),

[0616] [6-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1512),

[0617] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1514),

[0618] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1517),

[0619] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1518),

[0620] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1519),

[0621] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1522),

[0622] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1526),

[0623] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1527),

[0624] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1530),

[0625] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1532),

[0626] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1534),

- [0627] [6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1538),
- [0628] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1539),
- [0629] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1541),
- [0630] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1545),
- [0631] [6-氯-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1546),
- [0632] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1549),
- [0633] [3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1552),
- [0634] [3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1553),
- [0635] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1554),
- [0636] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1556),
- [0637] [3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1560),
- [0638] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1561),
- [0639] [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1562),
- [0640] [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1564),
- [0641] [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1568),
- [0642] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-1580),
- [0643] [5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1583),
- [0644] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1585),
- [0645] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1589),
- [0646] [6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡

啉-3-基甲基)-胺 (P-1591),

[0647] [6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1595),

[0648] [6-氯-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1596),

[0649] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1601),

[0650] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1604),

[0651] [5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1605),

[0652] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1606),

[0653] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1609),

[0654] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1614),

[0655] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1622),

[0656] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1624),

[0657] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1628),

[0658] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1629),

[0659] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺 (P-1631),

[0660] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1635),

[0661] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1636),

[0662] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-1637),

[0663] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1639),

[0664] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1643),

[0665] (6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-1644),

- [0666] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1645),
- [0667] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1647),
- [0668] [6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1651),
- [0669] [6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1652),
- [0670] [6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1653),
- [0671] 3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-1658),
- [0672] 3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-1659),
- [0673] 3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-1660),
- [0674] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1662),
- [0675] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1666),
- [0676] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1667),
- [0677] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1668),
- [0678] N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1671),
- [0679] N-(3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1674),
- [0680] N-(3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1675),
- [0681] N-(3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1676),
- [0682] N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺酰胺(P-1678),
- [0683] N-(3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺酰胺(P-1682),
- [0684] N-(3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲烷磺酰胺(P-1683),
- [0685] N-(3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并

- [2,3-b]吡啶-5-基)-甲磺酰胺(P-1684),
- [0686] [6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1686),
- [0687] [6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1690),
- [0688] [6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1691),
- [0689] [6-氟-5-(5-甲磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1692),
- [0690] 3-{2-氟-6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺(P-1695),
- [0691] 3-{2-氟-6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺(P-1699),
- [0692] 3-{2-氟-6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺(P-1700),
- [0693] 3-{2-氟-6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸甲酰胺(P-1701),
- [0694] 4-[4-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-吡啶-1-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(P-1702),
- [0695] {6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1705),
- [0696] {6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1708),
- [0697] {6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1709),
- [0698] {6-氟-5-[5-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基]-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1710),
- [0699] [5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1712),
- [0700] [5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1716),
- [0701] [5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1717),
- [0702] [5-(4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1718),
- [0703] 3-{6-[(5-氟-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈(P-1719),
- [0704] 3-{6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈(P-1723),

- [0705] 3-{6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈(P-1724),
- [0706] 3-{6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-腈(P-1725),
- [0707] [6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1727),
- [0708] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1728),
- [0709] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1729),
- [0710] [6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1730),
- [0711] [6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1731),
- [0712] [6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1732),
- [0713] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1733),
- [0714] [6-氟-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1734),
- [0715] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2001),
- [0716] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[(S)-1-(4-氟-苄基)-乙基]-胺(P-2005),
- [0717] (3-氯-苄基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-胺(P-2006),
- [0718] (3-氯-4-甲基-苄基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2007),
- [0719] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3,4-二氟-苄基)-胺(P-2008),
- [0720] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-胺(P-2009),
- [0721] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲氧基-苄基)-胺(P-2010),
- [0722] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-4-三氟甲基-苄基)-胺(P-2011),
- [0723] (4-氯-苄基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-甲基-胺(P-2012),
- [0724] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-甲基-苄基)-胺

- (P-2013),
- [0725] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-4-甲基-苄基)-胺(P-2014),
- [0726] [2-(3-氯-苄基)-乙基]-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2015),
- [0727] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-(4-氟-苄基)-胺(P-2016),
- [0728] [5-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2017),
- [0729] [5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2018),
- [0730] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019),
- [0731] [2-(2-氯-苄基)-乙基]-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2020),
- [0732] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-胺(P-2021),
- [0733] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙基]-胺(P-2022),
- [0734] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2023),
- [0735] [5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2024),
- [0736] 丁基-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2026),
- [0737] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2028),
- [0738] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030),
- [0739] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032),
- [0740] (2-氟-苄基)-[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2033),
- [0741] (2-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2034),
- [0742] (2-氯-苄基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2035),
- [0743] (2-氯-苄基)-[5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2036),
- [0744] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-

基]-胺(P-2037),

[0745] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038),

[0746] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(1-噻唑-2-基-乙基)-胺(P-2039),

[0747] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2043),

[0748] (5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044),

[0749] [6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2045),

[0750] [1-(4-氟-苯基)-丙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2053),

[0751] [1-(4-氟-苯基)-环丙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2055),

[0752] [(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2056),

[0753] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2074),

[0754] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2075),

[0755] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2135),

[0756] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2136),

[0757] [3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2143),

[0758] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2144),

[0759] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2145),

[0760] [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2146),

[0761] [3-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2147),

[0762] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2154),

[0763] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2155),

[0764] 3- {[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基氨基]-甲基}-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(P-2157),

[0765] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2158),

[0766] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2159),

[0767] (6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-胺(P-2162),

[0768] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2163),

[0769] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2164),

[0770] 5-氟-N-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-2-甲氧基-烟酰胺(P-2168),

[0771] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-3-氟-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2172),

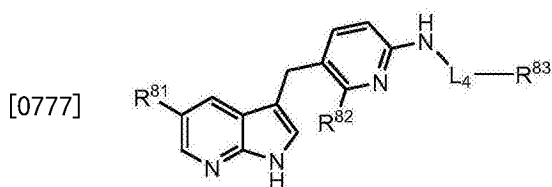
[0772] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2176),

[0773] N-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-C-苯基-甲烷磺酰胺(P-2181),

[0774] 以及

[0775] 它们的任何盐、前药、互变异构体或立体异构体。

[0776] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用式IV的化合物:



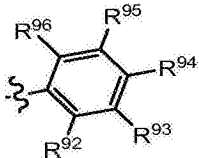
[0778] 其所有的盐、前药、互变异构体和同分异构体,

[0779] 其中:

[0780] L_4 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{50})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

[0781] R^{81} 选自氢、 $-\text{OR}^{51}$ 、 $-\text{CN}$ 、氟、氯、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、 $-\text{NHR}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{OR}^{51}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51}$;

[0782] R^{82} 选自氢、氟、 C_{1-3} 烷基、氟取代的 C_{2-3} 烷基、OH、 C_{1-3} 烷氧基和氟取代的 C_{1-3} 烷氧基;

[0783] R^{83} 是杂环烷基、杂芳基、或  其中  表示 R^{83} 与式III的 L_4 的连接,

点,其中杂环烷基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-\text{NHR}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{OR}^{51}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51}$;

[0784] R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 和 R^{96} 独立地选自氢、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NHR}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{OR}^{51}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51}$;

[0785] R^{50} 是低碳烷基或氟取代的低碳烷基;

[0786] R^{51} 在每种情况下都独立地选自低碳烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中低碳烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,并且其中作为 R^{51} 或作为低碳烷基的取代基的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,任选地被选自以下的一个或多个取代基取

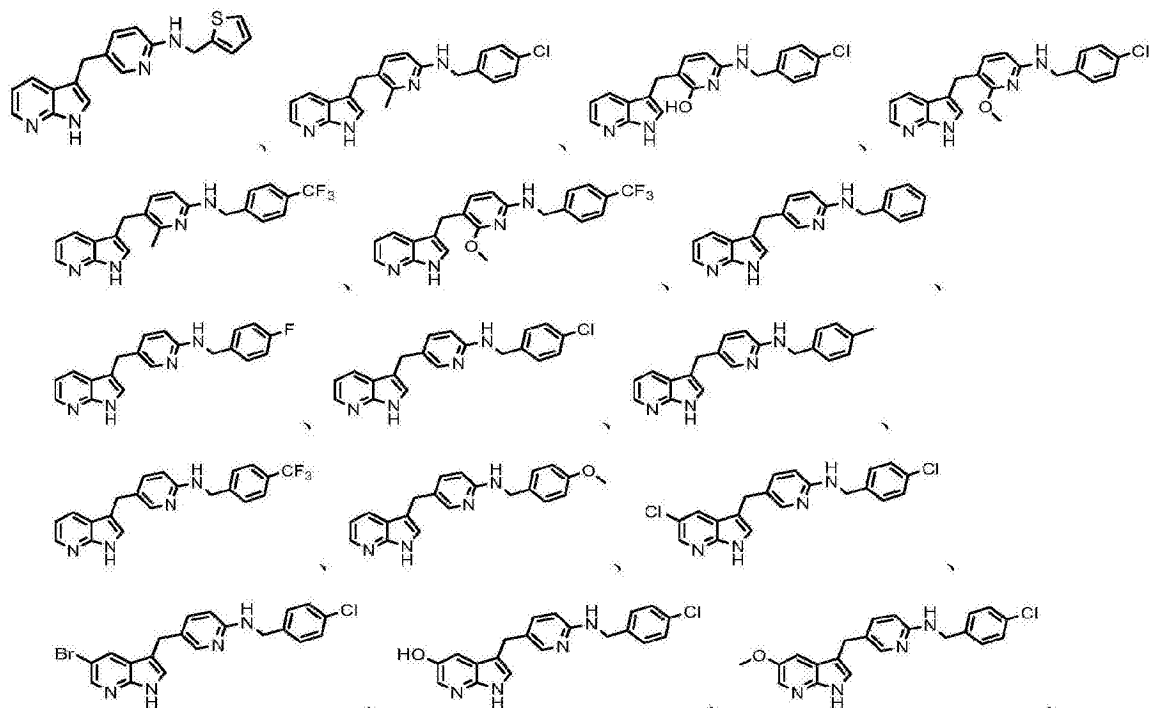
[0787] 代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NHR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{49}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基和环烷基氨基;

[0788] R^{49} 在每种情况下都独立地为氢或低碳烷基;

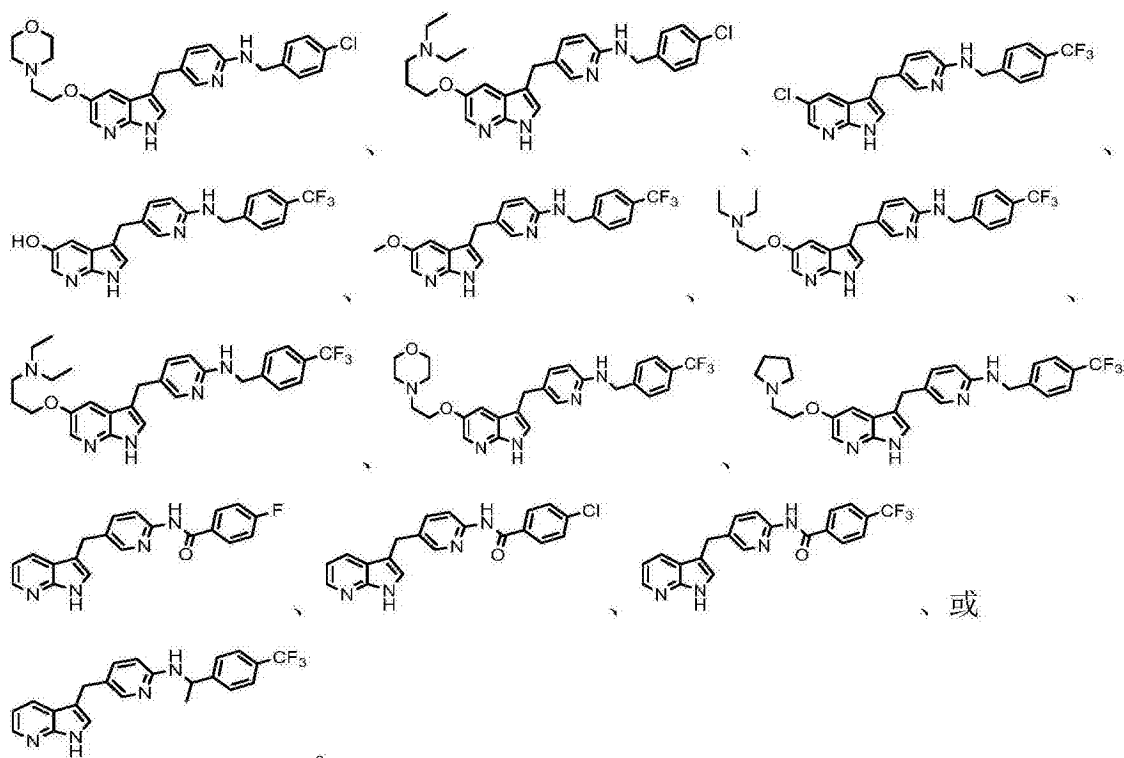
[0789] R^{52} 在每种情况下都独立地选自低碳烷基、杂环烷基和杂芳基,其中低碳烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氟、低碳烷氧基、氟取代的低碳烷氧基、低碳烷基硫代、氟取代的低碳烷基硫代、单烷基氨基、二烷基氨基和环烷基氨基,并且其中杂环烷基和杂芳基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、 $-\text{CN}$ 、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基。在某些情况下,该化合物不是下表2所列的那些化合物。

[0790] 表2

[0791]



[0792]



[0793] 在某些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用式IV的化合物,其中 L_4 是 $-CH_2-$ 或 $-C(O)-$; R^{81} 选自氢、 $-CN$ 、氟、氯、低碳氨基、氟取代的低碳烷基、低碳烷氧基和氟取代的低碳烷氧基; R^{82} 是氢或氟; R^{83} 是含氮杂芳基,其中含氮杂芳基任选地被选自以下的一个或两个取代基取代:卤素、低碳烷基、氟取代的低碳烷基、环烷基氨基、 $-NHR^{51}$ 、 $-NR^{51}R^{51}$ 、 $-OR^{51}$ 和 $-S(O)_2R^{51}$;并且 R^{51} 在每种情况下都独立地为低碳烷基或环烷基,其中低碳烷基任选地被一个或多个氟取代。在一种情况下, L_4 是 CH_2 。在一种情况下, R^{82} 是氟。在其他情况下, R^{83} 是吡啶基,其任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、低碳烷基或氟取代的低碳烷基。在其他情况下, R^{82} 是氢、氟或氯。

[0794] 在一些实施方式中,本发明提供一种治疗如本文所述的疾病或病症的方法,该方法向对象施用选自下表3的化合物或其任何盐、前药、互变异构体和同分异构体。

[0795] 表3

[0796] (4-氯-苄基)-[6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-3-基]-胺(P-0092)、

[0797] (4-吗啉-4-基甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0093)

[0798] 吡啶-3-基甲基-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0094),

[0799] (5-甲基-异恶唑-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0095),

[0800] (2-吡咯烷-1-基-乙基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0096),

[0801] [1-(4-甲磺酰基-苯基)-乙基]-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0097),

- [0802] (2-甲氧基-乙基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0098),
- [0803] (2-吗啉-4-基-乙基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0099)、
- [0804] 3,4-二氯-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0100),
- [0805] 2-氯-4-氟-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0101),
- [0806] 2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-酰胺(P-0102),
- [0807] 噻吩-2-羧酸[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-酰胺(P-0103)、
- [0808] 2-甲氧基-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-异烟酰胺(P-0104),
- [0809] N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-异烟酰胺(P-0105),
- [0810] 哌嗪-2-羧酸[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-酰胺(P-0106)、
- [0811] 吡啶-2-羧酸[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-酰胺(P-0107)、
- [0812] 6-甲基-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-烟酰胺(P-0108)、
- [0813] 4-氟-3-甲基-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0109)、
- [0814] 5-甲基-哌嗪-2-羧酸[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-酰胺(P-0110),
- [0815] 3-氯-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0111),
- [0816] 4-氟-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(P-0112),
- [0817] N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺(P-0113)、
- [0818] N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(P-0114),
- [0819] 3-氯-4-氟-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0115),
- [0820] 3,4-二氟-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0116),
- [0821] 2-氯-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0117)、

- [0822] 5-氟-2-甲基-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0118)、
- [0823] 2-氟-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0119)、
- [0824] 3-甲氧基-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0120)、
- [0825] 3-氟-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0121)、
- [0826] 3-甲基-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-苯甲酰胺(P-0122)、
- [0827] 2-氯-N-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-异烟酰胺(P-0123)、
- [0828] ((R)-1-苯基-乙基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0125)、
- [0829] (3-吗啉-4-基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0126)、
- [0830] [1-(2-氟-苯基)-乙基]-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0127)、
- [0831] [2-(3-氟-苯基)-乙基]-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0128)、
- [0832] (3-氯-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0129)、
- [0833] (1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0130)、
- [0834] (1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0131)、
- [0835] [4-氯-1-乙基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基]-[1-(4-氟-苯基)-亚甲-(E)-基]-胺(P-0166)、
- [0836] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0181)、
- [0837] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0182)、
- [0838] (3-氯-吡啶-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0183)、
- [0839] (2-氯-6-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0210)、
- [0840] 苄乙基-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0211)、
- [0841] (2,4-二氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0212)、
- [0842] (2-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0213)、

- [0843] (3-溴-吡啶-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0214),
- [0844] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0215),
- [0845] (2-氯-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0216),
- [0846] (2-甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0217),
- [0847] (1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0218),
- [0848] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0219),
- [0849] (1H-苯并咪唑-2-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0220),
- [0850] (2-氯-4-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0221),
- [0851] (5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0222),
- [0852] (3-氟-吡啶-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0223),
- [0853] (6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0224),
- [0854] (4-氟-2-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0225),
- [0855] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺(P-0226),
- [0856] (3,5-二氯-吡啶-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0227),
- [0857] (6-吗啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0228),
- [0858] (3-氟-吡啶-2-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0229),
- [0859] (5-氟-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0230),
- [0860] (3-氯-吡啶-4-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0235),
- [0861] 3-{6-[(3-氯-吡啶-4-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0256),
- [0862] 3-[6-(4-氯-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0257),

- [0863] 丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苄基)-酰胺(P-0258),
- [0864] 丙烷-1-磺酸(3-{[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-2,4-二氟-苄基)-酰胺(P-0259),
- [0865] 3-[6-(4-三氟甲基-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0269),
- [0866] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-苄基)-胺(P-0270),
- [0867] 3-[6-(2-氟-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0271),
- [0868] (2-氟-苄基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0272),
- [0869] 3-{6-[(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0273),
- [0870] 3-[6-(2-三氟甲基-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0274),
- [0871] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺(P-0275),
- [0872] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺(P-0276),
- [0873] 3-[6-(2,6-二氟-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0277),
- [0874] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二氟-苄基)-胺(P-0278),
- [0875] (2-氯-苄基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0279),
- [0876] (2-氯-苄基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0280),
- [0877] 3-[6-(2-氯-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0281),
- [0878] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0282),
- [0879] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0283),
- [0880] 3-{6-[(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0284),
- [0881] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0285),
- [0882] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-

基甲基)-胺 (P-0286),

[0883] 3-[6-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0287),

[0884] (2-乙氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0288),

[0885] (2,5-二氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0296),

[0886] (2,5-二氟-苄基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0297),

[0887] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,5-二氟-苄基)-胺 (P-0298),

[0888] 3-[6-(2,5-二氟-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0299),

[0889] 3-[6-(2-三氟甲氧基-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0321),

[0890] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲氧基-苄基)-胺 (P-0322),

[0891] 3-[6-(2-乙氧基-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 (P-0323),

[0892] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0324),

[0893] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺 (P-0325),

[0894] [5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-三氟甲基-苄基)-胺 (P-0326),

[0895] (2-氯-苄基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0327),

[0896] (2-氯-苄基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0328),

[0897] (2,5-二氟-苄基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0329),

[0898] (2,5-二氟-苄基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0330),

[0899] [5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺 (P-0331),

[0900] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0332),

[0901] (2,6-二氟-苄基)-[5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺 (P-0333),

- [0902] (2,6-二氟-苄基)-[5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0334),
- [0903] (2-甲氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0336),
- [0904] 3-[6-(2-甲氧基-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0337),
- [0905] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-二氟甲氧基-苄基)-胺(P-0338),
- [0906] 3-[6-(2-二氟甲氧基-苄基氨基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈(P-0339),
- [0907] (2,6-二氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0340),
- [0908] (2,6-二氟-苄基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0341),
- [0909] (2,4-二氯-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0342),
- [0910] (3-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0343),
- [0911] (2-氟-4-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0344),
- [0912] (4-氯-2-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0345),
- [0913] (3-氟-5-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0346),
- [0914] (2-吗啉-4-基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0347),
- [0915] (4-氯-3-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0348),
- [0916] (2-氯-5-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0349),
- [0917] (2-氟-5-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0350),
- [0918] (2,3-二氯-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0351),
- [0919] (2-氟-3-甲氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0352),
- [0920] 二甲基-(5-([5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基)-噻啶-2-基)-胺(P-0353),
- [0921] (3-氯-2-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0354),

- [0922] (5-氟-吡啶-2-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0355),
- [0923] (3,5-二氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0356),
- [0924] (2-丙氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0357),
- [0925] (2-吗啉-4-基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0358),
- [0926] (2-氯-3-甲氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0359),
- [0927] (2-氟-6-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0360),
- [0928] [2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苄基]-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0361),
- [0929] (2,3-二氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0362),
- [0930] (2-氯-3-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0363),
- [0931] (2-氯-5-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0364),
- [0932] (2-氟-3-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0365),
- [0933] (5-氟-2-甲氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0366),
- [0934] (2-二氟甲氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0367),
- [0935] (2-氟-4-甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0368),
- [0936] [2-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苄基]-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0369),
- [0937] (2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0370),
- [0938] (2-氟-5-甲氧基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0371),
- [0939] (4-氟-2-甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0372),
- [0940] (3-氯-5-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0373),
- [0941] (6-环戊氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-

基]-胺(P-0374),

[0942] (5-氟-2-三氟甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0375),

[0943] [5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺(P-0376),

[0944] 丙烷-1-磺酸(2-氟-3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苄基)-酰胺(P-0377),

[0945] (2,5-二氯-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0380),

[0946] 嘧啶-5-基甲基-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0381),

[0947] (5-氯-2-氟-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0382),

[0948] (2-乙基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0383),

[0949] 2,2-二甲基-N-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-丙酰胺(P-0384),

[0950] 甲基-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-胺(P-0385),

[0951] 甲基-(5-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-嘧啶-2-基)-胺(P-0386),

[0952] (2-氯-4-甲磺酰基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0387),

[0953] {5-[1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙基]-吡啶-2-基}-(4-三氟甲基-苄基)-胺(P-0388),

[0954] (5-氟-2-甲基-苄基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0397),

[0955] ((2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0398),

[0956] 二甲基-(3-{[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-胺(P-0399),

[0957] (5-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0400),

[0958] (2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-0401),

[0959] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-[6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺(P-0409),

[0960] 1-(3-氟-苄基)-3-[5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-脲(P-0412),或它们的所有盐、前药、互变异构体和同分异构体。

[0961] 关于本文的化合物,除非明确地给出相反的指示,否则化合物或化合物群组的说明包含该化合物的盐(包含药学上可接受的盐)、该化合物的制剂(包含药学上可接受的制剂)、其钼合物、其衍生物、其形式、其前药、以及其所有立体异构体。关于本文所述的化合物(即本发明的化合物)的组合物、试剂盒、使用方法等,应该理解的是(除非另有说明),本文所述的化合物包含式I和I'的化合物(包含其所有子实施例)、式II、II'和IIa的化合物(包含其所有子实施例)、式III、III'和IV的化合物(包含其所有子实施例)、以及本文所述的化合物。

[0962] 在一些实施例中,本文所述的化合物将具有在普遍接受的Fms激酶活性检测中而被测定的小于500nM、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于5nM、或者优选小于1nM的 IC_{50} 。在一些实施例中,所述化合物相对于其他蛋白激酶是选择性的,使得被可比较地评估的另一种激酶的 IC_{50} 除以Fms激酶的 IC_{50} 的比值 >20 、而且优选 >30 、而且优选 >40 、而且优选 >50 、而且优选 >60 、而且优选 >70 、而且优选 >80 、而且优选 >90 、而且优选 >100 ,其中所述其他蛋白激酶包含但不限于CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

[0963] 在一些实施例中,本文所述的化合物将具有在普遍接受的Kit激酶活性检测中而被测定的小于500nM、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于5nM、或者优选小于1nM的 IC_{50} 。在一些实施例中,所述化合物相对于其他蛋白激酶是选择性的,使得用于比较地评估的另一种激酶的 IC_{50} 除以Kit激酶的 IC_{50} 的比值 >20 、而且优选 >30 、而且优选 >40 、而且优选 >50 、而且优选 >60 、而且优选 >70 、而且优选 >80 、而且优选 >90 、而且优选 >100 ,其中所述其他蛋白激酶包含但不限于CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

[0964] 在一些实施例中,本文所述的化合物是Fms/Kit双重抑制剂,亦即,它关于Fms激酶和Kit激酶的抑制将会大约是等效的。在一些实施例中,所述化合物将具有在普遍接受的Fms激酶活性检测中而被测定的小于500nM、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于5nM、或者优选小于1nM的 IC_{50} ,并且将具有在用于比较的普遍接受的Kit激酶活性检测中而被测定的小于500nM、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于5nM、或者优选小于1nM的 IC_{50} ,其中Kit激酶的 IC_{50} 除以Fms激酶的 IC_{50} 的比值为20至0.05、而且优选10至0.1、而且优选5至0.2。在一些实施例中,所述化合物相对于除了Kit之外的蛋白激酶是选择性的,使得被可比较地评估的另一种激酶的 IC_{50} 除以Fms激酶的 IC_{50} 的比值 >20 、而且优选 >30 、而且优选 >40 、而且优选 >50 、而且优选 >60 、而且优选 >70 、而且优选 >80 、而且优选 >90 、而且优选 >100 ,其中所述其他蛋白激酶包含但不限于CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。在一个实施例中,所述Fms/Kit双重抑制剂是表7中所列的化合物。

[0965] 表7。

[0966] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1554),

[0967] [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1562),

[0968] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-

基]-胺(P-2003),

[0969] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004),

[0970] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3,4-二氟-苄基)-胺(P-2008),

[0971] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-甲基-苄基)-胺(P-2013),

[0972] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019),

[0973] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031),

[0974] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032),

[0975] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037),

[0976] (6-甲基-吡啶-2-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2079),

[0977] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2081),

[0978] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-吡咯烷基-1-基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2082),

[0979] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2131),

[0980] [3-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2146),

[0981] [3-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2147),

[0982] (2-环戊基氧-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2148),

[0983] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2154),

[0984] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺(P-2163),

[0985] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-3-氟-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2172),

[0986] 乙磺酸(2-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苄基)-酰胺(P-2198),

[0987] 乙磺酸(3-氟-5-{[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-苄基)-酰胺(P-2202),

[0988] 5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203),

[0989] 3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204),

[0990] 6-氯-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205),

[0991] 6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206),或

[0992] 其任何盐、前药、互变异构体或立体异构体。

[0993] 在一些实施例中,本文所述的化合物是Fms选择性抑制剂,亦即,它将相对于Kit激酶选择性地抑制Fms激酶。在一些实施例中,所述化合物将具有在普遍接受的Fms激酶活性检测中而被测定的小于500nm、优选小于100nm、优选小于50nm、优选小于20nm、优选小于10nm、优选小于5nm、或者优选小于1nm的IC₅₀,并且当在用于比较的普遍接受的Kit激酶活性检测中而被测定时,Kit激酶的IC₅₀除以Fms激酶的IC₅₀的比值将>20、而且优选>30、而且优选>40、而且优选>50、而且优选>60、而且优选>70、而且优选>80、而且优选>90、而且优选>100。在一些实施例中,所述化合物相对于除了Kit之外的蛋白激酶也是选择性的,使得用于比较地评估的另一种激酶的IC₅₀除以Fms激酶的IC₅₀的比值>20、而且优选>30、而且优选>40、而且优选>50、而且优选>60、而且优选>70、而且优选>80、而且优选>90、而且优选>100,其中所述其他蛋白激酶包含但不限于Flt-3、CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。在一个实施例中,所述Fms选择性抑制剂是表8中所列的化合物。

[0994] 表8。

[0995] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1496),

[0996] [6-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1622),

[0997] N-(3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-乙酰胺(P-1669),

[0998] N-(3-{6-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-氨基]-2-氟-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-甲磺酰胺(P-1679),

[0999] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2001),

[1000] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2028),

[1001] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029),

[1002] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030),

[1003] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038),

- [1004] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2043),
- [1005] [6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2045),
- [1006] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048),
- [1007] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2049),
- [1008] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2052),
- [1009] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057),
- [1010] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2061),
- [1011] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2062),
- [1012] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2063),
- [1013] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2064),
- [1014] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2067),
- [1015] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(4-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2070),
- [1016] (5-氟-2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2071),
- [1017] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2073),
- [1018] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-胺(P-2075),
- [1019] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2078),
- [1020] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2088),
- [1021] (2,6-二甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2097),
- [1022] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2103),
- [1023] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(2-氟-吡啶-

4-基甲基)-胺(P-2118),

[1024] (2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2139),

[1025] 3-{[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基氨基]-甲基}-5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-酮(P-2157),

[1026] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165),

[1027] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(5-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2176),

[1028] 3-{2-氟-6-[(5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2193),

[1029] 5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203),

[1030] 3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204),

[1031] 6-氯-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205),

[1032] 6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206),或其任意的盐、前药、互变异构体、或立体异构体。

[1033] 在一些实施例中,本文所述的化合物是Fms/Flt-3双重抑制剂,亦即,它关于Fms激酶和Flt-3激酶的抑制将会大约是等效的。在一些实施例中,所述化合物将具有在普遍接受的Fms激酶活性检测中而被测定的小于500nm、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于5nM、或者优选小于1nM的IC₅₀,并且将具有在用于比较的普遍接受的Flt-3激酶活性检测中而被测定的小于500nm、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于5nM、或者优选小于1nM的IC₅₀,其中Flt-3激酶的IC₅₀除以Fms激酶的IC₅₀的比值为20至0.05、而且优选10至0.1、而且优选5至0.2。在一些实施例中,所述化合物相对于除了Flt-3之外的蛋白激酶是选择性的,使得用于比较地评估的另一种激酶的IC₅₀除以Fms激酶的IC₅₀的比值>20、而且优选>30、而且优选>40、而且优选>50、而且优选>60、而且优选>70、而且优选>80、而且优选>90、而且优选>100,其中所述其他蛋白激酶包含但不限于CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。在一些实施例中,所述Fms/Flt-3双重抑制剂也抑制Kit。在一个实施例中,所述Fms/Flt-3双重抑制剂是表9中所列的化合物。

[1034] 表9。

[1035] (6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1644),

[1036] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646),

[1037] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1667),

- [1038] (6-氯-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2003),
- [1039] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2004),
- [1040] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-胺(P-2009),
- [1041] [5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2019),
- [1042] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2029),
- [1043] [6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2030),
- [1044] [6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2031),
- [1045] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2032),
- [1046] (2-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2034),
- [1047] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037),
- [1048] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2038),
- [1049] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040),
- [1050] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041),
- [1051] (5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044),
- [1052] (5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2047),
- [1053] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2048),
- [1054] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2050),
- [1055] (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-胺(P-2057),
- [1056] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-6-氟-吡啶-2-基]-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-2165),
- [1057] 5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡

啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203),

[1058] 3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204),

[1059] 6-氯-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205),

[1060] 6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206),以及

[1061] 其任意的盐、前药、互变异构体或立体异构体。

[1062] 在一个实施例中,所述Fms/F1t-3双重抑制剂是选自以下群组的化合物:

[1063] (6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-[5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1644),

[1064] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-三氟甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-1646),

[1065] [5-(5-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-1667),,

[1066] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-胺(P-2009),

[1067] (2-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2034),

[1068] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2037),

[1069] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2040),

[1070] (5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2041),

[1071] (5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2044),

[1072] (5-氯-吡啶-2-基甲基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2047),

[1073] (4-氯-苄基)-[6-氟-5-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-吡啶-2-基]-胺(P-2050),,

[1074] 5-[(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]吡啶-2-胺(P-2203),

[1075] 3-[[2-氟-6-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基氨基]-3-吡啶基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(P-2204),

[1076] 6-氯-N-[(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]吡啶-2-胺(P-2205),

[1077] 6-氟-N-[(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]-5-[[5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]吡啶-2-胺(P-2206),以及其任意的盐、前药、互变异构体或立体异构

体。

[1078] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗如本文所述的疾病或病症的方法,所述方法通过向患者施用在表10中所列的化合物或其药学上可接受的盐。

[1079] 表10

[1080] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-0422),

[1081] [5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0429),

[1082] [4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(3-氟-吡啶-4-基甲基)-胺(P-0200),

[1083] [4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺(P-0236),

[1084] [4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0241),

[1085] [4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(6-三氟甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0242),

[1086] [4-氯-5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0247),

[1087] [4-氯-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)-噻唑-2-基]-(5-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺(P-0207)。

[1088] 对于本文所指的任何方面和实施例,进一步地,本文所述的化合物还抑制所述激酶的突变体(例如Fms突变体、Kit突变体、Flt-3突变体等、ITD)的效果,所述突变体包含但不限于与疾病状态(例如癌症)相关的突变体。

[1089] 在涉及通过本文所述的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施例中,所述方法包含向患者施用其所需的有效量的本文所述的一种或多种化合物或组合物,所述患者正在遭受或存在以下疾病或病症的风险:用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、单核细胞性白血病、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合症、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤、嗜铬细胞瘤皮肤和丛状神经纤维瘤、神经炎症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆/多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液、恶性腹腔积液、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌(及其他)、胃肠道间质瘤(GIST)、导致在体内潜在空间积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液(又名腹水)、巨细胞瘤(GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨细胞瘤(TGCT)、腱鞘的TCGT(TGCT-TS)、其他肉瘤、肿瘤血管生成和旁分泌肿瘤生长;以及反常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。其中所述化合物是Kit的抑制剂,亦即,它具有在普遍接受的Kit激酶活性检测中而被测定的小于500nM、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于

5nM、或者优选小于1nM的IC₅₀。

[1090] 在涉及通过本文所述的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施例，所述方法可以包含向患者施用其所需的有效量的本文所述的一种或多种化合物或组合物，所述患者正在遭受或存在以下疾病或病症的风险：用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合症、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症病症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖症、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤因氏肉瘤、胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、胰腺癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)、皮肤和丛状神经纤维瘤、平滑肌腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫肌瘤、平滑肌肉瘤、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液、恶性腹腔积液、胸膜间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、导致在体内潜在空间 (potential spaces) 积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液 (又名腹水)、巨细胞瘤 (GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨细胞瘤 (TGCT)、腱鞘的TCGT (TGCT-TS)、以及其他肉瘤；肿瘤血管生成和旁分泌肿瘤生长，以及反常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。其中所述化合物是Fms选择性抑制剂，亦即，它具有在普遍接受的Fms激酶活性检测中而被测定的小于500nM、优选小于100nM、优选小于50nM、优选小于20nM、优选小于10nM、优选小于5nM、或者优选小于1nM的IC₅₀，并且当在用于比较的普遍接受的Kit激酶活性检测中而被测定时，Kit激酶的IC₅₀除以Fms激酶的IC₅₀的比值将>20、而且优选>30、而且优选>40、而且优选>50、而且优选>60、而且优选>70、而且优选>80、而且优选>90、而且优选>100；在一些实施例中，所述化合物相对于除了Kit之外的蛋白激酶也是选择性的，使得用于比较地评估的另一种激酶的IC₅₀除以Fms激酶的IC₅₀的比值>20、而且优选>30、而且优选>40、而且优选>50、而且优选>60、而且优选>70、而且优选>80、而且优选>90、而且优选>100，其中所述其他蛋白激酶包含但不限于Flt-3、CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

[1091] 在涉及通过本文所述的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施例，所述方法可以包含向患者施用其所需的有效量的本文所述的一种或多种化合物，所述患者正在遭受或存在以下疾病或病症的风险：用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合症、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症病症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖症、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤因氏肉瘤、胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、胰腺癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)、皮肤和丛状神经纤

维瘤、平滑肌腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫肌瘤、平滑肌肉瘤、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液、恶性腹腔积液、胸膜间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌、胃肠道间质瘤(GIST)、导致在体内潜在空间(potential spaces)积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液(又名腹水)、巨细胞瘤(GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨细胞瘤(TGCT)、腱鞘的TCGT(TGCT-TS)、其他肉瘤;肿瘤血管生成和旁分泌肿瘤生长,以及反常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。其中所述化合物是Fms/Kit双重抑制剂,亦即,它具有在普遍接受的Fms激酶活性检测中而被测定的小于500nm、优选小于100nm、优选小于50nm、优选小于20nm、优选小于10nm、优选小于5nm、或者优选小于1nm的 IC_{50} ,并且将具有在用于比较的普遍接受的Kit激酶活性检测中而被测定的小于500nm、优选小于100nm、优选小于50nm、优选小于20nm、优选小于10nm、优选小于5nm、或者优选小于1nm的 IC_{50} ,其中Kit激酶的 IC_{50} 除以Fms激酶的 IC_{50} 的比值为20至0.05、而且优选10至0.1、而且优选5至0.2;在一些实施例中,所述化合物相对于除了Kit之外的蛋白激酶也是选择性的,使得用于比较地评估的另一种激酶的 IC_{50} 除以Fms激酶的 IC_{50} 的比值 >20 、而且优选 >30 、而且优选 >40 、而且优选 >50 、而且优选 >60 、而且优选 >70 、而且优选 >80 、而且优选 >90 、而且优选 >100 ,其中所述其他蛋白激酶包含但不限于CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

[1092] 在涉及通过本文所述的一种或多种化合物治疗疾病或病症的方面和实施例中,所述方法可以包含向患者施用其所需的有效量的本文所述的一种或多种化合物,所述患者正在遭受或存在急性髓性白血病的风险,其中所述化合物是Fms/Flt-3双重抑制剂,亦即,它具有在普遍接受的Fms激酶活性检测中而被测定的小于500nm、优选小于100nm、优选小于50nm、优选小于20nm、优选小于10nm、优选小于5nm、或者优选小于1nm的 IC_{50} ,并且将具有在用于比较的普遍接受的Flt-3激酶活性检测中而被测定的小于500nm、优选小于100nm、优选小于50nm、优选小于20nm、优选小于10nm、优选小于5nm、或者优选小于1nm的 IC_{50} ,其中Flt-3激酶的 IC_{50} 除以Fms激酶的 IC_{50} 的比值为20至0.05、而且优选10至0.1、而且优选5至0.2;在一些实施例中,所述化合物相对于除了Flt-3之外的蛋白激酶也是选择性的,使得用于比较地评估的另一种激酶的 IC_{50} 除以Fms激酶的 IC_{50} 的比值 >20 、而且优选 >30 、而且优选 >40 、而且优选 >50 、而且优选 >60 、而且优选 >70 、而且优选 >80 、而且优选 >90 、而且优选 >100 ,其中所述其他蛋白激酶包含但不限于CSK、胰岛素受体激酶、AMPK、PDGFR或VEGFR。

[1093] 在另一个方面,本发明提供了包含本文所述的化合物或其组合物的试剂盒。在一些实施例中,所述化合物或组合物是被封装的,例如被封装进小瓶、瓶子、长颈瓶中,它们可以被进一步封装,例如被封装进盒子、封皮、或袋子内;所述化合物或组合物被美国食品和药物管理局或类似的监管机构批准向哺乳动物(例如人类)施用;所述化合物或组合物被批准向哺乳动物(例如人类)施用,以用于Fms和/或Kit蛋白激酶介导的疾病或病症;本发明试剂盒包含书面的使用说明和/或其他指示,表明所述化合物或组合物适于或被批准向哺乳动物(例如人类)施用,以用于Fms和/或Kit蛋白激酶介导的疾病或病症;并且所述化合物或组合物被封装成单位剂量或单一剂量形式,例如单一剂量的丸剂、胶囊剂等。

[1094] 在另一个方面,本发明所述的一种或多种化合物或组合物可以被用于制备治疗本文所述的Kit介导的疾病或病症、本文所述的Fms介导的疾病或病症、本文所述的Fms介导和

Kit介导的疾病或病症、本文所述的Flt3介导的疾病或病症、或本文所述的Fms介导和Flt3介导的疾病或病症的药剂,其中所述Kit、Fms或Flt3激酶可以包含其任意突变体。在其他实施例中,本发明提供了用于治疗本文所述的Fms介导和Kit介导的疾病或病症的本文所述的一种或多种化合物或组合物。在其他实施例中,本发明提供了用于治疗本文所述的Kit介导的疾病或病症的本文所述的一种或多种化合物或组合物。在其他实施例中,本发明提供了用于治疗本文所述的Fms介导的疾病或病症的本文所述的一种或多种化合物或组合物。

[1095] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物可以被用于制备治疗选自以下疾病或病症的药剂:用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合症、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症病症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖症、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤因氏肉瘤、胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、胰腺癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、皮肤和丛状神经纤维瘤、平滑肌腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫肌瘤、平滑肌肉瘤、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液、恶性腹腔积液、胸膜间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌、胃肠道间质瘤(GIST)、导致在体内潜在空间(potential spaces)积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液(又名腹水)、巨细胞瘤(GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨细胞瘤(TGCT)、腱鞘的TCGT(TGCT-TS)、其他肉瘤;肿瘤血管生成和旁分泌肿瘤生长;以及反常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。

[1096] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物是Kit抑制剂,它可以被用于制备治疗以下疾病的药剂:神经炎症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆/多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液和恶性腹腔积液。

[1097] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物是Fms选择性抑制剂,它可以被用于制备治疗以下疾病的药剂:神经炎症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆/多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液和恶性腹腔积液。

[1098] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物是有效地穿过血脑屏障的Fms选择性抑制剂,它可以被用于制备治疗以下疾病的药剂:多发性硬化、成胶质细胞瘤、阿尔茨海默病、或帕金森病。

[1099] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物是不会有效地穿过血脑屏障的Fms选择性抑制剂,它可以被用于制备治疗以下疾病的药剂:类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮、肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎、肾小管坏死、糖尿

病性肾病、或肾脏肥大。

[1100] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物是Fms/Kit双重抑制剂,它可以被用于制备治疗以下疾病的药剂:转移性乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、脑转移瘤、神经纤维瘤、胃肠道间质瘤、类风湿性关节炎、或多发性硬化。

[1101] 本文所述的一种或多种化合物是Fms/Kit双重抑制剂,它可以被用于制备治疗以下疾病的药剂:神经炎症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合症、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆/多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液和恶性腹腔积液。

[1102] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物是Fms/Flt-3双重抑制剂,它可以被用于制备治疗急性髓性白血病的药剂。

[1103] 在另一个方面,本发明所述的一种或多种化合物或组合物可以被用于制备治疗本文所述的Kit介导的疾病或病症、本文所述的Fms介导的疾病或病症、本文所述的Fms介导和Kit介导的疾病或病症、本文所述的Flt3介导的疾病或病症或本文所述的Fms介导和Flt3介导的疾病或病症的药剂,其中所述Kit、Fms或Flt3激酶可以包含其任意突变体。在其他实施例中,本发明提供了用于治疗本文所述的Fms介导和Kit介导的疾病或病症的本文所述的一种或多种化合物或组合物。在其他实施例中,本发明提供了用于治疗本文所述的Kit介导的疾病或病症的本文所述的一种或多种化合物或组合物。在其他实施例中,本发明提供了用于治疗本文所述的Fms介导的疾病或病症的本文所述的一种或多种化合物或组合物。

[1104] 在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物可以被用于制备治疗选自以下疾病或病症的药剂:用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合症、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症病症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖症、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、额颞叶型痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤因氏肉瘤、胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、胰腺癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、皮肤和丛状神经纤维瘤、平滑肌腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫肌瘤、平滑肌肉瘤、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、腹腔积液、恶性腹腔积液、胸膜间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌、胃肠道间质瘤(GIST)、导致在体内潜在空间(potential spaces)积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液(又名腹水)、巨细胞瘤(GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)、腱鞘巨细胞瘤(TGCT)、腱鞘的TCGT(TGCT-TS)、其他肉瘤、肿瘤血管生成和旁分泌肿瘤生长。在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗反常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。在其他实施例中,在一些实施例中,本文所述的一种或多种化

合物可以被用于治疗反常表达或表达Kit、SCFR、SCF或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。在其他实施例中,在一些实施例中,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗反常表达或表达Flt3、Flt3配体或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。

[1105] 在一些实施例中,本发明提供了调节/调整肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的方法,其例如通过消耗、抑制或降低患者中的TAM或阻断患者中TAM的增殖、迁移或活化。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在某些实施例中,本发明提供了治疗由TAM介导或调节的癌症的方法。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在其他实施例中,本发明提供了抑制浸润巨噬细胞的方法。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1106] 在一些实施例中,本发明提供了抑制、降低或阻断患者中的小胶质细胞的增殖、迁移或活化的方法。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在一个实施例中,本发明提供了消耗和/或消除患者中的小胶质细胞的方法。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1107] 在一些实施例中,本发明提供了抑制、降低或阻断患者中的单核细胞的增殖、迁移或活化的方法。在某些例子中,所述单核细胞是CD14+CD16++单核细胞。在另一个例子中,所述单核细胞是CD11b+单核细胞。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1108] 在一些实施例中,本发明提供了抑制、降低或阻断患者中的肥大细胞的增殖、迁移或活化的方法。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和表3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1109] 在一些实施例中,本发明提供了抑制、降低或阻断患者中的破骨细胞的增殖、迁移或活化的方法。所述方法包含向患者施用有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1110] 在某些实施例中,本发明提供了治疗骨质溶解和/或骨骼疼痛的方法。所述方法包含向患者施用其所需的有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1111] 在某些实施例中,本发明提供了从肿瘤细胞防止骨和关节损坏和/或防止骨伤害的方法。所述方法包含向患者施用其所需的有效量的式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、

(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1112] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备。

[1113] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗单核细胞白血病。

[1114] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗恶性外周神经细胞瘤。

[1115] 在另一个方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗恶性外周神经鞘瘤。

[1116] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗嗜铬细胞瘤、皮肤和丛状神经纤维瘤。

[1117] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗神经炎症。

[1118] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗良性健忘。

[1119] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗皮层下动脉硬化型痴呆。

[1120] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗具有路易氏小体的老年痴呆症。

[1121] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗前脑无裂畸形。

[1122] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗脑小畸形(microencephaly)。

[1123] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗脑瘫。

[1124] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗先天性脑积水。

[1125] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗震颤。

[1126] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗威尔逊氏病。

[1127] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗血管性痴呆/多发梗塞性痴呆。

[1128] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗额颞叶型痴呆、假性痴呆。

[1129] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗甲状腺癌。

[1130] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗乳头状甲状腺癌。

[1131] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗未分化甲状腺癌。

[1132] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗甲状腺髓样癌。

[1133] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗滤泡状甲状腺癌。

[1134] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗嗜酸细胞癌。

[1135] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗腹腔积液。

[1136] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗恶性腹腔积液。

[1137] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗腹水。

[1138] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗进行性核上性麻痹。

[1139] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗青光眼。

- [1140] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗间皮瘤。
- [1141] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗唾液腺肿瘤。
- [1142] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗唾液腺的黏液表皮样癌。
- [1143] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗唾液腺的腺泡细胞癌及其他。
- [1144] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗胃肠道间质瘤(GIST)。
- [1145] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗导致在体内潜在空间积液的肿瘤。
- [1146] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗胸腔积液。
- [1147] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗心包积液。
- [1148] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗腹腔积液(又名腹水)。
- [1149] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗巨细胞瘤(GCT)。
- [1150] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗骨GCT。
- [1151] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)。
- [1152] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗腱鞘巨细胞瘤(TGCT)。
- [1153] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗腱鞘的TCGT(TGCT-TS)。
- [1154] 在某些方面,本文所述的一种或多种化合物可以被用于治疗肉瘤。
- [1155] III.组合
- [1156] 在一个方面,本发明提供了治疗有需要的动物对象中的Fms蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包含向该患者施用有效量的本文所述的任何一种或多种化合物。在一个实施例中,所述方法包含与所述疾病或病症的一种或多种其他疗法结合地向该患者施用有效量的本文所述的化合物。
- [1157] 在另一个方面,本发明提供了治疗有需要的动物对象中的Kit蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包含向该患者施用有效量的本文所述的任何一种或多种化合物。在一个实施例中,所述方法包含与所述疾病或病症的一种或多种其他疗法结合地向该患者施用有效量的本文所述的化合物。
- [1158] 在另一个方面,本发明提供了这样的组合物,其包含治疗有效量的本文所述的任何一种或多种化合物以及至少一种药学上可接受的载体、辅料和/或稀释剂,它包含本文所述的任意两种或以上化合物的组合。所述组合物可以进一步包含多种不同的药理活性的化合物,它可以包含本文所述的多种化合物。在某些实施例中,所述组合物可以包含本文所述的任意一种或多种化合物以及对相同的疾病症状治疗有效的一种或多种化合物。在一个方面,所述组合物包含本文所述的任意一种或多种化合物以及对相同的疾病症状治疗有效的一种或多种化合物,其中所述化合物对该疾病症状具有协同效应。在一个实施例中,所述组

合物包含治疗癌症有效的本文所述的任意一种或多种化合物以及治疗同种癌症有效的一种或多种其他化合物,进一步地,其中所述化合物对治疗该癌症是协同有效的。所述化合物可以被同时或依次施用。

[1159] 在另一个方面,本发明提供了这样的方法,其用于通过将蛋白激酶与有效量的本文所述的任意一种或多种化合物接触,以调节Fms和/或Kit和/或Flt-3蛋白激酶(包含其任意突变体)的活性。

[1160] 在另一个方面,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Fms和/或Kit和/或Flt-3(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。在一个实施例中,本发明提供了通过与治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法结合地,向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Fms和/或Kit(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。

[1161] 在另一个方面,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Fms(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。在一个实施例中,本发明提供了通过与治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法结合地,向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Fms(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。

[1162] 在另一个方面,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Kit(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。在一个实施例中,本发明提供了通过与治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法结合地,向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Kit(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。

[1163] 在另一个方面,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Flt-3(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。在一个实施例中,本发明提供了通过与治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法结合地,向患者施用有效量的包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的Flt-3(包含其任意突变体,例如内部串联重复(ITD)突变体)介导的疾病或病症的方法。在一些实施例中,所述由Flt3基因与ITD突变编码的Flt3突变体在残基F691L、D835V/Y、Y842C/H或其组合上具有一个或多个突变。在一些实施例中,所述Flt3突变体具有选自F691L、D835V/Y、Y842C/H或其组合的一个或多个突变。

[1164] 在另一个方面,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的由Fms和Flt-3(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。在一个实施例中,本发明提供了通过与治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法结合地,向患者施用有效量的包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的由Fms和Flt-3(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。

[1165] 在另一个方面,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含

本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的由Fms和Kit(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。在一个实施例中,本发明提供了通过与治疗该疾病的一种或多种其他合适的疗法结合地,向患者施用有效量的包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的由Fms和Kit(包含其任意突变体)介导的疾病或病症的方法。

[1166] 在一些实施例中,本发明提供了通过与治疗该癌症有效的一种或多种其他疗法或医疗程序结合地,向患者施用有效量的化合物或包含本文所述的任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的癌症的方法。其他疗法或医疗程序包含合适的抗癌疗法(例如药物治疗、疫苗疗法、基因疗法、光动力学疗法)或医疗程序(例如外科手术、放射治疗、高温热疗、骨髓或干细胞移植)。在一个实施例中,所述一种或多种合适的抗癌疗法或医疗程序选自利用化疗剂(例如化疗药物)的治疗、放射治疗(例如x-射线、 γ -射线、或电子、质子、中子或 α 粒子束)、高温热疗(例如微波、超声波、射频消融术)、疫苗疗法(例如AFP基因肝癌疫苗、AFP腺病毒载体疫苗、AG-858、异体GM-CSF分泌乳腺癌疫苗、树突状细胞肽疫苗)、基因疗法(例如Ad5CMV-p53载体、编码MDA7的腺病毒载体、腺病毒5-肿瘤坏死因子 α)、光动力学疗法(例如氨基乙酰胺丙酸、莫特沙芬镭)、溶瘤性病毒或细菌治疗、外科手术、或骨髓和干细胞移植。在某些实施例中,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物并分开地或同时地施加本文所述的放射治疗,以治疗有需要的患者中的癌症的方法。在一个实施例中,本发明提供了通过向患者施用有效量的本文所述的化合物并随后进行放射治疗(例如x-射线、 γ -射线、或电子、质子、中子或 α 粒子束),以治疗有需要的患者中的癌症的方法。在另一个实施例中,本发明提供了通过向患者施加放射治疗(例如x-射线、 γ -射线、或电子、质子、中子或 α 粒子束)并随后向患者施用有效量的本文所述的化合物,以治疗有需要的患者中的癌症的方法。在另一个实施例中,本发明提供了通过同时向患者施用本文所述的化合物以及放射治疗(例如x-射线、 γ -射线、或电子、质子、中子或 α 粒子束),以治疗有需要的患者中的癌症的方法。

[1167] 在一些实施例中,本发明提供了治疗患者中的成胶质细胞瘤的方法。所述方法包含向患者施加电离辐射治疗并随后向患者施用式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在一个例子中,所述治疗具有12Gy电离辐射的单一剂量。在另一个例子中,在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物以40mg/kg/日的剂量被施加至患者。在其他例子中,所述方法包含向患者施加电离辐射治疗并随后向患者施用 Temodar[®]和式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和表3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。

[1168] 在另一个方面,本发明提供了通过与一种或多种合适的化疗剂结合地,向患者施用有效量的本文所述的化合物或包含任意一种或多种化合物的组合物,以治疗有需要的患者中的癌症的方法。所述化合物可以被同时或依次施用。在一些实施例中,所述癌症是由选自c-fms、c-kit、Flt3或其组合和/或巨噬细胞或小胶质细胞的蛋白激酶介导的任何癌症或本文所述的癌症。在一个实施例中,所述一种或多种合适的化疗剂选自:烷化剂,其包含但不限于阿多来新(adozelesin)、六甲蜜胺、苯达莫司汀、比折来新(bizelesin)、白消安、卡

铂、卡波醌(carboquone)、卡莫氟、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌莫司汀、依托格鲁(etoglucid)、福莫司汀、hepsulfam、异环磷酰胺、英丙舒凡(improsulfan)、伊洛福芬(irofulven)、洛莫司汀、甘露舒凡(mannosulfan)、氮芥、美法仑、二溴甘露醇(mitobronitol)、奈达铂、尼莫司汀、奥沙利铂、哌泊舒凡(piposulfan)、泼尼氮芥(prednimustine)、丙卡巴肼、雷莫司汀、沙铂、司莫司汀、链佐星、替莫唑胺、塞替派、苏消安、三亚胺醌、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、trofosphamide、以及乌拉莫司汀;抗菌素,其包含但不限于阿柔比星、氨柔比星、博来霉素、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、依沙芦星、表柔比星、伊达比星、美诺立尔(menogaril)、丝裂霉素、新制癌菌素、喷司他丁、吡柔比星、普卡霉素、戊柔比星、以及佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,其包含但不限于氨基嘌呤、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、克拉屈滨、氟达拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、替加氟-尿嘧啶、硫鸟嘌呤、甲氧苄啶、三甲曲沙、以及阿糖腺苷;免疫疗法、抗体疗法,其包含但不限于:阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、加利昔单抗(galiximab)、吉妥珠单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、brentuximab、托西莫单抗、曲妥单抗、90Y替伊莫单抗、易普利姆玛、tremelimumab和抗-CTLA-4抗体;激素或激素拮抗剂,其包含但不限于:阿那曲唑、雄激素、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、碘昔芬、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、甲地孕酮(magestrol)、雷洛昔芬、他莫昔芬、以及托瑞米芬;紫杉烷,其包含但不限于:DJ-927、多西他赛、TPI 287、拉洛他赛(larotaxel)、沃塔紫杉醇、紫杉醇、DHA紫杉醇和tesetaxel;类维生素A,其包含但不限于:阿利维A酸(alitretinoin)、蓓萨罗丁、芬维A胺、异维A酸、和维甲酸;生物碱,其包含但不限于:地美可辛(demecolcine)、高三尖杉酯、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、以及长春瑞滨;抗血管生成剂,其包含但不限于:AE-941(GW786034, Neovastat)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、来那度胺、以及沙利度胺;拓扑异构酶抑制剂,其包含但不限于:安吡啶、贝洛替康(belotecan)、edotecarin、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依沙替康、伊立替康(也为活性代谢产物SN-38(7-乙基-10-羟基喜树碱))、硫蒽酮、蒽醌、匹克生琼(pixantrone)、卢比替康、替尼泊苷、托泊替康、以及氨基喜树碱;激酶抑制剂,其包含但不限于:阿西替尼(AG 013736)、达沙替尼(BMS 354825)、厄洛替尼、吉非替尼、夫拉平度(flavopiridol)、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、二磷酸莫替沙尼(AMG 706)、尼洛替尼(AMN107)、seliciclib、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、AEE-788、BMS-599626、UCN-01(7-羟基星形孢菌素(7-hydroxystaurosporine))、维罗非尼(vemurafenib)、达拉菲尼(dabrafenib)、司美替尼(selumetinib)、以及瓦他拉尼(vatalanib);有针对性的信号转导抑制剂,其包含但不限于:硼替佐米、格尔德霉素和雷帕霉素;生物反应调节剂,其包含但不限于:咪喹莫特、干扰素- α 、以及白细胞介素-2;以及其他化疗药物,其包含但不限于:3-AP(3-氨基-2-甲醛缩氨基硫脲)、altrasentan、氨鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓抑素-1、西仑吉肽、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸艾日布林(E7389)、伊沙匹隆、氯尼达明(lonidamine)、马丙考(masoprocol)、mitoguanazone、奥利默森、舒林酸、鞣内酯、噻唑咪林、mTOR抑制剂(例如西罗莫司、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司、deforolimus)、PI3K抑制剂(例如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4抑制剂(例如PD-332991)、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂(例如格尔德霉素、根赤壳菌素、坦螺旋霉素(tanespimycin))、法尼基转移

酶抑制剂(例如替吡法尼)、以及芳香化酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑、依西美坦)。优选地,所述治疗癌症的方法包含向患者施用有效量的包含式I、I'、II、II'、IIa、III'、III、IV中的任何一种或多种化合物、在表1和3-10中所列的化合物或者本文所述的化合物的组合物,并且与以下化疗剂结合:卡培他滨、5-氟尿嘧啶、卡铂、氮烯唑胺、吉非替尼、奥沙利铂、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、长春碱、贝伐单抗、西妥昔单抗、干扰素- α 、白细胞介素-2、或埃罗替尼。在另一个实施例中,所述化疗剂是Mek抑制剂。示例性的Mek抑制剂包含但不限于:AS703026、AZD6244(司美替尼)、AZD8330、BIX 02188、CI-1040(PD184352)、GSK1120212(JTP-74057)、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119(BAY 869766)、TAK-733和U0126-EtOH。在另一个实施例中,所述化疗剂是酪氨酸激酶抑制剂。示例性的酪氨酸激酶抑制剂包含但不限于:AEE788、AG-1478(Tyrphostin AG-1478)、AG-490、阿帕替尼(YN968D1)、AV-412、AV-951(Tivozanib)、阿西替尼、AZD8931、BIBF1120(Vargatef)、BIBW2992(阿法替尼)、BMS794833、BMS-599626、布立尼布(BMS-540215)、丙氨酸布立尼布(BMS-582664)、西地尼布(AZD2171)、大黄根酸(大黄酚)、Crenolanib(CP-868569)、CUDC-101、CYC116、二乳酸多韦替尼(TKI258二乳酸)、E7080、盐酸厄洛替尼(特罗凯、CP-358774、OSI-774、NSC-718781)、Foretinib(GSK1363089、XL880)、吉非替尼(ZD-1839或易瑞沙)、伊马替尼(格列卫)、甲磺酸伊马替尼、Ki8751、KRN 633、拉帕替尼(Tykerb)、Linifanib(ABT-869)、马赛替尼(Masivet、AB1010)、MGCD-265、莫特塞尼(AMG-706)、MP-470、木利替尼(TAK 165)、来那替尼(HKI-272)、NVP-BHG712、OSI-420(去甲基厄洛替尼、CP-473420)、OSI-930、盐酸帕唑帕尼、PD-153035HCl、PD173074、培利替尼(EKB-569)、PF299804、帕纳替尼(AP24534)、PP121、RAF265(CHIR-265)、Raf265衍生物、瑞格非尼(BAY 73-4506)、苯磺酸索拉非尼(多吉美)、苹果酸舒尼替尼(Sutent)、替拉替尼(BAY 57-9352)、TSU-68(SU6668)、凡德他尼(Zactima)、二盐酸瓦他拉尼(PTK787)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、XL-184游离碱(Cabozantinib)、XL647、EGFR siRNA、FLT4siRNA、KDR siRNA、抗糖尿病剂(例如二甲双胍)、PPAR激动剂(罗格列酮、吡格列酮、苯扎贝特、环丙贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、非诺贝特、indeglitazar)、以及DPP4抑制剂(西他列汀、维格列汀、沙格列汀、度格列汀(dutogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿格列汀)。在另一个实施例中,所述剂是EGFR抑制剂。示例性的EGFR抑制剂包含但不限于:AEE-788、AP-26113、BIBW-2992(Tovok)、CI-1033、GW-572016、易瑞沙、LY2874455、RO-5323441、特罗凯(厄洛替尼、OSI-774)、CUDC-101和WZ4002。

[1169] 在一些实施例中,本发明提供了一种组合物,其包含(i)式I'、I、II'、II、IIa、III'、III或IV的化合物、或在表1和表3-10中所列的化合物、或本文所述的化合物、或其盐、水合物、溶剂化物、互变异构体或同分异构体,以及(ii)本文所述的化疗剂。所述组合物可以被用于治疗由选自c-fms、c-kit、Flt3或其组合和/或巨噬细胞或小胶质细胞的蛋白激酶介导的疾病或病症。示例性的疾病或病症包括但不限于:用于干细胞移植的干细胞消融和骨髓制备、原发进展型多发性硬化、复杂的区域疼痛综合症、反射性交感神经性营养不良、肌营养不良、杜氏肌营养不良、灼痛、神经炎症、神经炎症病症、良性健忘、HIV、皮层下动脉硬化型痴呆、具有路易氏小体的老年痴呆症、前脑无裂畸形、脑小畸形、脑瘫、先天性脑积水、腹水、进行性核上性麻痹、青光眼、成瘾性疾病、依赖症、酒精中毒、震颤、威尔逊氏病、血管性痴呆、多发梗塞性痴呆、额颞叶痴呆、假性痴呆、膀胱癌、基底细胞癌、胆管癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤因氏肉瘤、胃癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、白血

病、肝癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、胰腺癌、直肠癌、肾癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、甲状腺癌、单核细胞性白血病、嗜铬细胞瘤、恶性外周神经细胞瘤、恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)、皮肤和丛状神经纤维瘤、平滑肌腺瘤样瘤、纤维瘤、子宫肌瘤、平滑肌肉瘤、乳头状甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺髓样癌、滤泡状甲状腺癌、嗜酸细胞癌、甲状腺癌、胸腔积液、恶性胸腔积液、胸膜间皮瘤、唾液腺肿瘤、唾液腺的黏液表皮样癌、唾液腺的腺泡细胞癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、导致在体内潜在空间积液的肿瘤、胸腔积液、心包积液、腹腔积液 (又名腹水)、巨细胞瘤 (GCT)、骨GCT、色素沉着绒毛结节性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘巨细胞瘤 (TGCT)、腱鞘的TCGT (TGCT-TS)、其他肉瘤、肿瘤血管生成或旁分泌肿瘤生长。在一些实施例中,所述组合物可以被用来治疗反常表达或表达Fms、CSF1R、CSF1或IL-34或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤;或者反常表达或表达Kit、SCFR、SCF的肿瘤,或上述任何一种的激活突变体或易位;或者反常表达或表达Flt3、Flt3配体或上述任何一种的激活突变体或易位体的肿瘤。

[1170] 在一些实施例中,本发明提供了一种组合物,其包含Raf抑制剂以及式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物。在某些实施例中,本发明提供了一种组合物,其包含维罗非尼(vemurafenib)以及式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在某些实施例中,本发明提供了一种组合物,其包含维罗非尼以及在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在一个实施例中,本发明提供了一种包含维罗非尼以及表1中所列化合物的药物组合物。在某些实施例中,本发明提供了一种包含达拉非尼(dabrafenib)以及表1中所列化合物的组合物。在某些实施例中,所述Raf抑制剂是在美国专利号7,863,288(其全文以引用的方式合并入本文)中公开的B-raf抑制剂。

[1171] 在一些实施例中,本发明提供了治疗患者中的黑色素瘤或转移性黑色素瘤的方法。所述方法包含施用组合物,该组合物包含Raf抑制剂以及式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物。在某些实施例中,所述方法包含向有需要的患者施用有效量的组合物,该组合物包含维罗非尼以及式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在某些实施例中,所述方法包含向有需要的患者施用有效量的组合物,该组合物包含维罗非尼以及表1中所列的化合物。在一些实施例中,维罗非尼和表1中所列的化合物是被同时或分别施用的。在某些实施例中,本发明提供了治疗患者中的转移性黑色素瘤的方法。所述方法包含向有需要的患者施用维罗非尼并随后施用式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物。在一些例子中,所述方法包含向有需要的患者施用维罗非尼并随后向患者施用表1中所列的化合物。在一些实施例中,本发明提供了治疗患者中的转移性黑色素瘤的方法,其中所述方法包含向有需要的患者施用式(I)、(I')、(II)、(II')、(IIa)、(III)、(III')和(IV)中任何一种的化合物、或者在表1和3-10的任何一个中所列的化合物、或者本文所述的化合物或组合物,并随后向患者施用维罗非尼。在一些例子中,所述方法包含向有需要的患者施用有效量的表1中所列的化合物并随后向患者施用维罗非尼。在一些

例子中,所述黑色素瘤是由突变的B-raf蛋白激酶介导的。在其他例子中,所述黑色素瘤是由V600突变的B-raf介导的。在其他例子中,所述黑色素瘤是由V600A、V600M、V600R、V600E、V600K或V600G B-raf突变体介导的。在其他例子中,所述黑色素瘤是由V600E突变的B-raf介导的。

[1172] III. 激酶靶和适应症

[1173] 蛋白激酶在多种生物途径中的生化信号的传播中起到重要作用。在范围广泛的疾病和病症(即适应症)中已经描述了500种以上的激酶、并涉及了具体的激酶,所述疾病例如但不限于包含癌症、心血管疾病、炎症性疾病、神经性疾病、以及其它疾病。因此,激酶代表了小分子治疗干预的重要控制点。在本领域中描述了具体的靶蛋白激酶(例如设想根据本发明而使用的Fms激酶和Kit激酶),其包含但不限于如在美国专利申请序列号11/473,347(又见PCT公开号)W02007002433中描述的,其公开内容以引用的方式合并入本文,其关于这些激酶靶,以及以下激酶:

[1174] Fms:靶激酶Fms(即猫McDonough肉瘤)是从猫肉瘤病毒的Susan McDonough菌株最初分离的基因家族的一员。Fms是由染色体5q33.2-q33.3(符号:CSF1R)编码的108.0kDa的跨膜酪氨酸激酶。该跨膜受体Fms的结构包含两个Ig样结构域、一个IgC2样结构域、两个额外的Ig样结构域、一个TM结构域、以及TK结构域。

[1175] Fms是巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的受体,并且对于单核巨噬细胞系的生长和分化是关键。在将M-CSF结合至Fms的胞外结构域时,该受体使胞质酪氨酸残基二聚化和反式磷酸化。

[1176] M-CSF是由Robinson和同事首先发现的(Blood.1969,33:396-9),它是控制巨噬细胞的产生、分化、以及功能的细胞因子。M-CSF刺激祖细胞的分化以使单核细胞成熟,并且延长单核细胞的存活。进一步地,M-CSF增强单核细胞和巨噬细胞中其他因子的细胞毒作用、超氧化物的产生、吞噬作用、趋化作用、和次级细胞因子的产生。这些其他因子的例子包含粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素-6(IL-6)、以及白细胞介素-8(IL-8)。M-CSF刺激造血、促进破骨细胞祖细胞的分化和增殖,对脂质代谢产生深远影响。进一步地,M-CSF对于妊娠是重要的。生理上,在胎盘产生大量的M-CSF,并且M-CSF被相信在滋养层细胞分化中起到至关重要的作用(Motoyoshi,Int J Hematol.1998,67:109-22)。怀孕初期的血清M-CSF水平升高,这可能参与了负责维持妊娠的免疫学机制(Flanagan&Lader,Curr Opin Hematol.1998,5:181-5)。

[1177] Fms的异常表达和/或活化已经牵涉于急性髓性白血病AML(Ridge et al, Proc.Nat.Acad.Sci.,1990,87:1377-1380)。在密码子301的突变被相信会通过受体的配体独立性和组成性酪氨酸激酶活性而导致恶性转化。在密码子969的酪氨酸残基已经被显示为参与消极的调节活动,它被氨基酸取代打乱。相应地,Fms突变在慢性粒单细胞白血病(20%)和AML型M4(23%)中是最普遍的,它们的特征都是单核细胞分化。

[1178] 与AML相关的状况是慢性髓性白血病(CML)。在CML的髓系急变(BC)期间,在80%以上的病人中发生非随机的额外的染色体异常。但是,这些细胞遗传学改变已经被报道为比CML-BC的临床症状早数月至数年,表明其他生物学事件可能参与CML的急变的多步骤过程。生长因子的自分泌生产已经被显示为在数种血液系统恶性肿瘤中产生,特别是在AML中。Specchia等人(Br J Haematol.1992Mar;80(3):310-6)已经证明了IL-1 β 基因在髓系急变

的CML的几乎所有案例中表达,并且高比例的案例显示了M-CSF基因的组成型表达。Specchia等人的研究中的许多患者证明了Fms的同时的共表达。在白血病细胞暴露至佛波豆蔻醚乙酸盐(PMA)之后,在被研究的五个患者中有三个记录到M-CSF蛋白的释放;但是,在这些病人中没有检测到显著的白细胞介素-3(IL-3)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。这证明了在AML和CML中存在生长因子分泌的不同模式,并且不同的分子事件可能参与白血病细胞增殖的控制。

[1179] 观察表明M-CSF(主要的巨噬细胞生长因子)的生成在炎症期间在组织中增加(Le Meur et al, *J. Leukocyte Biology*.2002;72:530-537),这提供了在某些疾病中Fms的作用。例如,COPD的特征是不完全可逆的气流限制。该气流限制通常是渐进的并且与肺部对有害颗粒或气体的异常炎症反应相关。在气道、实质和肺血管中观察到COPD的慢性炎症。在一些患者中,炎性细胞群由嗜中性粒细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞、以及嗜酸性粒细胞组成。巨噬细胞被推测通过释放介质(例如TNF- α 、IL-8和LTB4)而在COPD炎症中起到协调作用,这些介质能够破坏肺部结构并/或维持中性粒细胞炎症。

[1180] 进一步地,M-CSF/fms信号传导对于破骨细胞形成和破骨细胞前体的生存是关键的。例如,在更年期雌激素的流失会导致M-CSF提高,并因此提高破骨细胞的数量和骨吸收,这会导致骨折和骨质疏松症的风险增加。相应地,该信号的阻断是抑制骨吸收的靶标(Teitelbaum, *Science*.2000;289:1504;Rohan, *Science*.2000;289:1508)。

[1181] 动脉粥样硬化(血管壁的炎症性疾病)与显著的发病率和死亡率相关。Fms抑制在治疗和预防动脉粥样硬化中的效果取决于几种观察(Libby, *Nature*.2002;420:868-874)。首先,驻留在动脉内膜的单核细胞提高清道夫受体的表达并内化被修饰的脂蛋白。得到的载脂巨噬细胞发展成动脉粥样硬化病变的泡沫细胞特征。动脉粥样硬化中的巨噬细胞分泌病变进展中涉及的细胞因子和生长因子。此外,巨噬细胞在内膜内复制。通过Fms,M-CSF激活了从单核细胞至载脂巨噬细胞的转变,并增加清道夫受体A的表达。当然,动脉粥样硬化斑块过度表达M-CSF,后者对于动脉粥样硬化的进展是关键的。与具有正常M-CSF的小鼠相比,M-CSF有缺陷的小鼠已经被发现经受的严重的动脉粥样硬化更少(Rajavashisth, et.al., *J. Clin. Invest*.1998;101:2702-2710;Qiao, et.al., *Am. J. Path*.1997;150:1687-1699)。相应地,Fms的抑制剂扰乱M-CSF信号、影响单核细胞向巨噬细胞泡沫的进展、巨噬细胞的存活和复制、以及参与病变进展的细胞因子信号。

[1182] M-CSF和Fms在气肿中的作用看上去通过基质金属蛋白的控制而参与弹性蛋白代谢的调节。M-CSF在体内肺泡巨噬细胞(AMs)的积累和功能的调节中起到作用(Shibata et al, *Blood*2001,98:pp.2845-2852)。骨骼硬化症(Op/Op)小鼠不具有可检测的M-CSF并且在巨噬细胞数目上显示出可变的组织特异性减少。相应地,有假设认为由于缺少M-CSF,AMs会在数目上下降,并且会在Op/Op小鼠中改变功能。Shibata等人发现,与年龄匹配的同窝对照中的发现相比,在20日龄的Op/Op小鼠中在肺切片中被识别的肺巨噬细胞会在数目上下降,但在大于4个月的Op/Op小鼠中则不会。与对照相比,在年轻小鼠中通过支气管肺泡灌洗(BAL)回收的AMs的数目也被降低,但在成年Op/Op小鼠中则不会。重要的是,与对照的AMs相比,Op/Op小鼠的AMs自发地释放更高水平的基质金属蛋白酶(MMPs)。与MMP的提高释放相一致地,Op/Op小鼠具有异常的弹性蛋白沉积,并在没有肺部炎症的分子或细胞证据的情况下自发形成肺气肿。相应地,通过M-CSF调节在巨噬细胞中的金属弹性蛋白酶活性,可以控制

在肺或血管中的弹性纤维的退化。

[1183] 由于通过肿瘤细胞而产生破骨因子(包含M-CSF),转移性癌细胞引起骨破坏,并带有相关联的断裂、疼痛、变形和高钙血症(Clohisy et al, Clin. Orthop. 2000, 373:104-14)。将M-CSF结合至Fms产物刺激破骨细胞的形成和溶骨活性(Kodama et al, J. Exp. Med. 1991, 173:269-72; Feng et al, Endocrinology 2002, 143:4868-74)。相应地,在Fms水平上破骨细胞活性的抑制为骨转移的改善提供了令人信服的靶标。Fms也是转移性乳腺癌的改善的靶标(Lawicki et al., Clin Chim Acta. 2006, Sep, 371(1-2):112-6; Wyckoff et al., Cancer Res. 2007, Mar 15, 67(6):2649-56)。

[1184] 肾炎是肾脏的发炎。它可能例如是由肾脏的细菌感染或暴露于毒素而引起的。但是,肾炎更通常地由异常的免疫反应发展而成,后者会例如在抗体攻击肾脏自身或附接至肾脏细胞的抗原的时候、或者在形成于体内其他地方的抗原-抗体复合物附接至肾脏内的细胞的时候发生。某些类型的肾炎涉及通过白血细胞浸润肾组织和抗体的沉积。在其他类型的肾炎中,炎症可以包括组织肿胀或疤痕,而没有白血细胞或抗体。进一步地,肾炎可以在肾脏的任何地方发生。至于肾小球,对肾小球的渐进性损伤会使尿的产量下降并使血液内建立起代谢废物。当对肾小球的损伤非常严重时,炎症细胞和损伤的肾小球细胞会累积,挤压肾小球内的毛细血管并干扰过滤。疤痕可能会发展,损害肾功能并减少排尿。在一些情况中,可能会在小血管中形成微血栓,进一步降低肾功能。不常见地,肾炎涉及肾小管间质组织;这样的炎症被称为肾小管间质性肾炎。在炎症损害肾小管和肾小管间质组织时,肾脏可能会无法集中尿液、从人体消除(排泄)代谢废物、或平衡钠和其他电解质(例如钾)的排泄。在肾小管和肾小管间质组织遭到破坏时,通常会发生肾功能衰竭。相应地,Fms的抑制提供了肾炎中的治疗干预的靶标,这是因为炎症反应的调节包括该疾病的病因。

[1185] 狼疮性肾炎,即系统性红斑狼疮(SLE)中的肾脏损害,是带有预后不良的常见的疾病表现。实验数据支撑了至少三种可能重叠的狼疮性肾炎的免疫-致病机制。首先,循环免疫复合物主要组成DNA,而抗-DNA被沉积在肾中。形成的补体活化和中性粒细胞的趋化导致局部炎症过程。第二,抗原和抗体复合物的原位形成可以类似地导致补体活化和白细胞介导的损伤。第三,对特定细胞靶标的抗体可能会产生肾损伤。在具有抗磷脂抗体综合症的SLE患者中观察到额外的机制。肾小球血栓会形成于伴随抗体的高凝状态,该抗体针对带负电荷的磷脂-蛋白复合物(例如生物学假阳性的VDRL、抗心磷脂抗体、以及狼疮抗凝物)。系膜狼疮性肾炎伴随有正常的诊断结果或者带有轻度的蛋白尿,但通常没有高血压或异常的尿沉渣。局灶性和弥漫性增生性狼疮性肾炎通常与预后最坏的肾脏存活相关,并且可以伴随有肾病综合症、显著的高血压和尿常规异常沉积。膜性狼疮性肾炎通常表现有中到高度的蛋白尿,但通常在没有高血压的情况下表现正常的尿沉渣。系膜狼疮性肾病通常与预后良好相关,但增生性狼疮性肾病(特别是弥漫性变型)的特征通常是高血压、红细胞管型和肾功能的显著恶化。在没有高血压、主动尿沉渣或显著低补体血症时的肾病综合症暗示了狼疮性肾病的膜性变型。膜性肾病通常与预后良好和肾功能的相对保全相关。但是,在存在持续性肾病范围的蛋白尿的情况下,膜性狼疮性肾病实际上可以导致肾功能的损失和终末期肾病(ESRD)。相应地,Fms的抑制提供了狼疮中的治疗干预的靶标,这是因为炎症反应的调节包括该疾病的病因。

[1186] 巨噬细胞聚集是许多形式的肾小球肾炎的突出特点。巨噬细胞在肾脏内的局部扩

散已经在人类和实验性肾小球肾炎中得到描述,并且在增加炎症反应中起到重要作用。Isbel等人(Nephrol Dial Transplant 2001,16:1638-1647)测试了局部巨噬细胞增生和M-CSF的肾脏表达之间的关系。在人类肾小球肾炎中,发现肾小球和肾小管间质M-CSF表达被上调,这是在疾病的增殖形式中最突出的。因为这与局部巨噬细胞增殖相关,它表明肾脏M-CSF产物的增加在调节人类肾小球肾炎中的局部巨噬细胞增殖中起到重要作用。在肾炎模型(UUO-单侧输尿管梗阻)中,抗-Fms抗体治疗降低了巨噬细胞聚集(Le Meur et al.,J Leukocyte Biology,2002,72:530-537)。相应地,Fms的抑制提供了肾小球肾炎中的治疗干预的靶标。

[1187] 胰岛素抵抗与肥胖是II型糖尿病的特点,并且在胰岛素抵抗和腹部内脏事实积累之间存在很强的相关性(Bjorntrop,Diabetes Metab.Res.Rev.,1999,15:427-441)。目前的证据表明,积聚在脂肪组织的巨噬细胞释放TNF- α 和其他引起脂肪细胞变化(肥大、脂肪分解、胰岛素敏感性降低)的因子,并促进周围组织的胰岛素抵抗。因此,II型糖尿病中的T巨噬细胞聚集对于疾病进展是重要的。相应地,Fms的抑制在防止胰岛素抵抗和高血糖症的发展中具有潜力。

[1188] 相似地,M-CSF(主要的巨噬细胞生长因子)的生产在炎症期间在组织中增加,该观察指出了Fms在疾病(例如炎症性疾病)中的作用。更具体地,因为在疾病状态中发现M-CSF的水平提高,Fms活性的调节可以改善与M-CSF水平升高相关的疾病。

[1189] Fms抑制剂可以用于治疗:炎症和自身免疫适应症,其包含但不限于类风湿关节炎、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、牛皮癣、皮炎、强直性脊柱炎、多肌炎、皮炎、系统性硬化症、幼年特发性关节炎、风湿性多肌痛、斯耶格伦氏综合症、朗格罕氏组织细胞增多症(LCH)、斯提耳氏病、炎症性肠综合症、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、系统性红斑狼疮(SLE)、移植排斥、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿、川崎氏病、噬血细胞综合征(巨噬细胞活化综合征)、多中心网状组织细胞增多症、以及动脉粥样硬化;代谢紊乱,其包含但不限于I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗、高血糖症、肥胖症、以及脂肪分解;骨结构、矿化和骨形成和骨吸收的疾病,其包含但不限于骨质疏松、骨营养不良、骨折的风险增加、佩吉特氏病、高钙血症、感染介导的骨溶解(例如骨髓炎)、以及假体周围和磨损碎片介导的骨溶解;肾脏和泌尿生殖系统疾病,其包含但不限于子宫内膜异位症、肾炎(例如肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎)、肾小管坏死、糖尿病相关的肾脏并发症(例如糖尿病肾病)、以及肾脏肥大;中枢神经系统的疾病,其包含但不限于多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、重症肌无力、慢性脱髓鞘性多发性神经病、其他脱髓鞘疾病、中风、阿尔茨海默氏病和帕金森氏病;炎性和慢性疼痛,其包含但不限于骨痛;恶性肿瘤,其包含但不限于多发性骨髓瘤、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、成神经细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、骨的巨细胞瘤、腱鞘巨细胞瘤(TGCT)、色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)、肿瘤血管生成、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、中枢神经系统的其他肿瘤、肿瘤向其他组织的转移、以及其他慢性骨髓增生性疾病(例如骨髓纤维化);血管炎,其包含但不限于胶原血管病、结节性多动脉炎、白塞氏病、肉状瘤病、熟悉性地中海热、丘-施二氏血管炎、颞动脉炎、巨细胞动脉炎、塔卡亚萨氏病;眼科适应症,其包含但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、视网膜炎、年龄相关性黄斑变性、脉络膜新生血管形成、糖尿病性视网膜病;遗传性疾病,其包含但不限于巨颌症、神经纤维瘤病;传染病适应症,其包含但不限于人类免疫缺

陷病毒相关的感染、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人粒细胞无形体病；溶酶体贮积症，其包含但不限于高雪氏病、法布里氏病、尼曼-匹克病；胃肠适应症，其包含但不限于肝硬化；肺适应症，其包含但不限于肺间质纤维化、急性肺损伤（例如呼吸机导致的、吸烟或毒素导致的）；以及手术适应证，其包含但不限于（心肺）搭桥手术、血管手术和血管移植术。

[1190] Kit: 靶激酶Kit (即猫Hardy-Zuckerman 4肉瘤病毒原癌) 是由染色体4q12 (符号: KIT) 编码的109.9kDa跨膜酪氨酸激酶。受体蛋白酪氨酸激酶 (RPTKs) 调节控制细胞的生长和增殖的关键的信号转导级联。干细胞因子 (SCF) 受体Kit是III型跨膜RPTK, 其包含五个胞外免疫球蛋白 (IG) 结构域、一个单一的跨膜结构域、以及一个被激酶插入片段分开的胞质分裂激酶结构域。Kit在黑素细胞、肥大、胚芽和造血细胞的发展中起到重要作用。

[1191] 干细胞因子 (SCF) 是由S1基因座编码的蛋白, 并且根据被用来鉴别它的生物特性, 还被称为kit配体 (KL) 和肥大细胞生长因子 (MGF) (参见Tsujimura, Pathol Int 1996, 46: 933-938; Loveland, et al., J. Endocrinol 1997, 153: 337-344; Vliagoftis, et al., Clin Immunol 1997, 100: 435-440; Broudy, Blood 1997, 90: 1345-1364; Pignon, Dermatol Cell Ther 1997, 39: 114-116; and Lyman, et al., Blood 1998, 91: 1101-1134.)。在此缩写SCF指对Kit的配体。

[1192] 根据mRNA编码外显子6的选择性剪接, SCF被合成为分子量为220或248道尔顿6的跨膜蛋白。更大的蛋白可以被蛋白水解切割, 以形成可溶性的、糖化的蛋白, 后者非共价地二聚。SCF的可溶性和膜结合形式都可以结合至并激活Kit。例如, 在皮肤中, SCF主要由成纤维细胞、角质形成细胞和内皮细胞表达, 它们调节表达Kit的黑素细胞和肥大细胞的活性。在骨中, 骨髓基质干细胞表达SCF并调节表达干细胞的Kit的造血功能。在胃肠道中, 肠上皮细胞表达SCF并影响卡哈尔间质细胞和上皮内淋巴细胞。在睾丸中, 睾丸支持细胞和颗粒细胞表达SCF, 后者通过与生殖细胞上的Kit互动而调节精子生成。

[1193] 根据OMIM, 来自Kit的信号对于体内和体外的原始生殖细胞生长都是关键的。KIT信号通路的许多下游效应子已经在其他细胞类型中被鉴别, 但这些分子是如何控制原始生殖细胞的存活和增殖则仍然是未知的。在原始生殖细胞中发挥作用的KIT效应子的确定已经受到阻碍, 这是因为缺少有效的方法来操作这些细胞中的容易的基因表达。De Miguel等人 (2002) 克服了这个问题, 他们测试逆转录病毒介导的基因转移在操作哺乳动物生殖细胞中的基因表达中的效能。他们发现, 原始生殖细胞可以成功地被多种类型的逆转录病毒感染。他们使用该方法来证明AKT1在调节原始生殖细胞生长中的重要作用 (OMIM MIM Number: 164920: 04/17/2006)。

[1194] Kit的异常表达和/或活化已经牵涉于多种病理状态。例如, Kit对肿瘤病理学的贡献的证据包含它与白血病和肥大细胞瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、以及胃肠道和中枢神经系统的一些癌症的关系。此外, Kit已经牵涉于在神经外胚层来源的女性生殖道肉瘤、以及与神经纤维瘤病相关的雪旺氏细胞瘤的致癌中起到作用。已经发现, 肥大细胞涉及改变肿瘤微环境 and 提高肿瘤生长 (Yang et al., J Clin Invest. 2003, 112: 1851-1861; Viskochil, J Clin Invest. 2003, 112: 1791-1793)。Kit抑制剂还可以被用来靶定黑色素瘤 (Smalley et al., Histol Histopathol. 2009, May, 24 (5): 643-50)、胃肠道间质瘤 (Demetri, GD, Semin Oncol. 2001, Oct, 28 (5 Suppl 17): 19-26)、神经纤维瘤病 (Yang et al., Cell, 2008, Oct 31, 135 (3): 437-48)、以及多发性硬化症 (Secor et al., J Exp Med. 2000, Mar 6, 191 (5):

813-22)。

[1195] Kit抑制剂可以用于治疗:恶性肿瘤,其包含但不限于肥大细胞瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、睾丸癌、胰腺癌、乳腺癌、默克尔细胞癌、女性生殖道癌、神经外胚层来源的肉瘤、结直肠癌、原位癌、胃肠道间质瘤(GIST)、肿瘤血管生成、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤病(包含与神经纤维瘤病相关的雪旺氏细胞瘤)、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、肥大细胞增生症、黑素瘤、以及犬肥大细胞瘤;心脑血管疾病,,其包含但不限于动脉粥样硬化、心肌病、心脏衰竭、肺动脉高压、以及肺纤维化;炎症和自身免疫适应症,其包含但不限于变态反应、过敏反应、哮喘、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、多发性硬化症、炎症性肠综合征、移植排斥、嗜伊红细胞增多、荨麻疹和皮炎;胃肠适应症,其包含但不限于胃食管反流病(GERD)、食管炎、以及胃肠道溃疡;眼科适应症,其包含但不限于葡萄膜炎和视网膜炎;以及神经适应症,其包含但不限于偏头痛。

[1196] Flt3: 靶激酶Flt3(即Fms样酪氨酸激酶3)是由染色体13q12(符号:FLT3)编码的112.8kDa的跨膜酪氨酸激酶。根据OMIM,Rosnet等人(Genomics 1991,9:380-385)分离了上述类别3受体的新成员。他们证明了,被称为FLT3的酪氨酸激酶家族的此基因,与该群组的其他成员具有强的序列相似性。淋巴造血干细胞作为几乎所有的血细胞的储存库,但仅组成人或鼠的骨髓细胞的大约0.01%。分离并扩大这一群体的能力在癌症和遗传性疾病的骨髓移植中具有临床应用。Small等人(Proc.Nat.Acad.Sci.1994,91:459-463)从CD34+造血干细胞富集的文库中克隆了干细胞酪氨酸激酶1的cDNA,鼠类Flk2/Flt3的人类同源。该cDNA编码993个氨基酸的蛋白,其与小鼠同源具有5%的同一性和92%的相似性。STK1,它与FLT3相同,是III型受体酪氨酸激酶家族的成员,它包含KIT、FMS、以及血小板衍生的生长因子受体。在人体血液和骨髓中的STK1表达被限制为CD34+细胞,它是由干/祖细胞极大地丰富的群体。针对STK1序列的反义寡核苷酸抑制了造血集落形成,在长期骨髓培养中最强大。该数据表明,STK1可以作为造血干细胞和/或祖细胞上的生长因子受体(OMIM MIM号:136351:03/03/2005)。

[1197] Levis等人讲述,在患有急性髓性白血病(AML)的患者的20%至30%中,已经发现了受体酪氨酸激酶FLT3的内部串联重复(ITD)突变体。这些突变体组成性地激活该受体并看上去与预后不良相关。在他们的研究中,采用AG1295(一种针对FLT3激活的酪氨酸激酶抑制剂)在来自患有AML的病人的原发性原始细胞(primary blasts)上进行剂量-反应细胞毒性测定,他们发现AG1295对于带有FLT3/ITD突变的AML原始细胞是特别有细胞毒性的。他们提出,这些突变有助于白血病过程并且FLT3受体代表了AML中的治疗靶标(Levis et al., Blood 2001,98:885-887)。Flt3抑制剂可用于治疗急性髓性白血病、骨髓增生异常综合征、急性淋巴细胞性白血病。

[1198] 激酶活性测试

[1199] 可以采用多个不同的激酶活性测试来测定活性调节剂和/或确定调节剂对激酶或激酶群组的特异性。除了在以下的实施例中提及的测试之外,本领域一般技术人员可以容易地识别可以被采用的其他测试,并且可以修改测试以用于具体应用。例如,关于激酶的多篇论文描述了可以被使用的测试。

[1200] 其他的替代性测试可以采用结合测定。例如,这类型的测试可以做成荧光共振能

量转移 (FRET) 格式, 或者使用 AlphaScreen (放大后的发光接近均相分析) 格式, 其通过改变附接至链霉亲和素或荧光体特异性抗体的供体和受体试剂。

[1201] III. 配方和给药

[1202] 所述方法和化合物将通常被用于人类患者的治疗。但是, 它们还可以被用来治疗其他动物个体中的相似或相同的适应症。本文所述的化合物可以通过不同的途径施用, 这些途径包含注射 (即胃肠外, 包括静脉内、腹膜内、皮下、和肌内)、口服、经皮、经粘膜、直肠或吸入。这些剂量形式应该使化合物能够到达靶标细胞。其他因素在本领域内是熟知的, 并且包含各种考虑, 例如毒性以及延缓其发挥作用的化合物或组合物的剂量形式。技术和配方通常可以在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (通过引用并入本文) 中找到。

[1203] 在一些实施例中, 在本发明的方法中使用的组合物将包含药学上可接受的载体或辅料, 例如填充剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、络合剂、增溶剂、以及表面活性剂, 它们可以被选择来便于通过特定途径施用该化合物。载体的例子包含碳酸钙、磷酸钙、各种糖 (例如乳糖、葡萄糖、或蔗糖)、各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、脂质、脂质体、纳米颗粒、以及类似物。载体还包含作为溶剂或用于悬浮液的生理相容的液体, 例如包含注射用水 (WFI) 的无菌溶液、盐溶液、葡萄糖溶液、汉克氏溶液、林格氏溶液、植物油、矿物油、动物油、聚乙二醇、液体石蜡等。辅料还可以包含例如胶体二氧化硅、硅胶、滑石、硅酸镁、硅酸钙、硅铝酸钠、三硅酸镁、粉状纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、苯甲酸钠、碳酸钙、碳酸镁、硬脂酸、硬脂酸铝、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酰富马酸钠、syloid、stearowet C、氧化镁、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、单硬脂酸甘油酯、甘油二山梨酸酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化植物油、氢化棉籽油、蓖麻种子油、矿物油、聚乙二醇 (例如 PEG 4000-8000)、聚氧乙烯乙二醇、泊洛沙姆、聚维酮、交聚维酮、羧甲基纤维素钠、藻酸、酪蛋白、甲基丙烯酸二乙烯基苯共聚物、多库酯钠、环糊精 (例如 2-羟丙基- Δ -环糊精)、聚山梨酯 (例如聚山梨酯 80)、西曲溴铵、TPGS (d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠、聚乙二醇醚、聚乙二醇的二脂肪酸酯、或聚氧化烯脱水山梨醇脂肪酸酯 (例如聚氧乙烯脱水山梨醇酯 Tween[®])、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、失水山梨醇脂肪酸酯 (例如由脂肪酸 (例如油酸、硬脂酸和软脂酸) 形成的山梨糖醇脂肪酸酯)、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖、乳糖、一水乳糖或喷雾干燥的乳糖、蔗糖、果糖、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、硫酸钙、葡萄糖结合剂、葡聚糖、糊精、葡萄糖、醋酸纤维素、麦芽糊精、聚二甲硅氧烷、聚右旋糖 (polydextrose)、壳聚糖、明胶、HPMC (羟丙基甲基纤维素)、HPC (羟丙基纤维素)、羟乙基纤维素等。

[1204] 在一些实施例中, 可以使用口服给药。用于口服用途的药物制剂可以被配制成常规的口服剂量形式, 例如胶囊剂、片剂和液体制剂 (例如糖浆剂、酏剂和浓缩滴剂)。本文所述的化合物可以与固体辅料组合, 可选地磨碎得到的混合物, 并在加入适当的助剂 (如有需要) 之后, 处理颗粒的混合物, 以得到例如片剂、包衣片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、溶液剂 (例如水、酒精、或油性溶液) 等。合适的辅料特别是: 填充剂, 例如糖类, 包含乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、或山梨糖醇; 纤维素制剂, 例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠 (CMC)、和/或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP: 聚维酮); 油性辅料, 包含植物油和动物油, 例如向日葵油、橄榄油、或鱼肝油。所述

口服剂量剂型还可以含有：崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或藻酸、或其盐（例如海藻酸钠）；润滑剂，例如滑石粉或硬脂酸镁；增塑剂，例如甘油或山梨糖醇；甜味剂，例如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦；天然或人造调味剂，例如薄荷、冬青油、或樱桃调味剂；或染料或颜料，它可以被用于辨别不同剂量或组合的特征。本发明还提供了具有合适的涂层的锭剂芯。为了该目的，可以使用浓缩的糖溶液，它可以任选地包含例如阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。

[1205] 可以被口服使用的药物制剂包含由明胶制成的推入配合胶囊（“明胶胶囊”）、以及由明胶和增塑剂（例如甘油或山梨糖醇）制成的软的、密封的胶囊。所述推入配合胶囊可以包含有效成分，其混合有填充剂（例如乳糖）、粘合剂（例如淀粉）、和/或润滑剂（例如滑石粉或硬脂酸镁）以及可选的稳定剂。在软胶囊中，所述活性化合物可以被溶解或分散在合适的液体中，例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。

[1206] 在一些实施例中，可以使用注射剂（胃肠外给药），例如肌内、静脉内、腹膜内和/或皮下。用于注射剂的本文所述的化合物可以在无菌液体溶液、优选在生理上相容的缓冲液或溶液（例如盐溶液、汉克溶液或林格氏溶液）中配制。分散剂还可以在非水溶液（例如甘油、丙二醇、乙醇、液体聚乙二醇、三醋精、以及植物油）中制备。溶液还可以包含防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。此外，所述化合物还可以在固体形式（例如包含冻干形式）中配制，并在使用前重新溶解或悬浮。

[1207] 在一些实施例中，可以使用经粘膜、局部或透皮给药。在本文所述化合物的这些制剂中，使用了待渗透的屏障的合适的渗透剂。这些渗透剂在本领域内是公知的，并且例如包含对于经粘膜给药的胆汁盐和夫西地酸衍生物。此外，可以使用洗涤剂以促进渗透。例如粘膜给药可以经由鼻腔喷雾剂或栓剂（直肠或阴道）。通过选择本领域中已知的合适的载体，用于局部给药的本发明所述化合物的组合物可以被配制成油、霜剂、洗剂、软膏等。合适的载体包含植物油或矿物油、白矿脂（白软石蜡）、支链脂肪或油、动物脂肪和高分子量醇（大于C₁₂）。在一些实施例中，载体被选择使得所述活性成分是可溶的。还可以包含乳化剂、稳定剂、湿润剂和抗氧化剂、以及赋予颜色或香味的剂（如有需要）。用于局部应用的药膏优选由矿物油、自乳化蜂蜡和水的混合物而配制，在该混合物中掺和溶于小量溶剂（例如油）的所述活性成分。此外，通过经皮方式的给药可以包含经皮贴剂或敷料，例如浸有活性成分以及可选的本领域已知的一种或多种载体的绷带。为了以经皮给药系统的形式施用，该给药剂量在整个给药方案中将是连续的，而非间歇的。

[1208] 在一些实施例中，化合物作为吸入剂而被施用。本文所述的化合物可以被配制成干燥粉末或适当的溶液、悬浮液、或气雾剂。粉末和溶液可以与本领域已知的合适的添加剂一起配制。例如，粉末可以包含合适的粉基（例如乳糖或淀粉），而溶液可以包含丙二醇、无菌水、乙醇、氯化钠和其他添加剂（例如酸、碱和盐缓冲液）。这些溶液或悬浮液可以通过经由喷雾、泵、喷雾器、雾化器等的吸入方式而施用。本文所述的化合物还可以与其他吸入疗法一起使用，后者例如：皮质类固醇，例如氟替卡松丙酸酯、丙酸倍氯米松、曲安奈德、地奈德、以及糠酸莫米松； β 受体激动剂，例如沙丁胺醇、沙美特罗、以及福莫特罗；抗胆碱能剂，例如爱全乐雾化溶液（ipratropium bromide）或噻托溴铵；血管扩张剂，例如 treprostinal 和伊洛前列素；酶，例如DNA酶；治疗性蛋白；免疫球蛋白抗体；寡核苷酸，例如

单链或双链DNA或RNA、siRNA; 抗生素, 例如妥布霉素; 毒蕈碱受体拮抗剂; 白三烯拮抗剂; 细胞因子拮抗剂; 蛋白酶抑制剂; 色甘酸钠(cromolyn sodium); 奈多罗米钠(nedocril sodium); 以及色甘酸二钠(sodium cromoglycate)。

[1209] 将要被施用的各种化合物的量可以通过标准程序而确定, 该程序考虑到的因素例如是化合物活性(体外, 例如化合物的IC₅₀ vs. 靶标, 或者动物疗效模型中的体内活性)、动物模型中的药代动力学结果(例如生物半衰期或生物利用度)、患者的年龄、尺寸、以及体重、以及与该患者相关的疾病。这些和其他因素的重要性对于本领域技术人员来说是熟知的。通常, 剂量范围将是约0.01至50mg/kg要被治疗的患者, 并且优选约0.1至20mg/kg要被治疗的患者。可以使用多剂量。

[1210] 本文所述的化合物还可以和其他用于治疗相同疾病的疗法一起使用。该组合使用包含所述化合物和一种或几种其他疗法在不同时间的施用, 或者所述化合物和一种或几种其他疗法的共同施用。在一些实施例中, 可以对组合使用的本发明的一种或多种化合物或其他疗法改变剂量, 例如通过本领域一般技术人员熟知的方法相对于单独使用的化合物或疗法而减少剂量。

[1211] 式I'、I、II'、II、IIa、III'、III和IV的化合物和在表1和3-10中所列的任意化合物或本文所述的化合物或其盐、互变异构体、同分异构体可以和用于治疗相同疾病的本文所述的另一种化学治疗剂或药物或激酶抑制剂一起组合使用。这种组合可以是固定剂量的组合物或者在不同的时间施用、或者所述化合物和另一种剂、药物或激酶抑制剂同时或分别地共同施用。在一些实施例中, 可以对组合使用的本发明的一种或多种化合物或另一种剂、药物或激酶抑制剂改变剂量, 例如通过本领域一般技术人员熟知的方法相对于单独使用的化合物而减少或增加剂量, 以提高安全性和/或疗效。

[1212] 应该理解的是, 组合使用包含和其他疗法、药物、医疗程序等一起使用, 其中所述其他疗法或程序可以和本文所述的化合物在不同的时间(例如在短时间内, 例如在数小时(例如1、2、3、4-24小时)内, 或者在更长时间(例如1-2天、2-4天、4-7天、1-4周)内)施用, 或者和本文所述的化合物在相同的时间施用。组合使用还包含一次性或不经常地施用的疗法或医疗程序(例如手术)、以及在该另外的疗法或程序之前或之后的短时间或更长时间内施用的本文所述的化合物的共同使用。在一些实施例中, 本发明提供了通过不同给药途径或通过相同给药途径投加本文所述的化合物和一种或多种其他药物疗法。任意给药途径的组合使用包含以任意制剂通过相同的给药途径一起投加本文所述的化合物和一种或多种其他药物疗法, 所述制剂包含这样的制剂, 其中这两种化合物以这样的方式化学地链接使得它们在被施用维持它们的治疗活性。在一个方面, 所述其他药物疗法可以和本文所述的化合物共同施用。通过共同施用的组合使用包含施用共同制剂或化学地结合的化合物的制剂、或通过相同或不同的途径在彼此的短时间(例如在一小时、2小时、3小时、长达24小时内)以单独的制剂施用两种或更多的化合物。单独制剂的共同施用包含通过一个装置(例如相同的吸入装置、相同的注射器等)投加、或者在彼此的短时间内从单独的装置施用。通过相同途径投加的本文所述化合物和一种或多种额外的药物疗法的共同制剂包含所述材料的共同制备, 使得它们能够通过一个装置施用, 其包含被组合在一个制剂中的单独的化合物、或被修改的化合物以使得它们被化学地结合但仍然维持它们的生物活性。这种化学地结合的化合物可以具有在体内基本上得到维持的连接, 或者该连接可以在体内分解, 使所

述两种活性成分分离。

[1213] III. 实施例

[1214] 以下描述了本发明相关的实施例。在大多数例子中,可以使用替代性的技术。所述实施例旨在是说明性的,而非限制或约束本发明的范围。本文使用以及标记附图的化合物A指式I、I'、II、II'、IIa、III、III'和IV的化合物;在表1和3-10中所列的化合物;以及在实施例中描述的化合物。

[1215] 实施例1:合成

[1216] 本文所述的化合物以及在表1、3-10中所列的化合物的合成在PTC专利公开号W02008/064255;W0 2008/064265;以及W0 2011/057022以及美国专利申请公开号US2009/0076046和US 2011/0112127中有描述。本领域技术人员能够容易地使用上述专利申请中描述的方法而制备由通式I'、I、II、II'、IIa、III'、III和IV包含的所有化合物。

[1217] 实施例2:化合物形式和制剂

[1218] 本文所述的化合物可以以额外的形式制备,例如多晶型、盐形式和复合物。这些固体形式可以进一步提高生物医药特性,并且可以被进一步配制以增强生物医药特性。例如,本发明的化合物形成酸加成盐(例如盐酸盐或甲苯磺酸盐)或者和多元酸(例如柠檬酸)形成复合物,优选地其中所述复合物是基本上无定形的。这样的无定形复合物还可以通过加入聚合物(例如HPMCAS)而被处理,后者进一步稳定了无定形形式。所述过程还可以包含材料的喷雾干燥。化合物被溶解于400-500mL的丙酮中,并且通过搅拌和加热而被加入至溶解在乙醇中的1当量的柠檬酸。该溶液被喷雾干燥,以提供干燥的复合物。通过以与丙酮/乙醇相同的比率向聚合物加入化合物/柠檬酸复合物,以配制额外的材料,例如使用HPMCAS或Eudragit®L100-55和Poloxamer 407的混合物。在一个样品中,以40-50%化合物、15-25%柠檬酸、25-35% Eudragit®L100-55和1-10% Poloxamer 407的重量比,组合成组合物。在一个样品中,以40-50%化合物、15-25%柠檬酸、以及30-40% HPMCAS的重量比,组合成组合物。得到的复合物或复合物制剂的非晶性可以通过X射线粉末衍射(XRPD)、红外光谱测定法、以及差示扫描量热法来测定。例如使用ShimadzuXRD-6000X-射线粉末衍射仪,该仪器使用Cu K α 辐射。管电压和电流分别被设置至40kV和40mA。发散和散射狭缝被设置在1°而接收狭缝被设置在0.15mm。通过NaI闪烁探测器来探测衍射辐射。使用从2.5°至40° 2 θ 的在3°/min (0.4秒/0.02°步)的 θ -2 θ 连续扫描。分析硅标准以检查仪器校准。使用XRD-6100/7000v.5.0收集并分析数据。将样品放置在带有硅插件的铝架中,以准备分析。使用DSC来证明该复合物缺少特性转变并在任何游离碱结晶转变之前已经完全融化,这进一步证明了这些复合物是无定形的。

[1219] 实施例3:化合物特性

[1220] 所述化合物对Fms、Flt-3和Kit激酶的抑制活性对于它们治疗疾病的活性是重要的,本文所述的化合物还表现出提供作为药物的优点的良好性能。在一些例子中,相对于Kit和其他激酶的Fms选择性提供了治疗某些疾病的优选活性,这些疾病例如类风湿关节炎、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、骨关节炎、肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎、肾小管坏死、糖尿病性肾病、或肾肥大。在一些例子中,化合物的Fms选择性结合该化合物不能穿过血脑屏障的特性提供了治疗某些疾病的优选活性,这些疾病例如骨关节炎、肾小球性肾炎、间质性肾炎、狼疮性肾炎、肾小管坏死、糖尿病性肾病、或肾肥大。在一些例子中,化合物

的Fms选择性结合该化合物能有效穿过血脑屏障的特性提供了治疗某些疾病的优选活性,这些疾病例如类风湿关节炎、阿尔茨海默氏病、或帕金森氏病。在一些例子中,Fms/Kit双重活性提供了治疗某些疾病的优选活性,这些疾病例如转移性乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、急性髓性白血病、脑转移瘤、神经纤维瘤、胃肠道间质瘤、类风湿关节炎或、多发性硬化。在一些例子中,Fms/Flt-3双重活性提供了治疗某些疾病的优选活性,这些疾病例如急性髓性白血病。除了证明在生物化学和基于细胞的测定中针对Fms、Kit、Flt-3或至少Fms和Kit或至少Fms和Flt-3的激酶抑制活性,化合物具有改善的溶解性、改善的药代动力学性质、以及低Cyp抑制。在以下测试或本领域技术人员能够进行的类似测试中,评估了所述化合物。

[1221] 生物化学和基于细胞的活性测试在本领域中是已知的,例如美国专利申请公开号US2007/0032519、US 2009/0076046和US 2011/0112127,每一篇的内容都由于其涉及这些测试而以引用的方式合并入本文。在一个测试中,相对于c-Kit激酶活性的抑制而确定生物化学活性IC₅₀值,其中多肽底物的磷酸化的抑制被测量为化合物浓度的函数。被测试的化合物被溶解于DMSO中以到达20mM的浓度。它们被稀释30μL到120μL的DMSO (4mM) 中,并且1μL被加入至分析板。它们然后被连续稀释1:2 (50μL到100μL DMSO) 至总共8个点。准备分析板,使得每个激酶反应是20μL处于1x激酶缓冲液 (25mM HEPES、pH 7.5, 2mM MgCl₂、2mM MnCl₂、0.01% Tween-20、1mM DTT、0.01% BSA)、5% DMSO和100μM ATP中。底物是30nM biotin-(E4Y)₁₀ (Millipore)。C-kit激酶 (由Millipore (#14-559) 获得,或者根据美国专利申请号2009/0076046中的描述而制备,其内容由于涉及该测试而以引用的方式并入本文) 是0.75ng每个样品。在室温培育该激酶反应1小时之后,加入5μL溶于终止缓冲液 (25mM Hepes pH 7.5, 100mM EDTA, 0.01% BSA) 中的供体珠 (donor beads) (链亲和素包被的珠 (Perkin Elmer Life Science) 终浓度10μg/mL), 在室温混合并培育该样品20分钟,然后加入5μL溶于终止缓冲液中的受体珠 (PY20包被的珠 (Perkin Elmer Life Science) 终浓度10μg/mL)。在室温培育该样品60分钟,在Envision读取器上读取每个孔的信号。磷酸化底物使PY20抗体结合并且使供体和受体珠关联,使得信号和激酶活性相关。信号vs. 化合物浓度被用来确定IC₅₀。

[1222] 在一个测试中,相对于Fms激酶活性的抑制而确定生物化学活性IC₅₀值,其中多肽底物的磷酸化的抑制被测量为化合物浓度的函数。将会被测试的、溶解于DMSO (1μL) 的化合物被加入至白色的384孔板 (Costar#3705)。在25mM Hepes pH 7.5、0.5mM MgCl₂、2mM MnCl₂、2mM DTT、0.01% BSA、以及0.01% Tween-20中制备Fms激酶 (Invitrogen#PV3249)、biotin-(E4Y)₁₀底物 (Upstate Biotech, Cat#12-440)、以及ATP (Sigma, Cat#A-3377) 的工作储备液。将所有组分加入至所述384孔板,使最终浓度为20μL体积中1ng/孔Fms、30nM biotin-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotechnology) 和100μM ATP。每个样品处于5% DMSO。然后在30°C培育该板20分钟。临用前,在25mM Hepes pH 7.5、pH 7.4、100mM EDTA、0.01% BSA中制备取自AlphaScreen PY20 Detection Kit (PerkinElmer, Cat#676601M) 的供体和受体珠的工作储备液。为了使反应停止,将板暴露在黑暗中,并向每个孔加入5μL的供体珠溶液 (Streptavidin珠)。在室温下培养该板20分钟。然后向每个孔加入五微升的受体珠溶液 (PY20包被的珠)。每种珠的最终浓度是10μg/mL。在室温下培养该板60分钟。在Envision读取器上记录荧光信号。磷酸化底物使PY20抗体结合并且使供体和受体珠关联,使得信号和激酶活性相关。信号vs. 化合物浓度被用来确定IC₅₀。

[1223] 在一个测试中,相对于Flt-3激酶活性的抑制而确定生物化学活性IC₅₀值,其中多肽底物的磷酸化的抑制被测量为化合物浓度的函数。将会被测试的、溶解于DMSO (1μL) 的化合物被加入至白色的384孔板 (Costar#3705)。在25mM Hepes pH 7.5、5mM MgCl₂、5mM MnCl₂、1mM DTT、以及0.01% Tween-20中制备Flt-3激酶 (Invitrogen)、biotin-(E4Y)₁₀底物 (Upstate Biotech, Cat#12-440)、以及ATP (Sigma, Cat#A-3377) 的工作储备液。将所有组分加入至所述384孔板,使最终浓度为20μL体积中1ng/孔Flt-3、30nM biotin-(E4Y)₁₀和100μM ATP。每个样品处于5%DMSO。然后在室温培育该板1小时。临用前,在25mM Hepes pH7.5、pH 7.4、100mM EDTA、0.3% BSA中制备取自AlphaScreen PY20 Detection Kit (PerkinElmer, Cat#676601M) 的供体和受体珠的工作储备液。为了使反应停止,将板暴露在黑暗中,并向每个孔加入5μL的供体珠溶液 (Streptavidin珠)。在室温下培养该板20分钟。然后向每个孔加入五微升的受体珠溶液 (PY20包被的珠)。每种珠的最终浓度是10μg/mL。在室温下培养该板60分钟。在Envision读取器上记录荧光信号。磷酸化底物使PY20抗体结合并且使供体和受体珠关联,使得信号和激酶活性相关。信号vs. 化合物浓度被用来确定IC₅₀。

[1224] 在多种基于细胞的测试中评估化合物。例如,BCR-FMS/BaF3、BCR-KIT/BaF3、M-NFS-60、M-07e、以及BAC1.2F5细胞增殖测试被用来评估Fms或Kit的抑制活性,而MV-4-11细胞增殖测试被用来评估Flt-3中的抑制活性。试剂和测定条件如下:

[1225] BCR-FMS/BaF3和BCR-KIT/BaF3细胞:

[1226] 维持在含有10% FBS、1% PenStrep、1% NEAA、以及1% L-谷氨酰胺的RPMI中,补充有1mg/mL G418和5% WEHI-CM (或者重组鼠IL-3)。

[1227] 每3-4日融合细胞分裂1:50至1:100。

[1228] M-NFS-60细胞 (ATCC#CRL-1838):

[1229] 维持在含有10% FBS、1% Hepes、1% NaPyruvate、以及0.45% 葡萄糖的RPMI中,补充有62ng/mL 鼠类M-CSF。

[1230] 每3-4日融合细胞分裂1:20。

[1231] M-07e细胞 (DSMZ#ACC 104):

[1232] 维持在含有10% FBS的IMDM中,补充有200ng/mL 人类SCF或75ng/μL SCF (R&D Systems 255-SC)。

[1233] 每3-4日融合细胞分裂1:5至1:10。

[1234] BAC1.2F5细胞:

[1235] 维持在含有10% 新生牛血清 (Invitrogen#26010-074) 的α-MEM中,补充有36ng/mL 鼠类M-CSF。

[1236] 每3-4日融合细胞分裂1:4。

[1237] MV-4-11细胞:

[1238] 维持在含有10% FBS的Iscove氏改良的Dulbecco氏培养基中。

[1239] 每3-4日融合细胞分裂1:4。

[1240] 在第一日,对细胞进行计数,然后在锥形管中将细胞以1000rpm离心5分钟。移除上清液,并如下使细胞再悬浮:

[1241] BCR-FMS/BaF3和BCR-KIT/BaF3:在生长介质+1mg/mL G418 (没有WEHI/IL-3) 中再悬浮至2X 10⁵细胞/mL。

- [1242] M-NFS-60:在生长介质+62ng/mL鼠类M-CSF中再悬浮至 5×10^5 细胞/mL。
- [1243] M-07e:在生长介质+200ng/mL人类SCF中再悬浮至 5×10^5 细胞/mL。
- [1244] BAC1.2F5:在生长介质+36ng/mL鼠类M-CSF中再悬浮至 1.4×10^5 细胞/mL。
- [1245] MV-4-11:在生长介质+10%FBS中再悬浮至 5×10^5 细胞/mL。
- [1246] 将细胞放置(50 μ L)在96孔盘(Corning 3610)的每个孔中,并在37°C在5%CO₂中过夜培养,细胞被放置成如下的最终细胞浓度:
- [1247] BCR-FMS/BaF3和BCR-KIT/BaF3:每个孔10,000个细胞。
- [1248] M-NFS-60:每个孔25,000个细胞。
- [1249] M-07e:每个孔25,000个细胞。
- [1250] BAC1.2F5:每个孔7,000个细胞。
- [1251] MV-4-11:每个孔25,000个细胞。
- [1252] 在第二日,最大浓度为5mM的化合物被连续稀释1:3,以得到用DMSO作为对照的总共8个点滴定。将每个稀释点的1 μ L等份加入至249 μ L生长介质,并将50 μ L加入至包含细胞的孔,对最大浓度点提供10 μ M化合物。在37°C在5%CO₂中培养细胞3天。
- [1253] 在第5日,ATPlite 1步发光检测系统(Perkin Elmer#6016739)和细胞培养物被调至室温。如下地向每个孔加入ATPlite:
- [1254] BCR-FMS/BaF3和BCR-KIT/BaF3:每个孔25 μ L。
- [1255] M-NFS-60:每个孔25 μ L。
- [1256] M-07e:每个孔40 μ L。
- [1257] BAC1.2F5:每个孔50 μ L。
- [1258] MV-4-11:每个孔40 μ L。
- [1259] 在室温下培养细胞10分钟,然后在Safire读取器上读取荧光。测得的荧光直接与细胞数目相关,使得作为化合物浓度的函数的读数被用来确定IC₅₀值。
- [1260] 进一步地,使用破骨细胞分化分析来评估Fms抑制剂在治疗骨疾病(例如骨关节炎)中的疗效。在第0天,解冻破骨细胞介质BulletKit(Lonza catalog#PT-8001,包含介质、FBS、L-谷氨酰胺、PenStrep、RANKL和M-CSF)介质,并将来自该试剂盒的FBS、L-谷氨酰胺和PenStrep加入至破骨细胞前体基础培养基,以得到破骨细胞前体生长培养基(OPGM)。将其加温至37°C。被冰冻在离心管中的破骨细胞前体细胞(Lonza catalog#2T-110)被加温至37°C,并转移至50mL锥形管。用OPGM冲洗离心管,并带旋流地逐滴加入至细胞的锥形管,然后通过加入OPGM将体积调节至20-30mL。在室温下在200x g离心细胞15分钟,将所有但是约3mL的上清液移除至新的锥形管。将细胞悬浮在剩余的上清液中,并用带旋流地逐滴加入的OPGM将体积调节至10-15mL。在室温下在200x g离心细胞15分钟,将所有但是约1mL的上清液移除。将细胞悬浮在剩余的上清液中,计数,并用适量的OPGM调节体积,使得大约 1×10^5 细胞/mL。将0.1mL等份的细胞加入至96孔板的每个孔中。在DMSO中制备将要测试的化合物,以通过8点1:3连续稀释液形成2.5mM的高浓度。将每种化合物稀释液的1 μ L等份加入至96孔v-底聚丙烯板,并将0.124mL的OPGM加入至该化合物。然后将50 μ L的OPGM中的化合物加入至96孔板中的破骨细胞前体细胞(提供最高测试浓度为5 μ M)。在1mL的OPGM中重组来自BulletKit的RANKL(2 μ g),然后简单地涡旋和离心。将792 μ L等份的RANKL加入至6mL的OPGM,并将50 μ L加入至低对照孔。然后将来自BulletKit的76.6 μ L M-CSF(10 μ g/mL)加入至剩下的

5.8mL的OPGM/RANKL溶液(4XRANKL/M-CSF/OPGM)。将50 μ L等份的该溶液加入至剩下的孔,并将余下的储存在4 $^{\circ}$ C下以作后用。在37 $^{\circ}$ C培养该板6天,然后将剩余的OPGM/RANKL/M-CSF溶液加温至37 $^{\circ}$ C。将剩余的约198 μ L和6mL的OPGM合并。从破骨细胞孔吸取介质,并将100 μ L的RANKL/OPGM加入至低对照。将剩余的RANKL/OPGM和约18.5 μ L的剩余的M-CSF合并。将来自第0天的剩余的4X RANKL/M-CSF/OPGM稀释至1X,并与新鲜配制的溶液合并。将0.1mL的该溶液加入至每个破骨细胞孔,并在37 $^{\circ}$ C培育1天。将酸性磷酸酶试剂盒(Cayman Chemical catalog#10008051)加温至室温。用45mL水稀释测试缓冲液5mL。对于每个板,将两个底物片剂溶解在4.5mL测试缓冲液中,涡旋混合以分解片剂。用36mL水稀释停止溶液12mL。在组织培养罩中,将20 μ L的每破骨细胞孔上清液转移至96孔板。将30 μ L等份的底物溶液加入至每个孔,并在37 $^{\circ}$ C培育20分钟,然后将100 μ L停止溶液加入至每个孔。在Safire板读取器上在405nm读取每个孔的吸收度。将吸收度读数相对于浓度作图,以提供每个化合物的IC₅₀。

[1261] 在美国专利申请公开号US 2009/0076046和US 2011/0112127(通过引用并入本文)中,已经描述了在表1和3-10中所列的示例性化合物的Fms和Kit生物化学抑制活性和选择性(Kit IC₅₀/FmsIC₅₀)和基于BCR-FMS/BaF3和BCR-KIT/BaF3细胞的抑制活性选择性(Kit IC₅₀/FmsIC₅₀)。

[1262] 在美国专利申请公开号US 2011/0112127(通过引用并入本文)中,已经描述了在表4-6中所列的某些化合物的Fms和Flt-3生物化学抑制活性和基于BCR-FMS/BaF3和MV-4-11细胞的抑制活性。在本文所述的表1、3和10中所列的化合物,在Fms和Flt-3生物化学测试和基于BCR-FMS/BaF3和MV-4-11细胞的测试中,表现出小于0.1 μ M的IC₅₀。

[1263] 在破骨细胞分化测试中,化合物P-1554、P-2001、P-2003、P-2004、P-2019、P-2028、P-2029、P-2030、P-2031、P-2032、P-2037、P-2038、P-2045、P-2048、P-2049、P-2052、P-2057、P-2061、P-2063、P-2064、P-2070、P-2146、P-2147、P-2157、P-2165、P-2176、P-2193以及在表1和3-10中所列的化合物表现了低于0.1 μ M的IC₅₀。

[1264] 在美国专利申请公开号US 2007/0032519、US 2009/0076046和US 2011/0112127中描述的Fms测试的至少一个中,在表1和3-10中所列的化合物以及本文所述的化合物表现出低于1 μ M的IC₅₀。

[1265] 作为相对溶解度的指标,评估了在水溶液中的化合物的浊度。为了测试在不同生理隔间(例如胃、肠、以及血液)中的可能的化合物性质,使用了一系列不同pH的水性缓冲液。因此每种化合物被稀释进四个不同的生理有关的缓冲液,并通过分光光度法测量溶液浊度。化合物的浓度通过形成足够的不可溶性悬浮液以在三个波长(490、535、以及650nm)将平均光密度提高大于0.01,从而表现浊度,这被用来界定在该缓冲液中的化合物溶解度。

[1266] 将化合物以25mM的浓度溶解于二甲基亚砜中,然后1:1连续稀释进96孔板,在纯的二甲基亚砜中稀释10次,使得每行的最终孔没有二甲基亚砜。在测试板中,将99 μ L合适的缓冲液加入至每个孔,并将1 μ L每种样品稀释液加入至缓冲液,得到不同pH的水性溶液中的最后的总浓度范围。使用的缓冲液是模拟胃液(SGF-pH 1.5)0.5M NaCl、pH 1.5;模拟肠液(SIF-pH 4.5和pH 6.8)0.05M NaH₂PO₄、pH 4.5和6.8;以及Hepes缓冲液(HEPES-pH 7.4)10mM HEPES、150mM NaCl、pH 7.4。还测试了对照化合物茈、雌三醇和盐酸普萘洛尔。将板旋转并随后混合1分钟,然后使用Tecan Safire II读取吸收度,以读取每个孔的四个位置的可视范围(490、535、以及650nm)内的波长,反映出目前的浊度。将每个孔中的每个波长的平

均光密度相对于化合物浓度作图,并将曲线跨过每个波长的0.01的阈值光密度时的浓度报告为终点浊度测定结果。使用三个波长的平均值来比较化合物的浊度。如果阈值浓度是 $<31.3\mu\text{M}$,则认为化合物具有低溶解性,如果阈值浓度是 $31.3\mu\text{M}$ 至 $250\mu\text{M}$,则认为化合物具有中等溶解性,如果阈值浓度是 $>250\mu\text{M}$,则认为化合物具有高等溶解性。

[1267] 在美国专利申请公开号US 2011/0112127 (以引用并入本文)中已经描述了在表3-6中所列的示例性化合物的基于在每个pH的浊度阈值浓度的相对溶解性(L=低,M=中,H=高)。

[1268] CYP(细胞色素P450)酶是肝中存在的主要药物代谢酶。对于每个在表1、和3-6中所列的化合物,测定了CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 (BFC) 和CYP3A4 (BQ) 的每一个的CYP酶活性(IC_{50})的抑制,其中已知底物的代谢的抑制使代谢产物的荧光度下降。产物的荧光度被检测为化合物浓度的函数。

[1269] 将化合物溶解在DMSO中至100mM的浓度。它们被 $1\mu\text{L}$ 稀释进 $82\mu\text{L}$ 的乙腈。然后将 $11\mu\text{L}$ 等份的该溶液加入至 $204\mu\text{L}$ 的辅因子混合物(来自BD Biosciences的1.3%NADPH再生系统溶液A、1.04%NADPH再生系统溶液B、5%乙腈和0.05%DMSO)。它们然后被1:1稀释($160\mu\text{L}$ 至 $160\mu\text{L}$ 辅因子混合物)至共计10个点。将 $10\mu\text{L}$ 等份的该最终混合物分散进384孔测试板,并在 37°C 培育10分钟。将酶和底物混合物($10\mu\text{L}$; 0.5pmol CYP1A2/ $5\mu\text{M}$ CEC; 1.0pmol CYP2C9/ $75\mu\text{M}$ MFC; 0.5pmol CYP2C19/ $25\mu\text{M}$ CEC; 1.5pmol CYP2D6/ $1.5\mu\text{M}$ AMMC; 1.0pmol CYP3A4/ $50\mu\text{M}$ BFC;或 1.0pmol CYP3A4/ $40\mu\text{M}$ BQ)加入至这些测试板。在 37°C 培育测试板(CYP1A2-15分钟;CYP2C9-45分钟;CYP2C19、2D6和3A4-30分钟)并在Tecan Safire 2板读取器中读取(CYP1A2、2C19和3A4409ex/ 460em ;CYP2C9和2D6409ex/ 530em)。使用相对于化合物浓度的信号来确定 IC_{50} 。用于该测试的酶和底物由BD Biosciences获得。虽然其他因素参与确定体内CYP效果,但化合物优选具有 $>5\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值,更优选 $>10\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。

[1270] 在美国专利申请公开号US 2011/0112127 (以引用并入本文)中已经描述了在表3-6中所列的示例性化合物的Cyp抑制。

[1271] 在雄性Sprague Dawley大鼠和雄性Beagle犬中测试化合物(包含其任意固体形式或剂型)的药代动力学特性。通过手术植入颈静脉导管的IV注射或通过口服灌胃(PO),每日向大鼠服用化合物。每种化合物被制备为二甲基亚砷中的 20mg/mL 储备溶液,它被进一步稀释,以提供在所需浓度对IV或PO剂型的剂量储备。对于IV投药,剂量储备被稀释进Solutol®:乙醇:水的1:1:8混合物。对于PO投药,剂量储备被稀释进1%的甲基纤维素。在盒式格式(或每种化合物、其固体形式或其剂型被单独地完成)中,对于IV投药,每个化合物被稀释成 0.5mg/mL ,而对于PO投药被稀释成 0.4mg/mL ,并分别在 1mg/kg (2mL/kg) 或 2mg/kg (5mL/kg) 下投药。对于IV投药的动物,在每天投药后5、15、30、以及60分钟和4、8、以及24小时用肝素锂抗凝剂收集尾静脉血液样本。对于PO投药的动物,在每天投药后30分钟、1、2、4、8和24小时用肝素锂抗凝剂收集尾静脉血液样本。通过 50mg/mL 的合适剂型的口服胶囊每天向犬投药。每天投药后30分钟、1、2、4、8和24小时用肝素锂抗凝剂收集头静脉血液样本。将所有样品处理至血浆并冰冻,以用于通过LC/MS/MS的每种化合物的后续分析。将血浆水平作为时间的函数作图,以评估AUC($\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$)。相对于前述化合物,预期根据本发明使用的化合物优选地显示出改善的药代动力学性质,亦即,相对于前述化合物,它们对于AUC、 C_{max} 和半衰期的一个或多个具有基本上更高的值。

[1272] 可以相似地评估化合物渗透进大脑的分析。将每种化合物制备为100mg/mL的二甲基亚砷中的储备溶液、以及对照化合物100mg/mL的阿替洛尔和50mg/mL的安替比林。在盒式格式中,将各自180 μ L的多达三种测试化合物、以及阿替洛尔和安替比林合并,并加入至17.1mL的1%甲基纤维素。所述化合物处于悬浮液中,该悬浮液通过口服灌胃以单一剂量(每kg体重10mL)施用至2群CD大鼠(8-9周,每群n=3),额外的大鼠群仅用载体投药。在投药后2小时处死一群用化合物处理的大鼠,在6小时处死另一群。在Li-肝素中收集血浆,并将大脑收集、切割成左和右半球,称重并快速冰冻。通过平衡透析评估脑匀浆(30%)和血浆样品,该透析按照供应商的协议使用带有5K MW切断膜的96孔平衡透析装置(The Nest Group, Inc.),其中样品位于透析膜的一侧,而等体积的1XPBS位于另一侧。在板旋转器(The Nest Group, Inc.)上在37 $^{\circ}$ C彻夜培育该装置。通过LC/MS/MS分析在两个侧面的化合物浓度,以计算质量平衡回收率。使用为每个化合物生成的标准曲线计算在PBS侧的浓度。PBS浓度是无化合物浓度,而带有生物样品的一侧提供了血浆或大脑中的浓度。

[1273] 可以使用所述复合物的额外特征来证明改善的特性,例如相似地制备的基本无定形的柠檬酸复合物或其制剂的固有溶出速率,以及在没有酶的模拟胃液(SGF)以及在模拟肠液(SIF)中的所述化合物或其相似剂型的结晶形式之间的比较。将测试样品的药丸溶解在适当的液体中,并在254nm(SGF)或310nm(SIF)下测量作为时间的函数的UV吸收度,并作图。

[1274] 实施例4:体内模型系统测试

[1275] 在PCT公开号W0 2011/057022(其全文以引用的方式并入本文)中已经描述了用于类风湿关节炎(RA)的体内动物模型测试的协议。在小鼠中测试式I、I'、II、II'、IIa、III、和III'和IV的化合物以及在表1和3-10中所列的化合物;以及在实施例中描述的化合物、或其组合物、其水合物或溶剂合物,其发现能够有效治疗RA。

[1276] 相似地,可以使用其他模型系统来评估本文所述的化合物。在小鼠中测试本文所述的化合物(包含式I、I'、II、II'、IIa、III、和III'和IV的化合物;在表1和3-10中所列的化合物;以及在实施例中描述的化合物、或其组合物、其水合物或溶剂合物)以治疗本文所述的多种疾病和病症。

[1277] 使用式I、I'、II、II'、IIa、III、和III'和IV的化合物;在表1和3-10中所列的化合物;以及在实施例中描述的化合物、或其组合物、其水合物或溶剂合物治疗小鼠,使得在基质中的TAMs损耗,并且肿瘤块显著减少。

[1278] 用放疗和CSF-1R抑制剂治疗小鼠

[1279] 在小鼠中生长的U251GBM肿瘤(多形性胶质母细胞瘤)的RT-PCR分析表明,在用单一剂量的12Gy电离辐射(IR)治疗后,CSF-1的表达提高大于2.5倍。在这些肿瘤中提高的CSF-1表达与提高的CD11b⁺单核细胞的补充相关。免疫组织化学(IHC)和荧光激活细胞分选(FACS)显示,在IR治疗的2周之内,GBM肿瘤中的CD11b⁺单核细胞的数量大约倍增。F4/80染色显示,主要的CD11b⁺细胞是成熟的巨噬细胞。使用表1的化合物(其抑制CSF-1的受体(CSF-1R))的40mg/kg/天的治疗,有效地阻断了单核细胞/巨噬细胞补充至被照射的肿瘤。在小鼠中生长的颅内U251-荧光素酶肿瘤的生物发光成像(BLI)表明,与单独的IR相比,使用IR和表1的化合物的联合治疗在抑制肿瘤生长上更有效。在照射后50天,使用IR和表1的化合物治疗的小鼠的百分之八十存活,而在接受单药治疗的群体中没有生还者。这些结果

表明,通过阻断肿瘤浸润的单核细胞/巨噬细胞的补充,CSF-1R的抑制能够防止GBM的照射后复发。

[1280] 用于患有前列腺肿瘤的小鼠的放疗和CSF-1R抑制剂的组合

[1281] 使用对照(食物饲料)、辐射(3Gy x 5天)、表1的化合物(食物饲料)或其组合治疗患有Ras+myc-转化的RM-1前列腺肿瘤。在第10天、停止辐射后1天,辐射减少了43%的肿瘤大小($p < 0.001$)。在短时间内,被照射的肿瘤的大小达到了最低点,并随后恢复了积极的肿瘤生长速度,但用联合的放射治疗(RT)和表1的化合物治疗的群组维持了慢得多的肿瘤再生长速率。肿瘤的FACS和组织学分析都表明,在用表1的化合物治疗的群组中以及在联合治疗的群组中,在肿瘤以及脾脏中的MDSCs和巨噬细胞相关的肿瘤(TAMs)显著减少。有趣的是,两个亚组的CD11b⁺Gr-1⁺髓源抑制性细胞(MDSCs)(单核细胞和多形核细胞)都被减少。在分子水平,CSF1R阻断治疗显著地减少了RT-诱导的CSF1、MMP-9和Arg-1RNA。已知后2种基因通过促进组织重塑、血管生成和免疫抑制,参与癌症的进展和转移。总的来说,我们观察到,前列腺肿瘤导向的RT能够有力地诱导TIMs的流入,后者反过来能够阻碍治疗的效果。加入强效CSF1R抑制剂(例如表1的化合物)能够防止肿瘤浸润性骨髓细胞的流入,并停止其促癌功能,形成更有效和持续的肿瘤生长控制。

[1282] 在mdx小鼠中的巨噬细胞补充减少和骨折愈合改善

[1283] 在骨折前一周直至处死,用表1的化合物喂养Mdx小鼠。在骨折后7日,如组织形态学分析和番红O(SO)染色所示,与用正常饮食喂养的mdx小鼠相比,在用表1的化合物治疗的mdx小鼠中,软骨体积显著增加。在被治疗的mdx小鼠和野生型小鼠的软骨体积中,没有观察到显著区别,这表明该治疗救助了在mdx小鼠中观察到的软骨延迟。平行地,通过F4/80免疫染色,我们确认,在表1的化合物治疗之后,在骨折骨痂中的巨噬细胞补充下降。当然,在治疗之后F4/80+细胞的数量显著下降,这为增加的mdx肌肉炎症状态和骨愈合延迟之间的链接提供了有力证据。

[1284] 实施例5:CSF-1R抑制剂在降低专门小鼠中的PLP139-151-诱导的复发-缓解型EAE的疗效

[1285] 方法:在小鼠复发-缓解型多发性硬化症(MS)模型中测试本文所述的CSF-1R抑制剂。化合物A就像是没有反弹的FTY720。从Harlan购入6周龄的女性专门小鼠,并在开始实验前1周维持。小鼠被随机地分配至10只动物的群组(加上每组中额外的小鼠以用于组织学检查),并在第0天用50 μ g PLP139-151/CFA做准备。在诱发疾病后16-20天(发作缓解),剂量群组2和3中的实验化合物每天通过灌胃被施用至该群组3周(在诱发疾病后~37-41天进行最后治疗)。在诱发疾病后10天(疾病发作),群组4的治疗开始,并延续至和群组2和3相同的日子(诱发疾病后~37-41天)。在施加测试化合物之后,跟踪小鼠直至第45天,以评估临床疾病、迟发型超敏反应(DTH)、以及各种体外免疫学测试。还评估了在疾病过程期间的各种时间点的疾病的病理征象。对切片进行染色以用于蛋白脂质蛋白(PLP)(以测定髓鞘表达)、CD4(以测定浸润性T细胞)、以及F4/80(以测定浸润性抗原呈递细胞(APCs))。在诱发疾病后10天(疾病发作)从3只小鼠获得脊髓和大脑,在诱发疾病后12和16天(急性峰值)分别在每一天从6只小鼠(3只小鼠来自载体,3只小鼠来自高剂量组10日开始)获得脊髓和大脑,在诱发疾病后37-41天(最后一天治疗)从18只小鼠(每组3只小鼠)获得脊髓和大脑,在诱发疾病后45天从18只小鼠(每组3只小鼠)获得脊髓和大脑。

[1286] 结果:本文所述的化合物在复发-缓解型实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中表现出强大的功效,重要的是,与使用发展性化合物FTY-720或抗--CD80Fab治疗得到的相比,前者看似相当地、或更好地促进疗效。此外,终止治疗相反地导致用化合物A治疗的动物在FTY-720剂量群组中的临床评分急速反弹。图1表明c-fms抑制剂(例如化合物A)在降低SJL小鼠中的PLP139-151-诱导的复发-缓解型EAE的严重性中的功效。

[1287] 实施例6:原发性进展型多发性硬化症中的急性MOG诱导的EAE模型中的评估

[1288] 如图2A-2C所示,在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)多肽诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中,评估了本文所述的化合物。

[1289] 材料与方法。

[1290] 测试系统

[1291]

品种/品系:	C57 雌性小鼠
生理状态:	正常
在研究开始时的年龄/体重范围	6-9 周
动物提供者	Harlan
动物的数量/性别	12 只小鼠/群组
识别	耳朵打孔
随机化:	2-2.5 EAE 分数

[1292]

EAE 打分:	在测试的大约 17-20 天在 2-2.5 的临床分数进行随机化之后, 化合物 A 的治疗的启动开始打分
理由:	赞助商要求 12 只小鼠/群组
更换:	在研究过程期间不更换动物

[1293] 动物住所和环境

[1294]

住所:	微型隔离笼, 5 只动物/笼
适应:	7 天
环境条件:	在无病原体条件下维持
食物/水:	食物: 标准的新鲜啮齿动物食物 水: 可以得到随意处理的水

[1295] 测试物品的施用

[1296]

施用的途径和方法	PO(口服)
施用的途径的理由:	赞助商已经要求了该途径
投药的频率 和持续时间	Q.D x 30+ (在随机化那天开始) [在用化合物 A 处理的动物在临床分数上表现出显著提高时, 随后扩展 qd(每天一次)剂量。化合物 A 群组被分为两个, 以考察 1)停止以及 2)继续治疗的效果。已经达到 3.5-4.0 的分数的载体群组开始化合物 A 治疗]
施用的剂量:	50 mg/kg
施用的体积:	0.1 mL (~5 mL/kg)
剂量水平的理由:	由赞助商要求

[1297] 实验设计

[1298] EAE诱导:根据以下协议进行EAE诱导。简而言之,将300 µg的髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)₃₅₋₅₅多肽溶解于100 µl的PBS中,并将其乳化于等体积的弗氏完全佐剂(CFA)中,后者包含5 mg/ml的结核分枝杆菌H37 RA。在第0天和第7天将乳化剂(200 µl)经皮下注射进雌性C57BL/6小鼠的腹部。在第0天和第2天将500 ng的溶于500 µl PBS中百日咳毒素(List Biological Labs.)静脉注射施用至每个尾静脉。

[1299] 实验分组:在MOG EAE小鼠模型(n=12动物)中的化合物A的评价

[1300]

群组	处理	剂量	途径	疗程	体积	动物数
1	载体	-	PO	QD x 30+	0.1mL	12
2	化合物A	50mg/kg	PO	QD x 30+	0.1mL	12

[1301] 体重

[1302] 在治疗的第一天开始每周两次记录体重,包含研究结束的那天。

[1303] EAE打分

[1304] 根据以下记分模型,每周三次测量EAE临床分数:

[1305] • 0:无临床症状

[1306] • 1:尾部痿软

[1307] • 2:后肢无力

[1308] • 3:后肢瘫痪

[1309] • 4:前肢瘫痪或失去从卧位向右的能力

[1310] • 5:垂死或死亡

[1311] 被发现死亡或濒死的动物

[1312] 在研究中的每个群组记录动物的死亡率以及死亡时间。如果满足以下标准中的一个或多个,则将小鼠定义为垂死并处死:

[1313] 1) 在1周的期间内失去体重的20%或以上。

[1314] 2) EAE分数为4.5或更高

[1315] 3) 长期、过度腹泻导致过度体重下降 (>20%)。

[1316] 4) 持续喘息和呼吸窘迫。

[1317] 如果存在由临床观察界定的长时间或过度疼痛或痛苦,则也可以将动物视为垂死,例如:虚脱、弯腰驼背的姿态、偏瘫/麻痹、腹胀、溃疡、脓肿、癫痫发作和/或出血。

[1318] 实施例7:CSF1受体拮抗剂减少注射有LPS和阿尔茨海默病(AD)小鼠模型中由小胶质细胞介导的神经炎症的研究

[1319] 为了评估CSF1受体拮抗剂对脑胶质细胞数量的潜力,将活化LPS(脂多糖)连同含有载体、或本文所述的CSF-1R抑制剂(例如化合物A)(1160mg/kg饲料)的饲料施加至2月大的C57/b6小鼠(1周内3次注射;I.P.;每组n=4)。在该处理之后,处死动物,提取大脑,其中一半被固定在4%p-甲醛(PFA)以进行免疫组织化学、以及用于生化分析的其他均质化分析。

[1320] 如图3A所示,在通过LPS注射的脑匀浆中,小胶质细胞标记IBA1的稳态水平被显著提高。与对照或注射有LPS的小鼠相比,用本文所述的化合物处理的小鼠显示出显著更低的IBA1水平,而与注射有LPS的小鼠相比,用化合物A处理的小鼠具有显著更低的IBA1水平,但与对照动物相同。

[1321] 如图3B所示,通过处理,IBA1的稳态水平被降低80%,但星形细胞(astrocytic)标记GFAP水平没有变化。

[1322] 如图3C所述,在处理的3个月之后,使用Morris水迷宫评估学习和记忆。与未处理的小鼠相比,用本文所述的化合物处理的患有极为晚期疾病的3xTg-AD小鼠显示出改善的获得能力。在最后的训练试验之后24小时进行的探针试验显示,在记忆上没有区别。该研究证明,式I、I'、II、II'、IIa、III、III'和IV的化合物以及在表1和3-10中所列的化合物;以及在实施例中描述的化合物能够降低CaM/Tet-白喉毒素(DT)神经元损失模型中的神经炎症。

[1323] 如图3D所示,可以发现本文所述的化合物促进了CaM/Tet-白喉毒素(DT)神经元损失模型中的认识学习。患有中性损失的小鼠恢复了区别新和旧的对象放置的一般能力。更低的延迟手段更快地回想起更好的记忆表现。该研究证明,式I、I'、II、II'、IIa、III、III'和IV的化合物以及在表1和3-10中所列的化合物;以及在实施例中描述的化合物能够促进CaM/Tet-白喉毒素(DT)神经元损失模型中的小鼠的认识学习。

[1324] 实施例8:在恶性神经鞘细胞(MPNST)中的生长和MAPK发信的抑制

[1325] 建立肉瘤的异种移植模型并使用它来测试雷帕霉素和本文所述的化合物(例如化合物A)体内单药和联合效应。随时间跟踪肿瘤以观察肿瘤大小的变化,并在预定的时间点和研究结束时收集肿瘤,以检查扩散指数的变化和细胞凋亡的诱导。

[1326] 小鼠:重症联合性免疫缺陷

[1327] (SCID)小鼠,8周龄,重量~30g

[1328] 细胞:MPNST3串行移植,皮下带有基质胶的单一腹部

[1329] 药物:腹腔注射雷帕霉素20mg/kg,周一-周三-周五化合物饲料

[1330] 肿瘤大小:在处理开始时100-150mm³

[1331] 生长曲线:(总共48只动物,肿瘤大小100-150mm³)

[1332] 处理群组:(12只小鼠/群):

[1333] 1. 对照饲料

[1334] 2. 腹腔注射雷帕霉素20mg/kg, 周一-周三-周五, 3周

[1335] 3. 化合物饲料x 3周

[1336] 4. 腹腔注射雷帕霉素20mg/kg, 周一-周三-周五, +饲料x 3周肿瘤测量: 每周两次

[1337] 肿瘤收集: 在处理的第1周、第2周和第3周的结尾收集2肿瘤/组。将1/2固定在福尔马林中并将1/2冰冻在液氮以进行药效学 (PD) 研究。图4证明了在施用本文所述的化合物之后肿瘤体积的变化。对于病情稳定x 8个月的NF1患者, 观察到步态改善、活动增加。

[1338] 实施例9: CSF-1R抑制剂降低间皮瘤肿瘤负荷

[1339] 在肿瘤细胞植入后d14-d35用载体或本文所述的化合物 (例如化合物A) 处理小鼠。通过本文所述的化合物的CSF-1R抑制, 降低了恶性间皮瘤的小鼠模型中的肿瘤负荷。如图5所证明的, CSF-1R抑制剂, 例如式I、I'、II、II'、IIa、III、III' 和IV的化合物以及在表1和3-10中所列的化合物; 以及在实施例中描述的化合物, 降低了间皮瘤肿瘤负荷。

[1340] 实施例10: 在胃肠道间质瘤中的肿瘤相关的巨噬细胞 (TAM)

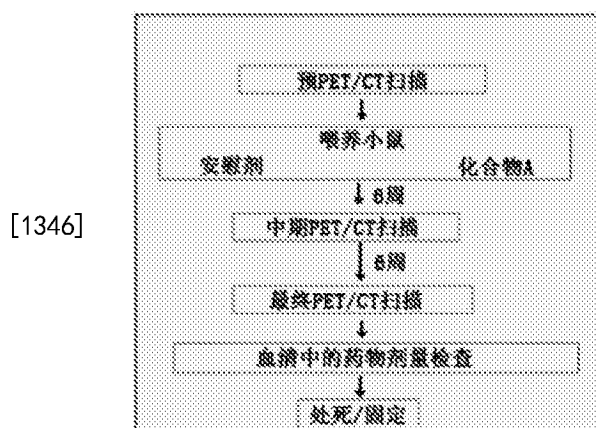
[1341] 用本文所述的化合物 (例如化合物A) (290mg游离碱/kg饲料) 或伊马替尼 (LC labs) 处理GIST小鼠4周。获取肿瘤, 使用II型胶原酶/DNA酶I消化进行处理, 并通过流式细胞术进行分析。使用Masson-Trichrome协议对肿瘤的石蜡切片染色。图6A至6C已经证明了, 式I、I'、II、II'、IIa、III、III' 和IV的化合物以及在表1和3-10中所列的化合物; 以及在实施例中描述的化合物, 对于治疗胃肠道间质瘤 (GIST) 非常有效。

[1342] 使用源自GIST小鼠 (S2细胞系) 的、激进的耐伊马替尼 (不受kit影响) 细胞系对C57Bl/6小鼠植入皮下肿瘤。在该模型中的TAMs更典型地是M2TAMs, 并且强效地抑制T细胞的增殖。图6D-6E证明了通过式I、I'、II、II'、IIa、III、III' 和IV的化合物以及在表1和3-10中所列的化合物; 以及在实施例中描述的化合物, 来自激进的植入肿瘤的TAMs的消耗延迟了肿瘤生长。

[1343] 实施例11: 在丛状神经纤维瘤的NF1小鼠模型中的c-kit/c-fms抑制剂的研究

[1344] 使用50mg/kg本文所述的化合物 (例如化合物A) 通过口服灌胃处理有条件的小鼠模型3个月, 在该模型中雪旺氏细胞在Nf1是缺合子的 (nullizygous) 而其他细胞系在Nf1是杂合的, 通过FDG-PET成像测量肿瘤发生率和生长。图7A证明了式I、I'、II、II'、IIa、III、III' 和IV的化合物以及在表1和3-10中所列的化合物; 以及在实施例中描述的化合物显著地抑制丛状肿瘤的发展。

[1345] 该协议总结如下:



[1347] 十一只小鼠被选入安慰剂(载体处理)组,而十三只小鼠被选入抑制剂处理组。如图7A所示,测量了每只小鼠中的肿瘤数目。

[1348] 实施例12:M-CSF/c-fms通道的抑制增加了Nf1突变小鼠中的骨质量

[1349] c-kit/c-fms抑制剂降低了破骨细胞前体细胞的频率并降低了破骨细胞形成

[1350] 使用半固体甲基纤维素培养基中的T或Nf1+/-小鼠的骨髓单个核细胞(BMMNCs)在存在M-CSF以及使用或不使用本文所述的c-kit/c-fms抑制剂的情况下检测CFU-M。在培养之后七天,在相差显微镜下对CFU-M进行计数。与我们先前的数据相一致,与野生型(WT)小鼠相比,Nf1+/-小鼠具有显著提高的CFU-M数目(图7B)。重要的是,本文所述的c-kit/c-fms抑制剂的加入大幅减少了WT和Nf1+/-培养基中的CFU-M形成(图7B)。

[1351] 建立了存在M-CSF/RANKL及带有或不带有c-kit/c-fms抑制剂的破骨细胞培养基。在培养后五天,将培养基进行抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)染色。通过计算TRACP+面积相对于总细胞培养面积的比例来评估破骨细胞形成。与WT培养基相比,Nf1+/-培养基含有显著提高的TRACP+面积(图7C)。c-kit/c-fms抑制剂的加入大幅减少了WT和Nf1+/-培养基中的破骨细胞形成。

[1352] c-kit/c-fms抑制剂恢复了Nf1+/-破骨细胞迁移。

[1353] 破骨细胞穿过骨表面的迁移的能力是骨吸收所需的关键的细胞功能。通过Transwell检测来评估破骨细胞迁移。将仅含有介质而不含M-CSF的底部腔作为阴性对照。在迁移的四个小时之后,与WT培养基相比,M-CSF在Nf1+/-培养基中诱导了显著更高水平的迁移(图7D)。进一步地,c-kit/c-fms抑制剂的加入大幅减少了Nf1+/-破骨细胞迁移至WT水平。

[1354] c-kit/c-fms抑制剂抑制了破骨细胞的骨吸收

[1355] 为了评估c-kit/c-fms抑制剂对于破骨细胞的骨侵蚀活性的影响,进行了坑形成(pit formation)测试。将含有或不含有c-kit/c-fms抑制剂的M-CSF加入至含有牙质载片和预破骨细胞的培养孔。将仅含有介质但不含M-CSF的孔作为阴性对照。在培养后三天,使用Metamorph软件以 μm^2 计算坑形成面积。M-CSF诱导了在含有WT破骨细胞的孔中的坑形成。相反,与WT破骨细胞相比,在包含Nf1+/-破骨细胞的培养基中观察到2-3倍更大的坑形成区域(图7E)。c-kit/c-fms抑制剂大幅减少了WT和Nf1+/-培养基中的坑形成区域。这些数据表明,本文所述的c-kit/c-fms抑制剂不仅抑制破骨细胞形成,还抑制破骨细胞的骨吸收活性。

[1356] c-kit/c-fms抑制剂在Nf1小鼠模型中改善骨质酥松症并且阻止骨质流失

[1357] 为评价如本文所述的c-kit/c-fms抑制剂对骨量的影响,测量了小鼠的胫骨近端骨骺的体积骨密度(BMD; mg/cm^3),该胫骨近端骨骺离近端生长板1mm远,小鼠接受了安慰剂或c-kit/c-fms抑制剂,并服用12周。Nf1+/-OVX小鼠比WT OVX小鼠丧失了显著更多的骨量(图7F),证实先期的再吸收激发(pro-resorptive challenge)诱导了Nf1单倍不足(haploinsufficient)小鼠的较大的破骨响应。以c-kit/c-fms抑制剂喂养的Nf1+/-OVX小鼠,与接受安慰剂处理的小鼠相比,表现出左胫骨骨干中BMD的显著增加。为进一步研究c-kit/c-fms抑制剂在调节骨小梁中的作用,进行微型电脑断层摄影术(μCT)来检查骨小梁的构造。图7G显示了 μCT 的代表性照片。虽然与接受安慰剂处理的WT-OVX小鼠相比,Nf1+/-OVX表现出显著减少的骨小梁(如骨体积/组织体积所测定的),但kit/c-fms抑制剂显著地增加

了Nf1+/-OVX小鼠中的骨小梁。

[1358] 总而言之,这些数据证实了如本文所述的c-kit/c-fms抑制剂能够阻止Nf1+/-骨质酥松模型中的骨质流失。

[1359] 实施例13: PGRN缺失型小神经胶质细胞的炎症响应的减少以及对小神经胶质细胞介导的神经毒性的保护

[1360] 从PGRN空白小鼠获得小神经胶质细胞的原代培养物或小神经胶质细胞-神经细胞原代共培养物。使用本文所述的任何一种化合物(例如化合物A或对照化合物)处理细胞,随后用LPS或淀粉样 β 肽来刺激从而诱导小神经胶质细胞介导的毒性。以促炎介质(TNF- α 、IL-6、和IL-1 β)的水平来测定化合物的效果。通过细胞存活率实验或MAP2染色(如在J Biol Chem 280:40364-74 (2005)中所述)来测定神经毒性。图8证实了本文所述的c-kit/c-fms抑制剂减少了PGRN KO小鼠中的小神经胶质细胞。

[1361] 实施例14: c-Fms的靶定抑制对甲状腺乳头状癌(PTC)进展的作用

[1362] 使用Braf-诱导的PTC的两个小鼠模型, c-Fms的靶定抑制通过抑制TAM招募而损害了PTC启动和/或进展,和/或检测了增殖。在PTC启动的强力霉素可诱导模型中,4-6周龄的Tg-rTta/tet0-Braf小鼠在第0-7天在食物中接受强力霉素2,500ppm。在第0、3和6天,小鼠接受载体或本文所述的csf-1R抑制剂(如化合物A)。在第7天处死小鼠。收集骨髓、血液和脾,并处理以用于流式细胞分析,使用单核细胞/巨噬细胞标记物Cd11b、F4/80、Ly6C、Cd115来表征如本文所述的c-kit/fms抑制剂分别对前体的、循环的和固有的单核细胞群/巨噬细胞群的作用。收集甲状腺以进行组织学和免疫组化(IHC)分析,从而确定每种药物对PTC表型(H&E染色)、增殖指数和凋亡指数(Ki67和TUNEL IHC)、Braf活化(p-ERK和p-MEK IHC)以及间质细胞密度(抗Mac2&抗 α 平滑肌肌动蛋白IHC)的作用。将来自载体处理小鼠和化合物A处理小鼠的甲状腺混合(n=4-6),并处理成单细胞悬液,以用于TAM细胞群的FACS分析。图9A显示肿瘤相关巨噬细胞(TAM)在人甲状腺癌中与肿瘤进展相关联。图9B显示在低分化的甲状腺癌(PDTC)中增加的TAM与肿瘤浸润以及减小的生存期有关。

[1363] c-kit/fms抑制剂对PTC进展的作用利用TPO-Cre/LSL-Braf小鼠进行检测。TPO-Cre/LSL-Braf小鼠的甲状腺经过5周时间发展成弥散性PTC(100%穿透性),具有血管侵入性,侵入了甲状腺外骨骼肌并发展出了低分化甲状腺癌的病灶。这些PTC利用TAM密集浸润。4-8周龄的小鼠每隔一天接受载体或如本文所述的ckit/c-fms抑制剂处理,并持续1、2和3周。最后一次服药后24小时,收集骨髓、血液、脾和甲状腺,并检查。图9C显示了施用和未施用c-kit/fms抑制剂的情况下的甲状腺肿瘤的变化。

[1364] 实施例15: 联合疗法在治疗A2058人黑色素瘤异种移植模型的治疗中的效力

[1365] 试验方法和程序

[1366] 细胞系

[1367] 在37℃、5%CO₂的空气气氛中,将A2058肿瘤细胞系以单层培养物形式在体外维持,培养基为补充了10%热失活的胎牛血清、100U/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素以及L-谷氨酰胺(2mM)的DMEM培养基。通过胰蛋白酶-EDTA处理,例行地每周将该肿瘤细胞分培养两次。收集对数生长期的细胞并计数以进行肿瘤接种。

[1368] 肿瘤接种

[1369] 使用A2058肿瘤碎片(2mm x 2mm x 2mm)皮下接种在每个小鼠的右侧,以使肿瘤发

展。在肿瘤接种后第11天时开始药物治疗,此时平均肿瘤尺寸达到约140mm³。每组由10只小鼠组成。按照预定方案将试验样品施用给这些含肿瘤小鼠。

[1370] 观察结果

[1371] 本研究中的所有有关动物处理、护理和治疗的程序都根据Pharmaron的Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) 批准的指南并按照Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) 的指引进行。在例行的监控时,检查这些动物中肿瘤的生长对正常行为的任何影响,例如活动性、食物和水的消耗(仅通过观察)、体重增加/减少(每周测量体重两次)、眼/头发缠结以及任何其他异常影响。基于每个分组内的动物数量来记录死亡以及观察到的临床迹象。

[1372] 肿瘤测量和目的

[1373] 主要的目的在于观察肿瘤生长是否被延迟或小鼠是否可被治愈。使用卡尺每周测量两个维度上的肿瘤尺寸两次,体积利用公式 $V=0.536a \times b^2$ 表达,单位为mm³,其中a和b分别是肿瘤的长直径和短直径。肿瘤尺寸随后用来计算T/C值。T/C值(百分数)是抗肿瘤效果的指标;T和C分别是在给定的一天治疗组和对照组的平均体积。

[1374] 当肿瘤体积达到大于2,500mm³时(视为“死亡”),对含肿瘤小鼠除以安乐死,以计算生存曲线。跟进所有动物的生存期,并计算每组的平均生存时间(MST)。以治疗组的MST除以对照组的MST来计算寿命增加量(ILS),其表达为相对对照动物的寿命的增加百分数。

[1375] 当小鼠的肿瘤尺寸达到超过2,500mm³对其处以安乐死时,收集所有组的含瘤小鼠的双边腋窝淋巴结和肺;制作石蜡包埋的块体用于组织病理学评价。对肺转移性位点的数量进行计数。

[1376] 统计学分析

[1377] 利用单因素ANOVA对各组间肿瘤体积的差异进行统计学分析,并利用Wilcoxon检验分析组间生存期差异的显著性,所有数据使用SPSS 16.0软件分析;p<0.05被认为是统计学上显著的。

[1378] 结果

[1379] 图10显示了所有组中含瘤小鼠的生存期数据和生存曲线。载体处理的对照小鼠的平均生存时间(MST)是31天。B-raf抑制剂和本文所述的一种化合物作为单个试剂分别导致MST为34天(与对照组相比,ILS=9.7%、p=0.002)和36天(ILS=16.1%、p<0.001)。在这两个处理组之间,生存时间没有统计学差异(p=0.324)。B-raf抑制剂与本发明的一种化合物的组合疗法产生了50天的MST(与单一疗法组相比,ILS=61.3%、p<0.0001)。

[1380] 说明书中引用的所有专利和其他参考文献都是本发明所属领域普通技术人员的水平的表示,通过引用将它们以整体形式合并至本文中,包括其中的任何表格和附图,就如同每个参考文献都单独通过引用以其整体形式合并至本文中一样。

[1381] 本领域技术人员会容易意识到,本发明可容易改造而获得本文所述的那些目的和优点以及隐含在本文中的那些目的和优点。在本文中当前优选实施方式的代表的形式描述的方法、变体和组合物是示例性的,并不意在限制本发明的范围。对于本领域技术人员来说,可对它们做出改变或将其用于其他用途,但这都包括在如所附权利要求定义的本发明的范围内。

[1382] 在适当时候,本文中解释性地描述的内容可在缺少未在本文具体公开的任何一个

或多个元件、一个或多个限制条件的情况下实施。因此,例如,在本文的每种情况下,术语“包括”、“实质上由…组成”以及“由…组成”中的任何一个都可被其他两个术语替代。因此,对于使用其中一个术语的实施方式,其也包括另外的实施方式,在该另外的实施方式中,这些术语中的一个被这些术语中的另一个替代。在每个实施方式中,这些术语具有它们已确定的含义。因此,例如,一个实施方式可包括“包含”一系列步骤的一种方法,另一个实施方式可包括“实质上由这些相同步骤组成”的方法,第三个实施方式可包括“由这些相同步骤组成”的方法。已被使用的这些术语和表达方式仅用于描述性目的,并不用来作为限制,并且使用这些术语和表达方式并不意在排除所示或所述特征或其部分的任何等同体,相反地,要意识到在本发明的范围内各种改变都是可能的。因此,要理解的是,虽然本发明已通过优选实施方式和任选的特征具体公开,但本领域技术人员可对本文公开的想法做出修改和变化,而这些修改和变化仍属于所附权利要求定义出的本发明的范围之内。

[1383] 此外,当以马库什群组或其他替代物群组形式描述本发明的一些特征或方面时,本领域技术人员会意识到,本发明也以该马库什群组或其他群组的任何单个成员或成员的子群组的形式被描述。

[1384] 而且,除非有相反表示,否则当一些实施方式中提供了各种数量值时,通过取任何2个不同的值作为一个范围值的端点,来描述其他实施方式。这些范围值也在本发明的范围之内。

[1385] 因此,其他实施方式也属于本发明的范围并且被包含在权利要求中。

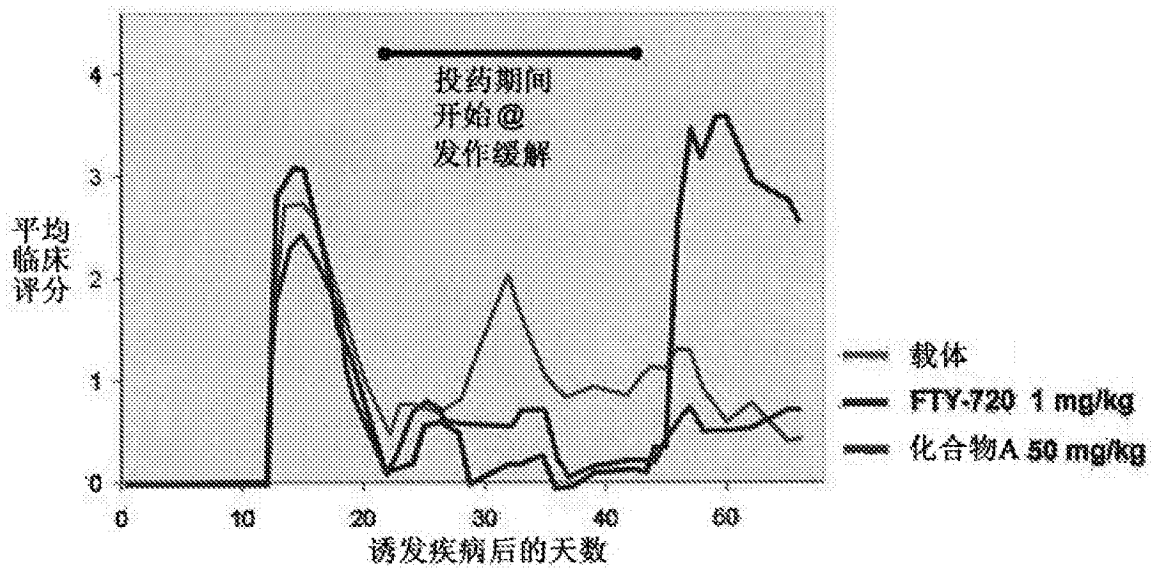


图1

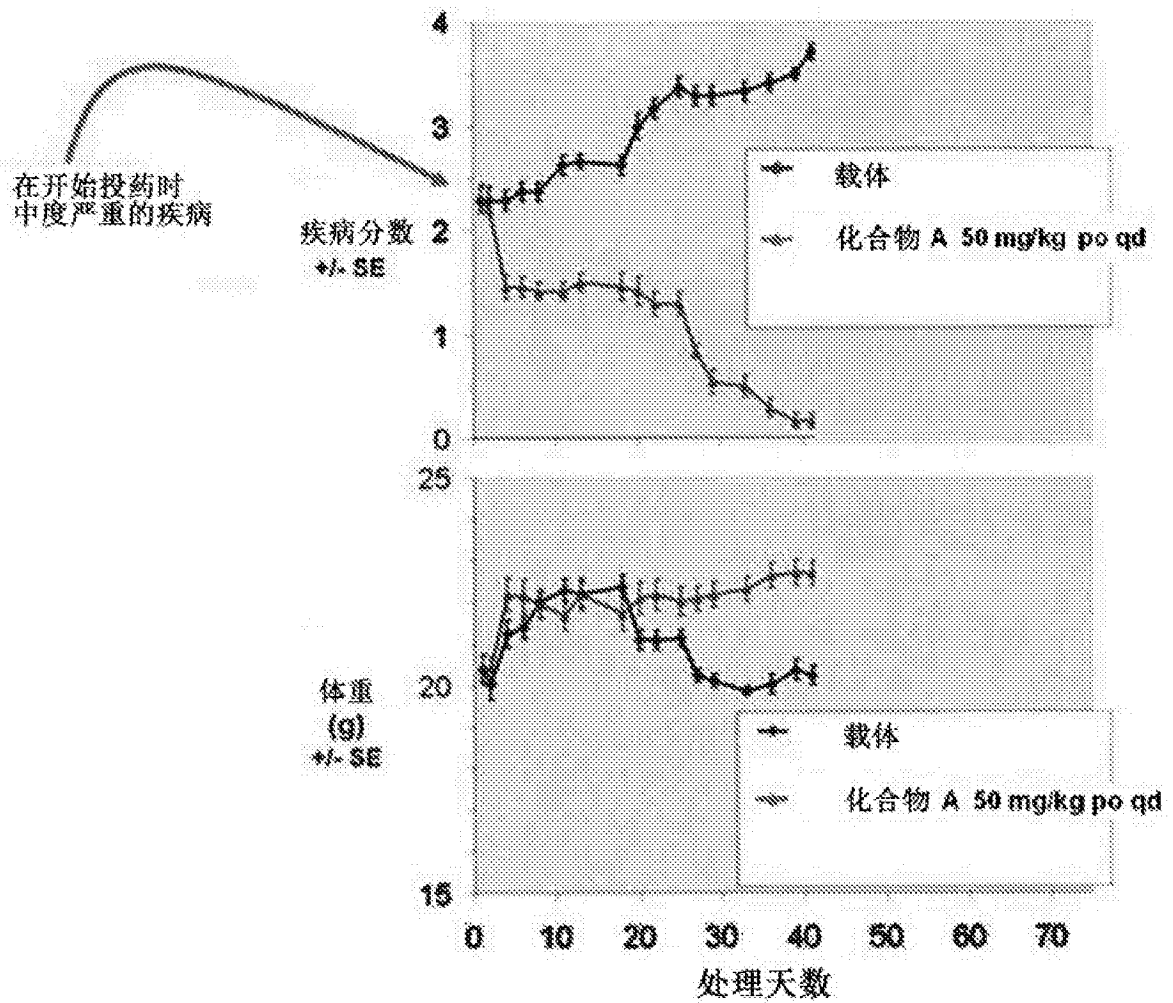


图2A

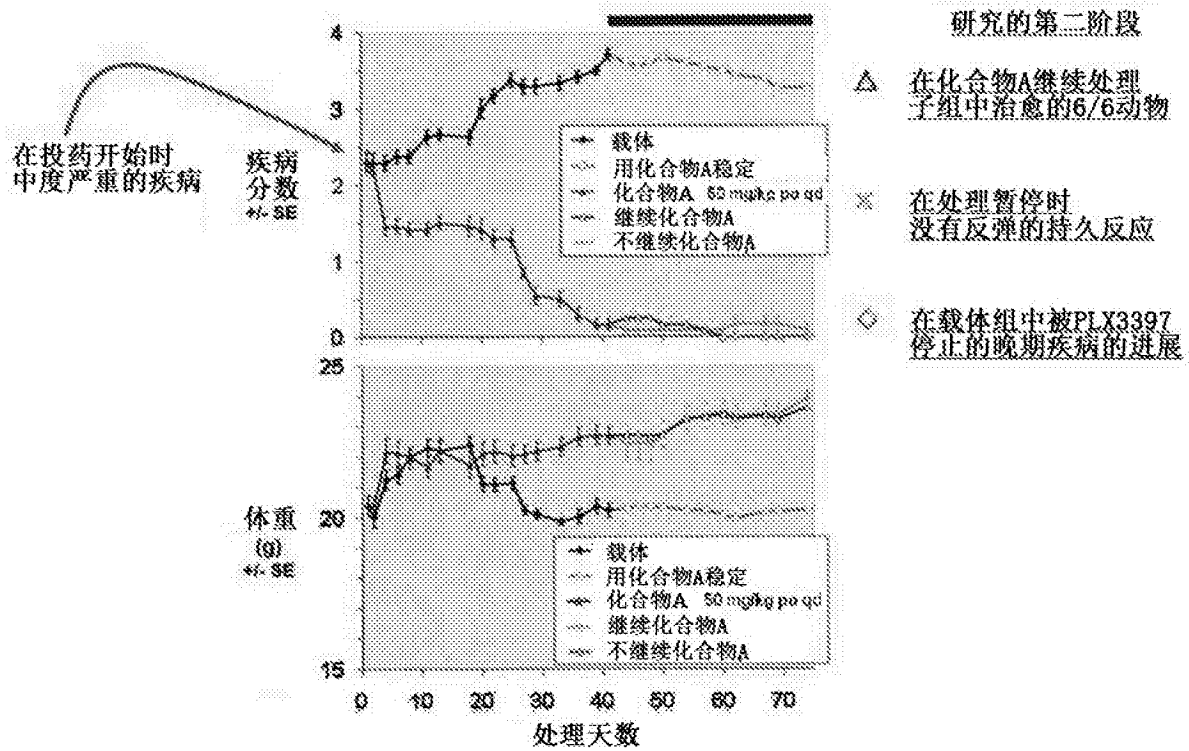


图2B

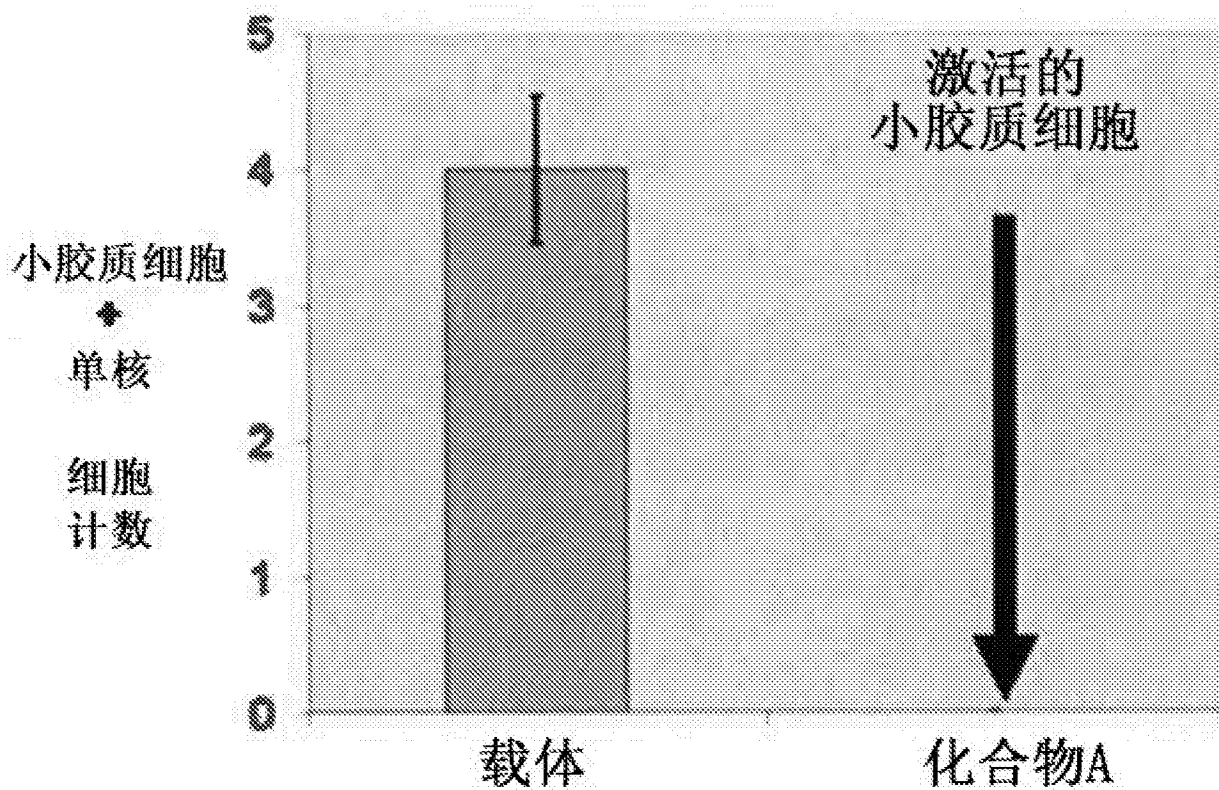


图2C

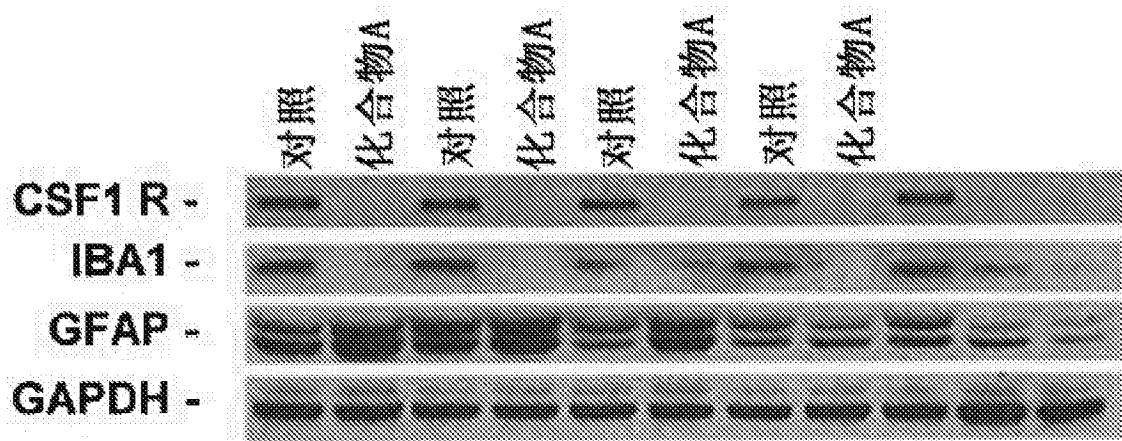


图3A

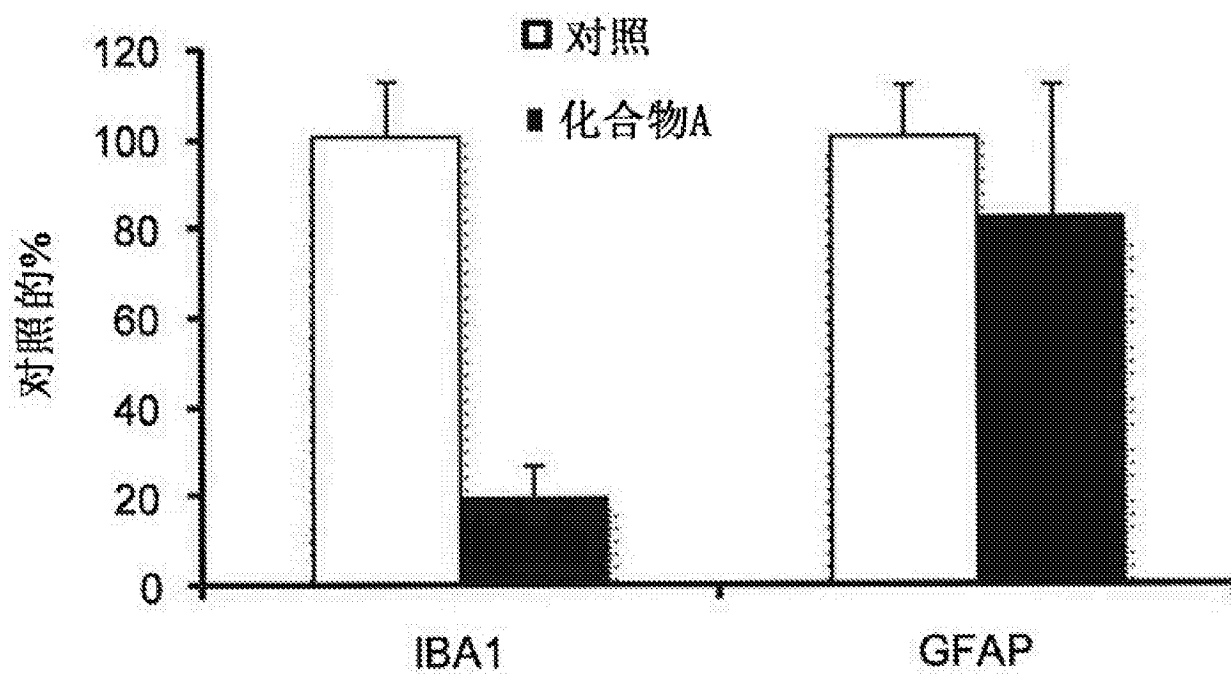


图3B

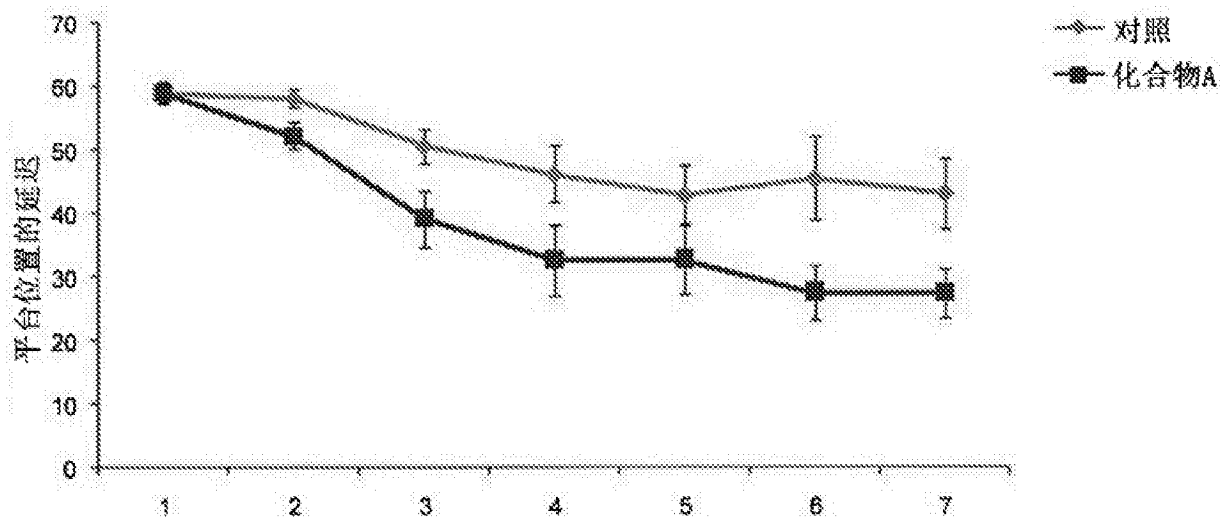


图3C

地点识别

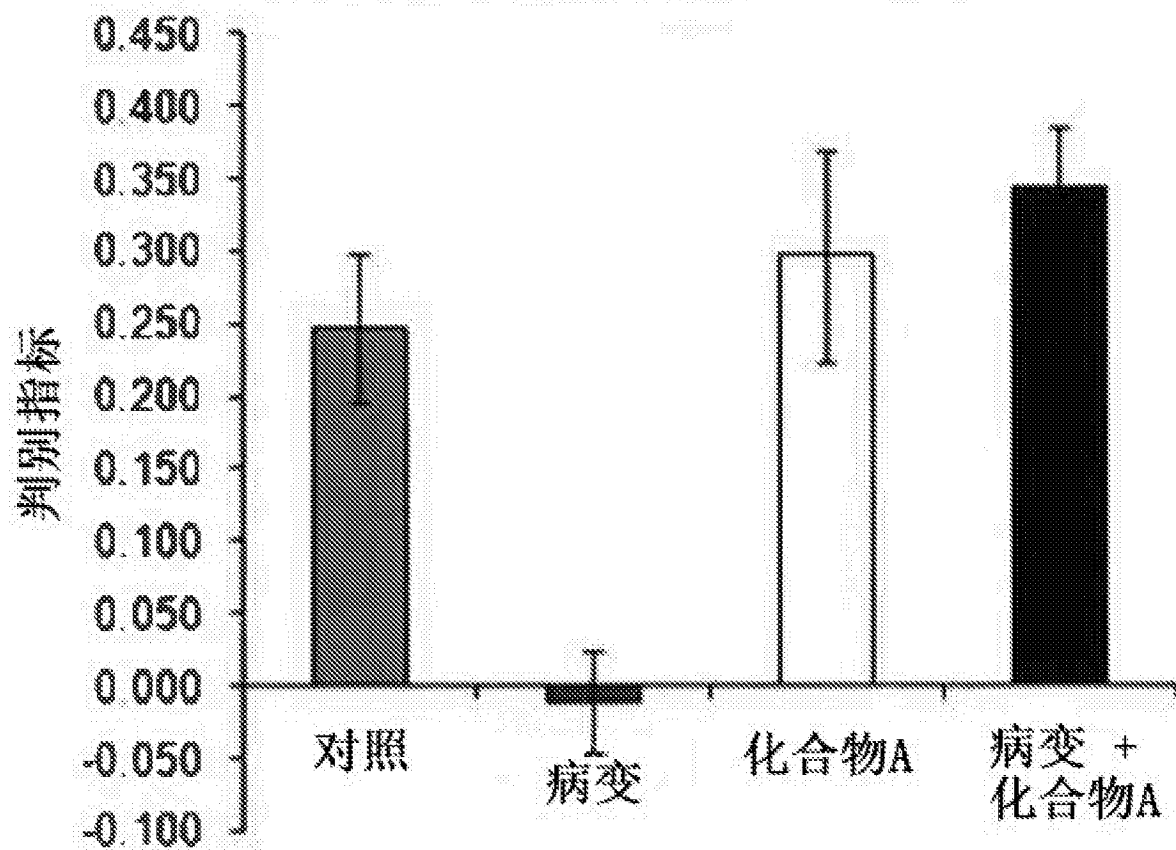
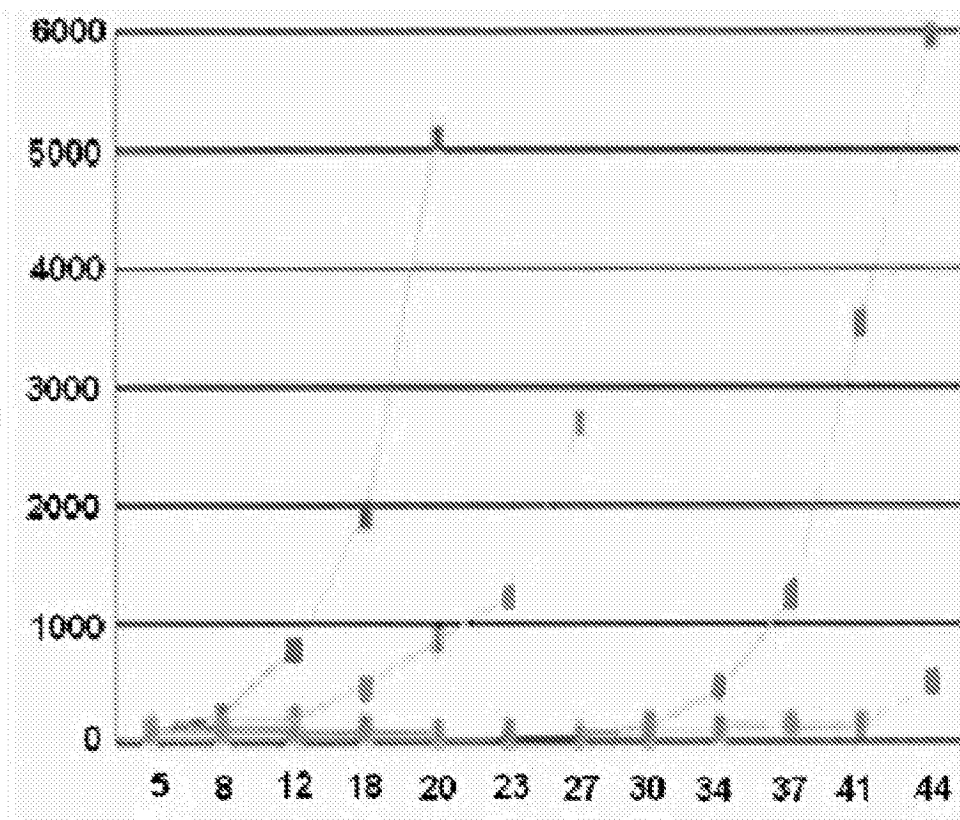


图3D

肿瘤
体积

投药天数

- = 对照饮食
- ▨ = 雷帕霉素
- = 化合物A饮食
- ▩ = 化合物A饮食+雷帕霉素

图4

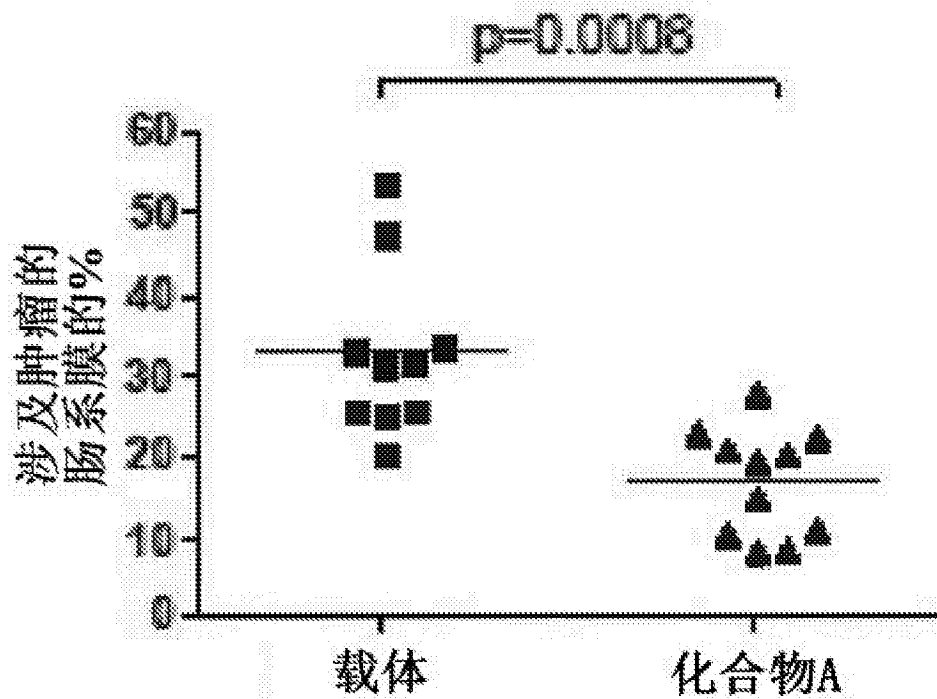


图5

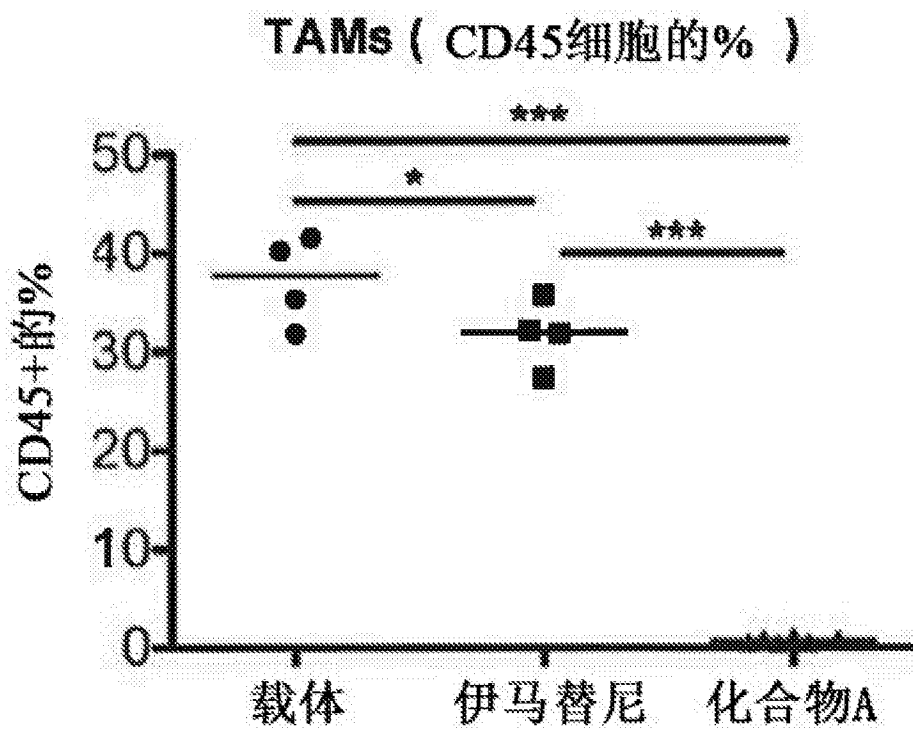


图6A

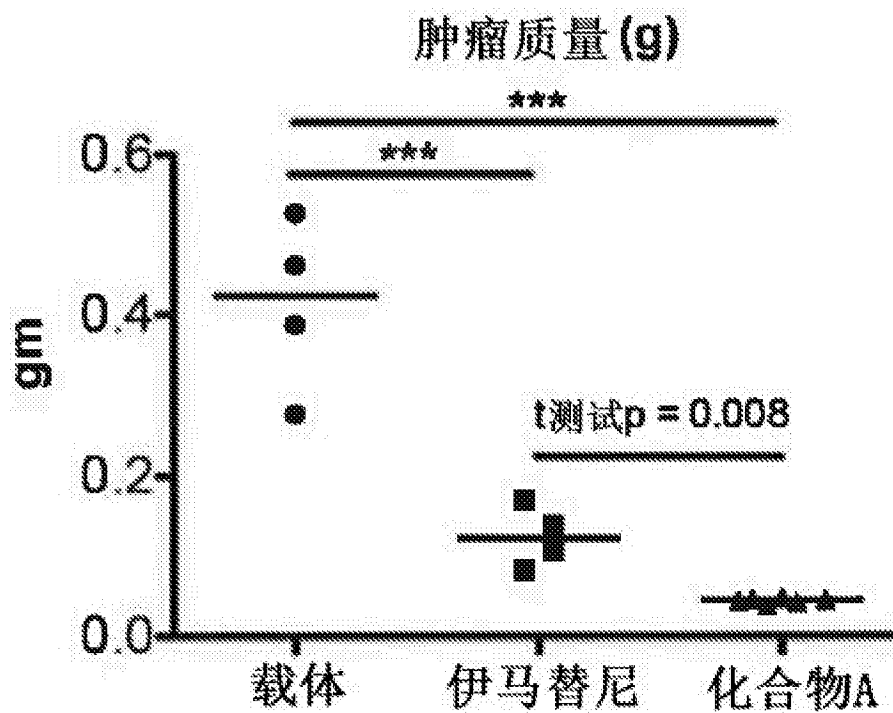


图6B

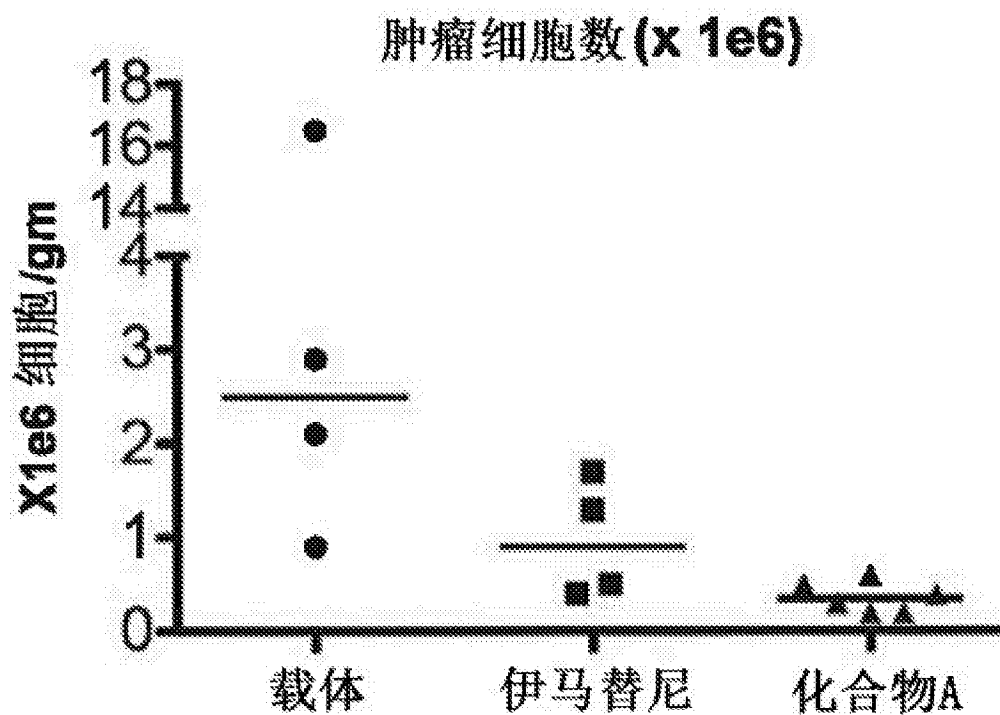


图6C

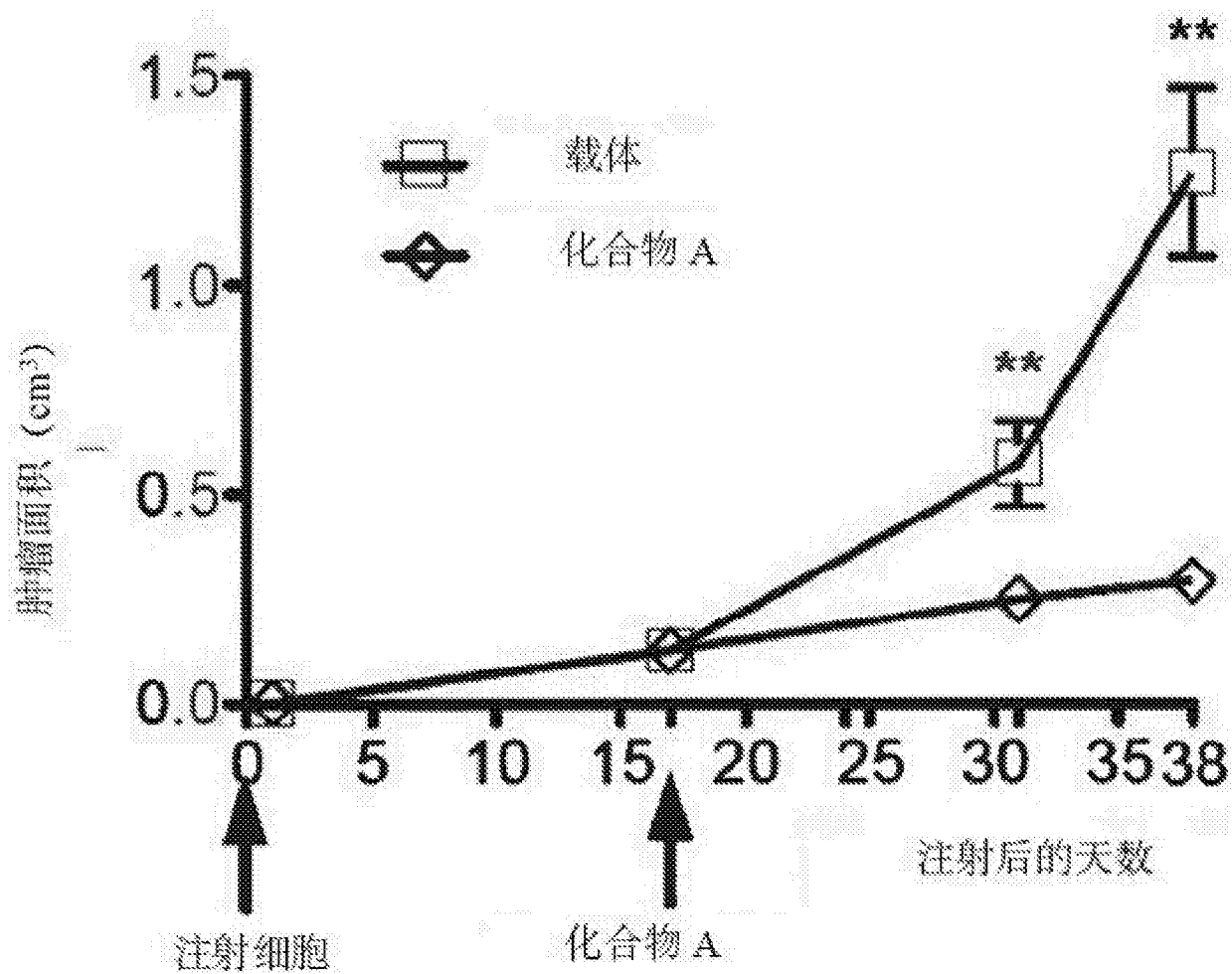


图6D

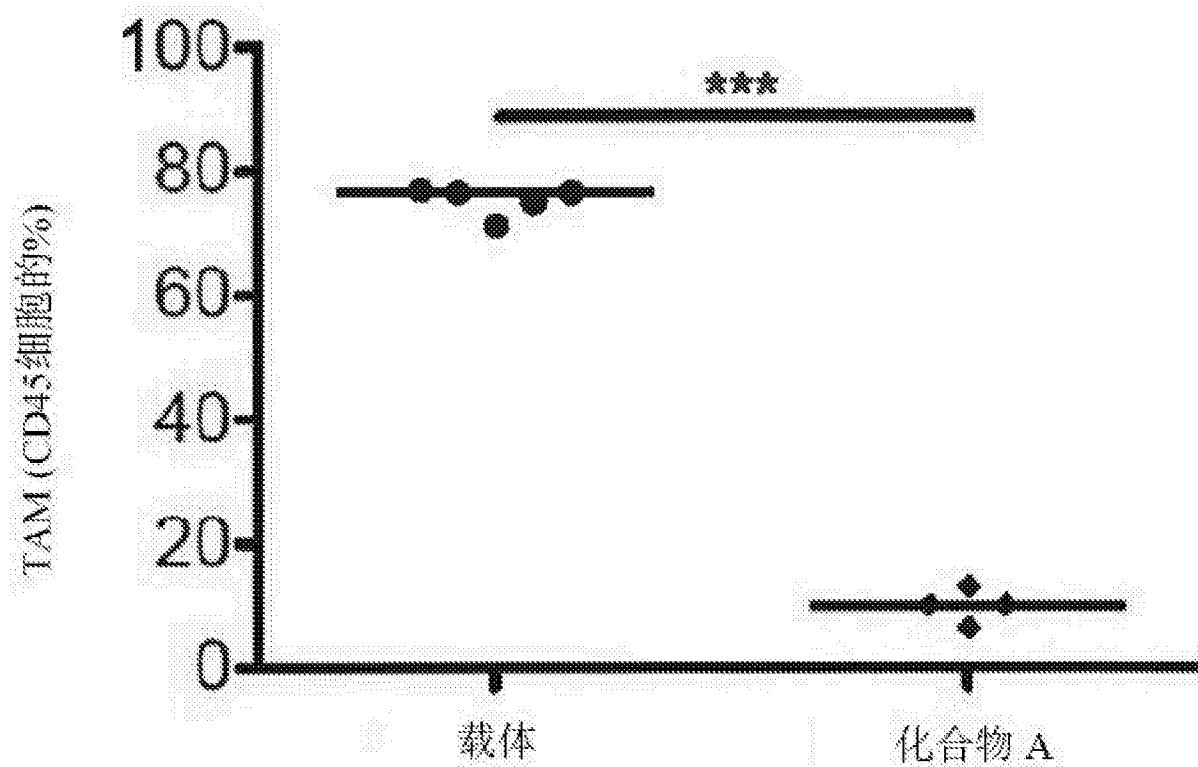


图6E

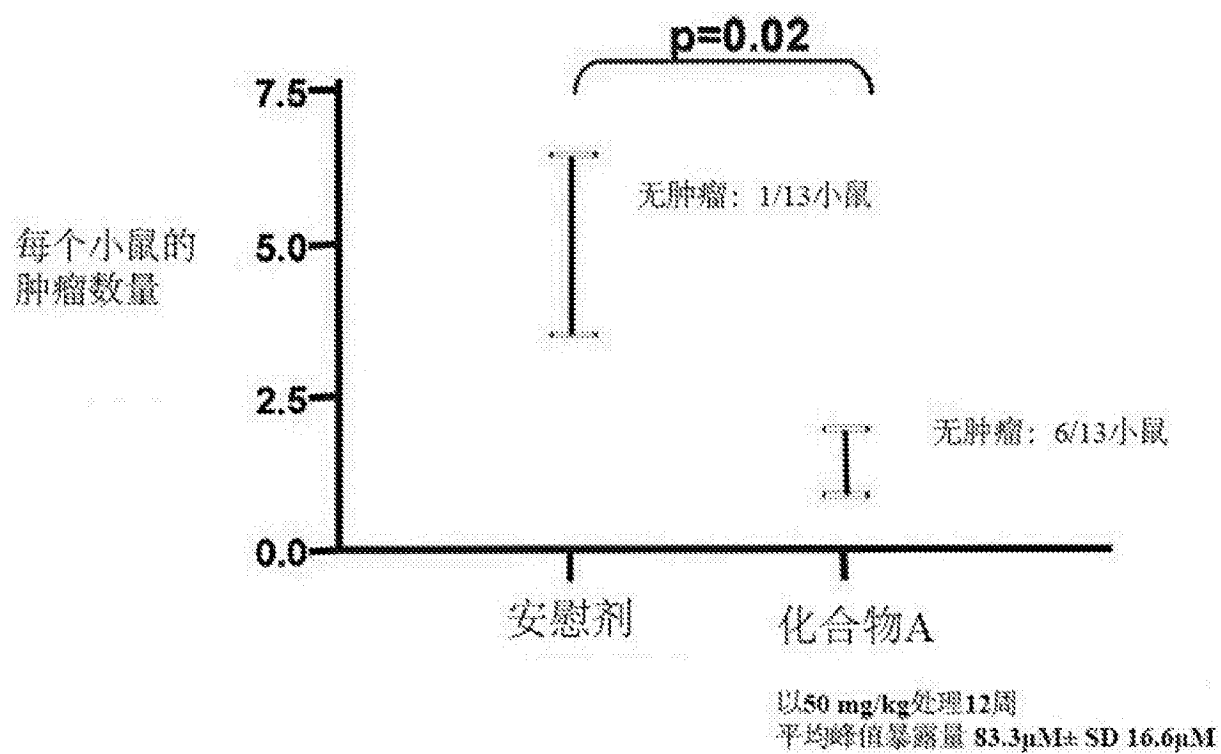


图7A

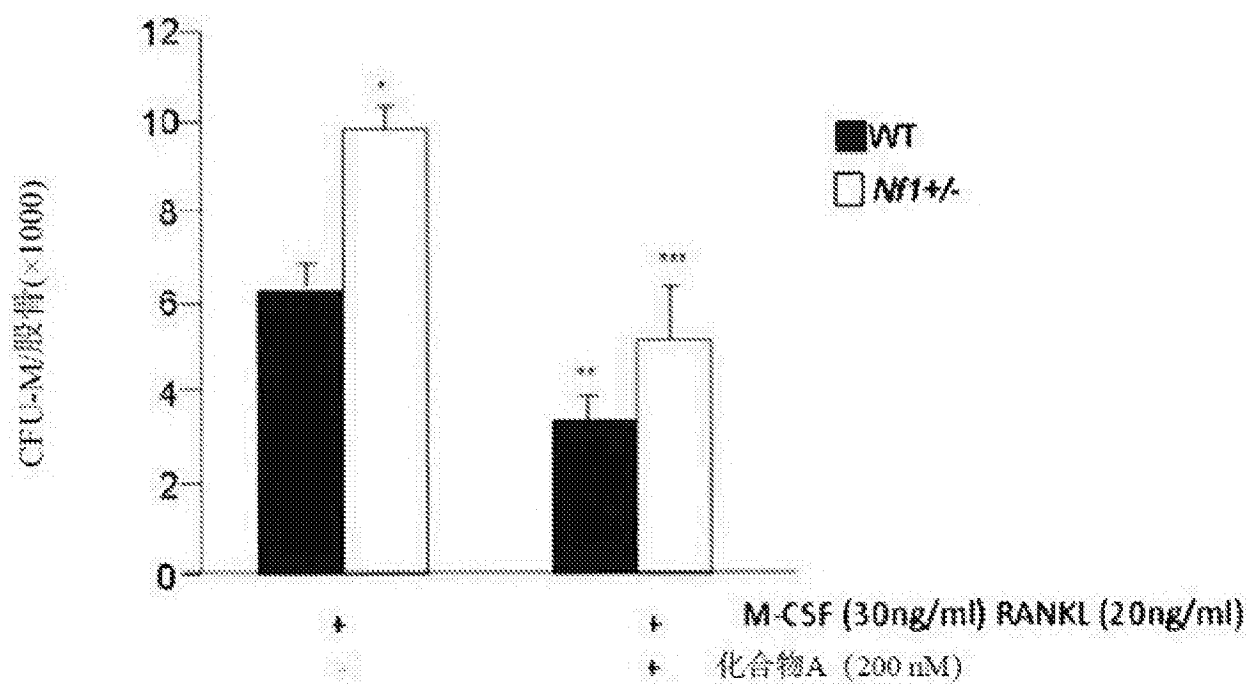


图7B

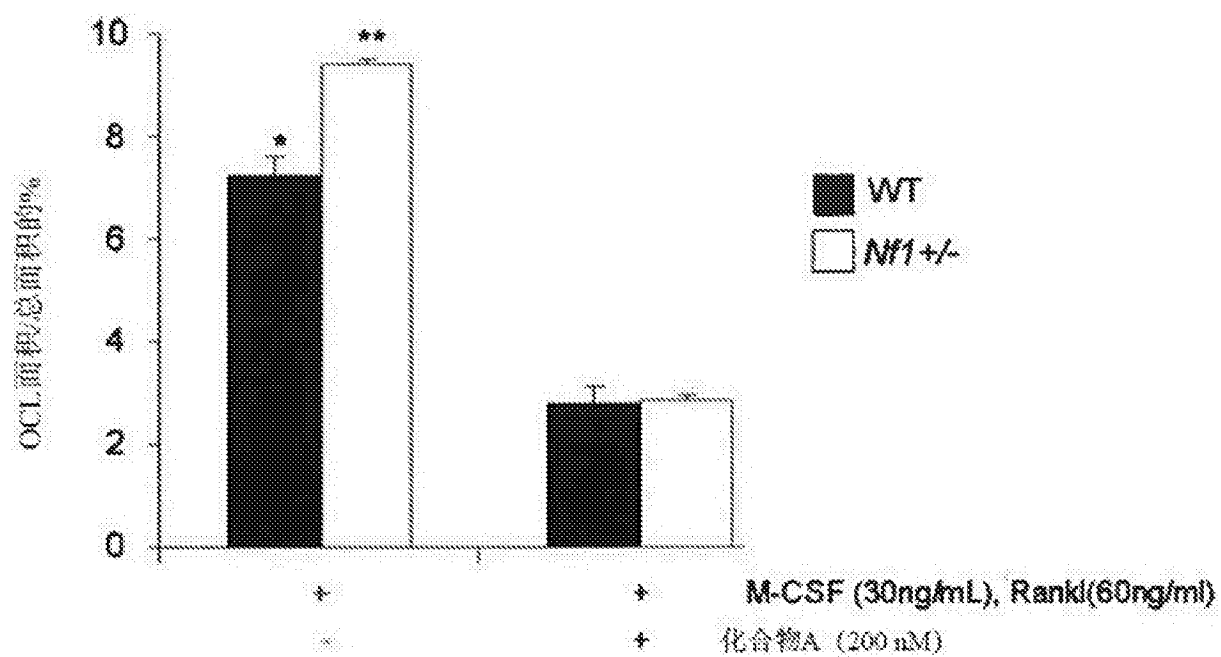


图7C

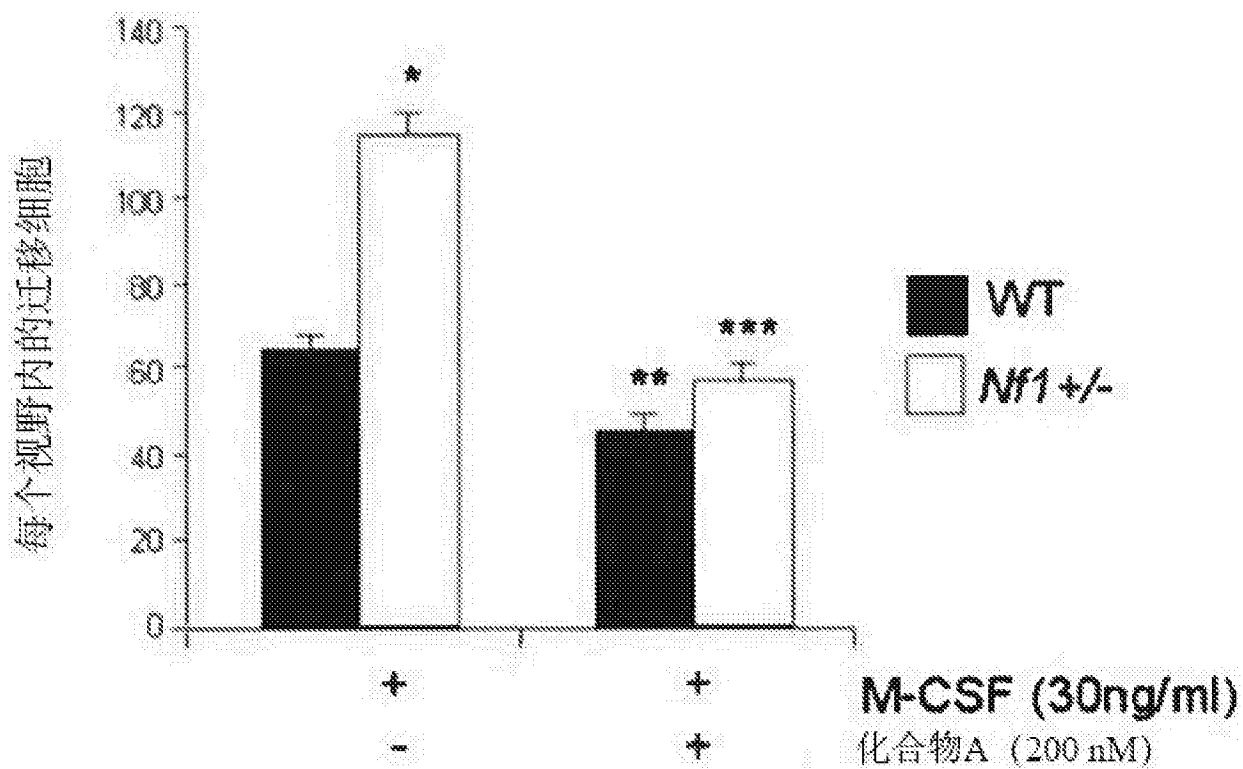


图7D

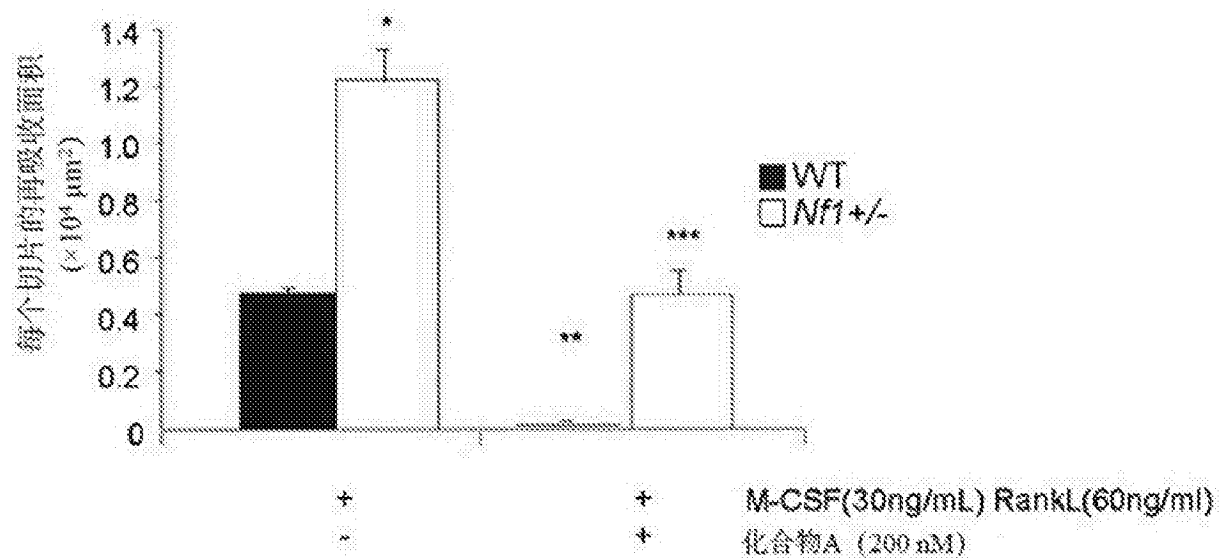


图7E

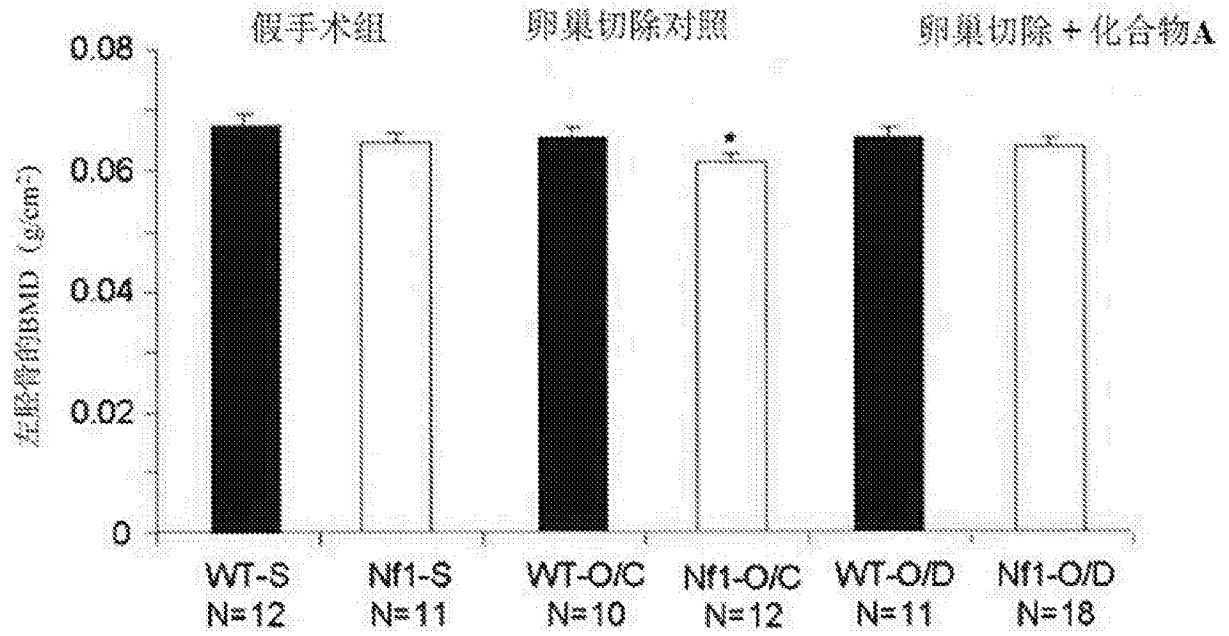


图7F

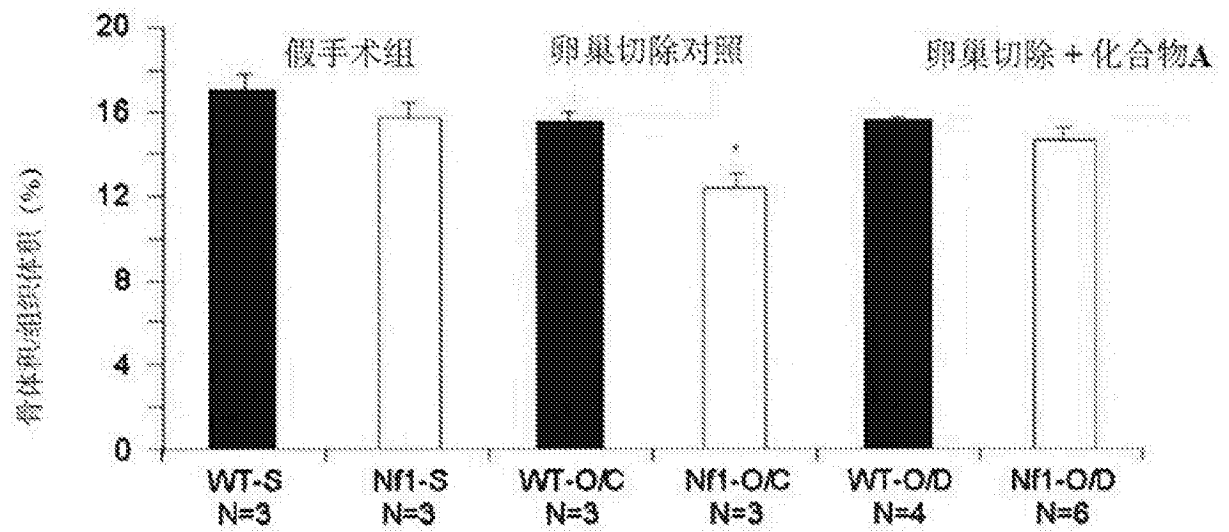


图7G

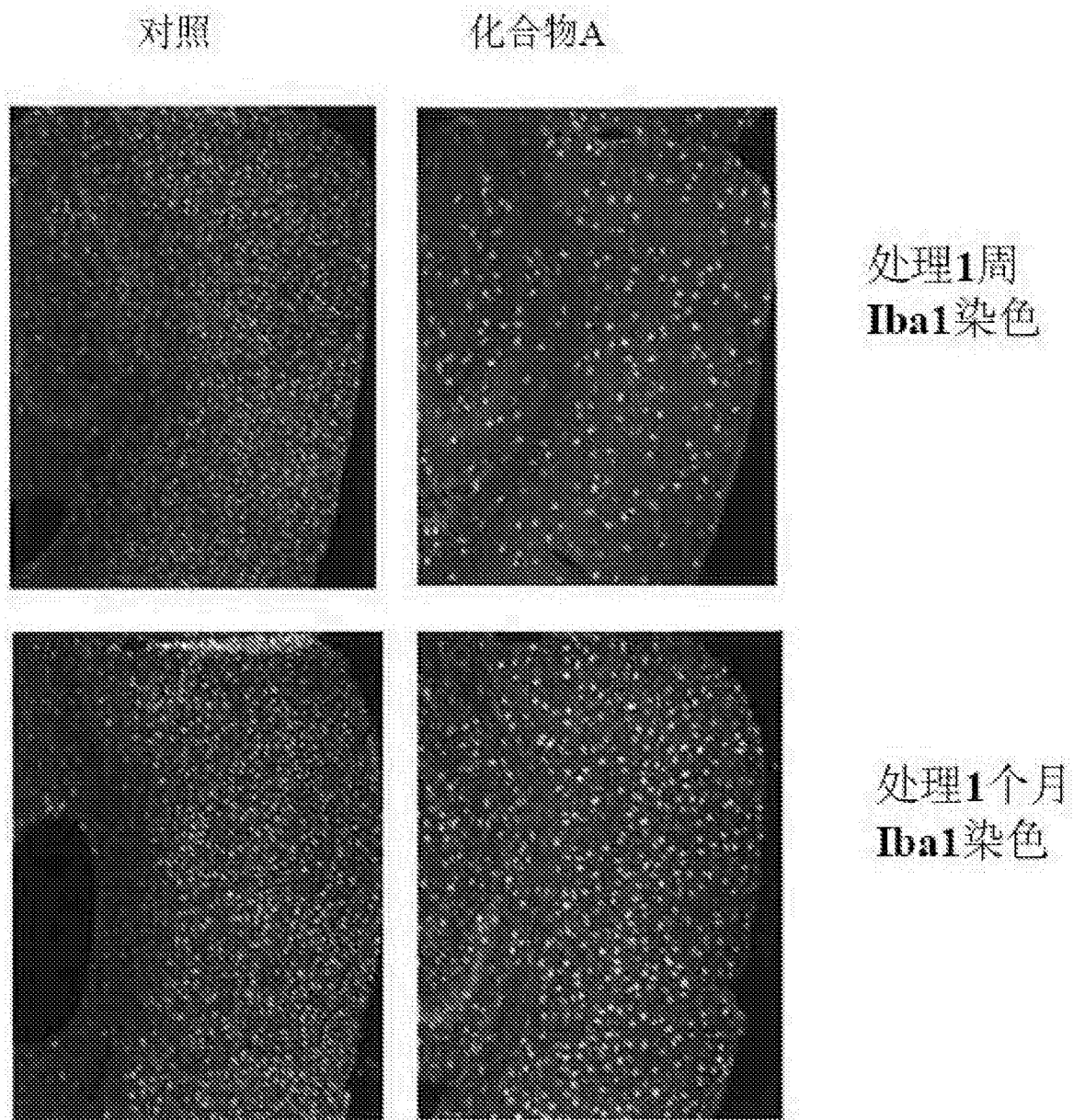


图8

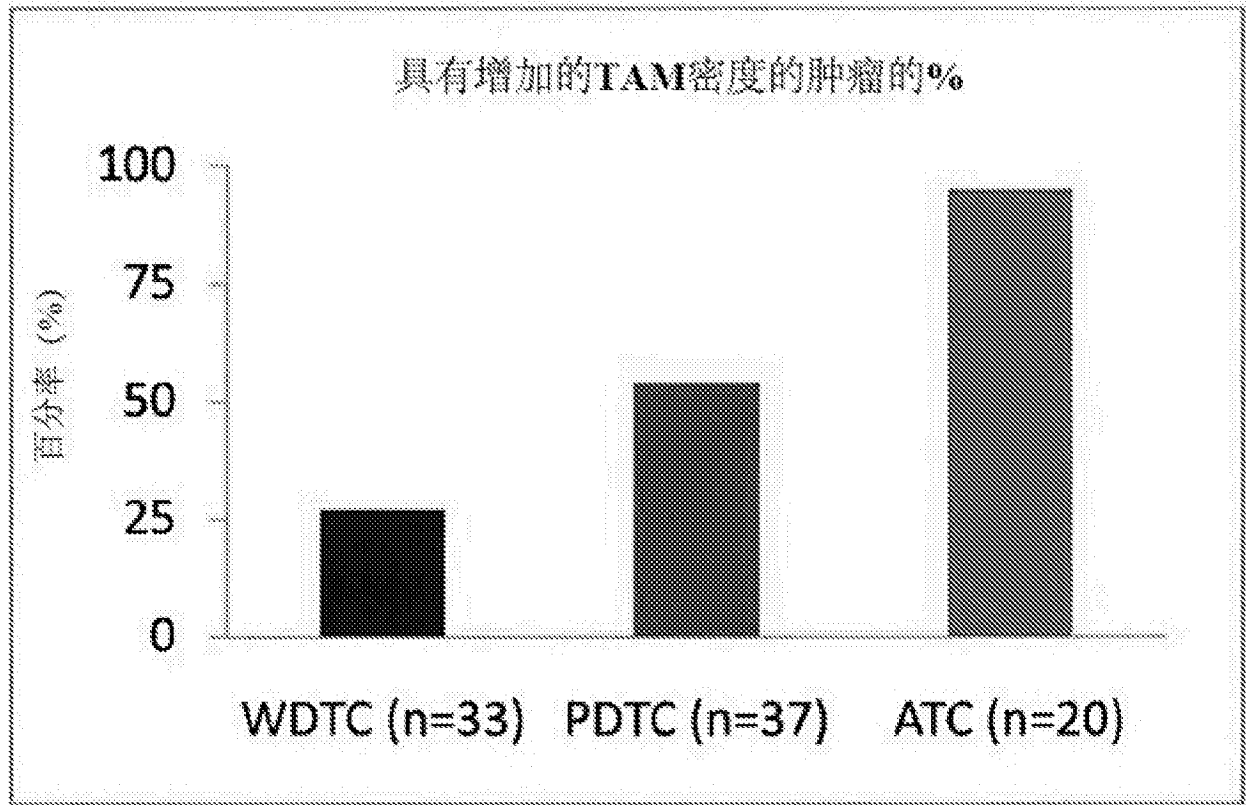


图9A

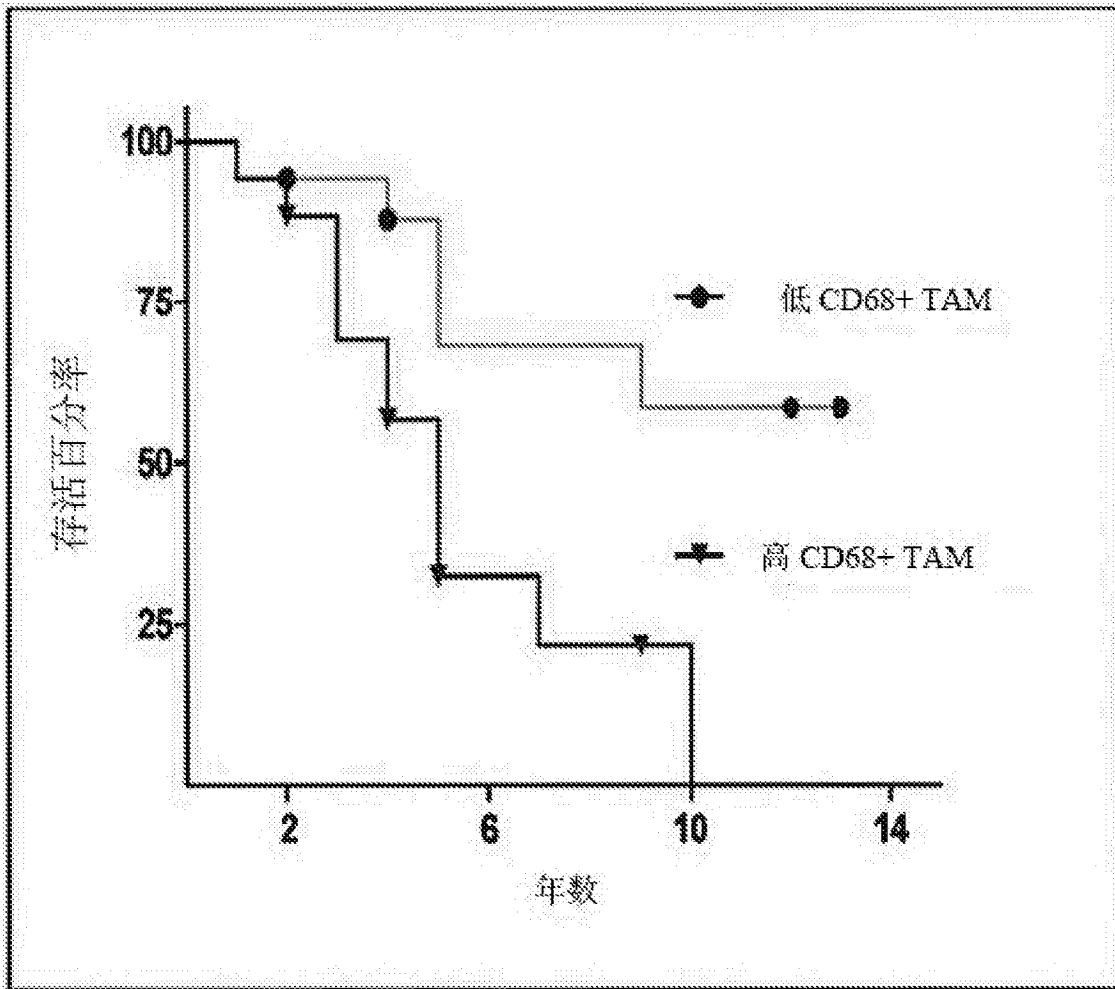


图9B

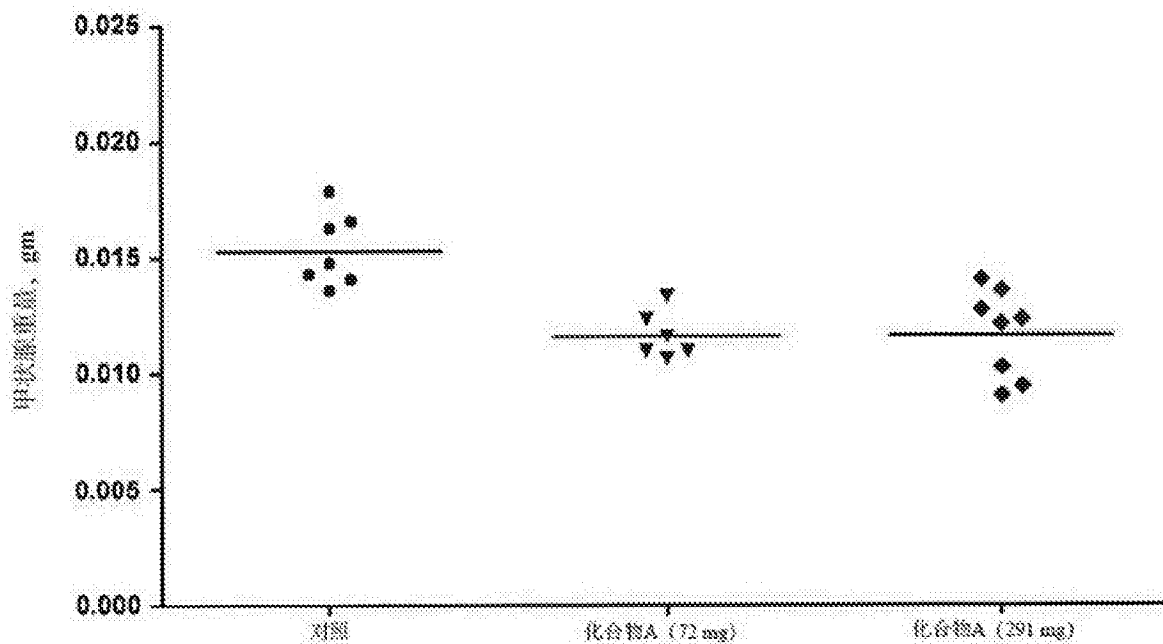


图9C

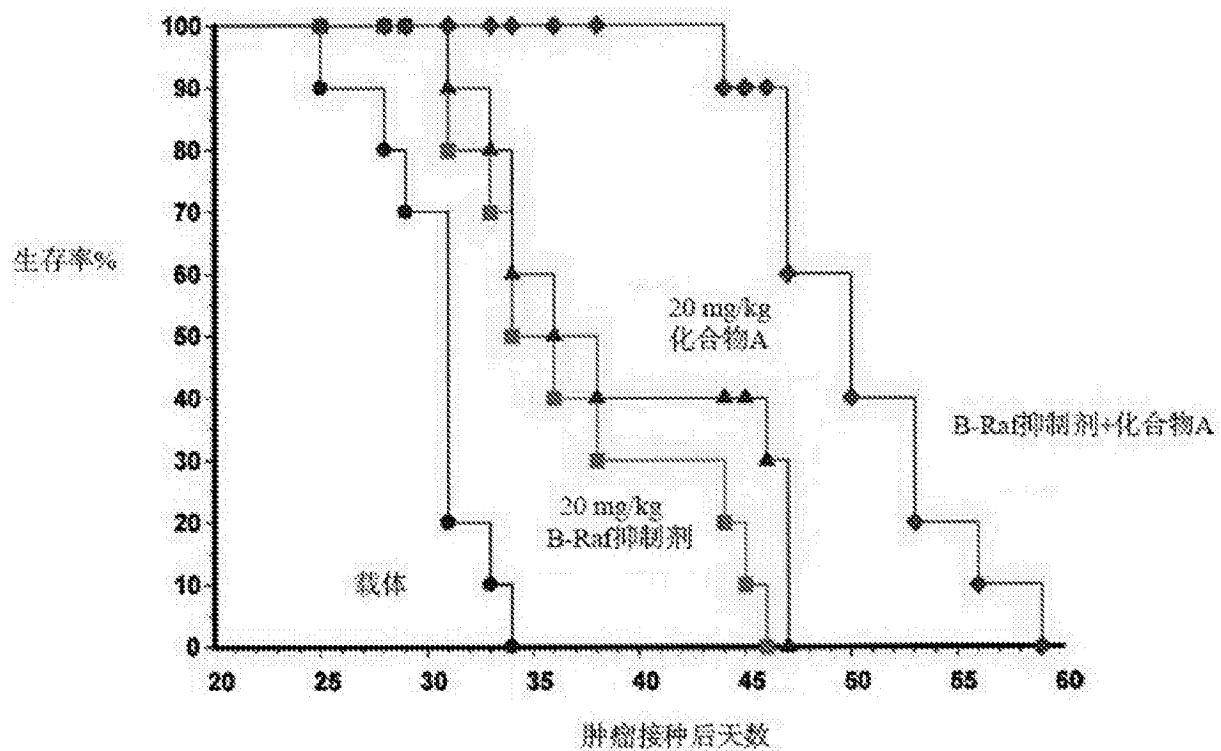


图10