

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101808994 B

(45) 授权公告日 2013.05.15

(21) 申请号 200880024975.0
 (22) 申请日 2008.07.16
 (30) 优先权数据
 60/959,907 2007.07.17 US
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2010.01.18
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/US2008/070124 2008.07.16
 (87) PCT申请的公布数据
 W02009/012283 EN 2009.01.22
 (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 G·吴 J·张 Y-L·朱 C·张
 P·N·易卜拉欣 S·史
 W·斯派瓦克 D·R·阿提斯
 J·察伊
 (74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
 11247
 代理人 黄革生 安佩东

C07D 231/40 (2006.01)
 C07D 261/14 (2006.01)
 C07D 285/16 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 407/12 (2006.01)
 C07D 13/12 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 285/135 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2007/002325 A1, 2007.01.04, 说明书第1页第3段至第66页第1段.
 US 2007/0072862 A1, 2007.03.29, 说明书第1-24页.
 CN 1863774 A, 2006.11.15, 权利要求书.
 Yoshiki Yoshida, et al.. Studies on Anti-Helicobacter pylori Agents. Part 1: Benzyloxyisoquinoline Derivatives. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》. 1999, 第7卷第2647-2666页.

审查员 宫方斌

(51) Int. Cl.
 C07D 213/75 (2006.01)
 C07D 215/38 (2006.01)

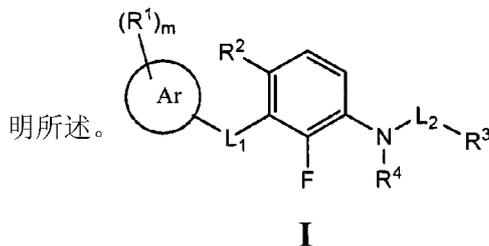
权利要求书2页 说明书78页

(54) 发明名称

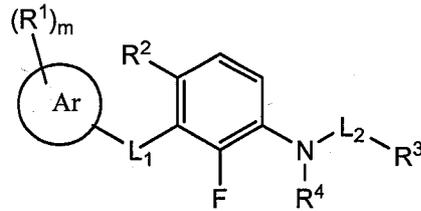
用于激酶调节的化合物和方法以及其适应症

(57) 摘要

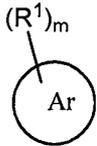
描述了对蛋白激酶有活性的式 I 化合物, 以及使用所述化合物治疗与蛋白激酶异常活性有关的疾病和病症的方法。式 (I), 其中 Ar 是任选取代的杂芳基; R² 是氢、低级烷基或卤素; U 选自 -S(O)₂、-C(X)-、-C(X)-N(R¹⁰)- 和 -S(O)₂-N(R¹⁰)-; R³ 是任选取代的低级烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; 以及其中 R¹、R³、R⁴、m、L₁、X、R¹⁰ 如本发



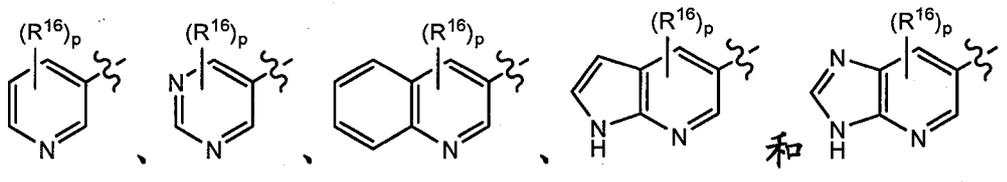
1. 化合物,其具有式 I 的化学结构,



式 I
或其盐,
其中:



选 自



其中 表



示 Ar 环连接到 L₁ 的连接点;

p 是 0、1、2 或 3;

R² 是氢、氟或氯;

L₂ 选自 -S(O)₂-;

R³ 是任选地被氟取代的低级烷基、任选地被低级烷基取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选地被一个或多个选自氟、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代或氟取代的低级烷基硫代的取代基取代的杂环烷基、任选地被卤素、任选地被氟取代的低级烷基或任选地被氟取代的低级烷氧基取代的芳基或任选地被卤素或低级烷基取代的杂芳基;

L₁ 选自键、-N(R¹¹)-、-C(X)-N(R¹¹)- 和 -N(R¹¹)-C(X)-;

X 是 O;

R⁴ 和每个 R¹¹ 独立地是氢或低级烷基;

R¹⁶ 每次出现时独立地选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)-NH₂、-O-R¹⁷、-N(R¹⁹)-R¹⁷、-N(R¹⁹)-C(O)-R¹⁷、-C(O)-N(R¹⁹)-R¹⁷、卤素、低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基;

R¹⁷ 每次出现时独立地选自低级烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中低级烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基;

R¹⁹ 每次出现时独立地是氢或低级烷基;

在每次出现时,单独或组合的术语“低级烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的源自烷烃的基团;

在每次出现时,单独或组合的术语“低级烷氧基”是指 -O- 低级烷基,其中的低级烷基含有 1 至 6 个碳原子;

在每次出现时,单独或组合的术语“低级烷基硫代”是指 -S- 低级烷基,其中的低级烷基含有 1 至 6 个碳原子;

在每次出现时,单独或组合的术语“单 - 烷基氨基”是指 -NH- 低级烷基,其中的低级烷基含有 1 至 6 个碳原子;

在每次出现时,单独或组合的术语“二 - 烷基氨基”是指 -N(R^{bb})(R^{cc}),其中的 R^{bb} 和 R^{cc} 独立地是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基;

在每次出现时,术语“环烷基”是指选自环丙基、环戊基、环己基或金刚烷基的饱和或不饱和的、非芳香单环、双环或三环碳环系统;

在每次出现时,术语“杂环烷基”是指选自吗啉代、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、二氢苯并呋喃基或二氢吲哚基的饱和或不饱和的非芳香环烷基基团;

在每次出现时,单独或组合的术语“芳基”是指苯基或萘基;并且

在每次出现时,单独或组合的术语“杂芳基”是指选自吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、吲哚基、苯并 [b] 噻吩基、喹唑啉基、嘌呤基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基或吲哚基的单环或二环芳香环结构。

2. 权利要求 1 所述的化合物,其中 L₁ 是 -N(R¹¹)- 或 -N(R¹¹)-C(X)-。

3. 权利要求 2 所述的化合物,其中 L₁ 是 -N(R¹¹)-C(O)-。

4. 组合物,其包含药学上可接受的载体和权利要求 1-3 中任一项所述的化合物。

5. 试剂盒,其包含权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或权利要求 4 所述的组合物。

6. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或权利要求 4 所述的组合物在制备用于治疗 Raf 介导的疾病或病症的药物中的用途。

用于激酶调节的化合物和方法以及其适应症

发明领域

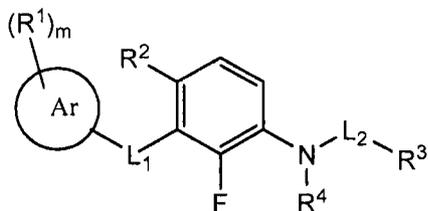
[0001] 本发明涉及激酶和调节激酶的化合物以及其应用。具体实施方式考虑疾病适应症,其适于通过本发明化合物调节激酶活性来治疗。

发明概述

[0002] 一般而言,考虑对蛋白激酶有活性的化合物,所述蛋白激酶包括,但不限于 Ab1、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、Ret、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes 和 / 或 Zap70,包括这些激酶的任意突变。在一些方面,化合物对 Raf 蛋白激酶有活性,所述 Raf 蛋白激酶包括 A-Raf、B-Raf 和 / 或 c-Raf-1,包括其任意突变。在一些方面,化合物具有如下所述的式 I。

[0003] 根据本发明也考虑上述化合物在治疗疾病和病症中的应用方法,所述疾病和病症与上述激酶活性的调节相关。因此,提供用于与蛋白激酶调节有关的治疗方法的化合物的应用,以及可以用于与蛋白激酶调节有关的治疗方法的化合物。

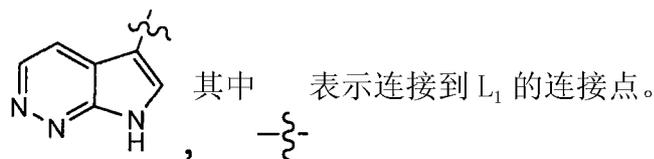
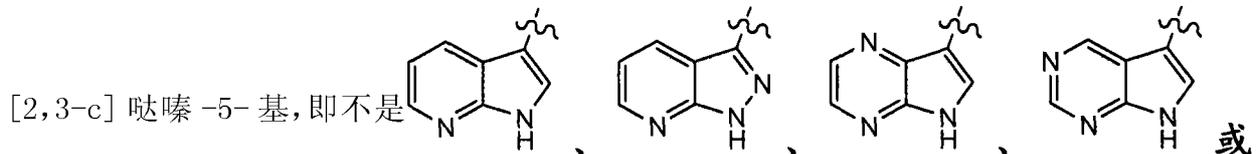
[0004] 在一些实施方式中,化合物具有根据下述式 I 的结构:



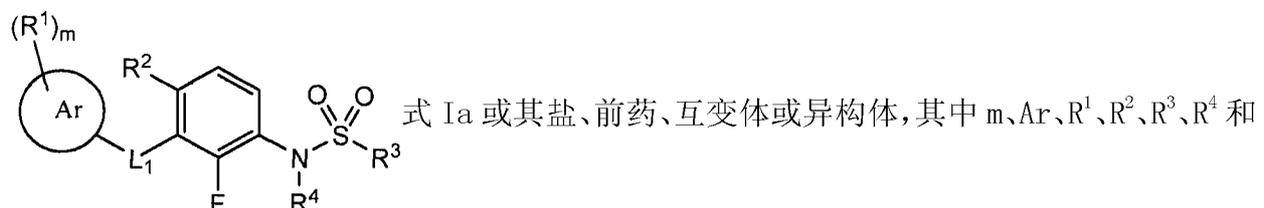
式 I 或其盐、前药、互变体或异构体,其中:Ar 是任选取代的

杂芳基; R^1 每次出现时独立地选自卤素、任选取代的低级烷基、任选取代的低级链烯基、任选取代的低级炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{X})-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{X})-\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{X})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{X})-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-\text{N}(\text{R}^8)-\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{X})-\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{X})-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ 和 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^5)-\text{R}^6$;M 是 0、1、2、3、4 或 5;N 是 0、1 或 2; R^2 是氢、低级烷基或卤素; L^2 选自 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{X})-$ 、 $-\text{C}(\text{X})-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{10})-$; R^3 是任选取代的低级烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; L_1 选自键、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{X})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-\text{X}-$ 、 $-\text{X}-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{X})-$ 、 $-\text{C}(\text{X})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{X})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{X})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{X})-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{11})-$;X 是 O 或 S; R^4 、 R^{10} 和每个 R^{11} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基,所述取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级

烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、氟取代的单-烷基氨基、二-烷基氨基、氟取代的二-烷基氨基和 $-NR^{14}R^{15}$; R^5 、 R^6 、 R^8 和 R^9 每次出现时独立地选自氢、任选取代的低级烷基、任选取代的 C_{3-6} 链烯基、任选取代的 C_{3-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 或 R^8 和 R^9 与连接它们的氮组合形成 5-7 元任选取代的含氮杂环烷基或 5 或 7 元任选取代的含氮杂芳基; R^7 每次出现时独立地选自任选取代的低级烷基、任选取代的 C_{3-6} 链烯基、任选取代的 C_{3-6} 炔基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和 $-NR^{14}R^{15}$, 其中低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基或二-烷基氨基的烷基链(一条或多条)任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基; 或 R^{12} 和 R^{13} 与连接它们的碳组合形成 3-7 元单环环烷基或 5-7 元单环杂环烷基, 其中单环环烷基或单环杂环烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基; 以及 R^{14} 和 R^{15} 每次出现时独立地与连接它们的氮结合, 以形成 5-7 元杂环烷基或取代有一个或多个取代基的 5-7 元杂环烷基, 所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代、然而, 条件是当 L_1 是键、 $-NR^{11}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(X)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 时, Ar 不是 1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基、1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-3-基、5H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-7-基、7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-5-基或 7H-吡咯并



[0005] 在一些实施方式中, 式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 Ia 的结构:



L_1 如对式 I 所限定的。

[0006] 在式 I 或 Ia 化合物的一些实施方式中, L_1 是键、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{11})-C(NH)-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-N(R^{11})-$, 还有 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-$, 还有 $-N(R^{11})-C(O)-$, 其中 L_1 的左侧 (即 $-N(R^{11})-$) 连接到 Ar 以及 L_1 的右侧连接到式 I 或 Ia 的苯环。在一些实施方式中, L_1 是键、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)$

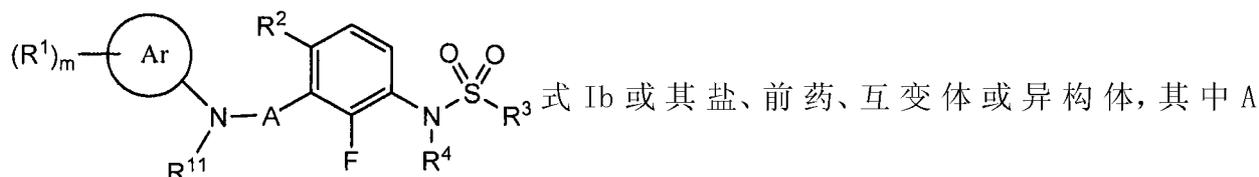
-、-N(R¹¹)-S(O)₂-、-N(R¹¹)-C(NH)-、-N(R¹¹)-C(X)-N(R¹¹)-或-N(R¹¹)-S(O)₂-N(R¹¹)-, 还有 -N(R¹¹)-、-N(R¹¹)-C(X)-或-N(R¹¹)-S(O)₂-, 还有 -N(R¹¹)-C(O)-, 以及每个 R¹¹ 和 R⁴ 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R¹¹ 和 R⁴ 是 H。

[0007] 在式 I 或 Ia 化合物的一些实施方式中, L₁ 是 -C(X)-N(R¹¹)-、-C(R¹²R¹³)-X-、-X-C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)-N(R¹¹)-或-N(R¹¹)-C(R¹²R¹³)-, 其中 L₁ 的左侧连接到 Ar 以及 L₁ 的右侧连接到式 I 或 Ia 的苯环。在一些实施方式中, L₁ 是 -C(X)-N(R¹¹)-、-C(R¹²R¹³)-X-、-X-C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)-N(R¹¹)-或-N(R¹¹)-C(R¹²R¹³)-, 以及每个 R¹¹ 和 R⁴ 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R¹¹ 和 R⁴ 是 H。

[0008] 在式 I 或 Ia 化合物的一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 优选是氟或氯。在一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 每个 R¹¹ 和 R⁴ 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R² 是氟或氯以及每个 R¹¹ 和 R⁴ 是 H。在一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 优选是氟或氯, 以及 L₁ 是键、-N(R¹¹)-、-N(R¹¹)-C(X)-、-N(R¹¹)-S(O)₂-、-N(R¹¹)-C(NH)-、-N(R¹¹)-C(X)-N(R¹¹)-或-N(R¹¹)-S(O)₂-N(R¹¹)-, 还有 -N(R¹¹)-、-N(R¹¹)-C(X)-或-N(R¹¹)-S(O)₂-, 还有 -N(R¹¹)-C(O)-, 其中 L₁ 的左侧 (即 -N(R¹¹)-) 连接到 Ar 以及 L₁ 的右侧连接到式 I 或 Ia 的苯环。在一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 优选是氟或氯; L₁ 是键、-N(R¹¹)-、-N(R¹¹)-C(X)-、-N(R¹¹)-S(O)₂-、-N(R¹¹)-C(NH)-、-N(R¹¹)-C(X)-N(R¹¹)-或-N(R¹¹)-S(O)₂-N(R¹¹)-, 还有 -N(R¹¹)-、-N(R¹¹)-C(X)-或-N(R¹¹)-S(O)₂-, 还有 -N(R¹¹)-C(O)-; 以及每个 R¹¹ 和 R⁴ 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R¹¹ 和 R⁴ 是 H。

[0009] 在式 I 或 Ia 化合物的一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 每个 R¹¹ 和 R⁴ 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R² 是氟或氯以及每个 R¹¹ 和 R⁴ 是 H。在一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 优选氟或氯, 以及 L₁ 是 -C(X)-N(R¹¹)-、-C(R¹²R¹³)-X-、-X-C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)-N(R¹¹)-或-N(R¹¹)-C(R¹²R¹³)-, 其中 L₁ 的左侧连接到 Ar 以及 L₁ 的右侧连接到式 I 或 Ia 的苯环。在一些实施方式中, R² 是氢、氟或氯, 优选氟或氯; L₁ 是 -C(X)-N(R¹¹)-、-C(R¹²R¹³)-X-、-X-C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)-N(R¹¹)-或-N(R¹¹)-C(R¹²R¹³)-; 以及每个 R¹¹ 和 R⁴ 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R¹¹ 和 R⁴ 是 H。

[0010] 在一些实施方式中, 式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 Ib 的结构:



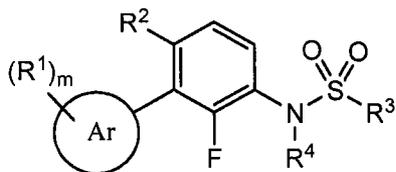
是 -C(O)- 或 -C(R¹²R¹³)-; 以及 M、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如对式 I 所限定的。

[0011] 在式 Ib 化合物的一些实施方式中, R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^2 是氟或氯以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0012] 在式 Ib 化合物的一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, 以及 R^4 和 R^{11} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 和 R^{11} 是 H。在一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, 以及 R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯; 以及 R^4 和 R^{11} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 和 R^{11} 是 H。

[0013] 在式 Ib 化合物的一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$, 以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$, R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^{12} 和 R^{13} 是 H, 以及 R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$; R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯; 以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

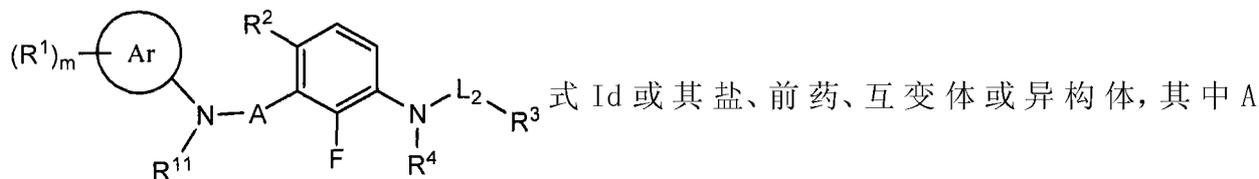
[0014] 在一些实施方式中, 式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 Ic 的结构:



如对式 I 所限定的。

[0015] 在式 Ic 化合物的一些实施方式中, R^4 是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 是 H。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯以及 R^4 是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^2 是氟或氯以及 R^4 是 H。

[0016] 在一些实施方式中, 式 I 化合物具有根据下述结构式 Id 的结构:



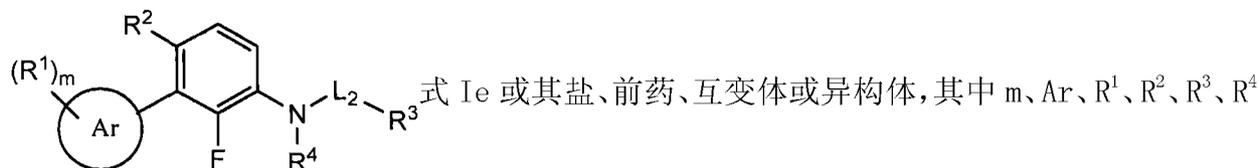
是 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{12}R^{13})-$ ；以及 m 、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 L_2 如对式 I 所限定的。

[0017] 在式 Id 化合物的一些实施方式中， R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中， R^2 是氢、氟或氯，优选氟或氯。在一些实施方式中， R^2 是氢、氟或氯，以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^2 是氟或氯以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0018] 在式 Id 化合物的一些实施方式中，A 是 $-C(O)-$ ，以及 R^4 和 R^{11} 独立地是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^4 和 R^{11} 是 H。在一些实施方式中，A 是 $-C(O)-$ ，以及 R^2 是氢、氟或氯，优选氟或氯。在一些实施方式中，A 是 $-C(O)-$ ， R^2 是氢、氟或氯，优选氟或氯；以及 R^4 和 R^{11} 是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^4 和 R^{11} 是 H。

[0019] 在式 Id 化合物的一些实施方式中，A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$ ，以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中，A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$ ， R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^{12} 和 R^{13} 是 H，以及 R^2 是氢、氟或氯，优选氟或氯。在一些实施方式中，A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$ ； R^2 是氢、氟或氯，优选氟或氯；以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0020] 在一些实施方式中，式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 Ie 的结构：

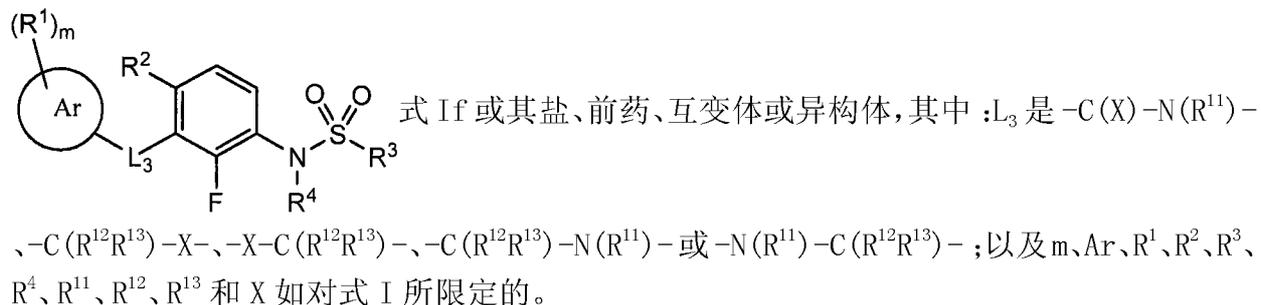


和 L_2 如对式 I 所限定的。

[0021] 在式 Ie 化合物的一些实施方式中， R^4 是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代，优选 R^4 是 H。在一些实施方式中， R^2 是氢、氟或氯，优选氟或氯。在一些实施方式中， R^2 是氢、氟或氯以及 R^4 是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有

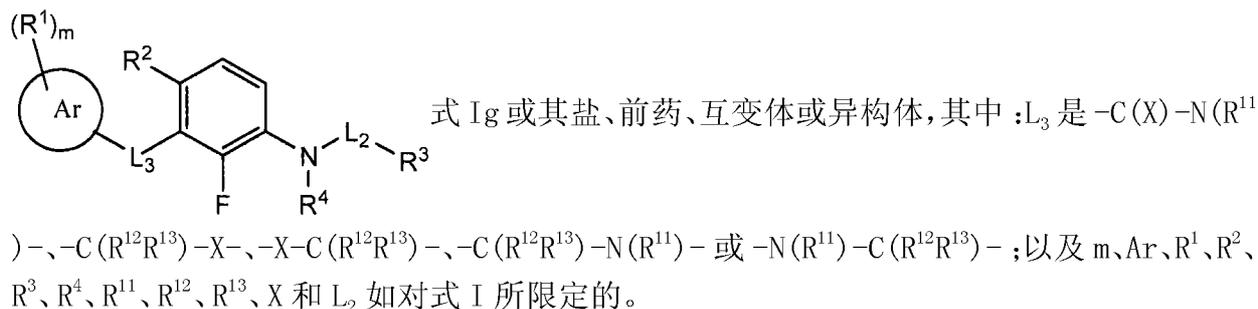
一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^2 是氟或氯以及 R^4 是 H。

[0022] 在一些实施方式中,式 I 化合物具有下述亚类结构式 If 的结构:



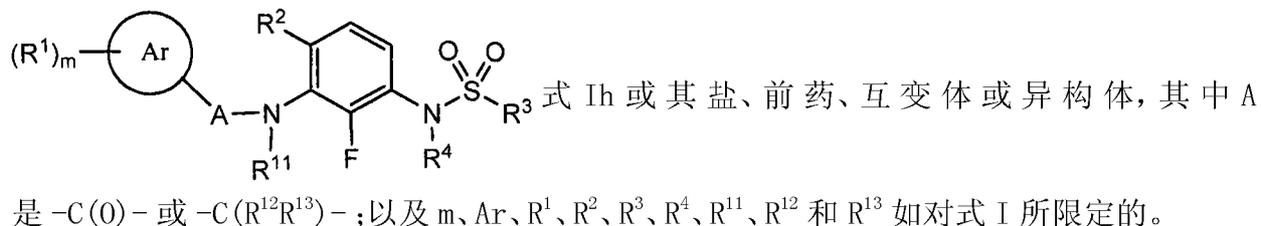
[0023] 在式 If 化合物的一些实施方式中, L_3 是 $-C(O)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-O-$ 、 $-O-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$,其中 L_3 的左侧连接到 Ar 以及 L_3 的右侧连接到式 If 的苯环。在一些实施方式中, L_3 是 $-C(O)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-O-$ 、 $-O-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$,以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0024] 在一些实施方式中,式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 Ig 的结构:



[0025] 在式 Ig 化合物的一些实施方式中, L_3 是 $-C(O)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-O-$ 、 $-O-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$,其中 L_3 的左侧连接到 Ar 以及 L_3 的右侧连接到式 Ig 的苯环。在一些实施方式中, L_3 是 $-C(O)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-O-$ 、 $-O-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$,以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0026] 在一些实施方式中,式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 Ih 的结构:



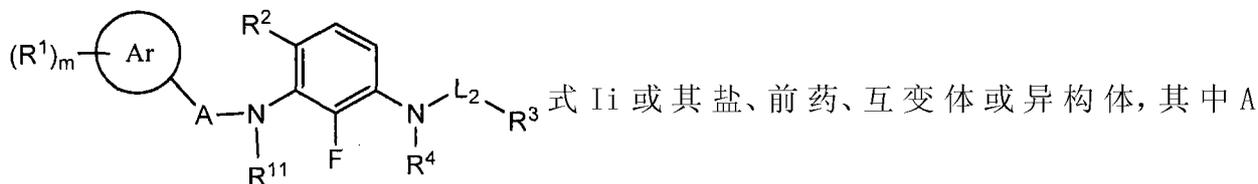
[0027] 在式 Ih 化合物的一些实施方式中, R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯,以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和

R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^2 是氟或氯以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0028] 在式 I_h 化合物的一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, 以及 R^4 和 R^{11} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 和 R^{11} 是 H。在一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, 以及 R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯。在一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯; 以及 R^4 和 R^{11} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 和 R^{11} 是 H。

[0029] 在式 I_h 化合物的一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$, 以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$, R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^{12} 和 R^{13} 是 H, 以及 R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯。在一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$; R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯; 以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0030] 在一些实施方式中, 式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 I_i 的结构:



是 $-C(O)-$ 或 $-C(R^{12}R^{13})-$; 以及 m 、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 L_2 如对式 I 所限定的。

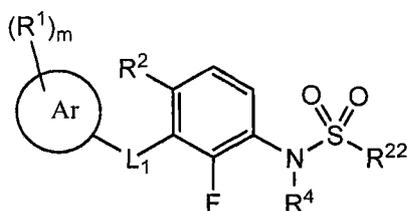
[0031] 在式 I_i 化合物的一些实施方式中, R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯,以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^2 是氟或氯以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0032] 在式 I_i 化合物的一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, 以及 R^4 和 R^{11} 独立地是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选 R^4 和 R^{11} 是 H。在一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, 以及 R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯。在一些实施方式中, A 是 $-C(O)-$, R^2 是氢、氟或氯,优选氟或氯; 以及 R^4 和 R^{11} 是氢或低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和

氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 和 R^{11} 是 H。

[0033] 在式 Ii 化合物的一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$, 以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。在一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$, R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^{12} 和 R^{13} 是 H, 以及 R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, A 是 $-C(R^{12}R^{13})-$; R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯; 以及 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H。

[0034] 在一些实施方式中, 式 I 化合物具有根据下述亚类结构式 Ij 的结构:



式 Ij 或其盐、前药、互变体或异构体, 其中 m 、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^4 和

L_1 如对式 I 所限定的; 以及 R^{22} 选自单-烷基氨基、二-烷基氨基、任选取代低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 其中单-烷基氨基或二-烷基氨基的烷基链 (一条或多条) 独立地任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基。

[0035] 在式 Ij 化合物的一些实施方式中, L_1 是键、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{11})-C(NH)-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-N(R^{11})-$ 、或 $-N(R^{11})-S(O)_2-N(R^{11})-$, 还有 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-$, 还有 $-N(R^{11})-C(O)-$, 其中 L_1 的左侧 (即 $-N(R^{11})-$) 连接到 Ar 以及 L_1 的右侧连接到式 Ij 的苯环。在一些实施方式中, L_1 是键、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{11})-C(NH)-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-N(R^{11})-$, 还有 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-$, 还有 $-N(R^{11})-C(O)-$, 以及每个 R^{11} 和 R^4 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R^{11} 和 R^4 是 H。

[0036] 在式 Ij 化合物的一些实施方式中, L_1 是 $C(X)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-X-$ 、 $-X-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$, 其中 L_1 的左侧连接到 Ar 以及 L_1 的右侧连接到式 Ij 的苯环。在一些实施方式中, L_1 是 $-C(X)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-X-$ 、 $-X-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$, 以及每个 R^{11} 和 R^4 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R^{11} 和 R^4 是 H。

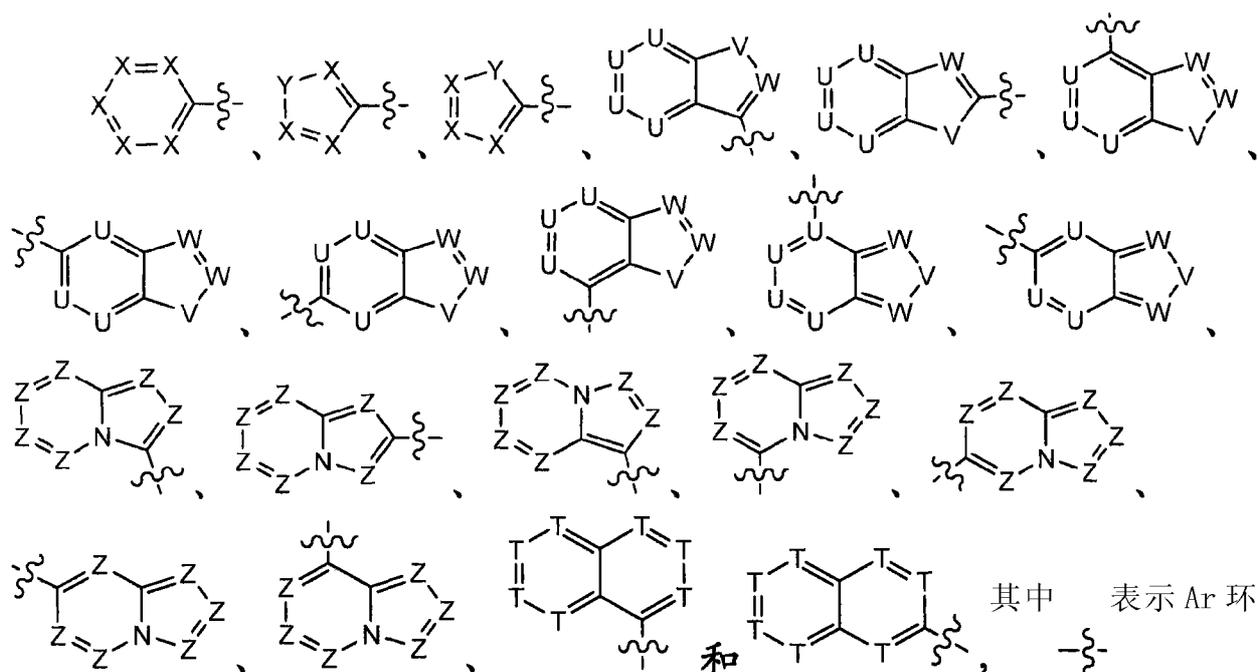
[0037] 在式 Ij 化合物的一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 每个 R^{11} 和 R^4 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和

氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^2 是氟或氯以及每个 R^{11} 和 R^4 是 H。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯, 以及 L_1 是键、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{11})-C(NH)-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-N(R^{11})-$, 还有 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-$, 还有 $-N(R^{11})-C(O)-$, 其中 L_1 的左侧 (即 $-N(R^{11})-$) 连接到 Ar 以及 L_1 的右侧连接到式 Ij 的苯环。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯; L_1 是键、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{11})-C(NH)-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-N(R^{11})-$, 还有 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-C(X)-$ 或 $-N(R^{11})-S(O)_2-$, 还有 $-N(R^{11})-C(O)-$; 以及每个 R^{11} 和 R^4 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R^{11} 和 R^4 是 H。

[0038] 在式 Ij 化合物的一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 每个 R^{11} 和 R^4 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选 R^2 是氟或氯以及每个 R^{11} 和 R^4 是 H。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯, 以及 L_1 是 $-C(X)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-X-$ 、 $-X-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$, 其中 L_1 的左侧连接到 Ar 以及 L_1 的右侧连接到式 Ij 的苯环。在一些实施方式中, R^2 是氢、氟或氯, 优选氟或氯; L_1 是 $-C(X)-N(R^{11})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-X-$ 、 $-X-C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})-N(R^{11})-$ 或 $-N(R^{11})-C(R^{12}R^{13})-$; 以及每个 R^{11} 和 R^4 独立地是氢或低级烷基, 其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代, 优选每个 R^{11} 和 R^4 是 H。

[0039] 在式 Ij 化合物的一些实施方式中, 继式 Ij 的上述实施方式中的任意一个进一步地, R^{22} 是单-烷基氨基、二-烷基氨基或任选取代的杂环烷基, 优选其中杂环烷基是 5 或 6 元含氮杂环烷基, 其中杂环烷基的氮结合到式 Ij 的 $S(O)_2$ 。在一些实施方式中, R^{22} 是单-烷基氨基、二-烷基氨基或 5 或 6 元含氮杂环烷基, 其中杂环烷基取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基, 其中低级烷基或低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基或二-烷基氨基的低级烷基链 (一条或多条) 任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基, 优选其中 5 或 6 元含氮杂环烷基任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基选自氟、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代。

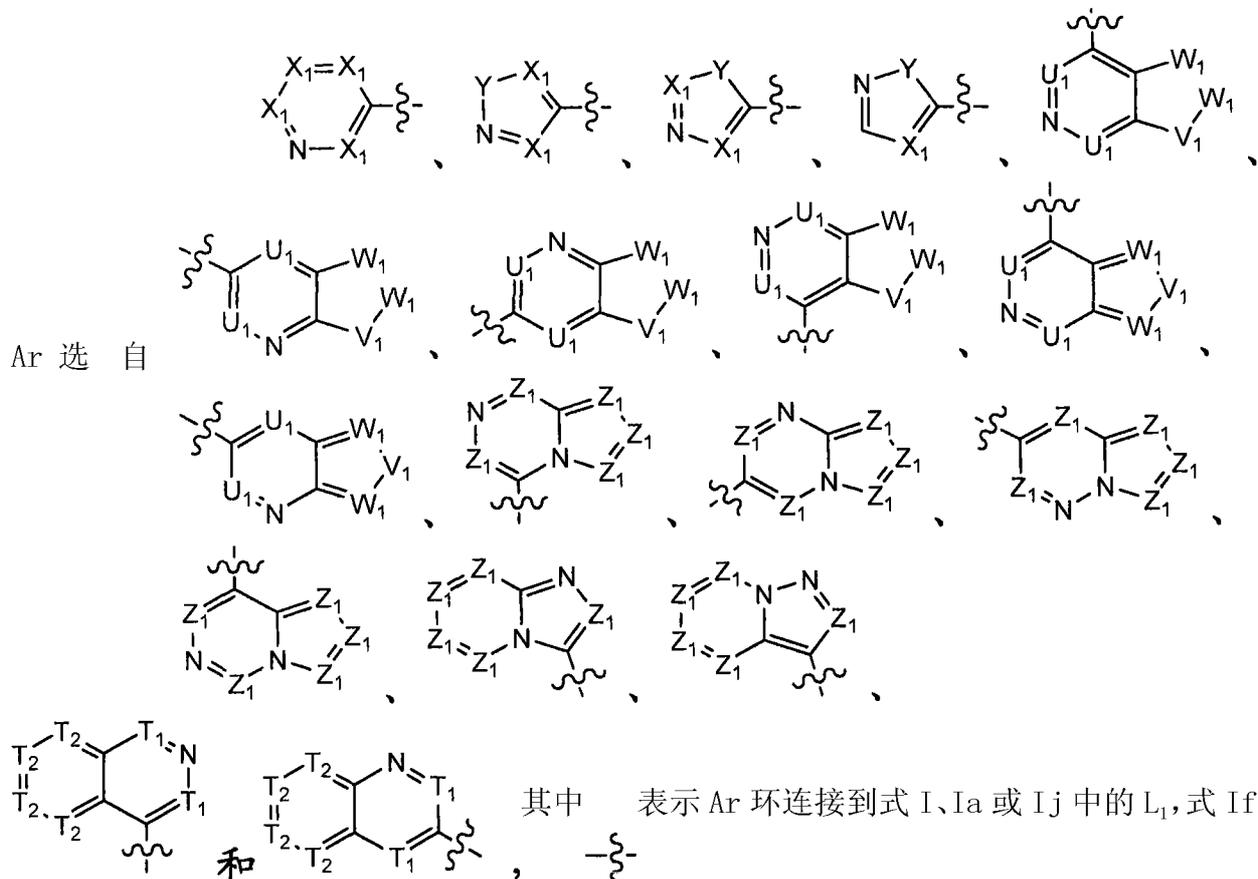
[0040] 在式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 的一些实施方式中, 继式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 的上述实施方式中的任意一个进一步地, Ar 是单环或双环含氮杂芳基。在一些实施方式中, Ar 选自



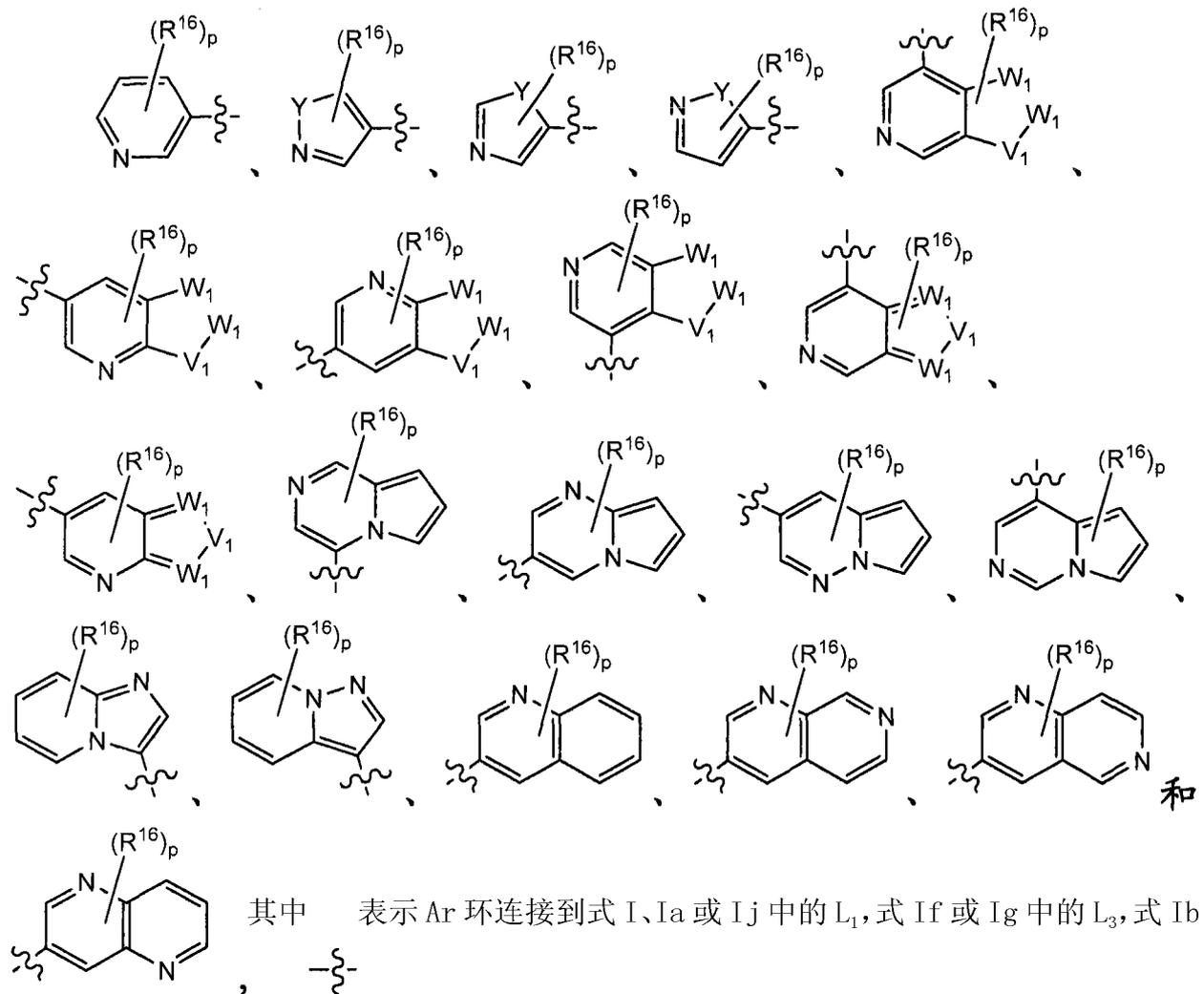
连接到式 I、Ia 或 Ij 中的 L_1 ，式 If 或 Ig 中的 L_3 ，式 Ib 或 Id 中 Ar-N- 的氮，式 Ih 或 Ii 的 A，或式 Ic 或 Ie 的苯环的连接点，以及其中：T、U、X 和 Z 每次出现时独立地是 N 或 CH，然而，条件是任意环中 X 至少一个并且不多于 2 个是 N，任意环中 U 不多于 2 个是 N，至少一个 T 是 N 并且任意六元环中不多于两个 T 是 N，以及至少一个 Z 是 N 并且任意双环中不多于 2 个 Z 是 N；Y 是 NH、O 或 S；W 每次出现时独立地是 N 或 CH；V 是 O、S 或 NH，然而，条件是当 V 是 O 或 S 时，任意环中 U 或任意环中 W 的至少一个是 N；以及任意 R^1 在任意可利用的 NH 或 CH 处连接到 Ar，优选任意 R^1 独立地是 R^{16} ，其中 R^{16} 每次出现时独立地选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)-OH、-S(O)₂-NH₂、-C(O)-NH₂、-O-R¹⁷、-S-R¹⁷、-N(R¹⁹)-R¹⁷、-N(R¹⁹)-C(O)-R¹⁷、-N(R¹⁹)-S(O)₂-R¹⁷、-S(O)₂-R¹⁷、-C(O)-R¹⁷、-C(O)-O-R¹⁷、-C(O)-N(R¹⁹)-R¹⁷、-S(O)₂-N(R¹⁹)-R¹⁷、卤素、低级烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中作为 R^{16} 的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基或作为低级烷基的取代基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)-OH、-S(O)₂-NH₂、-C(O)-NH₂、-O-R¹⁸、-S-R¹⁸、-N(R¹⁹)-R¹⁸、-N(R¹⁹)-C(O)-R¹⁸、-N(R¹⁹)-S(O)₂-R¹⁸、-S(O)₂-R¹⁸、-C(O)-R¹⁸、-C(O)-O-R¹⁸、-C(O)-N(R¹⁹)-R¹⁸、-S(O)₂-N(R¹⁹)-R¹⁸、卤素、低级烷基、氟取代的低级烷基和环烷基氨基； R^{17} 每次出现时独立地选自低级烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中作为 R^{17} 的环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基或作为低级烷基的取代基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-C(O)-OH、-S(O)₂-NH₂、-C(O)-NH₂、-O-R¹⁸、-S-R¹⁸、-N(R¹⁹)-R¹⁸、-N(R¹⁹)-C(O)-R¹⁸、-N(R¹⁹)-S(O)₂-R¹⁸、-S(O)₂-R¹⁸、-C(O)-R¹⁸、-C(O)-O-R¹⁸、-C(O)-N(R¹⁹)-R¹⁸、-S(O)₂-N(R¹⁹)-R¹⁸、卤素、低级烷基、氟取代的低级烷基和环烷基氨基； R^{18} 每次出现时独立地选自低级烷基、杂环烷基和杂芳基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级

烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基；以及 R¹⁹ 每次出现时独立地是氢或低级烷基，其中低级烷基任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代。

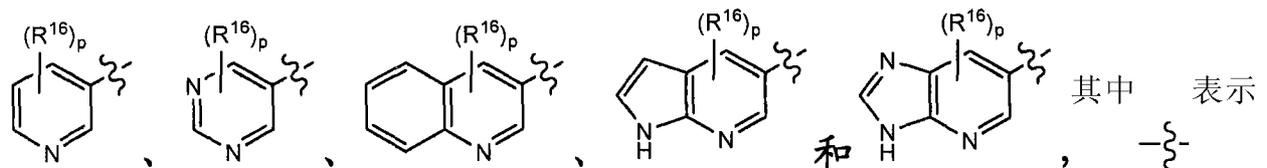
[0041] 在式 I、Ia、Ib、Id、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 化合物的一些实施方式中，继式 I、Ia、Ib、Id、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 的上述实施方式中的任意一个进一步地，当 L₁ 不是键时，



[0042] 在式 I、Ia、Ib、Id、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 化合物的一些实施方式中，继式 I、Ia、Ib、Id、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 上述实施方式中的任意一个进一步地，当 L₁ 不是键时，Ar 选自

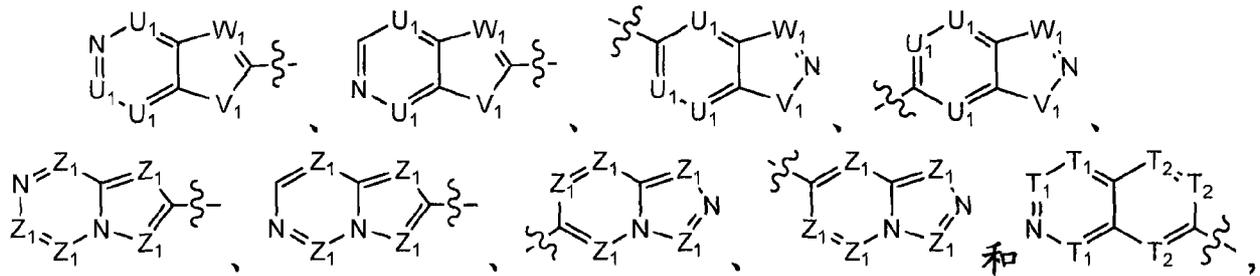


[0043] 在式 I、Ia、Ib、Id、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 化合物的一些实施方式中，继式 I、Ia、Ib、Id、If、Ig、Ih、Ii 或 Ij 上述实施方式中的任意一个进一步地，当 L_1 不是键时，Ar 选自



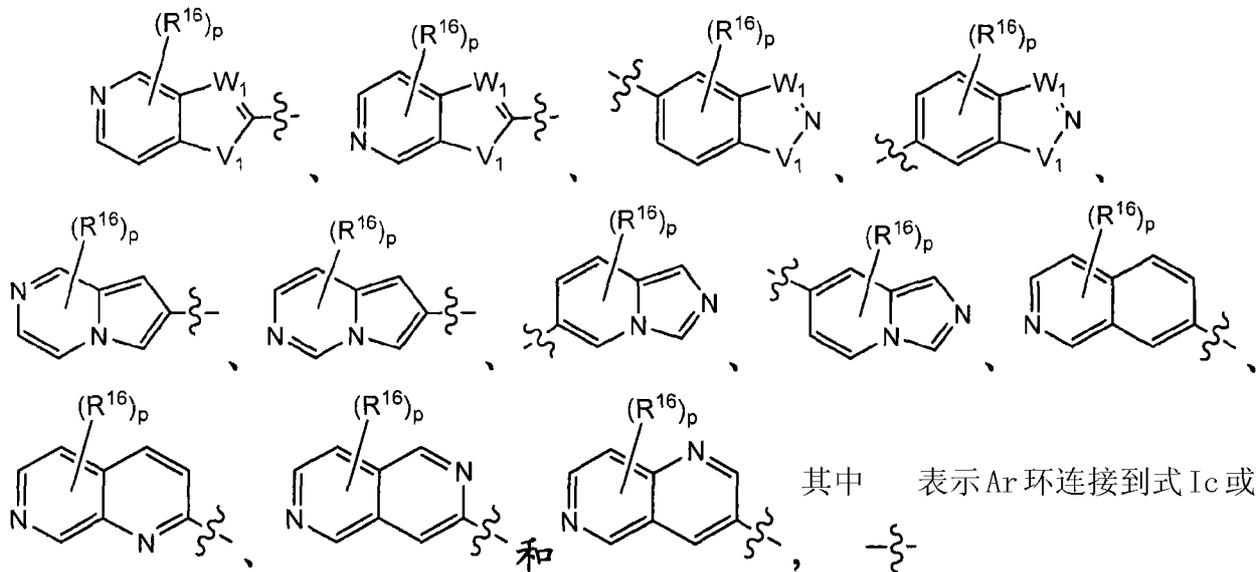
Ar 环连接到式 I、Ia 或 Ij 中的 L_1 ，式 If 或 Ig 中的 L_3 ，式 Ib 或 Id 中 Ar-N- 的氮，或式 Ih 或 Ii 的 A 的连接点，以及其中 P 是 0、1、2 或 3；以及 R^{16} ，其在任意可利用的 CH 或 NH 处取代，如在第 [0040] 段中所限定。

[0044] 在式 Ic 或 Ie 化合物的一些实施方式中, 继式 Ic 或 Ie 的上述实施方式中的任意一个进一步地, Ar 选自



其中 ξ 表示 Ar 环连接到式 Ic 或 Ie 的苯环的连接点, 以及其中: T_1 、 U_1 、 W_1 和 Z_1 每次出现时独立地是 N 或 CH, 然而条件是 T_1 、 U_1 和 Z_1 至多 1 个是 N; T_2 是 N 或 CH, 然而条件是不多于 2 个 T_2 是 N; V_1 是 O、S 和 NH; 以及任意 R^1 在任意可利用的 NH 或 CH 处结合到 Ar, 优选任意 R^1 独立地是 R^{16} , 如在第 [0040] 段中所限定, 优选其中 R^{16} 每次出现时独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和 -NR²⁰R²¹, 其中低级烷基和低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基或二-烷基氨基的烷基链 (一条或多条) 任选取代有一个或多个, 优选 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基或环烷基氨基, 其中 R^{20} 和 R^{21} 如在第 [0041] 段中所限定。

[0045] 在式 Ic 或 Ie 化合物的一些实施方式中, 继式 Ic 或 Ie 上述实施方式中的任意一个进一步地, R^1 选自



其中 ξ 表示 Ar 环连接到式 Ic 或 Ie 的苯环的连接点, 以及其中: W_1 是 N 或 CH; V_1 是 O、S 或 NH; P 是 0、1、2 或 3; 以及 R^{16} , 其在任意可利用的 CH 或 NH 处取代, 如在第 [0040] 段中所限定, 优选其中 R^{16} 每次出现时独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和 -NR²⁰R²¹, 其中低级烷基和低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基或二-烷基氨基的烷基链 (一条或多条) 任选取代有一个或多个, 优选 1、2 或 3 个取代基, 所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基或环烷基氨基, 其中 R^{20} 和 R^{21} 如在第 [0041] 段中所限定。

[0046] 在式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih 或 Ii 化合物的一些实施方式中,继式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih 或 Ii 上述实施方式中的任意一个进一步地, R^3 是任选取代的低级烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方式中, R^3 是低级烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、氟取代的单-烷基氨基、二-烷基氨基、氟取代的二-烷基氨基、环烷基氨基和 C_{3-5} 环烷基,以及其中 C_{3-6} 环烷基任选取代有一个或更多个取代基,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、氟取代的单-烷基氨基、二-烷基氨基和氟取代的二-烷基氨基。在一些实施方式中, R^3 是低级烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中低级烷基或 C_{3-6} 环烷基任选取代有一个或更多个取代基,所述取代基选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代。在一些实施方式中, R^3 是任选取代的低级烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方式中, R^3 是低级烷基,其中低级烷基任选取代有一个或更多个取代基,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、氟取代的单-烷基氨基、二-烷基氨基、氟取代的二-烷基氨基、环烷基氨基,还有一个或更多个选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、氟取代的单-烷基氨基、二-烷基氨基和氟取代的二-烷基氨基的取代基,还有一个或更多个选自氟、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代的取代基。在一些实施方式中, R^3 是任选取代的低级烷基。

[0047] 在式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih 或 Ii 化合物的一些实施方式中,继式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih 或 Ii 上述实施方式中的任意一个进一步地, R^3 是任选取代的苯基,还有对位的单取代的苯基,还有间位的单取代的苯基。在一些实施方式中, R^3 是任选取代有一个或更多个取代基的苯基,所述取代基选自卤素、-CN、-NO₂、-OH、-NH₂、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基,其中低级烷基或低级烷氧基、低级烷基硫代、单-烷基氨基或二-烷基氨基的烷基链(一条或多条)任选取代有一个或更多个取代基,所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基,优选其中苯基在对位或间位被单取代。在一些实施方式中, R^3 是任选取代有一个或更多个取代基的苯基,所述取代基选自氟、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代和氟取代的低级烷基硫代,优选其中苯基在对位或间位被单取代。

[0048] 在式 I 化合物的一个实施方式中,所述化合物选自:6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺(P-0001)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺(P-0002)、6-氯-2-氟-N-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺(P-0003)、N-(2-乙酰氨基-嘧啶-5-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺(P-0004)、6-氯-2-氟-N-(6-异丙基氨基-吡啶-3-基)-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺(P-0005)、吡咯烷-1-羧酸{5-[6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-吡啶-2-基}-酰胺(P-0006)、6-氯-N-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺(P-0007)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰

氨基)-苯甲酰胺 (P-0008)、6-氯-N-(6-环戊基氨基-吡啶-3-基)-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0009)、6-氯-N-[5-(4-氯-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0010)、6-氯-2-氟-N-[6-(5-甲基-噻唑-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0011)、6-氯-N-[5-(4-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0012)、6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺 (P-0013)、[2-[6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺]-4H-[1,3,4]噻二嗪-(5E)-基亚基]-乙酸乙酯 (P-0014)、6-氯-N-(6-环丙基氨基-吡啶-3-基)-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0015)、6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-{6-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基}-苯甲酰胺 (P-0016)、N-(6-苄氨基-吡啶-3-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0017)、6-氯-2-氟-N-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0018)、丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[(5-甲基-异噻唑-3-基氨基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-0019)、N-{5-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苄氨基]-吡啶-2-基}-乙酰胺 (P-0020)、丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(喹啉-3-基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0021)、丙烷-1-磺酸{3-[(6-氯-吡啶-3-基氨基)-甲基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 (P-0022)、丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-0023)、喹啉-3-羧酸[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0024)、丙烷-1-磺酸{2,4-二氟-3-[(喹啉-3-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺 (P-0025)、丙烷-1-磺酸[2,4-二氟-3-(喹啉-3-基羟甲基)-苯基]-酰胺 (P-0026)、2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺 (P-0027)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(2-氟-苄磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0028)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3-氟-苄磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0029)、6-乙酰氨基-N-[3-(2,6-二氟-苄磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0030)、6-乙酰氨基-N-[3-(2,4-二氟-苄磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0031)、6-乙酰氨基-N-[3-(2,5-二氟-苄磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0032)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苄磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0033)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苄磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0034)、6-乙酰氨基-N-[3-(4-二氟甲基-苄磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0035)、6-乙酰氨基-N-[3-(3-二氟甲基-苄磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0036)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(4-异丙基-苄磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0037)、6-乙酰氨基-N-[3-(4-叔丁基-苄磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0038)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(4-丙基-苄磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0039)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0040)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0041)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(二甲基氨基磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0042)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0043)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0044)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0045)、6-乙酰氨基-N-(3-环戊烷磺酰氨基-2,6-二氟-苯基)-烟酰胺 (P-0046)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯

基]-烟酰胺 (P-0047)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0048)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(2-氟-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0049)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0050)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(2,6-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0051)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(2,4-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0052)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(2,5-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0053)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0054)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0055)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(4-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0056)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(3-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0057)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0058)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0059)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(4-丙基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0060)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0061)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0062)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(二甲氨基磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0063)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0064)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0065)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0066)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(3-环戊烷磺酰氨基-2,6-二氟-苯基)-酰胺 (P-0067)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0068)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0069)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(2-氟-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0070)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0071)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(2,6-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0072)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(2,4-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0073)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(2,5-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0074)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0075)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0076)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(4-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0077)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(3-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0078)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0079)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0080)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(4-丙基-苯磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0081)、3H-咪唑并

[4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0082)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0083)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0084)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0085)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0086)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0087)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0088)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0089)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0090)、N-{5-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苄氧基]-吡啶-2-基}-乙酰胺 (P-0091)、丙烷-1-磺酸 [3-(2-氨基-吡啶-3-基羟甲基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0092)、丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基羟甲基)-苯基]-酰胺 (P-0093)、N-{5-[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-苄氧基]-吡啶-2-基}-乙酰胺 (P-0094)、N-[3-(2-氨基-吡啶-3-基羟甲基)-2,4-二氟-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-0095)、N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基羟甲基)-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-0096)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(2-氟-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0097)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(3-氟-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0098)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(2,6-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0099)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(2,4-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0100)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(2,5-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0101)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0102)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0103)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(4-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0104)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(3-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0105)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0106)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0107)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(4-丙基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0108)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0109)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0110)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0111)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0112)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0113)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0114)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-环戊烷磺酰氨基-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0115)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0116)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0117)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(丙

烷-1-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0118)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0119)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0120) 和其任意盐、前药、互变体或异构体。

[0049] 关于本文的化合物,除非相反地明确指出,化合物或化合物基团的说明包括此类化合物的药学上可接受的盐、此类化合物的药学上可接受的制剂、前药和其所有立体异构体。关于本文描述的式 I 化合物的组合物、试剂盒、应用方法等,可以理解为(除非另有说明),式 I 化合物包括其所有亚-实施方式(例如包括式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii 和 Ij 以及以上描述的所有实施方式)。

[0050] 在一个方面,提供治疗动物对象中蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予对象有效量的一种或更多种式 I 化合物。术语“治疗”或“疗法”及类似术语指以这样的量给予物质例如一种或更多种式 I 化合物,所述量有效预防、减轻或缓解疾病或病症,即适应症,的一种或多种症状,和/或延长被治疗对象的存活。术语“蛋白激酶介导的疾病或病症”指这样的疾病或病症,其中蛋白激酶的生物功能影响疾病或病症的发展和/或过程和/或症状,和/或其中蛋白激酶的调节改变疾病或病症的发展和/或过程和/或症状。蛋白激酶介导的疾病或病症包括这样的疾病或病症:对于这些疾病或病症调节提供治疗益处,例如其中用蛋白激酶调节剂,包括本文描述的化合物治疗,提供治疗益处给患有所述疾病或病症或在所述疾病或病症风险中的对象。在一个方面,蛋白激酶调节剂是蛋白激酶抑制剂。在一个方面,方法包括联合一种或更多种疾病或病症的其它疗法来给予对象有效量的一种或更多种式 I 化合物。

[0051] 在一个方面,提供治疗动物对象中蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予对象有效量的任意一种或更多种式 I 化合物。

[0052] 在一个方面,本发明提供治疗动物对象中 Raf 蛋白激酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予对象有效量的一种或更多种式 I 化合物。术语“Raf 蛋白激酶介导的疾病或病症”、“Raf 介导的疾病或病症”等指这样的疾病或病症,其中 Raf 激酶——包括其任意突变——的生物功能影响疾病或病症的发展、过程和/或症状,和/或其中 Raf 蛋白激酶的调节改变疾病或病症的发展和、过程和/或症状。Raf 蛋白激酶包括,但不限于 A-Raf、A-Raf 的突变、B-Raf、B-Raf 的突变、c-Raf-1 和 c-Raf-1 的突变。在一些实施方式中,Raf 蛋白激酶是 B-Raf 突变 V600E。在一些实施方式中,Raf 蛋白激酶是 B-Raf 突变 V600E/T529I。在一些实施方式中,疾病或病症是适于通过 V600E 突变体 B-Raf 的抑制剂治疗的癌症。在一些实施方式中,疾病或病症是适于通过 V600E/T529I 突变体 B-Raf 的抑制剂治疗的癌症。Raf 蛋白激酶介导的疾病或病症包括这样的疾病或病症:对于这些疾病或病症 Raf 调节提供治疗益处,例如其中用 Raf 调节剂——包括本文描述的化合物——治疗,提供治疗益处给患有所述疾病或病症或在所述疾病或病症风险中的对象。在一个方面,Raf 调节剂是 Raf 抑制剂。在一个方面,所述方法包括联合一种或更多种疾病或病症的其它疗法来给予对象有效量式 I 化合物。类似地,术语“A-Raf、B-Raf 或 c-Raf-1 蛋白激酶介导的疾病或病症”、“A-Raf、B-Raf 或 c-Raf-1 介导的疾病或病症”等指这样的疾病或病症,其中 A-Raf、B-Raf 或 c-Raf-1 激酶——分别包括其任意突变——的生物功能影响疾病或病症的发展、过程和/或症状,和/或其中 A-Raf、B-Raf 或 c-Raf-1 蛋白激酶的调节分别改变疾病

或病症的发展、过程和 / 或症状。

[0053] 在一些实施方式中,式 I 化合物将具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm 或小于 1nm 的 IC_{50} ,如在一般公认的激酶活性检测中所测定。在一些实施方式中,式 I 化合物对于至少一种这样的激酶将具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm 或小于 1nm 的 IC_{50} ,所述激酶选自 Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、P1k1、Pyk2、Ret、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70,包括它们的任何突变。

[0054] 在一些实施方式中,式 I 化合物对于至少一种这样的激酶将具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm 或小于 1nm 的 IC_{50} ,所述激酶选自 Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、Fms、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、P1k1、Pyk2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70,包括它们的任意突变。

[0055] 在一些实施方式中,式 I 化合物对于至少一种这样的激酶将具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm 或小于 1nm 的 IC_{50} ,所述激酶选自 Abl、A-Raf、B-Raf、Btk、c-Raf-1、EGFR、EphB2、Erk2、Fak、FGFR1、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Irak4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、p38、PDGFRB、Pim1、PKC θ 、Pyk2、Ret、Src、Stk6、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70,包括它们的任意突变。

[0056] 在一些实施方式中,式 I 化合物对于至少一种这样的激酶将具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm 或小于 1nm 的 IC_{50} ,所述激酶选自 Abl、A-Raf、B-Raf、Btk、c-Raf-1、EGFR、EphB2、Erk2、Fak、Fms、Irak4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、p38、Pim1、PKC θ 、Pyk2、Src、Stk6、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70,包括包括它们的任意突变。

[0057] 在一些实施方式中,式 I 化合物对于至少一种这样的激酶将具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm 或小于 1nm 的 IC_{50} ,所述激酶选自 A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E 突变体、B-Raf V600E/T529I 突变体、c-Raf-1、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、Kdr、Src 和 Ret,包括它们的任意突变。

[0058] 在一些实施方式中,式 I 化合物是 Raf 激酶抑制剂并且具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于 20nm、小于 10nm、小于 5nm 或小于 1nm 的 IC_{50} ,如在一般公认的 Raf 激酶活性检测中所测定。在一些实施方式中,式 I 化合物对于 A-Raf、B-Raf、c-Raf-1、B-Raf V600E 突变体或 B-Raf V600E/T529I 突变体将具有小于 500nm、小于 100nm、小于 50nm、小于

20nM、小于 10nM、小于 5nM 或小于 1nM 的 IC_{50} 。在一些实施方式中，式 I 化合物相对于一种或更多种其它 Raf 激酶将选择性抑制一种 Raf 激酶。在一些实施方式中，式 I 化合物相对于野生型激酶将选择性抑制 Raf 激酶的突变，例如相对于野生型 B-Raf 选择性抑制 B-Raf V600E 突变体。

[0059] 继上述实施方式中的任意一个进一步地，式 I 化合物也将抑制激酶突变的影响，包括，但不限于与疾病状态如癌症有关的突变。例如，B-RafV600E 突变体以一些癌症如黑色素瘤的高百分比存在，以及化合物将抑制该突变体的激酶活性。

[0060] 继上述实施方式中的任意一个进一步地，式 I 化合物相对于一种或更多种其它激酶可以选择性抑制一种激酶，其中优选地抑制对于任意其它激酶——无论本文讨论的激酶还是其它激酶——是选择性的。在一些实施方式中，化合物相对于野生型激酶可以选择性抑制激酶突变的影响，例如相对于野生型 B-Raf 选择性抑制 B-RafV600E 突变体的影响。一种激酶相对于另一种激酶的选择性抑制是这样的：对一种激酶的 IC_{50} 可以比对任意其它激酶的 IC_{50} 小至少约 2 倍、也可以 5 倍、也可以 10 倍、也可以 20 倍、也可以 50 倍或至少约 100 倍，如在一般公认的激酶活性检测中所测定。

[0061] 在另一个方面，提供这样的组合物，所述组合物包含治疗有效量的一种或更多种式 I 化合物和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂和 / 或稀释剂，包括任意两种或更多种式 I 化合物的组合。组合物可以进一步包含许多不同的药理活性化合物，其可以包含许多式 I 化合物。在另一个方面，组合物可以包含一种或更多种式 I 化合物以及一种或更多种对同一疾病适应症治疗有效的化合物。在一个方面，组合物包含一种或更多种式 I 化合物以及一种或更多种对同一疾病适应症治疗有效的化合物，其中所述化合物对疾病适应症具有协同效应。在一个方面，组合物包含有效治疗癌症的一种或更多种式 I 化合物和有效治疗癌症的一种或更多种其它化合物，进一步地其中所述化合物在治疗癌症中具有协同效应。

[0062] 在另一个方面，提供调节蛋白激酶活性的方法，所述蛋白激酶选自 Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、A1k5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、F1t1、F1t3、F1t4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、P1k1、Pyk2、Ret、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70，包括它们的任意突变，其通过使蛋白激酶与有效量的一种或更多种式 I 化合物接触进行。

[0063] 在另一个方面，提供治疗动物对象中蛋白激酶介导的疾病或病症的方法，其中所述方法包括给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物。

[0064] 在一个方面，提供治疗由蛋白激酶介导的疾病或病症的方法，所述蛋白激酶选自 Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、A1k5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、F1t1、F1t3、F1t4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、P1k1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes

和 Zap70, 包括它们的任意突变, 其通过给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物进行。

[0065] 在一个方面, 本发明提供治疗由蛋白激酶介导的疾病或病症的方法, 所述蛋白激酶选自 Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、A1k5、A-Raf、B-Raf、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、Fms、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70, 包括它们的任意突变, 其通过给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物进行。

[0066] [0066 在一个方面, 本发明提供治疗由蛋白激酶介导的疾病或病症的方法, 所述蛋白激酶选自 Abl、A-Raf、B-Raf、Btk、c-Raf-1、EGFR、EphB2、Erk2、Fak、FGFR1、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Irak4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、p38、PDGFRB、Pim1、PKC θ 、Pyk2、Ret、Src、Stk6、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70, 包括它们的任意突变, 其通过给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物进行。

[0067] 在一个方面, 本发明提供治疗由蛋白激酶介导的疾病或病症的方法, 所述蛋白激酶选自 Abl、A-Raf、B-Raf、Btk、c-Raf-1、EGFR、EphB2、Erk2、Fak、Fms、Irak4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、p38、Pim1、PKC θ 、Pyk2、Src、Stk6、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70, 包括它们的任意突变, 其通过给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物。

[0068] 在一个方面, 本发明提供治疗由蛋白激酶介导的疾病或病症的方法, 所述蛋白激酶选自 A-Raf、B-Raf、B-RafV600E 突变体、B-RafV600E/T529I 突变体、c-Raf-1、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、Kdr、Src 和 Ret, 包括它们的任意突变, 其通过给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物。

[0069] 在一个方面, 本发明提供治疗由 A-Raf、B-Raf、c-Raf-1、B-RafV600E 突变体或 B-RafV600E/T529I 突变体介导的疾病或病症的方法, 其通过给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物。在一个方面, 本发明提供治疗由 A-Raf、B-Raf、c-Raf-1、B-RafV600E 突变体或 B-RafV600E/T529I 突变体介导的疾病或病症的方法, 其通过联合一种或更多种其它适于治疗疾病的疗法给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物。在一个方面, 本发明提供治疗由 B-RafV600E 突变体或 B-RafV600E/T529I 突变体介导的癌症的方法, 其通过联合一种或更多种抗癌疗法——如一种或更多种化疗药物——给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物。

[0070] 在一个方面, 本发明提供治疗癌症的方法, 其通过联合在治疗癌症中有效的一种或更多种其它疗法或医学程序给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物。其它疗法或医学程序包括适合的抗癌疗法 (例如药物治疗、疫苗疗法、基因疗法、光动力疗法) 或医学程序 (例如手术、辐射治疗、过热加热、骨髓或干细胞移植)。在一个方面, 一种或更多种合适的抗癌疗法或医学程序选自用化疗剂治疗 (例如化疗药物)、辐射治疗 (例如 x-射线、 γ -射线或电子、质子、中子或 α 粒子束)、过热加热 (例如微波、超声波、射频

消融)、疫苗疗法(例如 AFP 基因肝细胞癌疫苗、AFP 腺病毒载体疫苗、AG-858、同种异体的 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- 肿瘤凋亡因子 α)、光动力疗法(例如氨基乙酰丙酮、莫特沙芬)、手术以及骨髓和干细胞移植。

[0071] 在优选的实施方式中,本发明提供通过联合一种或更多种适合的化疗剂给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物治疗癌症的方法。在一个方面,一种或更多种适合的化疗剂选自烷化剂,包括,但不限于阿多来新、六甲蜜胺、比折来新、白消安、卡波铂、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、氮烯唑胺、雌莫司汀、福莫司汀、hepsulfam、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊罗夫文、洛莫司汀、二氯甲基乙胺、美法仑、奥沙利铂、哌泊舒凡、司莫司汀、链脲佐菌素、替莫唑胺、噻替派和苏消安;抗生素,包括,但不限于博来霉素、放线菌素、红比霉素、阿霉素、表阿霉素、依达比星、美诺立尔、丝裂霉素、米托恩醌、新制癌菌素、喷司他丁和光神霉素;抗代谢物,包括,但不限于阿扎胞苷、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、呋氟尿嘧啶、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、硫鸟嘌呤和曲美沙特;免疫疗法,包括,但不限于阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、加利昔单抗、吉姆单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥单抗和 90Y 替伊莫单抗;激素或激素拮抗剂,包括,但不限于阿那曲唑、androgens、布舍瑞林、己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维斯群、戈舍瑞林、吲哚昔酚、来曲唑、亮丙瑞林、magestrol、雷洛昔芬、它莫西芬和托瑞米芬;紫杉烷,包括,但不限于 DJ-927、多烯紫杉醇、TPI 287、紫杉醇和 DHA- 紫杉醇;类维生素 A,包括,但不限于阿利维 A 酸、贝沙罗汀、芬维 A 胺、异维甲酸和视黄酸;生物碱,包括,但不限于依托泊苷、高三尖杉酯碱、替尼泊苷、长春碱、长春新碱、去乙酰长春酰胺和长春瑞滨;抗血管生成剂,包括,但不限于 AE-941 (GW786034, 新伐司他), ABT-510、2- 甲氧基雌二醇、来那度胺和沙利度胺;拓扑异构酶抑制剂,包括,但不限于安吡啶、edotecarin、依沙替康、伊立替康(也是活性代谢物 SN-38 (7- 乙基 -10- 羟基 - 喜树碱))、卢比替康、托泊替康和 9- 氨基喜树碱;激酶抑制剂,包括,但不限于埃罗替尼、吉非替尼、flavopiridol、甲磺酸伊马替尼、拉帕替尼、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01 (7- 羟基 - 星形孢菌素) 和瓦他拉尼;靶向信号转导抑制剂,包括但不限于硼替佐米、格尔德霉素和雷帕霉素;生物应答调节剂,包括,但不限于咪喹莫特、干扰素 - α 和白细胞介素 -2;以及其他化疗剂,包括,但不限于 3-AP (3- 氨基 -2- 羧醛缩氨基硫脲)、氨鲁米特、天冬酰胺酶、苔藓虫素 -1、西仑吉肽、E7389、伊沙匹隆、甲基苄肼、舒林酸、temsirrolimus、tipifarnib。优选地,治疗癌症的方法包括联合化疗剂给予对象有效量的包含一种或更多种式 I 化合物的组合物,所述化疗剂 5- 氟尿嘧啶、卡波铂、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、西妥昔单抗或埃罗替尼。

[0072] 在另一个方面,本发明提供治疗或预防哺乳动物中疾病或病症的方法,其通过给予哺乳动物治疗有效量的一种或更多种式 I 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。化合物单独或可以是组合物的一部分。在另一个方面,本发明提供治疗或预防哺乳动物中疾病或病症的方法,其通过联合一种或更多种其它适于疾病或病症的疗法给予哺乳动物治疗有效量的一种或更多种式 I 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。

[0073] 在相关方面,本发明提供包含本文描述的组合物试剂盒。在一些实施方式中,组合物被包装在例如小瓶、瓶、烧瓶中,其可以进一步被包装在例如箱子、封袋或袋子中;组合物获得美国食品和药品管理局或类似管理机构批准用于给予哺乳动物,例如人;对于蛋白激酶介导的疾病或病症,组合物被批准用于给予哺乳动物,例如人;本发明试剂盒包括应用和/或其它适应症的书面说明,其中对于蛋白激酶-介导的疾病或病症组合物适于或被批准用于给予哺乳动物,例如人;组合物以单位剂量或单剂型包装,例如单剂量片剂、胶囊等。

[0074] 在有关用式 I 化合物治疗或预防疾病或病症的方面,疾病或病症是,无限制性地例如,神经性疾病,包括,但不限于脑血管缺血、多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、痴呆、老年性舞蹈病和亨廷顿舞蹈病;肿瘤性疾病和相关并发症,包括,但不限于化疗-诱导的缺氧、胃肠道间质瘤 (GISTs)、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤 (包括犬肥大细胞肿瘤)、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、慢性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、黑素瘤、肥大细胞增生症、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、肉瘤 (例如神经外胚层起源的肉瘤、平滑肌肉瘤)、癌 (例如肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肝细胞癌、肾癌、女性生殖道癌、鳞状上皮细胞癌、原位癌)、淋巴瘤 (例如组织细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤)、MEN2 综合征、神经纤维瘤 (包括许旺氏细胞瘤形成)、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生、甲状腺癌、肝癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、中枢神经系统癌、胰腺癌、肺癌 (例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌)、乳腺癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺癌、胃肠道癌、子宫内膜癌、输卵管癌、睾丸癌和卵巢癌,以及肿瘤向其它组织的转移;神经性或炎症起源的疼痛,包括,但不限于急性疼痛、慢性疼痛、骨疼痛、癌-相关的疼痛和偏头痛;心血管疾病,包括,但不限于心力衰竭、缺血性发作、心脏肥大、血栓症 (例如血栓形成性微血管病综合征)、动脉硬化症、再灌注损伤和缺血 (例如脑血管缺血、肝脏缺血);炎症包括,但不限于老年性黄斑变性、风湿性关节炎、过敏性鼻炎、炎性肠病 (例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征、韦格纳氏肉芽肿病、牛皮癣、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯氏病、重症肌无力、多发性硬化、骨关节炎、子宫内膜异位、瘢痕形成 (例如皮肤、组织)、血管再狭窄、纤维变性病症、嗜伊红细胞增多症、CNS 炎症、胰腺炎、肾炎、特应性皮炎和肝炎;免疫缺陷疾病,包括,但不限于严重复合免疫缺陷症 (SCID)、器官移植排斥和移植物抗宿主病;肾和前列腺疾病,包括,但不限于糖尿病肾病、多囊性肾病、肾硬变症、肾小球肾炎、间质性肾炎、狼疮肾炎、前列腺增生、慢性肾衰竭、肾小管坏死、糖尿病-相关的肾并发症和肥大;代谢疾病,包括,但不限于 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合征、肥胖、肝脂肪变性、胰岛素抵抗、高血糖症、脂解和肥胖;感染,包括,但不限于幽门螺旋杆菌、肝炎和流感病毒、发热和脓血症;肺病,包括,但不限于慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、哮喘、过敏症、支气管炎、肺气肿和肺纤维化;遗传发育性疾病,包括,但不限于诺南氏综合征、克鲁宗氏综合征、尖头多发并指 (趾) 畸形 I 型、费氏综合征、Jackson-Weiss 综合征、科斯特洛综合征、(颜面皮肤骨骼综合征)、LEOPARD 综合征、心颜面皮肤综合征 (CFC) 和神经嵴综合征异常引起的心血管、骨骼、肠、皮肤、头发和内分泌疾病;骨结构、矿化和骨再生和吸收病症,包括,但不限于骨质疏松症、骨折风险增强、佩吉特氏病、血钙过多和癌转移至骨;格雷夫斯氏病;赫希施普龙氏病;淋巴管性水肿;选择性 T 细胞缺陷 (STD);X- 连锁无丙种球蛋白血症;糖

尿病视网膜病；脱发症；勃起功能障碍；结节性硬化症和与肌肉再生或变性相关的疾病，包括但不限于肌肉减少症、肌肉萎缩症（包括，但不限于杜兴、贝克尔、艾-德、Limb-Girdle、Facioscapulohumeral、Myotonic、Oculopharyngeal、Distal 和 Congenital 肌肉营养不良）、运动神经元病（包括，但不限于肌萎缩性侧索硬化、婴儿型进行性脊肌萎缩、中间型脊肌萎缩、青少年脊髓性肌萎缩、延髓肌肉萎缩和成人脊髓性肌萎缩）、炎性肌病（包括，但不限于皮炎、多肌炎和包涵体肌炎）、神经肌肉节点疾病（包括，但不限于重症肌无力、兰伯特-伊顿综合征和先天性肌无力综合征）、由于内分泌异常引起的肌病（包括，但不限于甲亢性肌病和甲状腺功能减退性肌病）、末梢神经肌病（包括，但不限于夏科-马里-图思病、德热里纳-索塔斯病和弗里德赖希氏共济失调）、其它肌病（包括，但不限于先天性肌强直病、先天性肌强直、中央轴空病、线状体肌病、肌管性肌病和周期性瘫痪），以及肌肉代谢疾病（包括，但不限于磷酸化酶缺乏、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏、脱支酶缺乏、线粒体肌病、肉毒碱缺乏症、肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油麦芽糖酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症和肌腺苷酸脱氨酶缺乏症）。

[0075] 在一些方面，式 I 化合物可以用于制备治疗疾病或病症的药剂，所述疾病或病症无限制性地例如神经性疾病，包括，但不限于脑血管缺血、多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、痴呆、老年性舞蹈病和亨廷顿舞蹈病；肿瘤性疾病和相关并发症，包括，但不限于化疗-诱导的缺氧、胃肠道间质瘤 (GIST)、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤（包括犬肥大细胞肿瘤）、急性髓细胞样白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、黑素瘤、肥大细胞增生症、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、肉瘤（例如神经外胚层起源的肉瘤、平滑肌肉瘤）、癌（例如肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肝细胞癌、肾癌、女性生殖道癌、鳞状上皮细胞癌、原位癌）、淋巴瘤（例如组织细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤）、MEN2 综合征、神经纤维瘤（包括许旺氏细胞瘤形成）、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生、甲状腺癌、肝癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、中枢神经系统癌、胰腺癌、肺癌（例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌）、乳腺癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺癌、胃肠道癌、子宫内膜癌、输卵管癌、睾丸癌和卵巢癌和肿瘤向其它组织的转移；神经性或炎症起源的疼痛包括，但不限于急性疼痛、慢性疼痛、骨疼痛、癌-相关的疼痛和偏头痛；心血管疾病，包括，但不限于心力衰竭、缺血性发作、心脏肥大、血栓症（例如血栓形成性微血管病综合征）、动脉硬化症、再灌注损伤和缺血（例如脑血管缺血、肝脏缺血）；炎症包括，但不限于老年性黄斑变性、风湿性关节炎、过敏性鼻炎、炎性肠病（例如溃疡性结肠炎、克罗恩病）、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征、韦格纳氏肉芽肿病、牛皮癣、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯氏病、重症肌无力、多发性硬化、骨关节炎、子宫内膜异位、瘢痕形成、（例如皮肤、组织）、血管再狭窄、纤维变性病症、嗜伊红细胞增多症、CNS 炎症、胰腺炎、肾炎、特应性皮炎和肝炎；免疫缺陷疾病，包括，但不限于严重复合免疫缺陷症 (SCID)、器官移植排斥和移植物抗宿主病；肾和前列腺疾病，包括，但不限于糖尿病肾病、多囊性肾病、肾硬变症、肾小球肾炎、间质性肾炎、狼疮肾炎、前列腺增生、慢性肾衰竭、肾小管坏死、糖尿病-相关的肾并发症和肥大；代谢疾病，包括，但不限于 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合征、肥胖、肝脂肪变性、胰岛素抵抗、高血糖症、脂解和肥胖；感染，包括，但不限于幽门螺旋杆菌、肝炎和流感病毒、发热和脓血症；肺病，包括，但不限于慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、哮喘、

过敏症、支气管炎、肺气肿和肺纤维化；遗传发育性疾病，包括，但不限于诺南氏综合征、克鲁宗氏综合征、尖头多发并指畸形 I 型、费氏综合征、Jackson-Weiss 综合征、科斯特洛综合征、（颜面皮肤骨骼综合征）、LEOPARD 综合征、心颜面皮肤综合征（CFC）和神经嵴综合征异常引起的心血管、骨骼、肠、皮肤、头发和内分泌疾病；骨结构、矿化和骨再生和吸收病症，包括，但不限于骨质疏松症、骨折风险增强、佩吉特氏病、血钙过多和癌至骨的转移；格雷夫斯氏病；赫希施普龙氏病；淋巴管性水肿；选择性 T 细胞缺陷（STD）；X-连锁无丙种球蛋白血症；糖尿病视网膜病；脱发症；勃起功能障碍；结节性硬化症和与肌肉再生或变性相关的疾病包括，但不限于肌肉减少症、肌肉萎缩症（包括，但不限于杜兴、贝克勒、艾-德、Limb-Girdle、Facioscapulohumeral、Myotonic、Oculopharyngeal、Distal 和 Congenital 肌肉营养不良）、运动神经元病（包括，但不限于肌萎缩性侧索硬化、婴儿型进行性脊肌萎缩、中间型脊肌萎缩、青少年脊髓性肌萎缩、延髓肌肉萎缩，以及成人脊髓性肌萎缩）、炎性肌病（包括，但不限于皮肌炎、多肌炎，以及包涵体肌炎）、神经肌肉节点疾病（包括，但不限于重症肌无力、兰伯特-伊顿综合征和先天性肌无力综合征）、由于内分泌异常引起的肌病（包括，但不限于甲亢性肌病和甲状腺功能减退性肌病）、末梢神经疾病（包括，但不限于夏科-马里-图思病、德热里纳-索塔斯病和弗里德赖希氏共济失调）、其它肌病（包括，但不限于先天性肌强直病、先天性肌强直、中央轴空病、线状体肌病、肌管性肌病，以及周期性瘫痪），以及肌肉代谢疾病（包括，但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉毒碱缺乏症、肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油麦芽糖酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症，以及肌腺苷酸脱氨酶缺乏症）。

[0076] 在有关用式 I 化合物治疗或预防疾病或病症的方面中，本发明提供治疗动物对象（例如哺乳动物如人、其它灵长类、体育用动物、商业感兴趣的动物如牛、家畜如马或宠物如狗和猫）中 A-Raf- 介导的、B-Raf- 介导的和 / 或 c-Raf-1- 介导的疾病或病症的方法，例如，特征在于异常的 A-Raf、B-Raf 和 / 或 c-Raf-1 活性（例如激酶活性）的疾病或病症。本发明方法包括给予对象有效量的式 I 化合物，所述对象患有 A-Raf- 介导的、B-Raf- 介导的和 / 或 c-Raf-1- 介导的疾病或病症或在 A-Raf- 介导的、B-Raf- 介导的和 / 或 c-Raf-1- 介导的疾病或病症风险中。在一个实施方式中，A-Raf- 介导的、B-Raf- 介导的和 / 或 c-Raf-1- 介导的疾病选自神经性疾病，包括，但不限于多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病（AD）、帕金森氏病；肿瘤性疾病，包括但不限于黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、癌（例如结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌）、淋巴瘤（例如组织细胞淋巴瘤）、神经纤维瘤、急性髓细胞样白血病、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生、神经内分泌肿瘤如甲状腺髓样癌、类癌瘤、小细胞肺癌和嗜铬细胞瘤；神经性或炎症起源的疼痛，包括但不限于急性疼痛、慢性疼痛、癌相关的疼痛和偏头痛；心血管疾病，包括但不限于心力衰竭、缺血性发作、心脏肥大、血栓症（例如血栓形成性微血管病综合征）、动脉硬化症和再灌注损伤；炎症，包括但不限于牛皮癣、关节炎和自身免疫性疾病和病症、骨关节炎、子宫内膜异位、瘢痕形成、血管再狭窄、纤维变性病症、风湿性关节炎、炎性肠病；免疫缺陷疾病，包括但不限于器官移植排斥、移植抗宿主病；肾和前列腺疾病，包括但不限于糖尿病肾病、多囊性肾病、肾硬变症、肾小球肾炎、前列腺增生；代谢性疾病，包括但不限于肥胖；感染，包括但不限于幽门螺旋杆菌、肝炎和流感病毒、发热和脓血症；肺病，包括但不限于慢

性阻塞性肺疾病 (COPD) 和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS); 遗传发育性疾病, 包括但不限于诺南氏综合征、科斯特洛综合征、(颜面皮肤骨骼综合征)、LEOPARD 综合征、心颜面皮肤综合征 (CFC) 和神经嵴综合征异常引起的心血管、骨骼、肠、皮肤、头发和内分泌疾病; 以及与肌肉再生或变性相关的疾病, 包括但不限于肌肉减少症、肌肉萎缩症 (包括但不限于杜兴、贝克尔、艾 - 德、Limb-Girdle、Faciocapulohumeral、Myotonic、Oculopharyngeal、Distal 和 Congenital 肌肉营养不良)、运动神经元病 (包括但不限于肌萎缩性侧索硬化、婴儿型进行性脊肌萎缩、中间型脊肌萎缩、青少年脊髓性肌萎缩、延髓肌肉萎缩和成人脊髓性肌萎缩)、炎性肌病 (包括, 但不限于皮肌炎、多肌炎和包涵体肌炎)、神经肌肉节点疾病 (包括, 但不限于重症肌无力、兰伯特 - 伊顿综合征和先天性肌无力综合征)、由于内分泌异常引起的肌病 (包括, 但不限于甲亢性肌病和甲状腺功能减退性肌病)、末梢神经疾病 (包括, 但不限于夏科 - 马里 - 图思病、德热里纳 - 索塔斯病和弗里德赖希氏共济失调)、其它肌病 (包括, 但不限于先天性肌强直病、先天性肌强直、中央轴空病、线状体肌病、肌管性肌病和周期性瘫痪), 以及肌肉代谢疾病 (包括, 但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉毒碱缺乏病症、肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油麦芽糖酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症和肌腺苷酸脱氨酶缺乏症)。

[0077] 在一些方面, 式 I 化合物可以用于制备治疗 A-Raf- 介导的、B-Raf- 介导的或 c-Raf-1- 介导的疾病或病症的药物, 所述疾病或病症选自神经性疾病, 包括但不限于多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森氏病; 肿瘤性疾病, 包括但不限于黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、癌 (例如结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌)、淋巴瘤 (例如组织细胞淋巴瘤)、神经纤维瘤、急性髓细胞样白血病、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生、神经内分泌肿瘤如甲状腺髓样癌、类癌瘤、小细胞肺癌和嗜铬细胞瘤; 神经性或炎症起源的疼痛, 包括但不限于急性疼痛、慢性疼痛、癌相关的疼痛和偏头痛; 心血管疾病, 包括但不限于心力衰竭、缺血性发作、心脏肥大、血栓症 (例如血栓形成性微血管病综合征)、动脉硬化症和再灌注损伤; 炎症, 包括但不限于牛皮癣、关节炎和自身免疫性疾病和病症、骨关节炎、子宫内膜异位、瘢痕形成、血管再狭窄、纤维变性病症、风湿性关节炎、炎性肠病; 免疫缺陷疾病, 包括但不限于器官移植排斥、移植物抗宿主病; 肾和前列腺疾病, 包括但不限于糖尿病肾病、多囊性肾病、肾硬变症、肾小球肾炎、前列腺增生; 代谢性疾病, 包括但不限于肥胖; 感染, 包括但不限于幽门螺旋杆菌、肝炎和流感病毒、发热和脓血症; 肺病, 包括但不限于慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS); 遗传发育性疾病, 包括但不限于诺南氏综合征、科斯特洛综合征、(颜面皮肤骨骼综合征)、LEOPARD 综合征、心颜面皮肤综合征 (CFC), 以及神经嵴综合征异常引起的心血管、骨骼、肠、皮肤、头发和内分泌疾病; 和与肌肉再生或变性相关的疾病, 包括但不限于肌肉减少症、肌肉萎缩症 (包括但不限于杜兴、贝克尔、艾 - 德、Limb-Girdle、Faciocapulohumeral、Myotonic、Oculopharyngeal、Distal 和 Congenital 肌肉营养不良)、运动神经元病 (包括但不限于肌萎缩性侧索硬化、婴儿型进行性脊肌萎缩、中间型脊肌萎缩、青少年脊髓性肌萎缩、延髓肌肉萎缩和成人脊髓性肌萎缩)、炎性肌病 (包括但不限于皮肌炎、多肌炎和包涵体肌炎)、神经肌肉节点疾病 (包括但不限于重症肌无力、兰伯特 - 伊顿综合征和先天性肌无力综合征)、由于内分泌异常引起的肌病 (包括但不限于甲

亢性肌病和甲状腺功能减退性肌病)、末梢神经疾病(包括但不限于夏科-马里-图思病、德热里纳-索塔斯病和弗里德赖希氏共济失调)、其它肌病(包括但不限于先天性肌强直病、先天性肌强直、中央轴空病,线状体肌病、肌管性肌病和周期性瘫痪),以及肌肉代谢疾病(包括但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉毒碱缺乏病、肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油麦芽糖酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症,以及肌腺苷酸脱氢酶缺乏症)。

[0078] 具有激酶活性 IC_{50} 小于 $10 \mu M$ ——如在本文描述的标准分析方法中所测定——的式 I 化合物可以用于治疗蛋白激酶介导的疾病和病症,所述疾病和病症与下列蛋白激酶——包括它们的任意突变——相关,无限制性地例如:Ab1,与慢性髓细胞性白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性骨髓性白血病(AML)相关;Akt,与胃癌、前列腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胰腺癌和乳腺癌、成胶质细胞瘤和白血病以及精神分裂症和双相型障碍相关,以及还联合其它化疗药物使用;Akt2,与由于外周胰岛素抵抗引起的高血糖症和由不适当的代偿性高胰岛素血症并发的不受控制的肝葡萄糖产生相关,还与胰腺癌、卵巢癌和乳腺癌相关;Akt3,与黑素瘤、前列腺癌和乳腺癌相关;ALK,与非霍奇金淋巴瘤如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤相关;Alk5,与胰腺癌和胆管癌以及皮肤 T- 细胞淋巴瘤相关;A-Raf,与下列疾病相关:神经性疾病如多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病;肿瘤性(增生性)病,包括但不限于黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、癌(例如结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌)、淋巴瘤(例如组织细胞淋巴瘤)、神经纤维瘤、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生;神经性或炎症起源的疼痛,包括急性疼痛、慢性疼痛、癌-相关的疼痛和偏头痛;以及与肌肉再生或变性相关的疾病,包括但不限于血管再狭窄、肌肉减少症、肌肉萎缩症(包括但不限于杜兴、贝克尔、艾-德、Limb-Girdle、Facioscapulohumeral、Myotonic、Oculopharyngeal、Distal 和 Congenital 肌肉营养不良)、运动神经元病(包括但不限于肌萎缩性侧索硬化、婴儿型进行性脊肌萎缩、中间型脊肌萎缩、青少年脊髓性肌萎缩、延髓肌肉萎缩和成人脊髓性肌萎缩)、炎性肌病(包括但不限于皮炎、多肌炎和包涵体肌炎)、神经肌肉节点疾病(包括但不限于重症肌无力、兰伯特-伊顿综合征和先天性肌无力综合征)、由于内分泌异常引起的肌病(包括但不限于甲亢性肌病和甲状腺功能减退性肌病)、末梢神经疾病(包括但不限于夏科-马里-图思病、德热里纳-索塔斯病和弗里德赖希氏共济失调)、其它肌病(包括但不限于先天性肌强直病、先天性肌强直、中央轴空病、线状体肌病、肌管性肌病以及周期性瘫痪),以及肌肉代谢疾病(包括但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉毒碱缺乏病、肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油麦芽糖酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症以及肌腺苷酸脱氢酶缺乏症);B-Raf 或 c-Raf-1,与下列疾病相关:神经性疾病,包括但不限于多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病;肿瘤性疾病,包括但不限于黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、癌(例如结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌)、淋巴瘤(例如组织细胞淋巴瘤)、神经纤维瘤、急性髓细胞样白血病、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生、神经内分泌肿瘤如甲状腺髓样癌、类癌瘤、小细胞肺癌和嗜铬细胞瘤;神经性或炎症起源的疼痛,包括但不限于急性疼痛、慢性疼痛、癌相关的疼痛和偏头痛;心血管疾病,包括但不限于心力衰竭、缺血性发作、心脏肥大、血栓症(例

如血栓形成性微血管病综合征)、动脉硬化症、再灌注损伤;炎症,包括但不限于牛皮癣、关节炎和自身免疫性疾病和病症、骨关节炎、子宫内膜异位、瘢痕形成、血管再狭窄、纤维变性病症、风湿性关节炎、炎性肠病;免疫缺陷疾病,包括但不限于器官移植排斥、移植物抗宿主病;肾和前列腺疾病,包括但不限于糖尿病肾病、多囊性肾病、肾硬变症、肾小球肾炎、前列腺增生;代谢性疾病,包括但不限于肥胖;感染,包括但不限于幽门螺旋杆菌、肝炎和流感病毒、发热和脓血症;肺病,包括但不限于慢性阻塞性肺疾病(COPD)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS);遗传发育性疾病,包括但不限于诺南氏综合征、科斯特洛综合征、(颜面皮肤骨骼综合征)、LEOPARD 综合征、心颜面皮肤综合征(CFC)和神经嵴综合征异常引起的心血管、骨骼、肠、皮肤、头发和内分泌疾病;Brk,与乳腺癌和结肠癌以及头颈鳞状细胞癌相关;Btk,与下列疾病相关:X-连锁无丙种球蛋白血症、急性淋巴细胞性白血病、自身免疫性疾病如多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎和格雷夫斯氏病、器官移植中的免疫抑制和B-系细胞的药物敏感性;Cdk2,与前列腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌和卵巢癌相关;Cdk4,与成胶质细胞瘤(例如多形性成胶质细胞瘤)、间变性星形细胞瘤和乳腺癌相关;Cdk5,与阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化和Lewy体病相关;Cdk6,与多形性成胶质细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤淋巴瘤(T-LBL)和T-细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)相关;CHK1,与DNA损伤修复、细胞对化疗剂的敏化相关;Csk,与结肠癌和胰腺癌以及自身免疫性病理如1型糖尿病、风湿性关节炎和系统性红斑狼疮相关;EGFR,与乳腺癌、结肠直肠癌、膀胱癌、前列腺癌和非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、口腔鳞状细胞癌和食道鳞状细胞癌和多形性成胶质细胞瘤相关;EphA1,与头颈鳞状细胞癌、肝癌和肺癌相关;EphA2,与异常短-期接触-介导的轴突引导、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、皮肤癌、宫颈癌、卵巢癌、胰腺癌和肺癌和及转移性黑素瘤相关;EphB2,与血管发生病症(例如眼部血管发生病症如视网膜病)和癌症(例如成胶质细胞瘤、乳腺癌和肝癌)相关;EphB4,与结肠直肠癌(CRC)、头颈鳞状细胞癌和前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、子宫内膜肿瘤和膀胱肿瘤相关;Erk2,与异常的增殖、分化、转录调节和发育相关,以及可以用于治疗炎症,例如与神经莱姆病有关的炎症,和用于治疗癌症,如胃癌;Fak,与结肠和乳腺肿瘤相关,以及也与食道鳞状细胞癌、黑素瘤、间变性星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、乳腺导管原位癌、前列腺和肝细胞癌和肿瘤转移相关,以及也可以提供协同效应——当与其它化疗药物使用时;FGFR1,与8p11骨髓增生性综合征相关;FGFR2,与克鲁宗氏综合征、Jackson-Weiss综合征、阿佩尔综合征、颅缝早闭征、斐弗综合征、尖头并指畸形V型和Beare-Stevenson CutisGyrata综合征相关;FGFR3,与血管生成、伤口愈合、软骨发育不全、Muenke 颅缝早闭、克鲁宗氏综合征、黑棘皮病、致死性骨发育不全、膀胱癌和多发性骨髓瘤相关;FGFR4,与乳腺癌、肺癌、结肠癌、甲状腺髓样癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌和输卵管癌、头颈鳞状细胞癌以及平滑肌肉瘤相关;F1t1,与非小细胞肺癌、前列腺癌和结肠直肠相关;F1t3,与急性髓细胞样白血病、骨髓增生异常综合征、急性淋巴细胞白血病相关;F1t4,与原发淋巴性水肿相关;Fms,与下列疾病相关:免疫病症,包括风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)和移植排斥;炎性疾病,包括炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿和动脉硬化症;代谢性疾病,包括I型糖尿病、II型糖尿病、胰岛素抵抗、高血糖症和脂解;骨结构、矿化和骨形成和吸收病症,包括骨质疏松症、骨折风险增强、佩吉特氏病、血钙过多和癌至骨的转移;肾脏疾病,包括肾炎(例如肾小球肾炎、间质性肾炎、狼疮

肾炎)、肾小管坏死、糖尿病 - 相关的肾并发症(例如糖尿病肾病)和肥大;中枢神经系统病症,包括多发性硬化、中风、阿尔茨海默氏病和帕金森氏病;炎性和慢性疼痛,包括骨疼痛;以及癌症,包括多发性骨髓瘤、急性髓细胞样白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌和肿瘤向其它组织的转移;Frk,与急性髓细胞样白血病和1型糖尿病相关;Fyn,与阿尔茨海默病、精神分裂症和防止例如黑素瘤和磷状细胞癌的转移相关;GSK3(Gsk3 α 和/或Gsk3 β),与下列疾病相关:CNS病症如阿尔茨海默病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、II型糖尿病、双相型障碍、中风、癌症、慢性炎性肌病、白细胞减少症、精神分裂症、慢性疼痛、神经性疼痛和外伤性头部损伤;HCK,与慢性髓细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病相关;Her2/ErbB2,与前列腺癌和乳腺癌相关;Her4/ErbB4,与儿童髓母细胞瘤相关;IGF1R,与前列腺癌、肝细胞癌相关;IKK β ,与T细胞白血病、坏死、胰岛素抵抗和恶性赘生物相关;Irak4,与下列疾病相关:细菌感染、免疫缺陷综合征、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、哮喘、慢性支气管炎、心脏肥大和肾性高血压;Itk,与过敏性哮喘相关;Jak1,与C型肝炎病毒感染相关;Jak2,与下列疾病相关:骨髓增生性疾病如真性红细胞增多症、骨髓纤维变性、特发性血小板增多症、骨髓组织异生和白血病,包括急性淋巴细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、幼年型粒单核细胞白血病、CMML、费城染色体 - 阴性CML、巨核细胞白血病和急性红细胞白血病;Jak3,与X连锁严重复合免疫缺陷症、骨髓增生性疾病、移植排斥和自身免疫性疾病如风湿性关节炎、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、系统性红斑狼疮、牛皮癣和多发性硬化相关;Jnk(Jnk1、Jnk2、Jnk3),与下列疾病相关:代谢性疾病,包括1型糖尿病、2型糖尿病、代谢综合征、肥胖和肝脂肪变性;心血管疾病,如动脉硬化症、缺血(例如脑血管缺血、肝脏缺血)、再灌注损伤、心脏肥大;肾病,如慢性肾衰竭;肿瘤性疾病和相关并发症,包括化疗 - 诱导的缺氧、前列腺肿瘤、骨髓性白血病和肝癌、骨癌、皮肤癌、脑癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和乳腺癌;移植排斥;神经性或炎性起源的疼痛,包括急性和慢性疼痛;炎性和自身免疫性疾病,包括老年性黄斑变性、风湿性关节炎、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征、牛皮癣、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯氏病、重症肌无力和多发性硬化,以及其它器官中的炎症,包括CNS炎症、胰腺炎、肾炎、特应性皮炎、以及肝炎;气道炎性肌病,如哮喘、过敏症、支气管炎、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病;神经性疾病,如中风、脑血管缺血、神经变性疾病,如帕金森氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、痴呆、老年性舞蹈病、头部和脊髓外伤和亨廷顿舞蹈病。更具体而言,Jnk1与1型糖尿病、2型糖尿病、代谢综合征、肥胖和肝脂肪变性相关,Jnk2与动脉硬化症相关,以及Jnk3与下列疾病相关:炎性疾病,包括自身免疫性疾病如风湿性关节炎、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征、牛皮癣和多发性硬化;气道炎性疾病,如哮喘、过敏症、肺纤维化和慢性阻塞性肺疾病,以及在其它器官中的炎症,如CNS炎症、胰腺炎、肾炎和肝炎;神经性疾病,如中风、脑血管缺血;以及神经变性疾病,如帕金森氏病、阿尔茨海默病和亨廷顿舞蹈病;肿瘤性疾病,如前列腺肿瘤和骨髓性白血病;Kdr,与用于治疗实体瘤生长(例如卵巢癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、胃肠道间质瘤、非小细胞肺癌和表皮状癌)、转移、牛皮癣、风湿性关节炎、糖尿病视网膜病和年龄相关性黄斑变性的抗血管生成剂相关;Kit,与下列疾病相关:恶性肿瘤,包括肥大细胞肿瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤(GISTs)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、女性生殖道癌、神经外胚层起源

的肉瘤、结肠直肠癌、原位癌、与神经纤维瘤相关的许旺氏细胞瘤形成、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、黑素瘤和犬肥大细胞肿瘤,以及炎症性疾病,包括哮喘、风湿性关节炎、过敏性鼻炎、多发性硬化、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、移植排斥和嗜酸性粒细胞增多;Lck,与下列疾病相关:急性淋巴细胞性白血病、T-细胞淋巴瘤、淋巴球减少症、肾癌、结肠癌、严重复合免疫缺陷症、多发性硬化、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)和I型糖尿病;Lyn,与癌症如成胶质细胞瘤相关。MAP2K1,与急性髓细胞样白血病、乳腺癌、卵巢癌和肝癌相关;MAP2K2,与癌症和炎症相关;MAP4K4,与下列疾病相关:代谢适应症,包括使脂肪和肌细胞对胰岛素再敏化、缓解脂肪细胞中的病理、缓解肌肉细胞中的病理、代谢综合征和II型糖尿病;许多肿瘤学适应症,包括阻止许多不同肿瘤类型中的迁移、侵入和转移;以及T-细胞介导的自身免疫性疾病;MAPKAPK2,癌症(例如前列腺癌、乳腺癌)、中风、脑膜炎和炎症病症;Met,与肾癌、乳腺癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌和膀胱癌和肝细胞癌相关;Mnk1,与下列疾病相关:热休克、营养缺乏、氧化性或渗透性应激和哺乳动物细胞感染(例如用病毒如腺病毒(Ad)或流感病毒的感染)相关的病症,以及自身免疫性疾病;MLK1,与神经变性疾病如阿尔茨海默氏病和帕金森氏病,以及炎症病症相关;p38,与急性冠状动脉综合征、中风、动脉硬化症,以及炎症自身免疫性疾病如风湿性关节炎和炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)相关;PDGFR(PDGFR α 、PDGFR β),与下列疾病相关:特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经胶质瘤、胃肠道间质瘤(GISTs)、幼年型粒单核细胞白血病、髓母细胞瘤、动脉粥样硬化形成和再狭窄。更具体而言,PDGFR α 与特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经胶质瘤、胃肠道间质瘤(GISTs)、幼年型粒单核细胞白血病、髓母细胞瘤、动脉粥样硬化形成和再狭窄相关,以及PDGFR β 与特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病、幼年型粒单核细胞白血病和髓母细胞瘤相关;PDPK1,与癌症和糖尿病相关;Pim1,与癌症如造血癌(例如急性骨髓性白血病和急性淋巴细胞性白血病)和前列腺癌,以及非霍奇金氏淋巴瘤相关;Pim2,与淋巴瘤相关;Pim3,与肝细胞癌相关;PKC α ,与垂体瘤和前额皮层机能失调,如注意力分散、削弱的判断、冲动和思维障碍相关,也可以在乳腺癌、结肠癌和非小细胞肺癌中用于敏化化疗;PKC β ,与糖尿病视网膜病相关;PKC θ ,与胰岛素抵抗、T-细胞淋巴瘤相关;P1k1,与癌症(例如甲状腺淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、结肠直肠癌、白血病和黑素瘤)相关,也可用作化疗中的敏化剂;Pyk2,与炎症(例如骨质疏松症、多囊性肾病、风湿性关节炎和炎性肠病)、CNS疾病(例如帕金森氏病和阿尔茨海默病)、中风和癌症(例如神经胶质瘤、乳腺癌和胰腺癌)相关;Ret,与下列疾病相关:甲状腺癌、成神经细胞瘤、家族性甲状腺髓质癌(FMTC)、IIA和IIB型多发性内分泌腺瘤(MEN2A、MEN2B)和神经变性疾病(例如赫希施普龙氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默病和肌萎缩性侧索硬化);ROCK(ROCK-1、ROCK-2),与癌症(例如卵巢癌、肝细胞癌、胰腺癌)、眼部疾病(例如青光眼)、心脏肥大、改善的肾灌注、移植排斥和急性呼吸窘迫综合征相关;Ron,与癌症炎症相关;Src,与癌症和骨质疏松症相关;Stk6,与胃癌、膀胱癌、乳腺癌、肺癌、CNS癌、卵巢癌、肾脏癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌和宫颈癌、黑素瘤、白血病和成神经细胞瘤相关;Syk,与淋巴瘤(例如套细胞淋巴瘤)相关;TEC,与脓血症、败血病性休克、炎症、风湿性关节炎、克罗恩病、肠易激病(IBD)和溃疡性结肠炎相关;Tie2(TEK),与癌症、关节炎(例如类风湿性关节炎)和动脉硬化症相关;TrkA,与疼痛(例如慢性疼痛、神经性)、癌

症（例如前列腺癌、肺癌、胰腺癌）、过敏性疾病（例如哮喘、关节炎、糖尿病视网膜病、黄斑变性和牛皮癣相关；TrkB, 与肥胖、饮食过量、发育迟缓、癌症（例如前列腺癌、肺癌、维尔母斯肿瘤、成神经细胞瘤、胰腺癌）、各种神经病变（例如中风、多发性硬化、横贯性脊髓炎和脑炎）和糖尿病相关；Yes, 与各种癌症——包括食道磷状细胞癌——相关；以及 Zap70, 与下列疾病相关：AIDS、系统性红斑狼疮、重症肌无力、动脉硬化症、移植器官或组织的排斥、同种异体排斥——包括急性和慢性同种异体排斥、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、牛皮癣、系统性硬化病、特应性皮炎、湿疹性皮炎、脱发症和鼻粘膜炎症, 包括所有形式的鼻炎。

[0079] 从下面对本发明的详细说明和权利要求书来看, 其它方面和实施方式将是明显的。

优选实施方式的详述

[0080] 如本文所用, 应用下述定义——除非另有明确说明：

[0081] “卤素”指所有卤素, 即, 氯 (Cl)、氟 (F)、溴 (Br) 或碘 (I)。

[0082] “羟基的”或“羟基”指基团 -OH。

[0083] “巯基”指基团 -SH。

[0084] 单独或组合的“低级烷基”含义是含有 1 至 6 个碳原子（除非特别限定）的源自烷烃的基团, 其包括直链烷基或支链烷基。直链或支链烷基基团在化学上是可行的并且连接在任意可利用的点处以产生稳定的化合物。在许多实施方式中, 低级烷基是含有 1-6 个、1-4 个或 1-2 个碳原子的直链或支链烷基基团, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等等。“任选取代的低级烷基”意指这样的低级烷基, 其任选独立地取代——除非另有说明——有一个或更多个, 优选 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个, 还有 1 个、2 个或 3 个取代基, 连接在任意可利用的原子处以形成稳定的化合物, 其中取代基选自 -F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^o、-S-R^o、-O-C(O)-R^o、-O-C(S)-R^o、-C(O)-R^o、-C(S)-R^o、-C(O)-O-R^o、-C(S)-O-R^o、-S(O)-R^o、-S(O)₂-R^o、-C(O)-N(H)-R^o、-C(S)-N(H)-R^o、-C(O)-N(R^o)-R^o、-C(S)-N(R^o)-R^o、-S(O)₂-N(H)-R^o、-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-C(NH)-N(H)-R^o、-C(NH)-N(R^p)-R^c、-N(H)-C(O)-R^o、-N(H)-C(S)-R^o、-N(R^o)-C(O)-R^o、-N(R^o)-C(S)-R^o、-N(H)-S(O)₂-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-R^o、-N(H)-C(O)-N(H)-R^o、-N(H)-C(S)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(O)-NH₂、-N(R^o)-C(S)-NH₂、-N(R^o)-C(O)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(H)-R^o、-N(H)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(H)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(H)-R^o、-N(R^o)-R^o、-R^e、-R^f 和 -R^g。此外, 可能的取代包括这些取代的子集, 诸如本文例如在式 I 化合物的描述中说明的那些, 其连接在任意可利用的原子处以形成稳定化合物。例如“氟取代的低级烷基”意指取代有一个或更多个氟原子的低级烷基基团, 如全氟烷基, 其中优选低级烷基取代有 1、2、3、4 或 5 个氟原子, 以及 1、2 或 3 个氟原子。可以理解的是, 所述取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0085] 单独或组合的“低级链烯基”含义是含有 2-6 个碳原子（除非特别限定）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。碳碳双键可以包含在直链或支链部分中。直链或支链低级链烯基基团在化学上是可行的并且连接在任意可

利用的点处以提供稳定的化合物。低级链烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。“任选取代的低级链烯基”意指任选独立地取代——除非另有说明——有一个或更多个,优选 1、2、3、4 或 5 个,以及 1、2 或 3 个取代基的低级链烯基,其连接在任意可利用的原子处以形成稳定化合物,其中取代基选自 -F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^o、-S-R^o、-O-C(O)-R^o、-O-C(S)-R^o、-C(O)-R^o、-C(S)-R^o、-C(O)-O-R^o、-C(S)-O-R^o、-S(O)-R^o、-S(O)₂-R^o、-C(O)-N(H)-R^o、-C(S)-N(H)-R^o、-C(O)-N(R^o)-R^o、-C(S)-N(R^o)-R^o、-S(O)₂-N(H)-R^o、-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-C(NH)-N(H)-R^o、-C(NH)-N(R^p)-R^c、-N(H)-C(O)-R^o、-N(H)-C(S)-R^o、-N(R^o)-C(O)-R^o、-N(R^o)-C(S)-R^o、-N(H)-S(O)₂-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-R^o、-N(H)-C(O)-N(H)-R^o、-N(H)-C(S)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(O)-NH₂、-N(R^o)-C(S)-NH₂、-N(R^o)-C(O)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(H)-R^o、-N(H)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(H)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-NH₂、-N(R^o)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(H)-R^o、-N(R^o)-R^o、-R^d、-R^f 和 -R^g。进一步,可能的取代包括这些取代的子集,诸如本文例如在式 I 化合物的描述中说明的那些,其连接在任意可利用的原子处以产生稳定化合物。例如“氟取代的低级链烯基”意指取代有一个或更多个氟原子的低级链烯基基团,其中优选低级链烯基取代有 1、2、3、4 或 5 个氟原子,以及 1、2 或 3 个氟原子。“C₃₋₆ 链烯基”意指含有 3-6 个碳原子的低级链烯基。“任选取代的 C₃₋₆ 链烯基”意指含有 3-6 个碳原子的任选取代的低级链烯基。可以理解的是,所述取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0086] 单独或组合的“低级炔基”含义是这样的直链或支链烃,其含有 2-6 个碳原子(除非特别限定),含有至少一个,优选一个碳碳三键。直链或支链低级炔基基团在化学上是可行的并且连接在任意可利用的点处以提供稳定的化合物。炔基基团的实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基等。“任选取代的低级炔基”意指任选独立地取代——除非另有说明——有一个或更多个,优选 1、2、3、4 或 5 个,以及 1、2 或 3 个取代基的低级炔基,其连接在任意可利用的原子处以形成稳定化合物,其中所述取代基选自 -F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^o、-S-R^o、-O-C(O)-R^o、-O-C(S)-R^o、-C(O)-R^o、-C(S)-R^o、-C(O)-O-R^o、-C(S)-O-R^o、-S(O)-R^o、-S(O)₂-R^o、-C(O)-N(H)-R^o、-C(S)-N(H)-R^o、-C(O)-N(R^o)-R^o、-C(S)-N(R^o)-R^o、-S(O)₂-N(H)-R^o、-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-C(NH)-N(H)-R^o、-C(NH)-N(R^p)-R^c、-N(H)-C(O)-R^o、-N(H)-C(S)-R^o、-N(R^o)-C(O)-R^o、-N(R^o)-C(S)-R^o、-N(H)-S(O)₂-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-R^o、-N(H)-C(O)-N(H)-R^o、-N(H)-C(S)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(O)-NH₂、-N(R^o)-C(S)-NH₂、-N(R^o)-C(O)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(H)-R^o、-N(H)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(H)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-NH₂、-N(R^o)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(H)-R^o、-N(R^o)-R^o、-R^d、-R^e 和 -R^g。进一步,可能的取代包括这些取代的子集,诸如本文例如在式 I 化合物的描述中说明的那些,其连接在任意可利用的原子处以产生稳定化合物。例如“氟取代的低级炔基”意指取代有一个或更多个氟原子的低级炔基基团,其中优选低级炔基取代有 1、2、3、4 或 5 个氟原子,以及 1、2 或 3 个氟原子。“C₃₋₆ 炔基”意指含有 3-6 个碳原子的低级炔基。“任选取代的 C₃₋₆ 炔基”意指含有 3-6 个碳原子的任选取代的低级炔基。可以理解的是,所述取代在化学上是可行的并且连接在任意

可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0087] “环烷基”指饱和或不饱和的、非芳香单环、双环或三环碳环系统，其中每个环为 3-10 个，以及 3-8 个，更优选 3-6 个环成员，诸如环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基等。“任选取代的环烷基”是任选独立地取代——除非另有说明——有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个，以及 1、2 或 3 个取代基的环烷基，其连接在任意可利用的原子处以形成稳定化合物，其中所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^o、-S-R^o、-O-C(O)-R^o、-O-C(S)-R^o、-C(O)-R^o、-C(S)-R^o、-C(O)-O-R^o、-C(S)-O-R^o、-S(O)-R^o、-S(O)₂-R^o、-C(O)-N(H)-R^o、-C(S)-N(H)-R^o、-C(O)-N(R^o)-R^o、-C(S)-N(R^o)-R^o、-S(O)₂-N(H)-R^o、-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-C(NH)-N(H)-R^o、-C(NH)-N(R^p)-R^c、-N(H)-C(O)-R^o、-N(H)-C(S)-R^o、-N(R^o)-C(O)-R^o、-N(R^o)-C(S)-R^o、-N(H)-S(O)₂-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-R^o、-N(H)-C(O)-N(H)-R^o、-N(H)-C(S)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(O)-NH₂、-N(R^o)-C(S)-NH₂、-N(R^o)-C(O)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(H)-R^o、-N(H)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(H)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-NH₂、-N(R^o)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(H)-R^o、-N(R^o)-R^o、-R^d、-R^e、-R^f 和 -R^g。“C₃₋₆ 环烷基”意指含有 3-6 个碳原子的环烷基。“C₃₋₅ 环烷基”意指含有 3-5 个碳原子的环烷基。可以理解的是，所述取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0088] “杂环烷基”指具有 5 至 10 个原子的饱和或不饱和的非芳香环烷基基团，其中环中 1 至 3 个碳原子被杂原子 O、S 或 N 替换，以及任选地与苯基 (benzo) 或 5-6 个环成员的杂芳基稠合。杂环烷基也意图包括氧化的 S 或 N，如亚硫酰基、磺酰基和四氮的 N-氧化物。杂环烷基也意图包括其中环碳可被氧取代的化合物，即环碳是羰基基团，如内酯和内酰胺。杂环烷基环的连接点在保持稳定环的碳或氮原子处。杂环烷基基团的实例包括，但不限于吗啉代、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。“含氮杂环烷基”指其中至少一个杂原子是 N 的杂环烷基。“任选取代的杂环烷基”是任选独立地取代——除非另有说明——有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个，以及 1、2 或 3 个取代基的杂环烷基，其连接在任意可利用的原子处以形成稳定化合物，其中所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^o、-S-R^o、-O-C(O)-R^o、-O-C(S)-R^o、-C(O)-R^o、-C(S)-R^o、-C(O)-O-R^o、-C(S)-O-R^o、-S(O)-R^o、-S(O)₂-R^o、-C(O)-N(H)-R^o、-C(S)-N(H)-R^o、-C(O)-N(R^o)-R^o、-C(S)-N(R^o)-R^o、-S(O)₂-N(H)-R^o、-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-C(NH)-N(H)-R^o、-C(NH)-N(R^p)-R^c、-N(H)-C(O)-R^o、-N(H)-C(S)-R^o、-N(R^o)-C(O)-R^o、-N(R^o)-C(S)-R^o、-N(H)-S(O)₂-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-R^o、-N(H)-C(O)-N(H)-R^o、-N(H)-C(S)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(O)-NH₂、-N(R^o)-C(S)-NH₂、-N(R^o)-C(O)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(H)-R^o、-N(H)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(H)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-NH₂、-N(R^o)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(H)-R^o、-N(R^o)-R^o、-R^d、-R^e、-R^f 和 -R^g。可以理解的是，所述取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0089] 单独或组合的“芳基”指含有芳香烃的单环或双环系统，如苯基或萘基，其可以任选地与优选 5-7 个，更优选 5-6 个环成员的环烷基稠合。“任选取代的芳基”是任选独立

地取代——除非另有说明——有一个或更多个,优选 1、2、3、4 或 5 个,以及 1、2 或 3 个取代基的芳基,其连接在任意可利用的原子处以形成稳定化合物,其中所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^o、-S-R^o、-O-C(O)-R^o、-O-C(S)-R^o、-C(O)-R^o、-C(S)-R^o、-C(O)-O-R^o、-C(S)-O-R^o、-S(O)-R^o、-S(O)₂-R^o、-C(O)-N(H)-R^o、-C(S)-N(H)-R^o、-C(O)-N(R^o)-R^o、-C(S)-N(R^o)-R^o、-S(O)₂-N(H)-R^o、-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-C(NH)-N(H)-R^o、-C(NH)-N(R^p)-R^o、-N(H)-C(O)-R^o、-N(H)-C(S)-R^o、-N(R^o)-C(O)-R^o、-N(R^o)-C(S)-R^o、-N(H)-S(O)₂-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-R^o、-N(H)-C(O)-N(H)-R^o、-N(H)-C(S)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(O)-NH₂、-N(R^o)-C(S)-NH₂、-N(R^o)-C(O)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(H)-R^o、-N(H)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(H)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(H)-R^o、-N(R^o)-R^o、-R^d、-R^e、-R^f 和 -R^g。可以理解的是,所述取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0090] 单独或组合的“杂芳基”指含有 5 或 6 个环原子的单环芳香环结构,或具有 8 至 10 个原子的双环芳香基团,其含有一个或更多个,优选 1-4 个,更优选 1-3 个,甚至更优选 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子。杂芳基也意图包括氧化的 S 或 N,如亚硫酰基、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,以便产生稳定的化合物。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、喹啶基、苯并 [b] 噻吩基、喹唑啉基、嘌呤基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、异噻唑基、噻吩二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基和吡咯基。“含氮杂芳基”指其中至少一个杂原子是 N 的杂芳基。在一些情况下,例如当氮的 R 基团与该氮组合以形成 5 或 7 元含氮杂芳基时,该 5 或 7 元杂芳基中任意杂原子是 N。“任选取代的杂芳基”是任选独立地取代——除非另有说明——有一个或更多个,优选 1、2、3、4 或 5 个,以及 1、2 或 3 个取代基的杂芳基,其连接在任意可利用的原子处以形成稳定化合物,其中所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^o、-S-R^o、-O-C(O)-R^o、-O-C(S)-R^o、-C(O)-R^o、-C(S)-R^o、-C(O)-O-R^o、-C(S)-O-R^o、-S(O)-R^o、-S(O)₂-R^o、-C(O)-N(H)-R^o、-C(S)-N(H)-R^o、-C(O)-N(R^o)-R^o、-C(S)-N(R^o)-R^o、-S(O)₂-N(H)-R^o、-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-C(NH)-N(H)-R^o、-C(NH)-N(R^p)-R^o、-N(H)-C(O)-R^o、-N(H)-C(S)-R^o、-N(R^o)-C(O)-R^o、-N(R^o)-C(S)-R^o、-N(H)-S(O)₂-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-R^o、-N(H)-C(O)-N(H)-R^o、-N(H)-C(S)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(O)-NH₂、-N(R^o)-C(S)-NH₂、-N(R^o)-C(O)-N(H)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(H)-R^o、-N(H)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(H)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(O)-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-C(S)-N(R^o)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(H)-R^o、-N(H)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(R^o)-S(O)₂-N(R^o)-R^o、-N(H)-R^o、-N(R^o)-R^o、-R^d、-R^e、-R^f 和 -R^g。可以理解的是,所述取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0091] 在烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的任选取代基描述中使用的变量 R^o、R^p、R^c、R^d、R^e、R^f 和 R^g 限定如下:每个 R^o、R^p 和 R^c 独立地选自 R^d、R^e、R^f 或 R^g,或 R^p 和 R^c 与连接它们的氮原子组合以形成 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基,其中 5-7 元杂环烷基或 5 或 7 元含氮杂芳基任选取代有一个或更多个,优选 1、2、3、4 或 5 个,以及 1、2

)-C(O)-R^k、-N(H)-C(S)-R^k、-N(R^k)-C(O)-R^k、-N(R^k)-C(S)-R^k、-N(H)-S(O)₂-R^k、-N(R^k)-S(O)₂-R^k、-N(H)-C(O)-N(H)-R^k、-N(H)-C(S)-N(H)-R^k、-N(R^k)-C(O)-NH₂、-N(R^k)-C(S)-NH₂、-N(R^k)-C(O)-N(H)-R^k、-N(R^k)-C(S)-N(H)-R^k、-N(H)-C(O)-N(R_k)-R^k、-N(H)-C(S)-N(R_k)-R^k、-N(R^k)-C(O)-N(R^k)-R^k、-N(R^k)-C(S)-N(R_k)-R^k、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^k、-N(R^k)-S(O)₂-NH₂、-N(R^k)-S(O)₂-N(H)-R^k、-N(H)-S(O)₂-N(R^k)-R^k、-N(R^k)-S(O)₂-N(R^k)-R^k、-N(H)-R^k、-N(R^k)-R^k、-R^h、-Rⁱ 和 -R^j；其中 R^k、R^m 和 Rⁿ 每次出现时独立地选自 Rh、Rⁱ 和 R^j，或者 R^m 和 Rⁿ 与连接它们的氮原子组合以形成 5-7 元杂环烷基或者 5 或 7 元含氮杂芳基，其中 5-7 元杂环烷基或者 5 或 7 元含氮杂芳基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自卤素、-NO₂、-CN、-OH、-NH₂、O-R^u、-S-R^u、-N(H)-R^u、-NR^uR^u、-R^x 和 -R^y；其中每个 R^h 独立地是低级烷基，所述低级烷基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^r、-S-R^r、-O-C(O)-R^r、-O-C(S)-R^r、-C(O)-R^r、-C(S)-R^r、-C(O)-O-R^r、-C(S)-O-R^r、-S(O)-R^r、-S(O)₂-R^r、-C(O)-N(H)-R^r、-C(S)-N(H)-R^r、-C(O)-N(R^r)-R^r、-C(S)-N(R^r)-R^r、-S(O)₂-N(H)-R^r、-S(O)₂-N(R^r)-R^r、-C(NH)-N(H)-R^r、-C(NH)-N(R^s)-R^r、-N(H)-C(O)-R^r、-N(H)-C(S)-R^r、-N(R^r)-C(O)-R^r、-N(R^r)-C(S)-R^r、-N(H)-S(O)₂-R^r、-N(R^r)-S(O)₂-R^r、-N(H)-C(O)-N(H)-R^r、-N(H)-C(S)-N(H)-R^r、-N(R^r)-C(O)-NH₂、-N(R^r)-C(S)-NH₂、-N(R^r)-C(O)-N(H)-R^r、-N(R^r)-C(S)-N(H)-R^r、-N(H)-C(O)-N(R^r)-R^r、-N(H)-C(S)-N(R^r)-R^r、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^r、-N(R^r)-S(O)₂-NH₂、-N(R^r)-S(O)₂-N(H)-R^r、-N(H)-S(O)₂-N(R^r)-R^r、-N(R^r)-S(O)₂-N(R^r)-R^r、-N(H)-R^r、-N(R^r)-R^r、-Rⁱ 和 -R^j；其中每个 Rⁱ 独立地选自低级链烯基和低级炔基，其中低级链烯基或低级炔基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自氟、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^r、-S-R^r、-O-C(O)-R^r、-O-C(S)-R^r、-C(O)-R^r、-C(S)-R^r、-C(O)-O-R^r、-C(S)-O-R^r、-S(O)-R^r、-S(O)₂-R^r、-C(O)-N(H)-R^r、-C(S)-N(H)-R^r、-C(O)-N(R^r)-R^r、-C(S)-N(R^r)-R^r、-S(O)₂-N(H)-R^r、-S(O)₂-N(R^r)-R^r、-C(NH)-N(H)-R^r、-C(NH)-N(R^s)-R^r、-N(H)-C(O)-R^r、-N(H)-C(S)-R^r、-N(R^r)-C(O)-R^r、-N(R^r)-C(S)-R^r、-N(H)-S(O)₂-R^r、-N(R^r)-S(O)₂-R^r、-N(H)-C(O)-N(H)-R^r、-N(H)-C(S)-N(H)-R^r、-N(R^r)-C(O)-NH₂、-N(R^r)-C(S)-NH₂、-N(R^r)-C(O)-N(H)-R^r、-N(R^r)-C(S)-N(H)-R^r、-N(H)-C(O)-N(R^r)-R^r、-N(H)-C(S)-N(R^r)-R^r、-N(H)-S(O)₂-N(H)-R^r、-N(R^r)-S(O)₂-NH₂、-N(R^r)-S(O)₂-N(H)-R^r、-N(H)-S(O)₂-N(R^r)-R^r、-N(R^r)-S(O)₂-N(R^r)-R^r、-N(H)-R^r、-N(R^r)-R^r 和 -R^j；其中每个 R^j 独立地选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)-OH、-C(S)-OH、-C(O)-NH₂、-C(S)-NH₂、-S(O)₂-NH₂、-N(H)-C(O)-NH₂、-N(H)-C(S)-NH₂、-N(H)-S(O)₂-NH₂、-C(NH)-NH₂、-O-R^r、-S-R^r、-O-C(O)-R^r、-O-C(S)-R^r、-C(O)-R^r、-C(S)-R^r、-C(O)-O-R^r、-C(S)-O-R^r、-S(O)-R^r、-S(O)₂-R^r、-C(O)-N(H)-R^r、-C(S)-N(H)-R^r、-C(O)-N(R^r)-R^r、-C(S)-N(R^r)-R^r、-S(O)₂-N(H)-R^r、-S(O)₂-N(R^r)-R^r、-C(NH)-N(H)-R^r、-C(NH)-N(R^s)-R^r、-N(H)-C(O)-R^r、-N(H)-C(S)-R^r、-N(R^r)-C(O)-R^r、-N(R^r)-C(S)-R^r、-N(H)-S(O)₂-R^r、-N(R^r)-S(O)₂-R^r、-N(H)-C(O)-N(H)-R^r、-N(H)-C(S)-N(H)-R^r、-N(R^r)-C(O)-NH₂、-N(R^r)-C(S)-NH₂、-N(R^r)-C(O)-N(H)-R^r、-N(R^r)-C(S)-N(H)-R^r

、 $-N(H)-C(O)-N(R^r)-R^r$ 、 $-N(H)-C(S)-N(R^r)-R^r$ 、 $-N(R^r)-C(O)-N(R^r)-R^r$ 、 $-N(R^r)-C(S)-N(R^r)-R^r$ 、 $-N(H)-S(O)_2-N(H)-R^r$ 、 $-N(R^r)-S(O)_2-NH_2$ 、 $-N(R^r)-S(O)_2-N(H)-R^r$ 、 $-N(H)-S(O)_2-N(R^r)-R^r$ 、 $-N(R^r)-S(O)_2-N(R^r)-R^r$ 、 $-N(H)-R^r$ 、 $-N(R^r)-R^r$ 、环烷基氨基和 $-R^x$ ；其中每个 R^r 、 R^s 和 R^t 每次出现时独立地选自低级烷基、 C_{3-6} 链烯基、 C_{3-6} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低级烷基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自 $-R^y$ 、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基，以及其中 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 炔基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自 $-R^y$ 、氟、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基，以及其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基，或者 R^s 和 R^t 与连接它们的氮组合以形成 5-7 元杂环烷基或者 5 或 7 元含氮杂芳基，其中 5-7 元杂环烷基或者 5 或 7 元含氮杂芳基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $O-R^u$ 、 $-S-R^u$ 、 $-N(H)-R^u$ 、 $-N(R^u)-R^u$ 、 $-R^x$ 和 $-R^y$ ；其中每个 R^u 独立地选自低级烷基、 C_{3-6} 链烯基、 C_{3-6} 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中低级烷基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自 $-R^y$ 、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基，以及其中 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 炔基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自 $-R^y$ 、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基，以及其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基；其中每个 R^x 选自低级烷基、低级链烯基和低级炔基，其中低级烷基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自 $-R^y$ 、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基，以及其中低级链烯基或低级炔基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自 $-R^y$ 、氟、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基；其中每个 R^y 选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选取代有一个或多个，优选 1、2、3、4 或 5 个以及 1、2 或 3 个取代基，所述取代基选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低级烷基、氟取代的低级烷基、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基。

[0092] 在一些实施方式中，所有出现的任选取代的低级烷基、任选取代的低级链烯基、任选取代的 C_{3-6} 链烯基、任选取代的低级炔基或任选取代的 C_{3-6} 炔基任选取代有一个或多个

单-烷基氨基、二-烷基氨基和 $-R^{1b}$; 以及所有出现的任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 5-7 元杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的 5 或 7 元含氮杂芳基任选取代有一个或多个, 以及 1、2 或 3 个基团或取代基, 所述基团或取代基选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-R^{1a}$ 、 $-\text{S}-R^{1a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{C}(\text{S})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{R}^{1b}$ 和低级烷基, 所述低级烷基任选取代有一个或多个, 以及 1、2 或 3 个基团或取代基, 所述基团或取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和 $-R^{1b}$; 其中 R^{1a} 选自氢、 $-\text{R}^{1b}$ 和低级烷基, 所述低级烷基任选取代有一个或多个, 以及 1、2 或 3 个基团或取代基, 所述基团或取代基选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和 $-R^{1b}$, 以及其中 $-\text{R}^{1b}$ 选自环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选取代有一个或多个, 以及 1、2 或 3 个基团或取代基, 所述基团或取代基选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低级烷氧基、氟取代的低级烷氧基、低级烷基硫代、氟取代的低级烷基硫代、单-烷基氨基、二-烷基氨基和环烷基氨基。

[0094] “低级烷氧基”意指基团 $-\text{OR}^z$, 其中 R^z 低级烷基。“取代的低级烷氧基”意指其中 R^z 是低级烷基的低级烷氧基, 所述低级烷基取代有一个或多个本文例如在式 I 化合物的描述中所说明的取代基, 其包括描述的取代环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。优选地, 低级烷氧基取代有 1、2、3、4 或 5 个取代基, 以及 1、2 或 3 个取代基。例如“氟取代的低级烷氧基”意指其中低级烷基取代有一个或多个氟原子的低级烷氧基, 其中优选低级烷氧基取代有 1、2、3、4 或 5 个氟原子, 以及 1、2 或 3 个氟原子。可以理解的是, 烷氧基上的取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0095] “低级烷基硫代”意指基团 $-\text{SR}^{aa}$, 其中 R^{aa} 是低级烷基。“取代的低级烷基硫代”意指其中 R^{aa} 是低级烷基的低级烷基硫代, 所述低级烷基取代有一个或多个本文例如在式 I 化合物的描述中所说明的取代基, 其包括描述的取代环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基, 其连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。优选地, 低级烷基硫代取代有 1、2、3、4 或 5 个取代基, 以及 1、2 或 3 个取代基。例如“氟取代的低级烷基硫代”意指其中低级烷基取代有一个或多个氟原子的低级烷基硫代, 其中优选地低级烷基硫代取代有 1、2、3、4 或 5 个氟原子, 以及 1、2 或 3 个氟原子。可以理解的是, 烷基硫基上的取代在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0096] “氨基”或“胺”意指基团 $-\text{NH}_2$ 。“单-烷基氨基”意指基团 $-\text{NHR}^{bb}$, 其中 R^{bb} 是低级烷基。“二-烷基氨基”意指基团 $-\text{NR}^{bb}\text{R}^{cc}$, 其中 R^{bb} 和 R^{cc} 独立地是低级烷基。“环烷基氨基”意指基团 $-\text{NR}^{dd}\text{R}^{ee}$ 吡, 其中 R^{dd} 和 R^{ee} 与连接它们的氮组合以形成 5-7 元杂环烷基, 其中所述杂环烷基在环中可以包含另外的杂原子, 如 O、N 和 S, 以及也可以进一步取代有低级烷基。5-7 元杂环烷基的实例包括, 但不限于哌啶、哌嗪、4-甲基哌嗪、吗啉和硫代吗啉。可以理解的是, 当单-烷基氨基、二-烷基氨基或环烷基氨基是其它部分上的取代基时, 它们在化学上是可行的并且连接在任意可利用的原子处以提供稳定的化合物。

[0097] 如本文所用, 术语“组合物”指适于给予意图动物对象以用于治疗目的的配制物,

其包含至少一个药学上活性化合物和至少一个药学上可接受的载体或赋形剂。

[0098] 术语“药学上可接受的”指所说明的物质不具有这样的性质，所述性质将导致相当谨慎的执业医师避免给予患者该物质——考虑到被治疗的疾病或病症和各自的给药途径。例如，通常要求这一物质基本上是无菌的以用于，例如注射。

[0099] 在本上下文中，术语“治疗上有有效的”或“有效量”指物质或物质的量有效预防、减轻或缓解疾病或医学病症的一个或多个症状，和 / 或延长被治疗对象的生存。

[0100] 在本上下文中，术语“协同有效的”或“协同效应”指当联合使用时治疗上有有效的两个或更多个化合物，提供比基于单独使用每个化合物的效果所期望的相加效应高的治疗效果。

[0101] 如本文所用，术语“配体”和“调节剂”相等地用于指改变（即，增加或降低）目标生物分子，例如酶如激酶的活性的化合物。术语“抑制剂”指降低目标生物分子活性的调节剂。一般地配体或调节剂是小分子，其中“小分子”指分子量为 1500 道尔顿或更小，或优选 1000 道尔顿或更小，800 道尔顿或更小，或 600 道尔顿或更小的化合物。

[0102] 在化合物结合到目标的上下文中，术语“更大的亲合力”和“选择性”指化合物相比于参考化合物或同样的化合物在参考条件下更牢固地结合，即以较低的解离常数结合。在一些实施方式中，更大的亲合力（即选择性）是至少 2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000、和 10,000 倍大的亲合力。

[0103] 如本文在有关本发明的化合物中所用，术语“合成”和类似的术语含义是从一种或更多种前体物质化学合成。

[0104] “测定（分析）”含义是创建实验条件和收集有关实验条件具体结果的数据。例如，酶可以基于它们对可检测底物作用的能力来测定。化合物或配体可以基于其结合到具体目标分子（一个或多个）的能力来测定。

[0105] 如本文所用，术语“调节”指改变生物活性，尤其是与具体生物分子如蛋白激酶相关的生物活性的效果。例如，具体生物分子的激动剂或拮抗剂通过增加（例如激动剂、激活剂）或降低（例如拮抗剂、抑制剂）生物分子如酶的活性来调节生物分子，例如酶的活性。对于有关例如酶的抑制剂或激活剂，这种活性通常分别用化合物的抑制浓度（ IC_{50} ）或激动浓度（ EC_{50} ）表示。

[0106] 在是或可能是调节剂的化合物应用、测试或筛选的上下文中，术语“接触”含义是使化合物（一个或多个）足够接近于具体分子、复合物、细胞、组织、有机体或其它指定的物质，以便化合物和其它指定的物质之间的潜在结合作用和 / 或化学反应可以发生。

[0107] 如本文在有关氨基酸或核酸序列中所用，术语“分离”指从至少一部分与该序列正常相关的氨基酸和 / 或核酸序列来分离所述序列。

[0108] 与氨基酸或核序列有关，术语“纯化”指在例如细胞培养中，目标分子占组合中生物分子的比例明显比现有组合中观察到的比例大。相对于现有组合中发现的比例，更大的比例可以是 2 倍、5 倍、10 倍或高于 10 倍。

[0109] 本发明涉及式 I 和所有亚类式的化合物以及这些化合物在治疗疾病或病症中的应用，所述化合物是蛋白激酶的调节剂，无限制性例如，所述化合物是选自下列的至少一种激酶的调节剂：Ab1、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、A1k5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、

FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、Ret、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes 和 Zap70 及它们的任意突变。激酶目标和发明适应症

[0110] 蛋白激酶在多种生物途径中传递生物化学信号中起关键作用。已经描述了 500 种以上的激酶，并且特定的激酶已经牵涉在许多疾病或病症中（即，适应症），无限制性地包括例如癌症、心血管疾病、炎症疾病、神经系统疾病和其它疾病。因此，激酶代表小分子治疗干预的重要控制点。本发明考虑的特定目标蛋白激酶在本领域中描述，无限制地包括美国专利申请序列号 11/473,347（也参见，PCT 申请 WO2007002433）中描述的蛋白激酶，其公开内容通过引用其全部并入本文，包括所有说明书、附图和表，并且用于所有目的，以及如下：

[0111] A-Raf：目标激酶 A-Raf（即，v-raf 鼠肉瘤 3611 病毒致癌基因同源物 1）是染色体 Xp11.4-p11.2 编码的 67.6kDa 丝氨酸 / 苏氨酸激酶（符号：ARAF）。成熟的蛋白包含 RBD（即，Ras 结合结构域）和佛波醇 - 酯 / DAG- 型锌指结构域并且与有丝分裂信号从细胞膜至细胞核的转导有关。A-Raf 抑制剂可以用于治疗神经性疾病如多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病（AD）、帕金森氏病；肿瘤性疾病，包括但不限于黑色素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、癌（例如结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌）、淋巴瘤（例如组织细胞淋巴瘤）、神经纤维瘤、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生；神经性或炎症起源的疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛、癌 - 相关的疼痛和偏头痛；以及与肌肉再生或变性相关的疾病，包括但不限于血管再狭窄、肌肉减少症、肌肉萎缩症（包括，但不限于杜兴、贝克尔、艾 - 德、Limb-Girdle、Facioscapulohumeral、Myotonic、Oculopharyngeal、Distal 和 Congenital 肌肉营养不良）、运动神经元病（包括，但不限于肌萎缩性侧索硬化、婴儿型进行性脊肌萎缩、中间型脊肌萎缩、青少年脊髓性肌萎缩、延髓肌肉萎缩和成人脊髓性肌萎缩）、炎症肌病（包括，但不限于皮炎、多肌炎和包涵体肌炎）、神经肌肉节点疾病（包括，但不限于重症肌无力、兰伯特 - 伊顿综合征和先天性肌无力综合征）、由于内分泌异常引起的肌病（包括，但不限于甲亢性肌病和甲状腺功能减退性肌病）、末梢神经疾病（包括，但不限于夏科 - 马里 - 图思病、德热里纳 - 索塔斯病和弗里德赖希氏共济失调）、其它肌病（包括，但不限于先天性肌强直病、先天性副肌强直病、中央轴空病、线状体肌病、肌管性肌病和周期性瘫痪），以及肌肉代谢疾病（包括，但不限于磷酸化酶缺乏症、酸性麦芽糖酶缺乏症、磷酸果糖激酶缺乏症、脱支酶缺乏症、线粒体肌病、肉毒碱缺乏病、肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症、磷酸甘油酸激酶缺乏症、磷酸甘油麦芽糖酶缺乏症、乳酸脱氢酶缺乏症和肌腺苷酸脱氨酶缺乏症）。

[0112] B-Raf：目标激酶 B-Raf（即，v-raf 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1）是染色体 7q34 编码的 84.4kDa 丝氨酸 / 苏氨酸激酶（符号：BRAF）。成熟的蛋白包含 RBD（即，Ras 结合结构域）、C1（即，蛋白激酶 C 保守区域 1）和 STK（即，丝氨酸 / 苏氨酸激酶）结构域。

[0113] 目标激酶 B-Raf 与有丝分裂信号从细胞膜至细胞核的转导有关，并且可以在海马神经元的突出后应答中起作用。因此，RAF 家族的基因编码由 Ras 调控的激酶并且调节对生长信号的细胞应答。事实上，B-Raf 激酶是 RAS- > Raf- > MEK- > ERK/MAP 激酶信号传

导途径的关键组分,其在细胞生长、分裂和增殖的调节中起基础性作用,并且当其被组成型激活时引起肿瘤发生。在 Raf 激酶的几种同种型中,B-型或 B-Raf 是下游 MAP 激酶信号传导的最强的激活剂。

[0114] BRAF 基因在多种人肿瘤,尤其是恶性黑素瘤和结肠癌中经常变异。最普遍报道的突变是在 80% 恶性黑素瘤肿瘤中观察到的在核苷酸 1796(T1796A ;B-Raf 蛋白中氨基酸改变是 Val<600> 至 Glu<600>) 处错义胸腺嘧啶 (T) 至腺嘌呤 (A) 的颠换。功能分析揭示该颠换是唯一被检测到的突变,其通过将 B-Raf 转变成显性转化蛋白而引起 B-Raf 激酶活性的组成型激活,这不依赖 RAS 激活。基于前例,人肿瘤通过将催化区中特定的氨基酸突变为“看门者 (gatekeeper)”来发展对激酶抑制剂的抵抗。(Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12 :6494-501)。BRAF 中 Thr-529 至 Ile 的突变因此被预期为对 BRAF 抑制剂抵抗的机制,以及这可以想象为密码子 529 中从 ACC 至 ATC 的转变。

[0115] Niihori 等报道,在患有心-颜面-皮肤 (CFC) 综合症的 43 个个体中,他们鉴定了 3 个个体中 2 个杂合 KRAS 突变和 16 个个体中 8 个 BRAF 突变,这表明 RAS-RAF-ERK 途径的失调是三个相关病症的共同的分子基础 (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38 (3) :294-6)。

[0116] c-Raf-1 ;目标激酶 c-Raf-1 (即, v-raf 鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 1) 是染色体 3p25 编码的 73.0kDa STK (符合 :RAF1)。c-Raf-1 可以通过 BCL2 (即,致癌基因 B-细胞白血病 2) 靶向到线粒体,其是凋亡性细胞死亡的调控剂。活性 c-Raf-1 改善 BCL2-介导的对凋亡的抵抗,以及 c-Raf-1 使 BAD (即, BCL2-结合蛋白) 磷酸化。c-Raf-1 牵涉在癌中,包括结肠直肠癌、卵巢癌、肺和肾细胞癌。C-Raf-1 也作为肿瘤血管发生的重要调节剂被牵涉 (Hood, J. D. et al., 2002, Science 296, 2404)。C-Raf-1 抑制剂也可以用于治疗急性髓细胞样白血病和骨髓增生异常综合征 (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8 (25) :2243-8)。Raf-1 激活剂也可以用作治疗神经内分泌肿瘤,如甲状腺髓样癌、类癌瘤、小细胞肺癌和嗜铬细胞瘤 (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17 (2) :139-42)。

[0117] Raf 抑制剂 (A-Raf 和 / 或 B-Raf 和 / 或 c-Raf-1) 可以用于治疗 A-Raf-介导的、B-Raf-介导的或 c-Raf-1-介导的疾病或病症,所述疾病或病症选自神经性疾病,包括但不限于多发梗塞性痴呆、头部损伤、脊髓损伤、阿尔茨海默氏病 (AD)、帕金森氏病;肿瘤性疾病,包括但不限于黑素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、癌 (例如结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌)、淋巴瘤 (例如组织细胞淋巴瘤)、神经纤维瘤、急性髓细胞样白血病、骨髓增生异常综合征、白血病、肿瘤血管发生、神经内分泌肿瘤如甲状腺髓样癌、类癌瘤、小细胞肺癌和嗜铬细胞瘤;神经性或炎症起源的疼痛,包括但不限于急性疼痛、慢性疼痛、癌相关的疼痛和偏头痛;心血管疾病,包括但不限于心力衰竭、缺血性发作、心脏肥大、血栓症 (例如血栓形成性微血管病综合征)、动脉硬化症和再灌注损伤;炎症,包括但不限于牛皮癣、关节炎和自身免疫性疾病和病症、骨关节炎、子宫内膜异位、瘢痕形成、血管再狭窄、纤维变性病症、风湿性关节炎、炎性肠病 (IBD);免疫缺陷疾病,包括但不限于器官移植排斥、移植物抗宿主病;肾和前列腺疾病,包括但不限于糖尿病肾病、多囊性肾病、肾硬变症、肾小球肾炎、前列腺增生;代谢性疾病,包括但不限于肥胖;感染,包括但不限于幽门螺旋杆菌、肝炎和流感病毒、发热和脓血症;肺病,包括但不限于慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS);遗传发育性疾病,包括但不限于诺南氏综合征、科斯特洛综合征、(颜面皮肤骨骼综合征)、LEOPARD 综合征、心颜面皮肤综合征 (CFC) 和神经嵴综合征

异常引起的心血管、骨骼、肠、皮肤、头发和内分泌疾病。激酶活性分析（测定）

[0118] 许多不同的激酶活性分析（测定）方法可以用于分析活性调节剂和 / 或测定调节剂对具体激酶或基团或激酶的特异性。除了在下方的实施例中提到的分析（测定）外，本领域的普通技术人员将知道可以使用并且可以修改具体应用的测定的其它分析（测定）。例如，许多关于激酶的论文描述了可以使用的分析（测定）方法。

[0119] 另外可选的分析（测定）方法可以应用结合测定。例如，这种分析（测定）方法可以通过改变连接到链霉亲和素或磷 - 特异性抗体的供体和受体试剂以荧光共振能量转移 (FRET) 形式或使用 AlphaScreen (放大的发光接近同质分析 (amplified luminescent proximity homogeneous assay)) 形式设计。有机合成技术

[0120] 本领域中存在许多有机合成技术，帮助潜在调节剂的构建。这些有机合成方法中许多详细描述在本领域技术人员利用的标准参考文献来源中。这种参考文献的一个实例是 March, 1994, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGrawHill。因此，用于合成激酶功能潜在调节剂的技术对于有机化学合成领域中的技术人员而言是容易获得的。可选化合物形式或衍生物

[0121] 通过参考通式和特定化合物对本文考虑的化合物进行描述。此外，发明化合物可以以许多均在本发明范围内的不同形式或衍生物存在。可选形式或衍生物包括，例如，(a) 前药和活性代谢物；(b) 互变体、异构体（包括立体异构体和位置异构体）和外消旋混合物；(c) 药学上可接受的盐和制剂；以及 (d) 固形式体，包括不同结晶形式、多晶型或无定形固体，包括其水合物和溶剂化物，以及其它形式。(a) 前药和代谢物

[0122] 除本文描述的本式和化合物之外，本发明还包括前药（一般药学上可接受的前药）、活性代谢衍生物（活性代谢物），以及它们药学上可接受的盐。

[0123] 前药是这样的化合物或其药学上可接受的盐，其当在生理条件下代谢时或当通过溶剂分解转变时产生期望的活性化合物。无限制地，前药包括活性化合物的酯、酰胺、氨基甲酸盐、碳酸盐、酰脲、溶剂化物或水合物。通常，前药是无活性的或活性低于活性化合物，但其可以提供一种或更多种有利的操作、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，断开酯基团以产生活性药物。酯包括，例如，羧酸基团的酯或硫醇、醇或酚基团的 S- 酰基或 O- 酰基衍生物。在该上下文中，常见的例子是羧酸的烷基酯。一些前药通过酶激活来产生活性化合物，或进一步化学反应后产生活性化合物的化合物。前药可以在单一步骤中从前药形式至活性形式进行，或可以具有一个或更多个中间形式，所述中间形式本身可以具有活性或可以没有活性。

[0124] 如在 *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001) 中所描述，前药在概念上可以分为两个非排他性种类，生物前药和载体前药。一般地，生物前药是这样的化合物，其是无活性的或与相应的活性药物化合物相比具有低活性，其包含一种或更多种保护基团并且通过代谢或溶剂分解而转变成活性形式。活性药物形式和任意释放的代谢产物都应该具有可接受的低毒性。通常，活性药物化合物的形成包括下面类型之一的代谢过程或反应：

[0125] 氧化反应：氧化反应被无限制地例示为这些反应，如醇、羰基和酸性官能团的氧化、脂肪族碳的羟基化、脂环族碳原子的羟基化、芳香碳原子的氧化、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

性脱氨基化,以及其它氧化反应。

[0126] 还原反应:还原反应被无限制地例示为这些反应,如羰基官能团的还原、醇官能团和碳碳双键的还原、含氮官能团的还原,以及其它还原反应。

[0127] 氧化状态没有改变的反应:氧化状态没有改变的反应被无限制地例示为这些反应,如酯和醚的水解、碳-氮单键的水解分裂、非芳香杂环的水解分裂、在多键处的水合和脱水、由脱水反应产生的新原子键合、水解性脱卤、卤化氢分子的去除,以及其它此类反应。

[0128] 载体前药是含有运输部分的药物化合物,所述运输部分例如,改善吸收和/或向作用位点(一个或多个)的定向输送。可期望地,对于这种载体前药——在药物部分和运输部分之间的连接是共价键,前药是无活性的或比药物化合物活性低,前药和任意释放的运输部分是可接受地无毒的。对于其中运输部分意图提高吸收的前药,运输部分的释放通常应该是快速的。在其它情况下,可以期望使用缓慢释放的部分,例如某些聚合物或其它部分如环糊精。(参见,例如 Cheng et al.,美国专利公开号 20040077595,申请号 10/656,838,其通过引用并入本文)。这些载体前药对于口服给药的药物通常是有利的。在一些情况下,运输部分提供药物的靶向输送,例如药物可以结合到抗体或抗体片段。载体前药可以,例如,用于改善下述性质中的一种或更多种:增强的亲脂性、增加的药理效应持续时间、增加的位点-特异性、降低的毒性和不良反应和/或药物剂型的改善(例如,稳定性、水溶性、不期望的器官感觉或生物化学性质的抑制)。例如,亲脂性可以通过羟基基团与亲脂性羧酸,或羧酸基团与醇,例如脂肪族醇的酯化作用而增强。上述 Wermuth。

[0129] 代谢物,例如活性代谢物与上面描述的前药,例如生物前药重叠。因此,这些代谢物是药理活性化合物或这样的化合物,所述化合物进一步代谢成是由对象体内的代谢过程产生的衍生物的药理活性化合物。其中,活性代谢物是这些药理活性衍生化合物。对于前药,前药化合物一般是无活性的或具有低于代谢产物的活性。对于活性代谢物,母体化合物可以是活性化合物或可以是无活性的前药。例如,在一些化合物中,一个或更多个烷氧基基团可以代谢成羟基基团而保留药理活性和/或羧基基团可以被酯化,例如葡萄糖苷酸化。在一些情况下,可以存在一种以上代谢物,其中中间代谢物(一个或多个)进一步被代谢以提供活性代谢物。例如,在一些情况下,由代谢性葡萄糖苷酸化产生的衍生化合物可以是无活性的或具有低活性,以及可以被进一步代谢以提供活性代谢物。

[0130] 化合物的代谢物可以使用本领域已知的常规技术进行鉴定,以及它们的活性使用如本所描述的那些试验进行测定。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 ;上述 Wermuth。(b) 互变体、立体异构体和位置异构体

[0131] 可以理解的是,一些化合物可以显示互变现象。在此类情况下,本文提供的式仅仅清楚地描述了可能的互变形式之一。因此,可以理解为,本文提供的式意图代表所述化合物的任意互变形式并不仅仅限定于式的图描述的特定互变形式。

[0132] 同样地,本发明所述的一些化合物可以作为立体异构体而存在,即具有共价键合原子的相同的原子连接而原子的空间取向不同。例如,化合物可以是包含一个或更多个手性中心的光学立体异构体,以及因此可以以两种或更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,这些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)、外消旋物,和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物而存在。作为

另一个实例,立体异构体包括几何异构体,如在双键相邻碳原子上的取代基的顺式-或反式-取向。所有这些单一立体异构体、外消旋物及其混合物意图在本发明的范围内。除非另有指出,所有这些立体异构形式均包括在本文提供的式中。

[0133] 在一些实施方式中,本发明的手性化合物为这样的形式,其包含至少 80% 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.”)), 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.)。如本领域技术人员所一般了解的那样,具有一个手性中心的光学纯化合物是基本上由两个可能的对映异构体之一组成 (即,对映异构体纯) 的化合物,以及具有一个以上手性中心的光学纯化合物是非对映异构体纯和对映异构体纯的化合物。在一些实施方式中,化合物以光学纯形式存在,这种光学纯形式通过本领域中已知的方法 (例如通过重结晶技术、手性合成技术 (包括从光学纯原料合成) 以及使用手性柱通过色谱分离来制备和 / 或分离。(c) 药学上可接受的盐和制剂

[0134] 除非相反指出,本文的化合物说明包括此类化合物的药学上可接受的盐。因此,式 I 化合物可以是药学上可接受的盐的形式,或可以配制成药学上可接受的盐。无限制地,考虑的药学上可接受的盐形式包括单、双、三、四盐等。药学上可接受的盐在它们被给予的量和浓度下是无毒的。这些盐的制备可以通过改变化合物的物理特性而不阻碍其发挥其生理效应来促进药理应用。物理特性中有用的改变包括降低熔点以促进经黏膜给药和增加溶解性以促进给予更高浓度的药物。本发明的化合物可以具有足够的酸性官能团、足够的碱性官能团或两者官能团,以及从而与许多无机或有机碱以及无机或有机酸中的任意发生反应以形成药学上可接受的盐。

[0135] 药学上可接受的盐包括酸加成盐,如包含下列物质的那些:氯化物、溴化物、碘化物、氯化物、醋酸盐、苯醋酸盐、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、二硝基苯甲酸盐、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、氯代苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、癸酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、羟乙酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖二酸盐、葡糖醛酸盐、葡萄糖-6-磷酸盐、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、扑酸盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、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、亚硫酸氢盐、氨基磺酸盐、磺酸盐、苯磺酸盐 (即 (besylate))、乙磺酸盐 (即 (esylate))、乙烷-1,2-二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐 (即 (isethionate))、甲磺酸盐 (即 (mesylate))、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐 (即 (napsylate))、丙磺酸盐、p-甲苯磺酸盐 (即 (tosylate))、二甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、酒石酸盐和三氟醋酸盐。这些药学上可接受的酸加成盐可以使用适合的相应的酸制备。

[0136] 当酸性官能团,如羧酸或酚存在时,药学上可接受的盐还包括碱加成盐,如包含下列物质的那些:苄星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、叔丁基胺、二环己基胺、乙二胺、N, N'-二苯基乙二胺、甲葡胺、羟乙基吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、普鲁卡

因、铝、钙、酮、铁、锂、镁、锰、钾、钠、锌、铵和单-、二-或三-烷基胺、或从如L-组氨酸、L-甘氨酸、L-赖氨酸和L-精氨酸的氨基酸衍生的盐。例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995。这些药理学上可接受的碱加成盐可以使用适合的相应碱来制备。

[0137] 药理学上可接受的盐可以通过标准的技术制备。例如,可以将化合物的游离-碱形式溶于适合的溶剂中,如含有合适酸的水溶液或水-醇溶液,然后通过蒸发溶液进行分离。在另一个实例中。盐可以通过使游离碱和酸在有机溶剂中反应来制备。如果具体的化合物不是酸,则期望的药理学上可接受的盐可以通过任意适合的方法制备,例如,用适合的无机或有机碱处理游离酸。

[0138] 不同化合物药理学上可接受的盐可以作为复合物存在。复合物的实例包括8-氯茶碱复合物(类似于,例如茶苯海明:苯海拉明8-氯茶碱(1:1)复合物;茶苯海明)和各种环糊精包合复合物。(d) 其它化合物形式

[0139] 在试剂是固体的情况下,本领域的技术人员知道,化合物和盐可以以不同的晶体或多晶型形式存在,或可以配制成共晶体,或可以以无定形的形式存在,或可以是其任意组合(例如部分结晶的,部分无定形的或多晶型的混合物),所有这些意图在本发明范围和指定的式内。然而盐通过酸/碱加成形成,即感兴趣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,其导致离子电荷相互作用,共晶体是形成在中性化合物之间的新化学物质,其导致化合物和加成分子物质在相同的晶体结构中。

[0140] 此外,式意图涵盖确定结构的水合或溶剂化以及非水合或非溶剂化形式。例如,说明的结构包括水合的和非水合的形式。溶剂化物的其它实例包括与适合的溶剂结合的结构,所述溶剂如异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺。给药

[0141] 所述方法和化合物将通常用于人对象的疗法。然而,它们也可以用于治疗其它动物对象中类似或相同的适应症。式I化合物可以通过不同途径给药,包括注射(即肠胃外,包括静脉内、腹膜内、皮下和肌肉内)、口服、经皮肤、经黏膜、直肠或吸入。这些剂型应该使化合物到达靶细胞。其它因素在本领域中是公知的,以及包括考虑如毒性和剂型,其延迟化合物或组合物发挥其效应。技术和制剂可以发现于Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005(其通过引用并入本文)。

[0142] 在一些实施方式中,组合物将包含载体或赋形剂,其可以被选择以促进通过具体途径给予化合物。载体的实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖如乳糖、葡萄糖或蔗糖、各种类型的淀粉、纤维素衍生物、凝胶、脂质、脂质体、纳米微粒等。载体也包括生理上相容的液体如溶剂或悬浮液,包括,例如注射用水(WFI)的无菌溶液、盐溶液、葡萄糖溶液、Hank's溶液、Ringer's溶液、植物油、矿物油、动物油、聚乙二醇、液体石蜡等等。

[0143] 在一些实施方式中,可以使用口服给药。口服应用的药学制备物可以配制成传统的口服剂型,如胶囊、片剂和液体制备物如浆液、酞剂和浓缩的滴。式I化合物可以与固体赋形剂结合——如果期望在添加适合的辅助剂后任选地磨碎所形成的混合物并且加工颗粒的混合物——以获得,例如,片剂、包衣片剂、硬胶囊、软胶囊、溶液(例如水、醇或油溶液)等。具体而言,适合的赋形剂是填充剂如糖类,包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制备物,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、凝胶、黄耆胶、甲基纤

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: 聚乙烯吡咯烷酮); 油性赋形剂, 包括植物油和动物油, 如向日葵油、橄榄油或鱼肝油。口服剂型也可以包含崩解剂, 如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或其盐如褐藻酸钠; 润滑剂, 如滑石或硬脂酸镁; 增塑剂, 如甘油或山梨醇; 甜味剂, 如蔗糖、果糖、乳糖或天冬甜素; 天然或人工调味剂, 如薄荷油、鹿蹄草油或樱桃调味料; 或染料或颜料, 其可以用于不同剂量或组合的鉴定或表征。还提供具有适合包衣的糖衣丸心。对于该目的, 可以使用浓缩的糖溶液, 其可以任选包含, 例如, 阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波胶、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。

[0144] 可以口服使用的药学制备物包括由明胶 (“gelcaps”) 制成的推入胶囊, 以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制成的软密封胶囊。推入胶囊可以包含活性成分, 并混合有填充剂如乳糖、粘结剂如淀粉, 和 / 或润滑剂如滑石或硬脂酸镁, 以及任选地稳定剂。在软胶囊中, 活性化合物可以溶解或悬浮在适合的液体中, 如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。

[0145] 在一些实施方式中, 可以使用注射 (肠胃外给药), 例如肌肉内、静脉内、腹膜内和 / 或皮下注射。用于注射的式 I 化合物可以配制在无菌液体溶液中, 优选生理上相容的缓冲液或溶液如盐溶液、Hank' s 溶液或 Ringer' s 溶液。分散液也可以制备在非水溶液中, 如甘油、丙二醇、乙醇、液体聚乙二醇、甘油三醋酸酯和植物油。溶液也可以包含防腐剂, 如羟苯甲酯、羟苯丙酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、乙基汞硫代水杨酸钠等。另外, 化合物可以以固体形式配制, 包括例如, 冻干形式, 并在使用前再溶解或悬浮。

[0146] 在一些实施方式中, 可以使用经黏膜、局部或经皮肤给药。在式 I 化合物的此类配制物中, 使用适于待被渗透的屏障的渗透剂。这些渗透剂通常在本领域中是已知的, 以及包括, 例如, 对于经黏膜给药, 胆汁盐和梭链孢酸衍生物。另外, 清洁剂可以用于促进渗透。经黏膜给药, 例如, 可以通过鼻喷雾剂或栓剂 (直肠或阴道) 进行。用于局部给药的式 I 化合物的组合物可以通过选择本领域中已知的载体配制成油、乳膏、洗剂、软膏等。适合的载体包括植物或矿物油、白色矿脂 (白色软石蜡)、支链脂肪或油、动物脂肪和高分子量醇 (大于 C₁₂)。在一些实施方式中, 选择载体, 以便活性成分是可溶的。乳化剂、稳定剂、湿润剂和抗氧化剂也可以被包括, 以及如果期望包括赋予颜色或香味的试剂。局部施用的乳膏优选配制自矿物油、自-乳化的蜂蜡和水的混合物, 溶解在少量溶剂 (例如, 油) 中的活性成分被混合在该混合物中。此外, 经皮肤给药含义是可以包含经皮肤贴剂或敷料, 如浸渍有活性成分和任选一种或更多种本领域中已知的载体或稀释剂的绑带。为了以经皮肤输送系统的形式给药, 在整个给药方案中剂量给予将是连续的而非间歇的。

[0147] 在一些实施方式中, 化合物作为吸入剂给药。式 I 化合物可以配制成干燥粉末或适合的溶液、悬浮液或气雾剂。粉末和溶液可以与本领域中已知的适合的添加剂一起配制。例如, 粉末可以包括适合的粉末基 (base) 如乳糖或淀粉, 以及溶液可以包含丙二醇、无菌水、乙醇、氯化钠和其它添加剂, 如酸、碱和缓冲盐。这些溶液或悬浮液可以通过经由喷雾、泵、喷雾器或雾化器等吸入而给予。式 I 化合物也可以联合其它吸入疗法使用, 例如皮质类固醇如丙酸氟地松、二丙酸倍氯米松、曲安奈德、布地缩松和糠酸莫米松; β 激动剂如沙丁胺醇、沙美特罗和福莫特罗; 抗胆碱剂如异丙托溴铵或噻托溴铵; 血管扩张剂如 treprostinal 和伊洛前列素; 酶如 DNA 酶; 治疗性蛋白; 免疫球蛋白抗体; 寡核苷酸, 如单

链或双链 DNA 或 RNA、siRNA；抗生素如托普霉素；毒蕈碱性受体拮抗剂；白三烯拮抗剂；细胞因子拮抗剂；蛋白酶抑制剂；色甘酸钠；奈多罗米钠；以及咳乐钠。

[0148] 各种被给予的化合物的量可以通过标准程序确定，其考虑的因素如化合物活性（体外，例如化合物 IC_{50} 比目标，或体内活性，在动物效率模型中）、动物模型中药物代谢动力学结果（例如生物学半衰期或生物可利用度）、对象的年龄、大小和体重，以及与对象相关的病症。这些和其它因素的重要性对本领域普通技术人员而言是公知的。一般地，剂量范围是每公斤治疗对象约 0.01 至 50mg，以及约 0.1 至 20mg。可以使用多个剂量。

[0149] 式 I 化合物可以与治疗相同疾病的其它疗法联合使用。这种联合应用包括在不同时间给予化合物和一种或更多种其它疗法，或共同给予化合物和一种或更多种其它疗法。在一些实施方式中，对于本发明化合物中的一种或更多种或联合使用的其它疗法，可以通过本领域普通技术人员公知的方法改变剂量，例如相对于单独使用的化合物或疗法给药量减少。

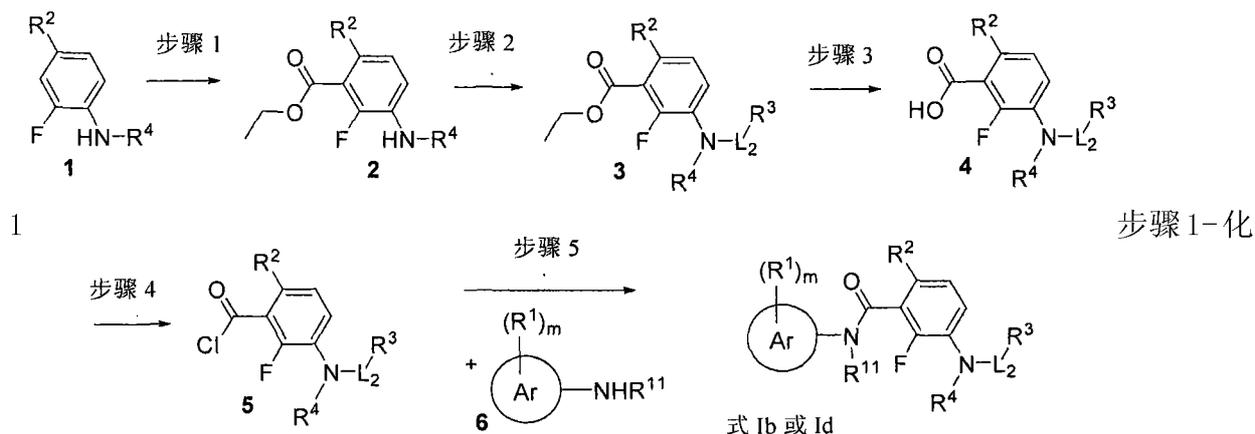
[0150] 可以理解的是，联合使用包括与其它疗法、药物、医学程序等使用，其中其它疗法或程序可以在不同于式 I 化合物的时间给予（例如在短时间内，如数小时内（例如 1、2、3、4-24 小时），或在较长的时间内（例如 1-2 天、2-4 天、4-7 天、1-4 周）），或在与式 I 化合物相同的时间给予。联合使用还包括与被一次或不经常给予的疗法或医学程序如手术使用，以及在其它疗法或程序之前或之后短时间内或较长时间内给予式 I 化合物。在一些实施方式中，本发明提供式 I 化合物和一种或更多种其它药物疗法的输送，所述其它药物疗法通过不同的给药途径或通过相同的给药途径输送。任意给药途径的联合使用包括式 I 化合物和一种或更多种其它药物疗法的输送，所述其它药物疗法通过相同的给药途径和在任意制剂中给予，包括这样的制剂：其中两种化合物以这种方式进行化学连接，以便当给药时它们保持它们的治疗活性。在一个方面，其它药物疗法可以与式 I 化合物共同给药。共同给药的联合使用包括给予化学连接化合物的共同制剂或制剂，或在彼此短时间（例如在 1 小时、2 小时、3 小时、多达 24 小时内）内以单独的制剂给予两种或更多种化合物，其通过相同或不同的途径给予。单独制剂的共同给药包括经由同一装置通过输送共同给药，例如相同的吸入装置、相同的注射器等，或在从彼此短时间内从单独的装置给药。通过相同途径输送的式 I 化合物和一种或更多种另外的药物疗法的共同制剂包括共同制备物质，以便它们可以通过同一装置给予，包括在一种制剂中联合的单独的化合物，或这样的化合物，其被改性以便它们被化学连接，但仍旧保持它们的生理活性。这些化学连接的化合物可以具有在体内基本上被维持的键，或键在体内可以降解，以分开两种活性组分。

实施例

[0151] 下面描述与本发明相关的实施例。在大多数情况下，可以使用可选的技术。实施例意图说明而不是限制或制约本发明的范围。在一些实施例中，对化合物说明的质谱结果由于分子中原子的同位素分布而可以具有一个以上的值，如具有溴或氯取代基的化合物。

[0152] 除非另外特别指出，用于下面实施例的式列举和 R 基团列举不与本申请其它部分中的这种列举相关。用于这些实施例的试剂和溶剂可以容易地被本领域中已知的适合可选物替换并且产物的分离通过本领域中已知的方法容易实现，其包括，但不限于萃取、结晶和层析方法。实施例 1：式 Ib 或 Id 化合物的合成，其中 A 是 $-C(O)-$ 。

[0153] 式 Ib 或 Id 化合物, 如分别在第 [0010] 段和第 [0016] 段中所限定, 其中 A 是 $-C(O)-$, 其可以在方案 1 中描述的 5 个步骤中制备。方案



合物 2 的合成:

[0154] 在氮气氛下将化合物 1 (R^2 和 R^4 , 如在第 [0004] 段中所限定) 溶于无水溶剂 (例如四氢呋喃) 中。借助于干冰和丙酮浴, 冷却溶液。向该溶液添加碱 (例如正丁基锂), 接着在低温下 (通常低于 -70°C) 添加 1,2-双(氯二甲基硅烷基)乙烷。在低温下将所得到的混合物搅拌 1-2 小时。向该溶液添加碱 (例如正丁基锂), 接着添加氯甲酸乙酯。使所得到的混合物加温到室温, 然后在室温下搅拌 1-3 天。反应混合物通过酸性溶液猝灭, 在室温下搅拌几个小时, 以及然后使其碱化。混合物用有机溶剂 (例如二氯甲烷或乙酸乙酯) 萃取。期望的化合物 2 通过色谱纯化。步骤 2- 化合物 3 的合成:

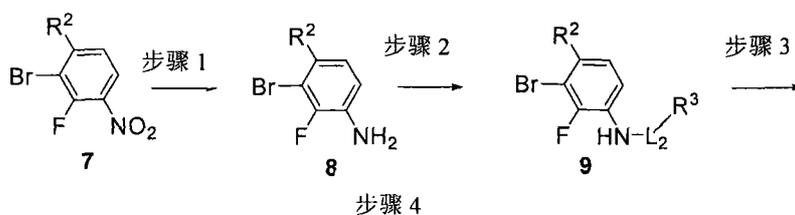
[0155] 向在有机溶剂 (例如二氯甲烷) 中的化合物 2 添加吡啶, 接着添加适合的烷化剂、异氰酸酯或磺酰氯如丙烷-1-磺酰氯。在室温下将反应混合物搅拌 12 小时, 然后将混合物倒入水中。分离有机层, 水层用适合的有机溶剂 (例如二氯甲烷) 萃取。期望的化合物 3 (L_2 和 R^3 , 如在第 [0004] 段中所限定, 或对于式 Ib, L_2 是 $S(O)_2$) 通过色谱纯化。步骤 3- 化合物 4 的合成:

[0156] 向在溶剂混合物 (例如四氢呋喃和水) 中的化合物 3 添加碱 (例如氢氧化锂或氢氧化钠)。将所得到的悬浮液在加热的油浴中搅拌 10 小时以上。将反应混合物冷却至室温, 然后用酸性溶液如浓盐酸使其酸化。分离水层并用适合的有机溶剂 (例如乙酸乙酯) 萃取。期望的化合物 4 通过色谱纯化。步骤 4- 化合物 5 的合成:

[0157] 向在无水溶剂 (例如二氯甲烷) 中的化合物 4 的悬浮液——其通过冰水浴进行冷却——缓慢添加草酰氯, 接着添加二甲基甲酰胺。在室温下搅拌反应混合物少许小时。在除去溶剂和过量草酰氯后, 将残余物用于下一步骤中, 而不需进一步纯化。步骤 5- 化合物 Ib 或 Id 的合成:

[0158] 向在无水溶剂 (例如四氢呋喃) 中的适合的胺 6 (Ar , m , R^1 和 R^{11} 如在第 [0004] 段中所限定) 添加碱 (例如三乙胺)。向该混合物——其通过冰盐浴进行冷却——缓慢添加化合物 5 在无水溶剂 (例如四氢呋喃) 中的溶液。将所得到的混合物在室温下搅拌 12 小时以上。期望的式 Ib (L_2 是 $S(O)_2$) 或 Id 化合物通过色谱纯化。实施例 2: 式 Ic 或 Ie 化合物的合成。

[0159] 式 Ic 或 Ie 化合物, 如分别在第 [0014] 和 [0020] 段中所限定, 可以在方案 2 中描



述的 4 个步骤中制备。方案 2

骤 1- 化合物 8 的合成：

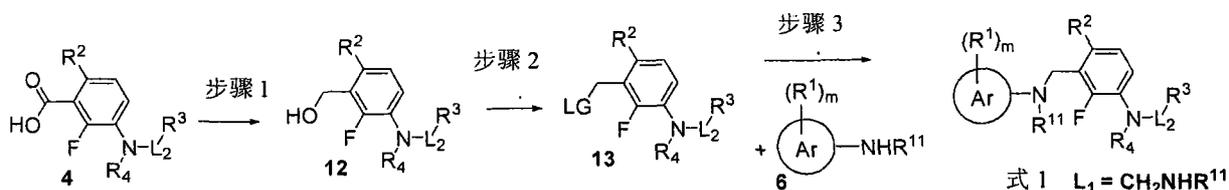
[0160] 将化合物 7 (R^2 如在第 [0004] 段中所限定) 溶于适合的溶剂 (例如甲醇) 中。向该溶液添加催化剂 (例如在碳上的钯)。然后将悬浮液放置在氢氛下并且在室温下振荡 12 小时以上。通过在 C 盐垫上过滤来除去催化剂, 并且用适合的溶剂 (例如甲醇) 洗涤。将滤液在减压下浓缩, 得到化合物 8, 其不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤 2- 化合物 9 的合成：

[0161] 向在有机溶剂 (例如二氯甲烷) 中的化合物 8 添加碱 (例如吡啶), 接着添加适合的烷化剂、异氰酸酯或磺酰氯。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时以上。然后将反应混合物倒入水中。收集有机层并且用适合的有机溶剂 (例如二氯甲烷) 萃取水层。然后合并有机溶剂。期望的化合物 9 (L_2 和 R^3 如在第 [0004] 段中所限定, 或对于式 Ic, L_2 是 $S(O)_2$) 通过色谱纯化。步骤 3- 化合物 10 的合成：

[0162] 在低温下向在有机溶剂 (例如四氢呋喃或二氯甲烷) 中的化合物 9 添加碱 (例如氢氧化钠), 接着添加适合的烷化剂 (例如卤化物)。将反应混合物在室温下搅拌, 或如需要在油浴中加热少许小时。然后将反应混合物倒入水中。收集有机层并且用适合的有机溶剂 (例如乙酸乙酯或二氯甲烷) 萃取水层。然后合并有机溶剂。期望的化合物 10 (R^4 如在第 [0004] 段中所限定) 通过色谱纯化。步骤 4- 式 Ic 或 Ie 化合物的合成：

[0163] 将化合物 10、适合的硼酸 11 (Ar 、 m 和 R^1 如在第 [0004] 段中所限定) 和催化剂 (例如四 (三苯基膦) 钯) 在碱 (例如碳酸钾水溶液) 和适合的有机溶剂 (例如乙腈) 混合物中的混合物于油浴中加热, 或于 100°C 以上在微波系统中照射适合的时间, 所述时间取决于原料。将反应混合物倒入水中, 然后用适合的有机溶剂 (例如二氯甲烷或乙酸乙酯) 萃取。然后合并有机溶剂。期望的式 Ic (L_2 是 $S(O)_2$) 或 Id 化合物通过色谱纯化。实施例 3: 式 I 化合物的合成, 其中 L_1 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}-$ 。

[0164] 式 I 化合物, 如在第段 [0004] 中所限定, 其中 L_1 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}-$, 可以在方案 3- 方法 A 中描述的三个步骤中或方案 3- 方法 B 中描述的一个步骤中制备。方案 3- 方法 A

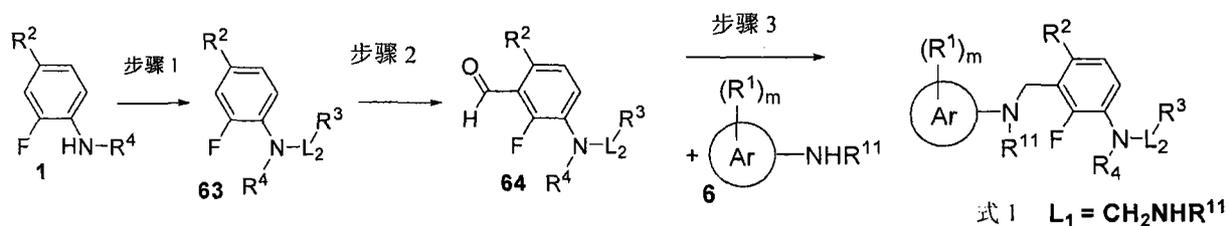


步骤 1- 化合物 12 的合成：

[0165] 将化合物 4 (如实施例 1 中方案 1, 步骤 3 中所述而制备) 溶于适合的溶剂 (例如四氢呋喃) 中。在低温下向该溶液添加适合的还原剂 (例如四氢铝酸锂) (通常低于 -30°C)。然后将反应混合物在室温下搅拌 2-24 小时。添加硫酸钠并且将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物滤过 C 盐垫并且用适合的溶剂 (例如乙酸乙酯) 洗涤。滤液在减压下浓缩, 得到化合物 12, 其不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤 2- 化合物 13 的合成：

[0166] 通过在适合的有机溶剂中与相应的磺酰氯反应将化合物 12 转变成甲磺酰盐或三氟甲磺酸盐来制备化合物 13 (LG 是合适的离去基团)。其也可以通过在适合的碱 (例如吡啶) 存在的条件下与适合的试剂 (例如三溴化磷) 反应转变成相应的溴化物。步骤 3- 式 I 化合物的合成, 其中 L_1 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}-$ ：

[0167] 向化合物 13 和碱 (例如碳酸铯) 在适合的有机溶剂 (例如乙腈) 中的混合物, 添加胺 6。将反应混合物在室温下搅拌或如果需要在油浴中加热 2-24 小时。将反应混合物倒入水中, 然后用适合的有机溶剂 (例如二氯甲烷或乙酸乙酯) 萃取。然后合并有机溶剂。期望的式 I 化合物通过色谱纯化。方案 3- 方法 B



步骤 1- 化合物 63 的制备：

[0168] 在氮气氛下向在适合的溶剂 (例如四氢呋喃) 中的取代的苯乙胺 1 (R^2 和 R^4 如在第 [0004] 段中所限定) 添加在适合的有机溶剂中的碱 (例如三乙胺) 和酰基卤 (例如酰基氯或磺酰氯)。将反应在室温下搅拌 2-24 小时。然后将反应混合物倒入酸性溶液并且用适合的有机溶剂 (例如二氯甲烷或乙酸乙酯) 萃取。合并有机层。期望的化合物 63 (L_2 和 R^3 如在第 [0004] 段中所限定) 通过结晶或色谱纯化。步骤 2- 化合物 64 的制备：

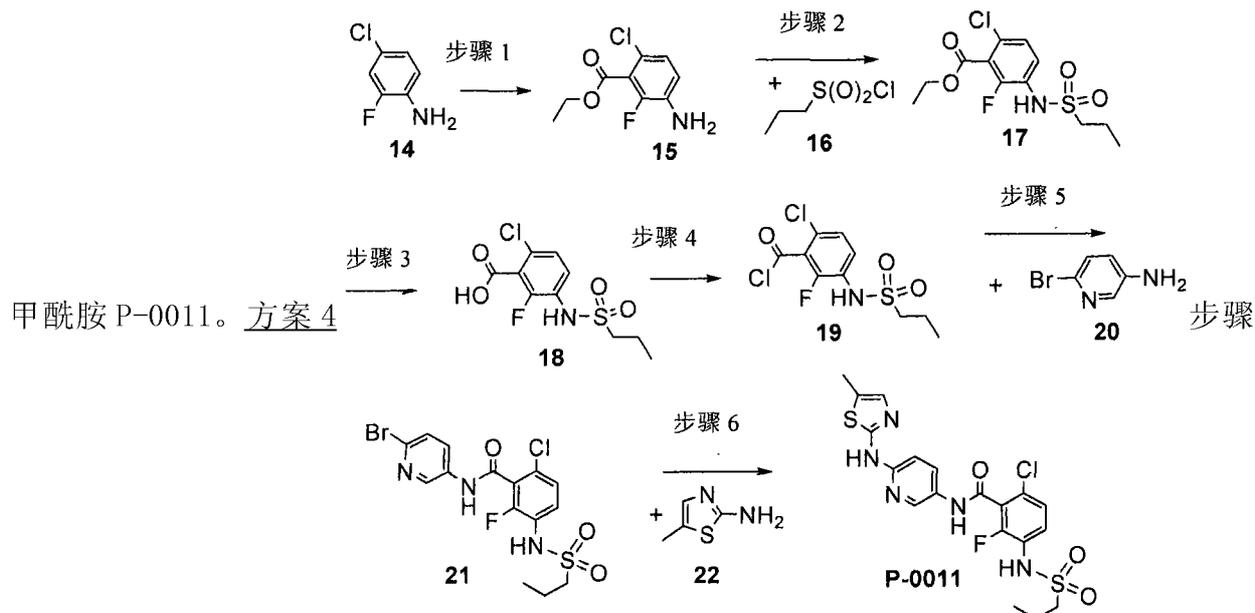
[0169] 在氮气氛下将在适合的溶剂 (例如四氢呋喃) 中的化合物 63 于丙酮/干冰浴中冷却。向该溶液添加碱 (例如二异丙酰胺锂) 以及然后适合的试剂 (例如 N, N- 二甲基 - 甲酰胺)。将反应混合物在低温下 ($< 50^{\circ}\text{C}$) 搅拌 0.5 至 3 小时, 然后使其加温到室温。将反应混合物倒入水中并且用适合的有机溶剂 (例如二氯甲烷或乙酸乙酯) 萃取。期望的化合物 64 通过色谱纯化。步骤 3- 式 I 化合物的合成, 其中 L_1 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}-$ ：

[0170] 向化合物 64 在适合的有机溶剂 (例如乙腈) 中的混合物添加胺 6 (Ar 、 m 、 R^1 和 R^{11} 如在第 [0004] 段中所限定) 和还原剂 (例如三乙基硅烷和三氟乙酸)。将反应混合物在油浴中加热 2-24 小时。将反应混合物浓缩、倒入水中以及然后用适合的有机溶剂 (例如二氯甲烷或乙酸乙酯) 萃取。然后合并有机层。期望的式 I 化合物通过色谱纯化。

[0171] 可选地, 其中 L_1 是 $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}-$ 的式 I 化合物可以通过其中 A 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 的式 Ib 或 Id 化合物 (例如如实施例 1 中所述而制备) 与适合的还原剂 (例如硼烷或二异丁基氢化铝) 的还原而制备。实施例 4 : 6- 氯 -2- 氟 -N-[6-(5- 甲基 - 噻唑 -2- 基氨基) - 吡啶 -3- 基] -3-(丙烷 -1- 磺酰氨基) - 苯甲酰胺 P-0011 的合成。

[0172] 如方案 4 中显示, 从 4- 氯 -2- 氟 苯胺 14 在六个步骤中合成

6-氯-2-氟-N-[6-(5-甲基-噻唑-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯



1- 制备 3-氨基-6-氯-2-氟苯甲酸乙酯 (15) :

[0173] 在氮气氛围下,于 1L 3-颈圆底烧瓶中,将 4-氯-2-氟苯胺 (14,12mL) 溶于 200mL 无水四氢呋喃中。冷却混合物至 -78°C (干冰 / 丙酮浴) 并且缓慢滴加正丁基锂 (2.5M, 45mL), 维持温度在 -70°C 以下。将混合物于 -70°C 下搅拌 30 分钟。将 1,2-双(氯二甲基硅烷基)乙烷 (24.80g) 溶于 80mL 无水四氢呋喃中, 并且缓慢滴加至反应混合物, 同时保持温度在 -70°C 以下。将所得到的混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后缓慢滴加正丁基锂 (2.5M, 45mL), 维持温度在 -70°C 以下。然后将混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后超过在 1 小时中加热到 15°C 。将反应混合物冷却至 -78°C 并且缓慢滴加正丁基锂 (2.5M, 50mL), 并维持温度在 -70°C 以下。将混合物在 -70°C 搅拌 90 分钟, 然后缓慢滴加 13.40mL 乙基氯甲酸酯, 并保持温度在 -70°C 以下。将反应混合物缓慢加热至室温并且在室温下搅拌 64 小时。通过小心添加 50mL 浓盐酸在 160mL 水中的溶液猝灭反应, 同时用冰 / 水浴冷却。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后通过加入碳酸钾使其呈碱性。用 $3 \times 100\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取混合物并且将合并的有机萃取物用 50mL 盐水洗涤和用硫酸镁干燥。在除去溶剂后, 残余物用硅胶柱色谱来纯化, 在己烷中用乙酸乙酯洗脱, 以提供期望的化合物 (15, 17g, 72%)。步骤 2- 制备 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸乙酯 (17) :

[0174] 将 3-氨基-6-氯-2-氟苯甲酸乙酯 (15, 17g) 溶于 785mL 二氯甲烷中, 向其中添加 13.2mL 吡啶, 接着添加丙烷-1-磺酰氯 (16, 12.8g)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后倒入 400mL 水中。分离有机层并且用 200mL 二氯甲烷萃取水层。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥, 得到橙色油状物 (41g)。在 150mL 二乙醚中的研制除去作为白色固体的吡啶盐。浓缩醚滤液, 得到橙色油状物, 其用硅胶柱色谱来纯化, 在己烷中用乙酸乙酯洗脱, 以提供期望的化合物, 其为淡黄色固体 (17, 20g, 57%)。步骤 3- 制备 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (18) :

[0175] 将 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸乙酯 (17, 20g) 溶于 500mL 四氢呋喃和 150mL 水的混合物。添加氢氧化锂 (12.95g) 并且将所得到的悬浮液在 90°C 下搅拌 17 小时。将混合物冷却至室温, 然后用浓盐酸 ($\sim 36\text{mL}$) 使其 $\text{pH} = 1$ 。分离水层并

且用 3×400mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥和浓缩,得到浅褐色固体(25g)。将该固体在 100mL 二乙醚中研制 30 分钟、过滤、用 50mL 二乙醚洗涤并干燥,提供期望的化合物,其为白色固体(18, 16g, 87%)。步骤 4- 制备 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酰氯 (19) :

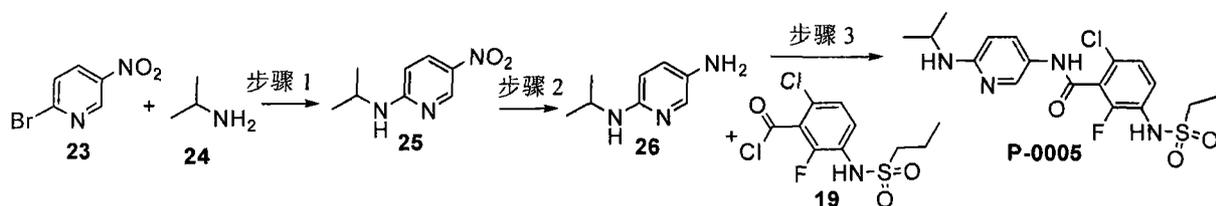
[0176] 将 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酸 18 悬浮在无水二氯甲烷 (30mL/g) 中。添加二甲基甲酰胺 (2 滴) 并且将悬浮液在冰 / 水浴中冷却。缓慢滴加草酰氯 (5eq)。然后移除该浴并且将反应混合物在室温下搅拌 2 至 3 小时,固体慢慢消失。在减压下除去二氯甲烷和过量的草酰氯,残余物不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤 5- 制备 N-(6- 溴 - 吡啶 -3- 基)-6- 氯 -2- 氟 -3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酰胺 (21) :

[0177] 将 6- 溴 - 吡啶 -3- 基 胺 (20, 3.16g, 18.26mmol) 溶于 55mL 无水四氢呋喃中。添加三乙胺 (1.85g, 2.55mL, 18.26mmol) 并且将混合物在冰 / 盐浴中冷却。将 6- 氯 -2- 氟 -3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酰氯 (19, 3.8g, 12.17mmol) 在 55mL 无水四氢呋喃中的溶液缓慢滴加到反应混合物。在室温下搅拌所得到的混合物 18 小时,然后用 180mL 乙酸乙酯稀释,用水洗涤 2×70mL 以及用 110mL 盐水洗涤一次,经硫酸镁干燥和浓缩,得到棕色残余物。残余物通过硅胶急骤层析用 1% 甲醇洗脱来纯化,以提供期望的化合物,其为黄色固体 (21, 6.9g, 66%)。步骤 6- 制备 6- 氯 -2- 氟 -N-[6-(5- 甲基 - 噻唑 -2- 基氨基) - 吡啶 -3- 基]-3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酰胺 (P-0011) :

[0178] 将 N-(6- 溴 - 吡啶 -3- 基)-6- 氯 -2- 氟 -3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酰胺 (21, 250mg, 0.555mmol) 与乙酸钡 (12.5mg, 0.055mmol)、BINAP (69mg, 0.111mmol)、叔丁醇钾 (124mg, 1.11mmol) 和 2- 氨基 -5- 甲基 - 噻唑 (22, 190mg, 1.66mmol) 一起放置在微波管形瓶中。添加二甲基甲酰胺 (2.5mL) 并且将管形瓶密封。然后在微波中于 150°C 加热混合物 3 小时。将黑色混合物用 50mL 乙酸乙酯稀释和用 15mL 水洗涤,然后用 15mL 0.67M 盐酸溶液、15mL 水以及最后用 15mL 盐水洗涤。有机相经硫酸镁干燥。在除去溶剂后,残余物通过制备型 TLC 以及然后 HPLC 纯化,以提供期望的化合物,其为白色固体 (P-0011, 10mg)。MS(ESI) [M+H]⁺ = 483.8。实施例 5 :6- 氯 -2- 氟 -N-(6- 异丙基氨基 - 吡啶 -3- 基)-3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酰胺 P-0005 的合成。

[0179] 如方案 5 中显示,从 2- 溴 -5- 硝基 - 吡啶 23 在三个步骤中合成 6- 氯 -2- 氟 -N-(6- 异丙基氨基 - 吡啶 -3- 基)-3-(丙烷 -1- 磺酰氨基)- 苯甲酰胺 P-0005。

方案 5



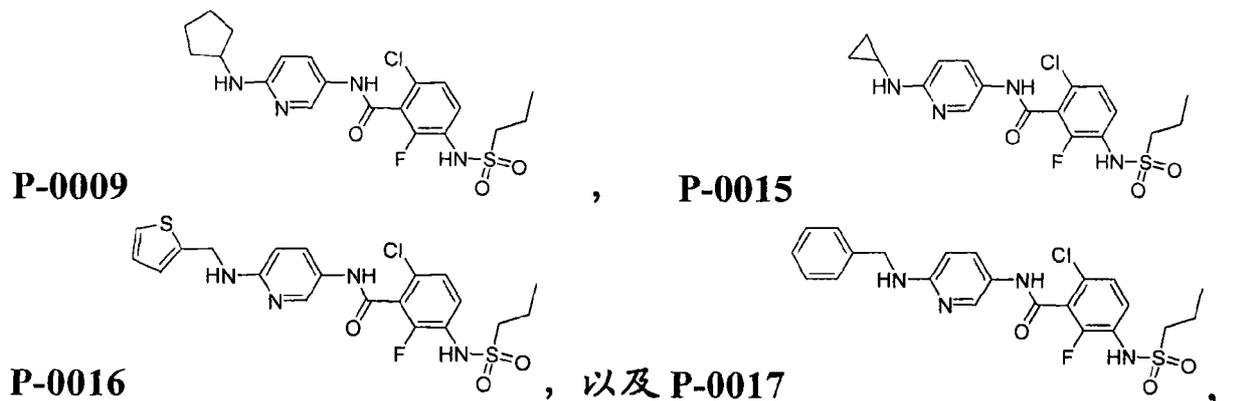
步骤 1-6- 异丙基氨基 -3- 硝基吡啶 (25) 的制备 :

[0180] 将 2- 溴 -5- 硝基 - 吡啶 (23, 400mg) 放置在微波管形瓶中。添加异丙胺 (24, 3mL) 并且密封管形瓶。然后使用 Biotage Initiator EXP 微波在 120°C 下加热混合物 30 分钟。然后将粗混合物吸附在柱上并且通过硅胶色谱纯化。将含有期望化合物的馏分合并并浓缩,以提供期望的化合物,其为黄色固体。步骤 2-N*2*- 异丙基 - 吡啶 -2,5- 二胺 (26) 的制备 :

[0181] 将 6-异丙基氨基-3-硝基吡啶 25 溶于甲醇 (35mL/g) 中。添加在碳上的钯催化剂 (10%, 湿的, ~100mg) 并且在氢氛下于室温下将悬浮液放置过夜 (~18 小时)。通过在 C 盐垫上过滤除去催化剂以及用 2×10mL 甲醇洗涤。滤液在减压下浓缩, 以提供期望的化合物, 其不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤 3-6-氯-2-氟-N-(6-异丙基氨基-吡啶-3-基)-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0005) 的制备:

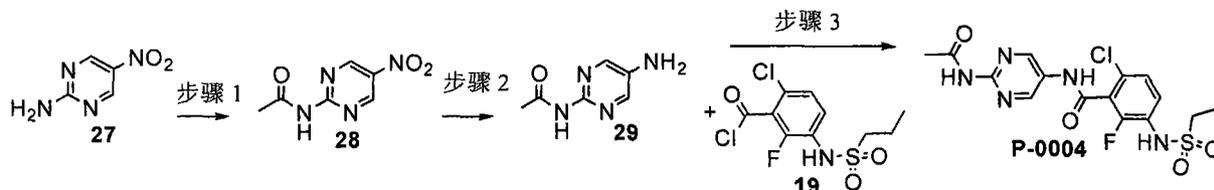
[0182] 将 N*2*-异丙基-吡啶-2,5-二胺 (26, 155mg, 1.01mmol) 溶于 4mL 无水四氢呋喃中。添加三乙胺 (103mg, 142 μL, 1.01mmol) 并且将混合物在冰/盐浴中冷却。然后缓慢滴加在 4mL 无水四氢呋喃中的 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (19, 200mg, 0.68mmol)。所得到的混合物在室温下搅拌 20 小时, 然后用 30mL 乙酸乙酯稀释, 用 3×10mL 水和 15mL 盐水洗涤。在除去溶剂后, 残余物通过硅胶色谱纯化, 以提供期望的化合物, 其为白色固体 (P-0005, 35mg)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 429.0$ 。

[0183] 6-氯-N-(6-环戊基氨基-吡啶-3-基)-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 P-0009、6-氯-N-(6-环丙基氨基-吡啶-3-基)-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 P-0015、6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-{6-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-吡啶-3-基}-苯甲酰胺 P-0016 和 N-(6-苄氨基-吡啶-3-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 P-0017,



按照方案 5 的方法制备, 在步骤 1 中分别用环戊胺、环丙胺、噻吩-2-基-甲胺和苄胺替代异丙胺 24。MS (ESI) $[M+H]^+$ P-0009 = 455.2, P-0015 = 427.0, P-0016 = 483.2 and P-0017 = 477.2。实施例 6: N-(2-乙酰氨基-嘧啶-5-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 P-0004 的合成。

[0184] 如方案 6 中显示, 从 2-氨基-5-硝基嘧啶 27 在三个步骤中合成 N-(2-乙酰氨基-嘧啶-5-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 P-0004。方案 6



步骤 1-N-(5-硝基-嘧啶-2-基)-乙酰胺 (28) 的合成:

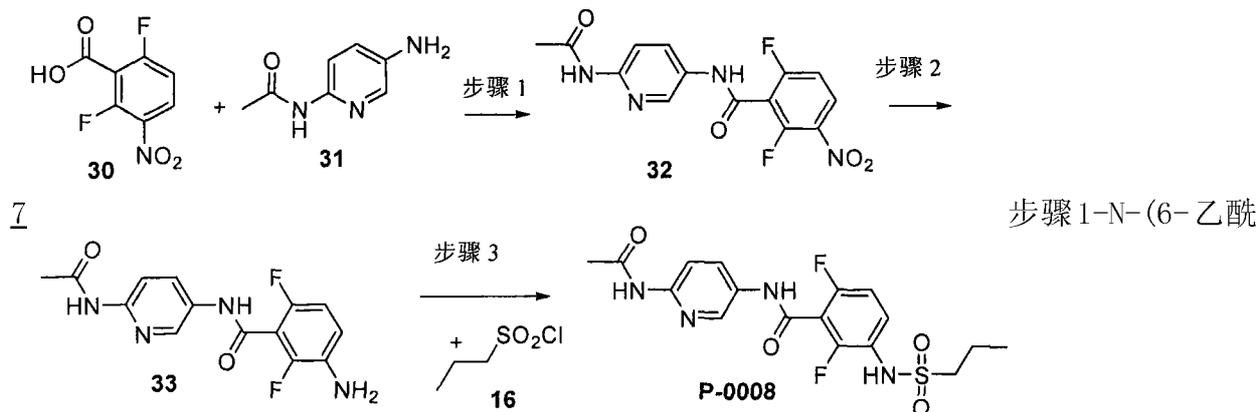
[0185] 将 2-氨基-5-硝基嘧啶 (27, 500mg) 悬浮在 5mL 乙酸酐中。在 160°C 下加热混合物 2 小时, 然后冷却至室温。过滤固体并且用 5mL 水洗涤, 然后悬浮在 10mL 水中以及通过添加 25% 氢氧化铵溶液使其 pH 呈 8-9。过滤固体, 用 2×10mL 冷水洗涤并从乙酸乙酯重结

晶,以提供期望的化合物,其为浅褐色针状物(28,382mg,58%)。步骤2-N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺(29)的制备:

[0186] 将N-(5-硝基-吡啶-2-基)-乙酰胺(28,620mg)悬浮在31mL甲醇中。添加在碳上的钯催化剂(10%,湿的,60mg)并且将悬浮液在氢氛下放置17小时。在C盐垫上滤除催化剂并且用2×30mL甲醇洗涤。滤液在减压下浓缩,以提供期望的化合物,其为浅黄色针状物(29,520mg,100%)。步骤3-N-(2-乙酰氨基-吡啶-5-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺P-0004的制备:

[0187] 将N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺(29,154mg,1.01mmol)溶于3mL无水四氢呋喃中。添加三乙胺(103mg,142μL,1.01mmol)并且将混合物在冰/盐浴中冷却。然后缓慢滴加在3mL无水四氢呋喃中的6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯(19,200mg,0.68mmol)。在室温下搅拌所得到的混合物18小时,然后用20mL乙酸乙酯稀释,2×10mL水和10mL盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥。在除去溶剂后,残余物通过硅胶色谱纯化,以提供期望的化合物,其为白色固体(P-0004,55mg,19%)。MS(ESI)[M+H]⁺=430.2。实施例7:N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺P-0008的合成。

[0188] 如方案7中显示,从2,6-二氟-3-硝基-苯甲酸30和N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺31在三个步骤中合成N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺P-0008。方案



氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲酰胺(32)的制备:

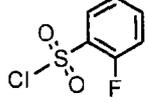
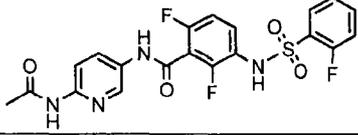
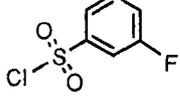
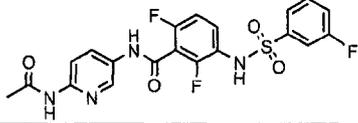
[0189] 将2,6-二氟-3-硝基-苯甲酸(30,500mg)溶于15mL无水二氯甲烷中。然后添加N,N-二甲基甲酰胺(1滴)并且在冰/水浴中并将混合物冷却至5℃。缓慢滴加草酰氯(1.1mL,5eq)。在室温下将反应混合物搅拌2小时,然后在减压下浓缩得到黄色固体残余物,将其溶于5mL无水四氢呋喃中并且缓慢滴加到N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺(31,558mg,1.5eq)和三乙胺(0.52mL)在10mL无水四氢呋喃中的溶液。将所得到的悬浮液在室温下搅拌过夜。用50mL乙酸乙酯稀释混合物,2×25mL水洗涤,然后25mL盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以提供期望的粗化合物,其为棕色固体(32,980mg,84%),不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤2-N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-氨基-2,6-二氟-苯甲酰胺(33)的制备:

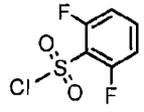
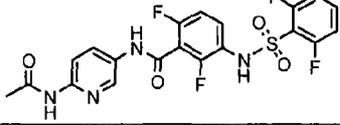
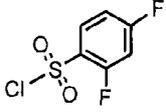
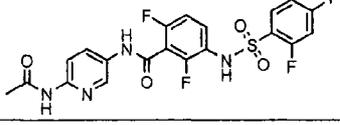
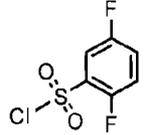
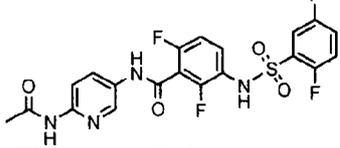
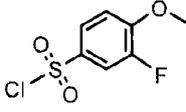
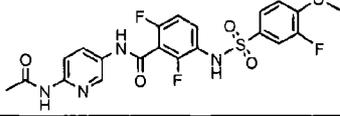
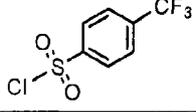
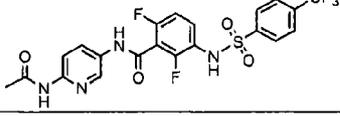
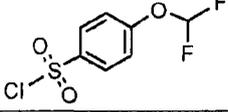
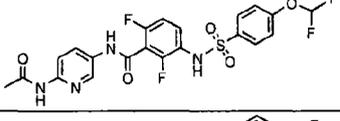
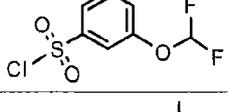
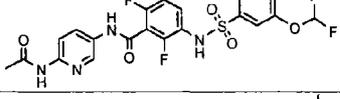
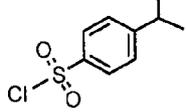
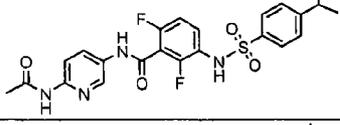
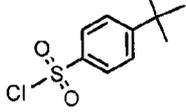
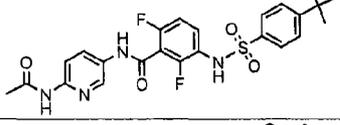
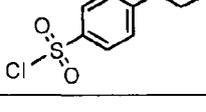
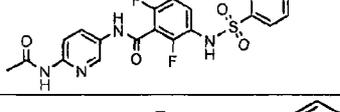
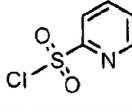
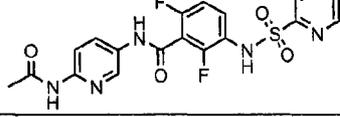
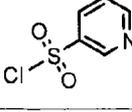
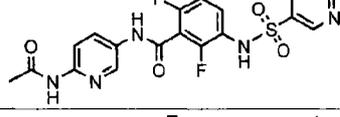
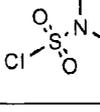
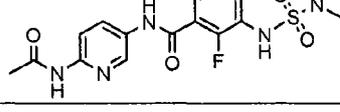
[0190] 将N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-硝基-苯甲酰胺(32,950mg)悬浮在15mL甲醇中。添加在碳上的钯催化剂(10%,湿的,100mg)并且将悬浮液在氢氛下放

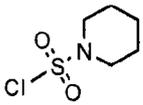
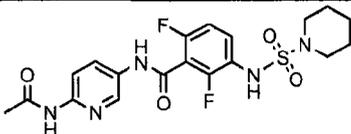
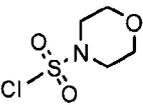
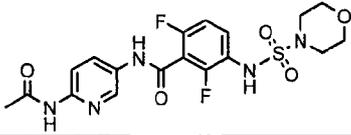
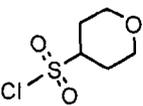
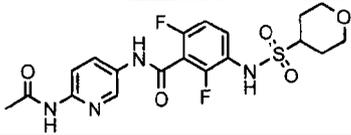
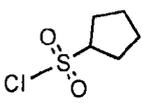
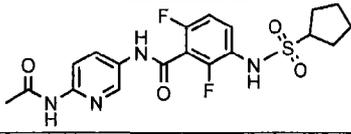
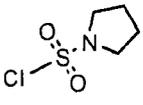
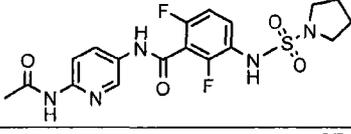
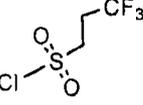
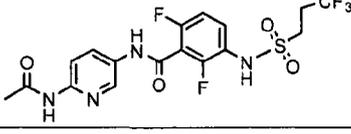
置 17 小时。在 C 盐垫上滤除催化剂并用 2×20mL 甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液,以提供期望的化合物,其为黑色固体 (33,750mg,86%)。步骤 3-N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0008) 的制备:

[0191] 将 N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-氨基-2,6-二氟-苯甲酰胺 (33,700mg) 溶于 35mL 吡啶中。添加 4-二甲基-氨基-吡啶 (1eq),接着添加丙烷-1-磺酰氯 (16,0.80g, 2.3eq)。将所得到的混合物在室温下搅拌 3 天,然后在 70℃ 下搅拌 18 小时。在减压下除去吡啶,残余物通过硅胶柱色谱并用己烷中的乙酸乙酯洗脱来纯化,以提供期望的化合物,其为黄色固体 (P-0008,10mg,1%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 412.9$ 。

[0192] 另外的化合物可以按照方案 7 的方法制备,在步骤 3 中以适合的磺酰氯替代丙烷-1-磺酰氯 16。下列化合物可以通过该方法制备:N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(2-氟-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0097)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(3-氟-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0098)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(2,6-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0099)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(2,4-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0100)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(2,5-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0101)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0102)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0103)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(4-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0104)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(3-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0105)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0106)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0107)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(4-丙基-苯磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0108)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0109)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0110)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(二甲氨基磺酰基氨基)-苯甲酰胺 (P-0111)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0112)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0113)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0114)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-3-环戊烷磺酰氨基-2,6-二氟-苯甲酰胺 (P-0115)、N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0116) 和 N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 (P-0117)。下列表表示,第 1 列中为化合物编号,第 2 列为用于步骤 3 中的磺酰氯以及第 3 列为所得到的化合物:

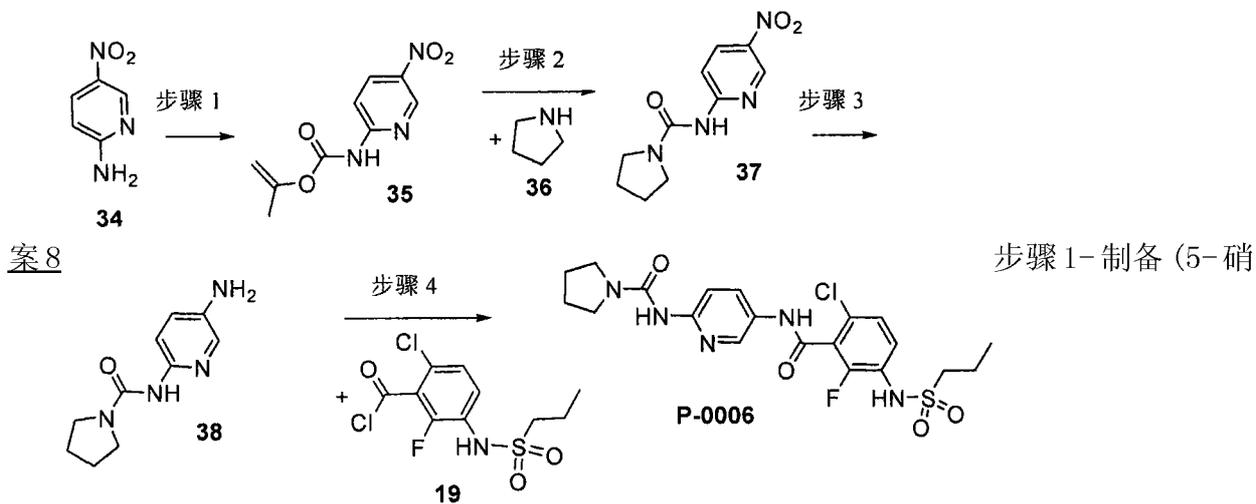
化合物编号	步骤 3 中的磺酰氯	化合物
P-0097		
P-0098		

P-0099		
P-0100		
P-0101		
P-0102		
P-0103		
P-0104		
P-0105		
P-0106		
P-0107		
P-0108		
P-0109		
P-0110		
P-0111		

P-0112		
P-0113		
P-0114		
P-0115		
P-0116		
P-0117		

实施例 8: 吡咯烷-1-羧酸 {5-[6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-吡啶-2-基}-酰胺 P-0006 的合成。

[0193] 如方案 8 中显示, 从 2-氨基-5-硝基-吡啶 34 在四个步骤中合成吡咯烷-1-羧酸 {5-[6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-吡啶-2-基}-酰胺 P-0006。



基-吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙烯酯 (35) :

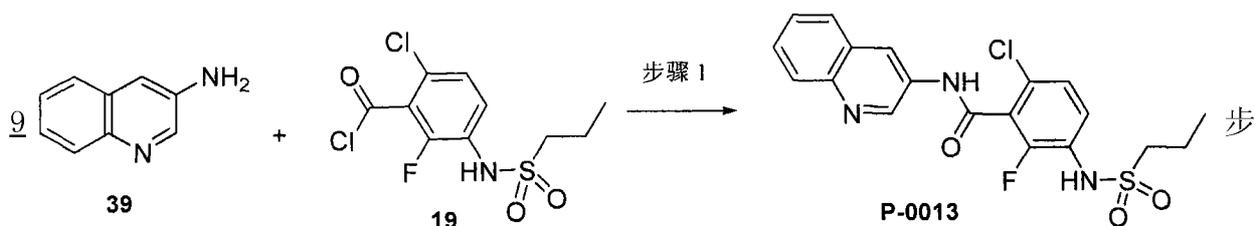
[0194] 将 2-氨基-5-硝基-吡啶 (34, 500mg) 溶于 5mL 无水四氢呋喃中。添加 N-甲基吗啉 (436mg, 1.2eq) 并且将混合物在冰/盐丙酮浴中冷却至 -10°C 。然后缓慢滴加氯甲酸异丙烯酯 (520mg) 在 5mL 四氢呋喃中的溶液, 同时保持温度在 -10°C 以下。在室温下搅拌反应混合物过夜, 然后用 25mL 乙酸乙酯和 20mL 水稀释。分离水层并用 $2 \times 25\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用 25mL 半饱和盐水洗涤和经硫酸镁干燥。在除去溶剂后, 残余

物用硅胶柱色谱来纯化,其用在己烷中的乙酸乙酯洗脱,以提供期望的化合物,为白色固体(35,0.52g,65%)。步骤2-吡咯烷-1-羧酸(5-硝基-吡啶-2-基)-酰胺(37)的制备:
 [0195] 将(5-硝基-吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙烯酯(35,160mg)溶于2mL无水四氢呋喃中。添加N-甲基吡咯烷(6mg,0.1eq),接着添加吡咯烷(36,51mg,1eq)。在室温下搅拌混合物过夜,以形成沉淀。滤除沉淀,用1mL四氢呋喃洗涤并干燥,得到白色固体。另外的化合物通过在减压下浓缩滤液和在二乙醚(~5mL)中研制残余物获得,以提供期望的化合物,其为浅褐色固体(37,0.12g,71%)。步骤3-吡咯烷-1-羧酸(5-氨基-吡啶-2-基)-酰胺(38)的制备:

[0196] 将吡咯烷-1-羧酸(5-硝基-吡啶-2-基)-酰胺(37,115mg)溶于10mL甲醇中。添加在碳上的钯催化剂并且将悬浮液在氢氛下放置64小时。经C盐垫过滤催化剂并且用2×10mL甲醇洗涤。滤液在减压下浓缩,以提供期望的化合物,其为灰色固体(38,0.1g,100%)。步骤4-吡咯烷-1-羧酸{5-[6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-吡啶-2-基}-酰胺(P-0006)的制备:

[0197] 将吡咯烷-1-羧酸(5-氨基-吡啶-2-基)-酰胺(38,100mg,0.48mmol)溶于2mL无水四氢呋喃中。添加三乙胺(49mg,67 μ L,0.48mmol)并且将混合物在冰/盐浴中冷却。然后缓慢滴加在1mL无水四氢呋喃中的6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯(19,100mg,0.34mmol)。所得到的混合物在室温下搅拌60小时,然后用20mL乙酸乙酯稀释,用2×10mL水和10mL盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥。在除去溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱用在己烷中的乙酸乙酯洗脱来纯化,以提供期望的化合物,其为白色固体(P-0006,5mg,3%)。MS(ESI)[M+H]⁺=484.0。实施例9:6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺P-0013的合成。

[0198] 如方案9中显示,从3-氨基喹啉39在一个步骤中合成6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺P-0013。方案

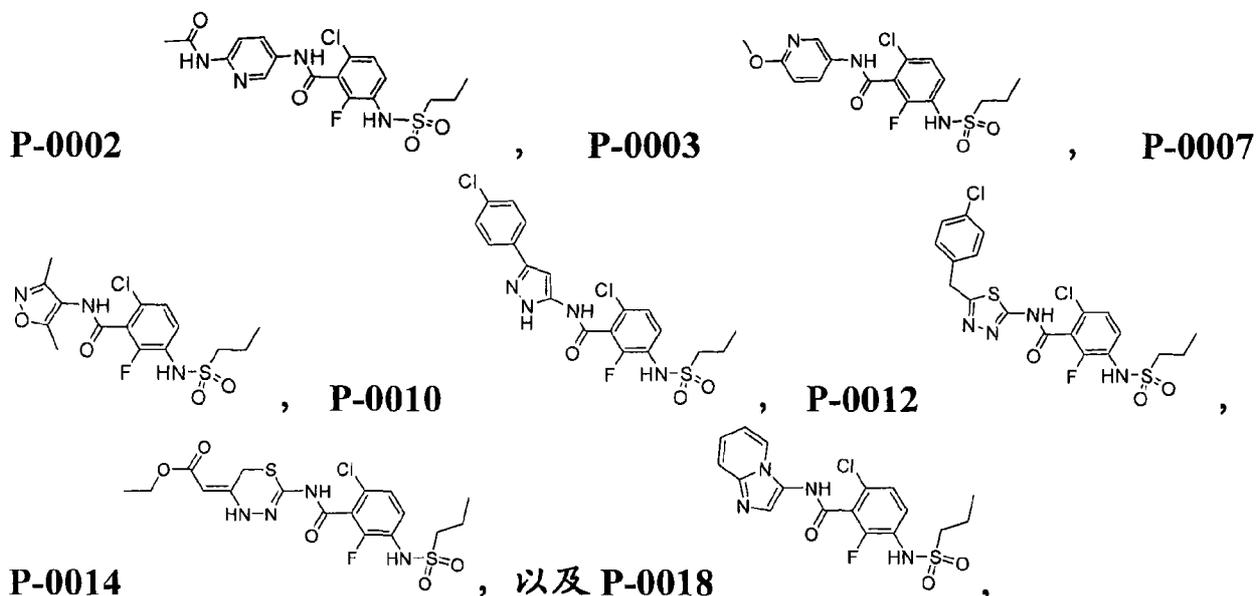


骤1-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺(P-0013)的制备:

[0199] 将3-氨基喹啉(39,172mg,1.19mmol)溶于5mL无水四氢呋喃中。添加三乙胺(120mg,170 μ L,1.19mmol)并且将混合物在冰/盐浴中冷却。缓慢滴加在5mL无水四氢呋喃中的6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯(19,250mg,0.80mmol)。所得到的混合物在室温下搅拌20小时,然后用30mL乙酸乙酯稀释,用3×10mL水和15mL盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥和浓缩,得到浅黄色残余物(400mg),将其进一步在乙酸乙酯中研制,以提供期望的化合物,其为白色固体(P-0013,110mg,32%)。MS(ESI)[M+H]⁺=421.9。

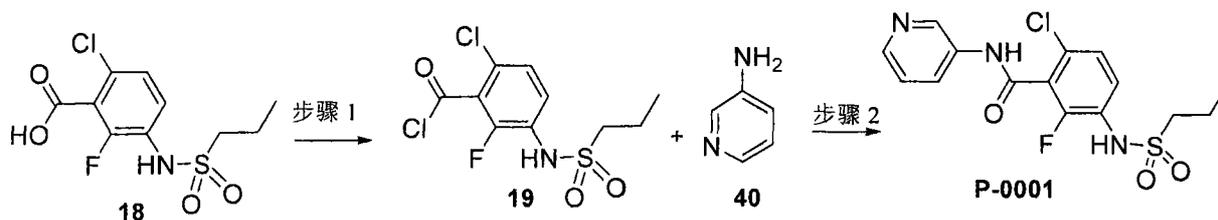
[0200] N-(6-乙酰氨基-吡啶-3-基)-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺P-000、6-氯-2-氟-N-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺P-0003、6-氯-N-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺P-0007、6-氯-N-[5-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基

基)-苯甲酰胺 P-0010、6-氯-N-[5-(4-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 P-0012、[2-[6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氨基]-4H-[1,3,4]噻二唑-(5E)-基亚基]-乙酸乙酯 P-0014 和 6-氯-2-氟-N-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺 P-0018,



按照方案 9 的方法制备,分别用 N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺;6-甲氧基-吡啶-3-基胺;3,5-二甲基-异噻唑-4-基胺;5-(4-氯-苄基)-2H-吡唑-3-基胺;5-(4-氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺;[2-氨基-4H-[1,3,4]噻二唑-(5E)-基亚基]-乙酸乙酯;和咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基胺替代 3-氨基喹啉 39。MS (ESI) $[M+H]^+$ P-0002 = 429.2, P-0003 = 402.2, P-0007 = 389.9, P-0010 = 471.2, P-0012 = 503.0, P-0014 = 478.9 and P-0018 = 411.0。实施例 10:6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺 P-0001 的合成。

[0201] 如方案 10 中显示,从 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 18 在两个步骤中合成 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺 P-0001。方案 10



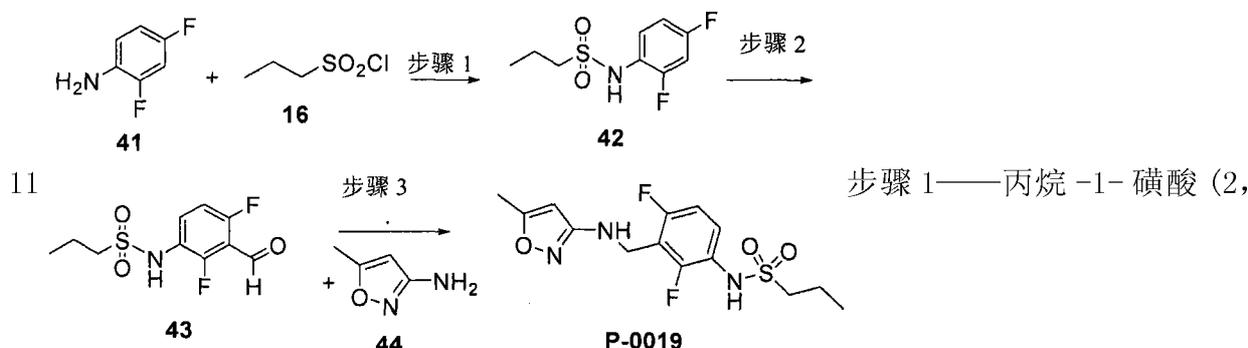
步骤 1-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (19) 的制备:

[0202] 向在 35mL 二氯甲烷中的 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (18, 502mg, 1.70mmol, 如实施例 4, 方案 4 的步骤 3 中所制备的) 添加草酰氯 (5mL, 2.0M in 二氯甲烷) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (100 μ L, 0.001mol)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。浓缩反应, 得到化合物 19, 其不需进一步纯化即可使用。步骤 2-6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺 (P-0001) 的制备:

[0203] 向在 10.0mL 二氯甲烷中的 6-氯-2-氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰氯 (19, 0.200g, 0.64mmol) 添加吡啶-3-基胺 (40, 0.126g, 1.34mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶

(7.8mg, 0.064mmol)。在室温下搅拌反应过夜。将反应混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液并用硅胶柱色谱以在二氯甲烷中的5%甲醇洗脱来纯化,以提供期望的化合物(P-0001, 0.15g, 63%)。MS(ESI) $[M+H]^+$ 371.1。
 实施例 11: 丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基)-甲基]-苯基}-酰胺 P-0019 的合成。

[0204] 如方案 11 中显示,从 2,4-二氟-苯基胺 41 在三个步骤中合成丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基)-甲基]-苯基}-酰胺 P-0019。方案



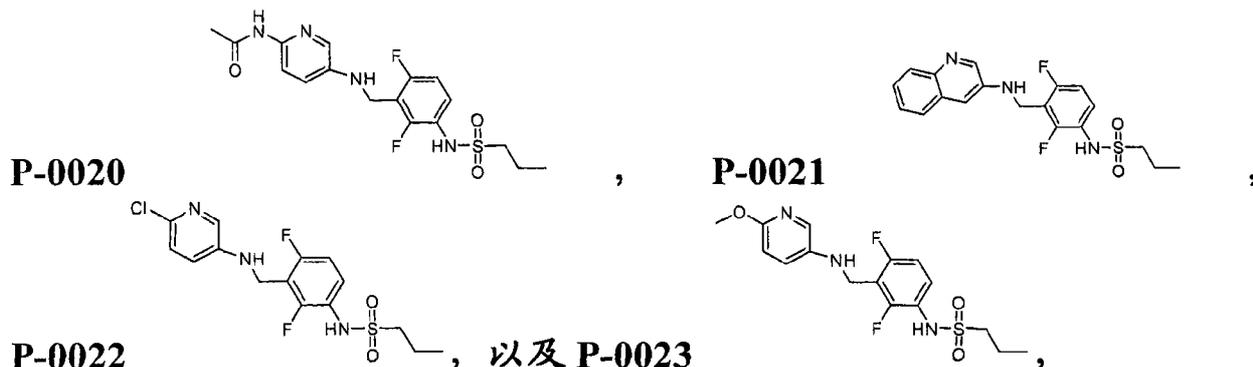
4-二氟-苯基)-酰胺 (42) 的制备:

[0205] 在氮气气氛下向在 50mL 四氢呋喃中的 2,4-二氟-苯基胺 (41, 3.0mL, 29.8mmol) 添加三乙胺 (9.13mL, 65.5mmol) 和丙烷-1-磺酰氯 (16, 2.90mL, 25.8mmol)。在室温下搅拌反应过夜。将反应倒入 1M HCl 中并且用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥和过滤。浓缩滤液,提供期望的化合物 (42, 2.0g, 28%), 其不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤 2——丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲酰-苯基)-酰胺 (43) 的制备:

[0206] 在氮气气氛下向在 10mL 四氢呋喃中的丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-苯基)-酰胺 (42, 1.5g, 6.38mmol)——在 -78°C 丙酮/干冰浴中冷却,添加二异丙酰胺锂 (0.80M, 于四氢呋喃中, 24mL, 刚从正丁基锂和异丙胺制备的)。30 分钟后,向反应滴加 N,N-二甲基-甲酰胺 (542 μL , 7.018mmol)。将反应在 -78°C 下搅拌 30 分钟,然后使其加温到室温 40 分钟。将反应倒入水中并且用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥和过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱用在己烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱来纯化,得到淡黄色固体 (43, 300mg, 18%)。MS(ESI) $[M-H]^- = 262.3$ 。步骤 3——丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基)-甲基]-苯基}-酰胺 (P-0019) 的制备:

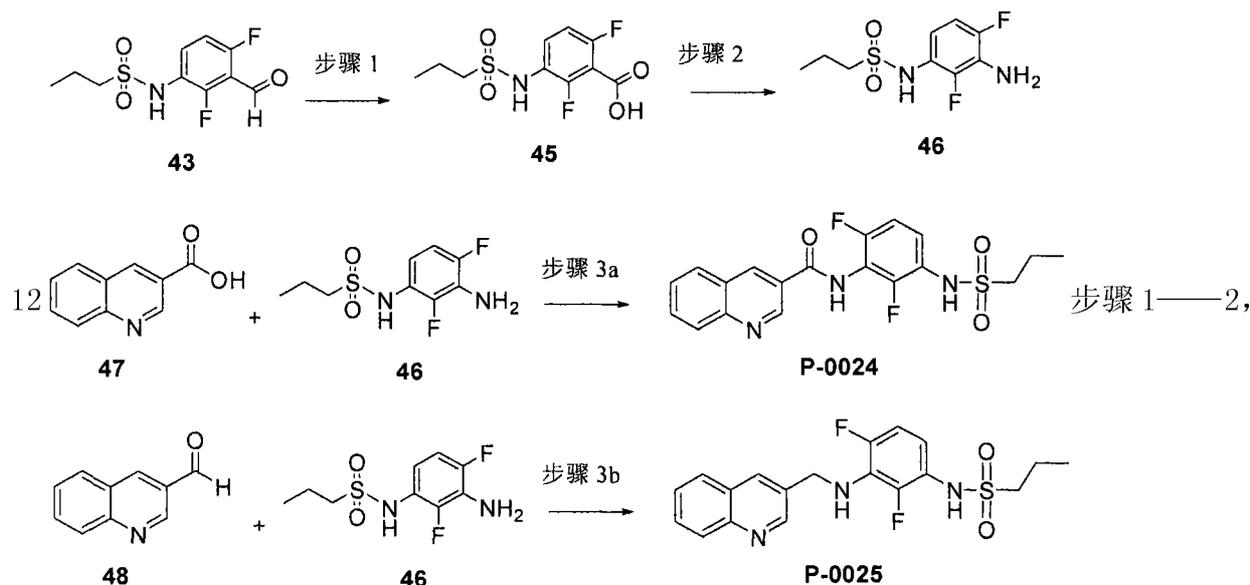
[0207] 向在 20mL 乙腈中的 5-甲基-异噁唑-3-基氨基 (44, 0.13g, 1.3mmol) 添加丙烷-1-磺酸(2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 (43, 0.35g, 1.3mmol)、三乙基硅烷 (1mL, 7mmol) 和三氟乙酸 (0.5mL, 7mmol)。在 80°C 下搅拌反应混合物过夜。浓缩反应混合物,然后倒入碳酸钾水溶液中并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥。在除去干燥剂和溶剂后,残余物通过硅胶柱色谱纯化,以提供期望的化合物,其为白色固体 (P-0019, 0.22g, 48%)。MS(ESI) $[M-H]^+ = 346.95$ 。

[0208] N-{5-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苄氨基]-吡啶-2-基}-乙酰胺 P-0020、丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(喹啉-3-基氨基)-苯基]-酰胺 P-0021、丙烷-1-磺酸 {3-[(6-氯-吡啶-3-基氨基)-甲基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺 P-0022 和丙烷-1-磺酸 {2,4-二氟-3-[(6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-甲基]-苯基}-酰胺 P-0023,



按照方案 11 的方法制备,其中分别用 N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺、喹啉-3-基胺、6-氯-吡啶-3-基胺和 6-甲氧基-吡啶-3-基胺替代 5-甲基-异噁唑-3-基胺 44。MS (ESI) $[M+H]^+$ P-0020 = 399.35, P-0021 = 392.40, P-0022 = 376.95, 以及 P-0023 = 372.55。实施例 12: 喹啉-3-羧酸 [2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 P-0024 和丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-[(喹啉-3-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺 P-0025 的合成。

[0209] 如方案 12 中显示,从丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰-苯基)-酰胺 43 在三个步骤中合成喹啉-3-羧酸 [2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 P-0024 和丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-[(喹啉-3-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺 P-0025。方案



6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (45) 的制备:

[0210] 在氮下向反应烧瓶添加丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰-苯基)-酰胺 (43, 3.00g, 11.4mmol) 和过硫酸氢钾制剂 (9.10g, 14.8mmol) 以及 30mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺。在室温下搅拌混合物过夜,然后用 250mL 1M 盐酸溶液猝灭并用 250mL 乙酸乙酯萃取。有机层用 $3 \times 100\text{mL}$ 1M 盐酸溶液洗涤和经硫酸镁干燥。在除去干燥剂和溶剂后,在真空中干燥残余物,以提供期望的化合物 (45, 2.9g, 91%)。步骤 2——丙烷-1-磺酸 (3-氨基-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (46) 的制备:

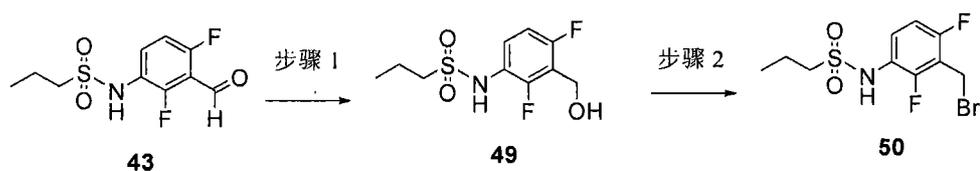
[0211] 在氮下向反应烧瓶添加 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (45, 2.88g, 10.3mmol)、三乙胺 (2.09g, 20.6mmol) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (3.21g, 11.7mmol) 以及 84mL 无水叔丁醇。将反应混合物在油浴中于 105°C 加热过夜,然后冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。有机层用 $3 \times 250\text{mL}$ 水洗涤, 250mL 盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤和在真空中浓缩,

以提供 4.1g 粗 Boc-保护的胺,其通过硅胶柱色谱使用己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂来纯化,以提供 3.3g 的 Boc-保护的胺。将其溶于 50mL 二氯甲烷中并添加 16mL 三氟乙酸以及在室温下搅拌反应直至经 TLC 检测没有原料。通过倒入碳酸氢钠冷却饱和溶液中来中和反应并且萃取入 3×50mL 二氯甲烷中。合并的有机萃取物用 50mL 盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤和在真空中浓缩,以提供期望的化合物(46, 1.94g, 75%)。步骤 3a——喹啉-3-羧酸 [2, 6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0024) 的制备:

[0212] 在氮下向反应容器添加 3-喹啉羧酸 (47, 39.1mg, 0.23mmol)、1.5mL 无水四氢呋喃、1 滴无水 N,N-二甲基甲酰胺和草酰氯 (86mg, 0.68mmol)。在室温下搅拌反应 1.5 小时,然后浓缩至干燥并用 2mL 无水四氢呋喃稀释残余物。向该溶液添加三乙胺 (15.8mg, 0.16mmol) 和丙烷-1-磺酸 (3-氨基-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (46, 100mg, 0.40mmol) 以及在室温下搅拌反应整个周末。将反应混合物用 5mL 水稀释并萃取入 3×10mL 乙酸乙酯中。有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤和在真空中浓缩,然后通过硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯梯度)纯化,以提供期望的化合物 (P-0024, 33mg, 36%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 406.1$ 。步骤 3b——丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-[(喹啉-3-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺 (P-0025) 的制备:

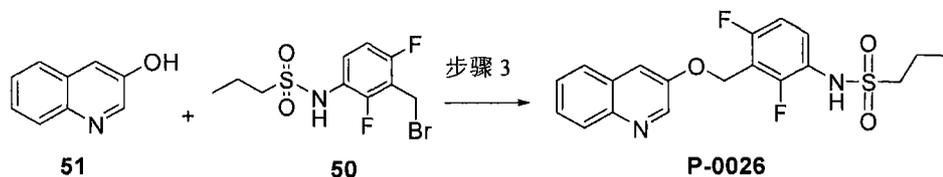
[0213] 在氮下向反应容器添加丙烷-1-磺酸 (3-氨基-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (46, 155mg, 0.62mmol)、2mL 无水乙腈、3-喹啉甲醛 (48, 100mg, 0.64mmol)、三氟乙酸 (431mg, 3.78mmol) 和三乙基硅烷 (425mg, 3.65mmol)。在 80°C 将反应加热过夜,然后冷却至室温并在真空中浓缩,向其添加 10mL 10% 碳酸钾水溶液。将其萃取入 3×15mL 乙酸乙酯中。合并的有机萃取物用 15mL 盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤和在真空中浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯梯度)纯化,以提供期望的化合物 (P-0025, 70mg, 29%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 392.0$ 。实施例 13:丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(喹啉-3-基羟甲基)-苯基]-酰胺 P-0026 的合成。

[0214] 如方案 13 中显示,从丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 43 在三个步骤中合成丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(喹啉-3-基羟甲基)-苯基]-酰胺 P-0026。方



案 13

步骤 1——丙



烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-羟甲基-苯基)-酰胺 (49) 的制备:

[0215] 在氮下向反应容器添加丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 (43, 1.00g, 3.80mmol)、20mL 甲醇和硼氢化钠 (0.29g, 7.60mmol)。在室温下搅拌反应 1 小时,然后倒在 50mL 10% 磷酸二氢钠水溶液上。将混合物用 3×50mL 二氯甲烷萃取,以及合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤和在真空中浓缩,以提供期望的化合物 (49, 0.97g, 96%),其不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤 2——丙烷-1-磺酸 (3-溴甲基-2,4-二氟-苯

基)-酰胺(50)的制备:

[0216] 在氮下向包含在 5mL 乙腈中的聚合物支撑的三苯基膦 (2.45g, 4.41mmol) 的反应容器添加溴 (0.70g, 4.41mmol), 接着添加丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-羟甲基-苯基)-酰胺 (49, 0.97g, 3.67mmol) 在 5mL 乙腈中的溶液。在 60°C 下搅拌反应混合物约 3 小时。过滤反应混合物以及聚合物用 5mL 乙酸乙酯洗涤。在真空中浓缩滤液和洗涤液, 以提供期望的化合物 (50, 0.91g, 76%), 其不需进一步纯化而用于下一步骤中。步骤 3——丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(喹啉-3-基羟甲基)-苯基]-酰胺 (P-0026) 的制备:

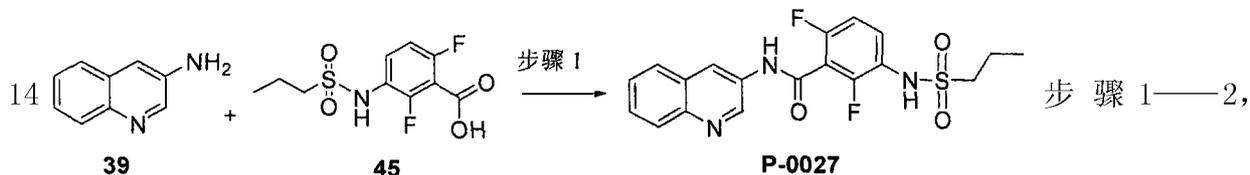
[0217] 在氮下向反应容器添加 3-羟基喹啉 (51, 442mg, 3.05mmol) 和 5mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺。分批添加氢氧化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液, 183mg, 4.57mmol)。在室温下搅拌反应 30 分钟, 然后添加丙烷-1-磺酸 (3-溴甲基-2,4-二氟-苯基)-酰胺 (50, 500mg, 1.52mmol) 并在室温下搅拌反应过夜。将反应混合物用乙酸中和并萃取入 3×20mL 乙酸乙酯中。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥、过滤和在真空中浓缩。残余物通过硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯梯度) 纯化, 接着通过硅胶柱色谱第二次纯化, 以提供期望的化合物 (P-0026, 50mg, 8%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 393.0$ 。

[0218] 另外的化合物可以按照方案 13 的方法制备, 其中任选地步骤 1 中用 N-(2,4-二氟-3-甲酰-苯基)-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (使用步骤 1 中的 4-三氟甲基-苯磺酰基氯替代丙烷-1-磺酰氯 16 按照方案 11, 实施例 11, 步骤 1 和 2 的方法而制备) 替代丙烷-1-磺酸 (2,4-二氟-3-甲酰基-苯基)-酰胺 43 以及步骤 3 中用适合的醇替代 3-羟基喹啉 51。下列化合物可以通过该方法制备: N-{5-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苄氧基]-吡啶-2-基}-乙酰胺 (P-0091)、丙烷-1-磺酸 [3-(2-氨基-吡啶-3-基羟甲基)-2,4-二氟-苯基]-酰胺 (P-0092)、丙烷-1-磺酸 [2,4-二氟-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基羟甲基)-苯基]-酰胺 (P-0093)、N-{5-[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-苄氧基]-吡啶-2-基}-乙酰胺 (P-0094)、N-[3-(2-氨基-吡啶-3-基羟甲基)-2,4-二氟-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-0095)、以及 N-[2,4-二氟-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基羟甲基)-苯基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺 (P-0096)。下面的表表示, 第 1 列为化合物编号, 第 2 列为用于步骤 1 的醛, 第 3 列为用于步骤 3 的醇以及第 4 列为所得到的化合物:

化合物编号	步骤 1 中的醛	步骤 3 中的醇	化合物
P-0091			
P-0092			
P-0093			
P-0094			
P-0095			
P-0096			

实施例 14 : 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺 P-0027 的合成。

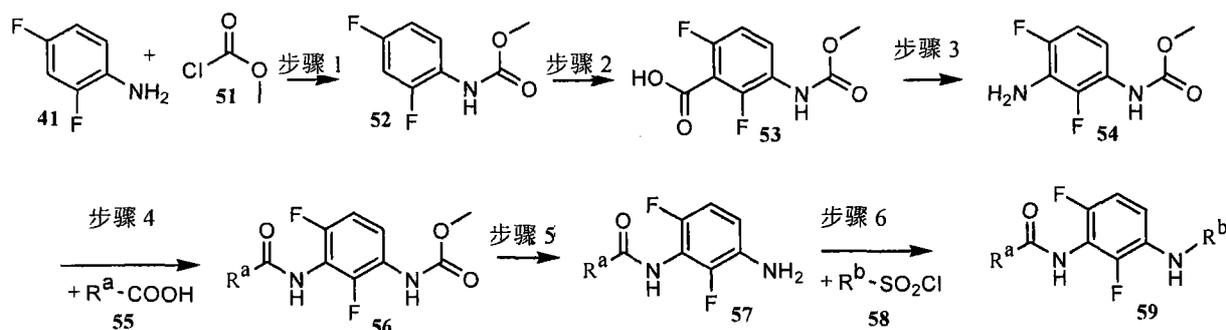
[0219] 如方案 14 中显示, 从 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 45 在一个步骤中合成 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺 P-0027。方案



6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-N-喹啉-3-基-苯甲酰胺 (P-0027) 的制备:

[0220] 在氮下向反应容器添加 2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酸 (45, 250mg, 0.90mmol)、5mL 无水二氯甲烷和无水 N,N-二甲基甲酰胺 (6.54mg, 0.09mmol)。将反应混合物冷却至 0°C 并且滴加草酰氯 (568mg, 4.48mmol)。在室温下将其搅拌 3 小时, 然后在真空中浓缩。残余物用 5mL 无水四氢呋喃稀释, 并且添加三乙胺 (136mg, 1.34mmol) 和 3-氨基喹啉 (39, 194mg, 1.34mmol)。在室温下搅拌反应混合物整个周末, 然后在真空中浓缩。残余物通过硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯梯度) 纯化, 以提供期望的化合物 (P-0027, 163mg, 45%)。MS (ESI) $[M+H]^+ = 406.1$ 。实施例 15: 另外的化合物的合成。

[0221] 另外的化合物可以根据下述方案 15 在六个步骤中或根据下述方案 16 在四个步骤中合成。方案 15



步骤 1——(2,4-二氟-苯基)-氨基甲酸甲酯 (52) 的制备：

[0222] 向 2,4-二氟苯胺 41、碳酸钾和水缓慢滴加氯甲酸甲酯 51。在 0°C 下搅拌反应以及然后使其回到室温。将反应混合物用乙酸乙酯萃取以及用稀 HCl (pH = 2) 洗涤, 用饱和碳酸氢钠洗涤两次、用盐水洗涤两次, 以及用硫酸镁干燥。除去溶剂, 以提供期望的化合物, 其为粗固体。步骤 2——2,6-二氟-3-甲氧基羰基氨基-苯甲酸 (53) 的制备：

[0223] 于 -78°C 下向在四氢呋喃中的 (2,4-二氟-苯基)-氨基甲酸甲酯 52 添加 2.5 eq. 二异丙酰胺锂。15 分钟后, 添加固体二氧化碳并且将反应加热到室温。用乙酸乙酯萃取反应混合物并用稀 HCl (pH = 2) 洗涤。通过硅胶柱色谱分离期望的化合物。步骤 3——(3-氨基-2,4-二氟-苯基)-氨基甲酸甲酯 (54) 的制备：

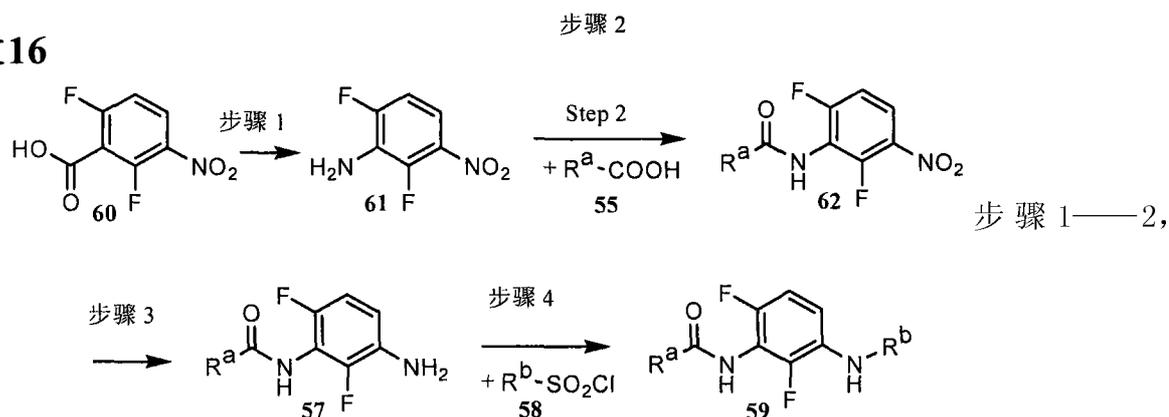
[0224] 向 2,6-二氟-3-甲氧基羰基氨基-苯甲酸 53、无水叔丁醇和三乙胺添加二苯基磷酰叠氮化物。在油浴中于 105°C 将反应加热过夜。冷却反应至室温并用乙酸乙酯稀释。有机层用水洗涤 3 次, 然后用盐水洗涤 1 次, 经硫酸镁干燥以及过滤和在真空中浓缩, 提供粗 Boc-保护的胺, 其通过硅胶柱色谱纯化。将纯化的 Boc-保护的胺溶于二氯甲烷中, 添加三氟乙酸以及在室温下搅拌反应, 通过 TLC 监测至原料消失。通过倒入碳酸氢钠的冷却饱和溶液中来中和完成的反应, 然后萃取 3 次入二氯甲烷中。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤和在真空中浓缩, 以提供期望的化合物。步骤 4——化合物 56 的制备：

[0225] 在氮下向反应容器添加羧酸 55 (R^a 是任选取代的杂芳基)、无水四氢呋喃、1 滴无水二甲基甲酰胺和草酰氯。将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 然后浓缩至干燥。所得到的残余物用无水四氢呋喃稀释, 然后添加三乙胺和 (3-氨基-2,4-二氟-苯基)-氨基甲酸甲酯 54 并且将其在室温下搅拌过夜。将反应用水稀释, 萃取 3 次入乙酸乙酯中。有机萃取物经硫酸镁干燥, 过滤和在真空中浓缩, 以提供期望的化合物, 其为粗固体, 通过硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯梯度) 来纯化。步骤 5——化合物 57 的制备：

[0226] 向在二噁烷中的化合物 56 添加等体积的 1N 氢氧化锂。在 60°C 下搅拌反应并且通过 TLC 监测。当完成时, 用 1N HCl 水溶液和乙酸乙酯萃取反应。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤和除去挥发溶剂, 以提供期望的化合物, 其为粗固体。步骤 6——化合物 59 的制备：

[0227] 向化合物 57 添加四氢呋喃, 接着添加化合物 58 (R^b 是二-烷基氨基、任选取代的低级烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基) 作为在四氢呋喃中的溶液, 然后添加吡啶。在室温下搅拌反应管形瓶。23 小时后, 将反应倒入水和 1N HCl 水溶液中并且用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和过滤。浓缩滤液并通过硅胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯梯度) 纯化, 以提供期望的化合物。

方案16



6-二氟-3-硝基-苯基胺 (61) 的制备：

[0228] 按照在方案 15, 步骤 3 中描述的方法将 2,6-二氟-3-硝基苯甲酸 60 转变成 2,6-二氟-3-硝基-苯基胺 61。步骤 2——化合物 62 的制备：

[0229] 按照在方案 15, 步骤 4 中描述的方法将 2,6-二氟-3-硝基-苯基胺 61 与化合物 55 反应以提供期望的化合物 62。步骤 3——化合物 57 的制备：

[0230] 向在乙醇和四氢呋喃中的化合物 62 添加在水中的 ~ 3cc 雷尼镍浆液。于 35psi 下在氢下将反应放置在 Parr 氢化器中, 并且通过 TLC 监测直至所有原料耗尽。过滤反应并且除去挥发性溶剂以提供期望的化合物, 其为粗固体。步骤 4——化合物 59 的制备：

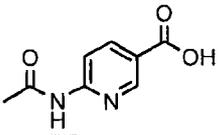
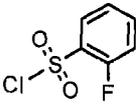
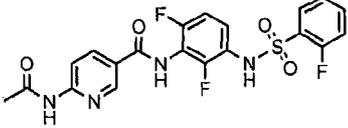
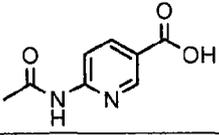
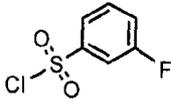
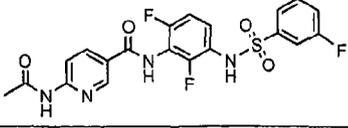
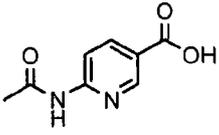
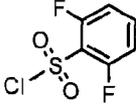
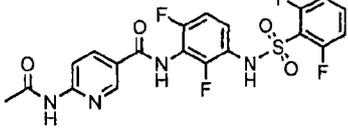
[0231] 按照在方案 15, 步骤 6 中描述的方法将化合物 57 与化合物 58 反应以提供期望的化合物 59。

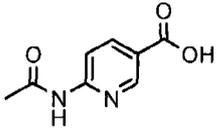
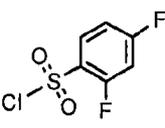
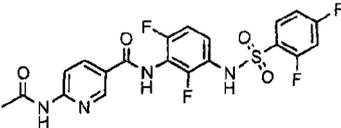
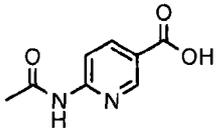
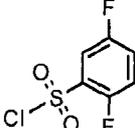
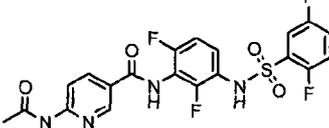
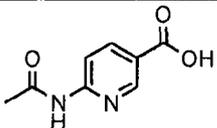
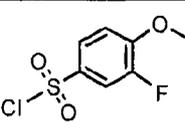
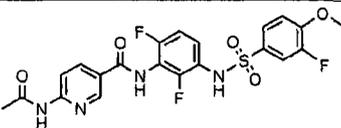
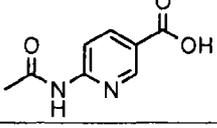
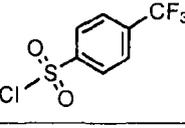
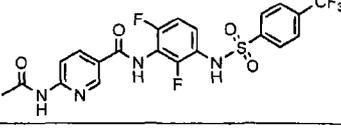
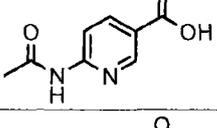
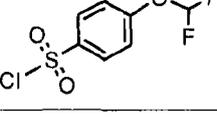
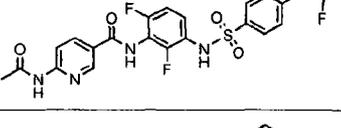
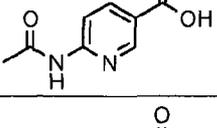
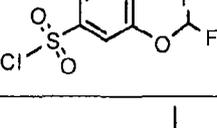
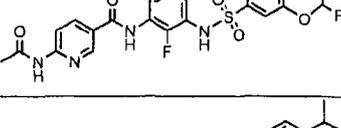
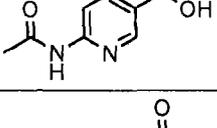
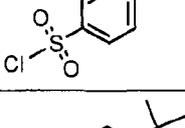
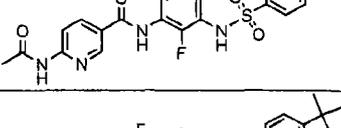
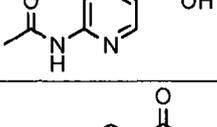
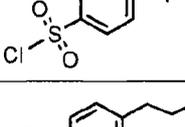
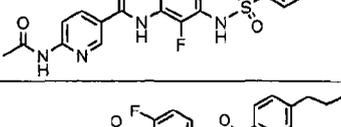
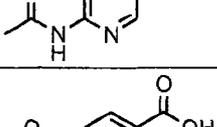
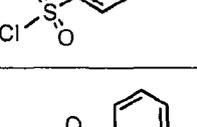
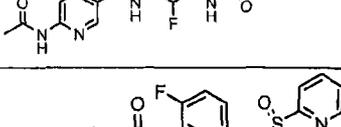
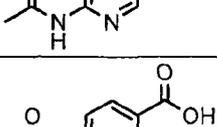
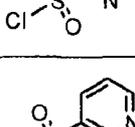
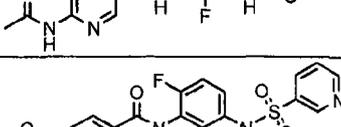
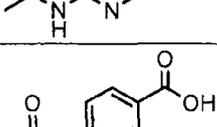
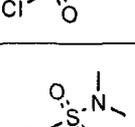
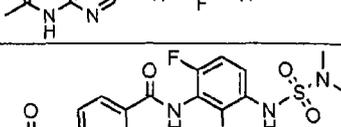
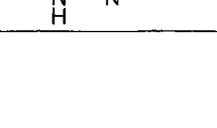
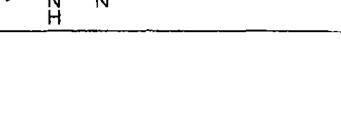
[0232] 下列化合物可以按照方案 15 或方案 16 的方法制备：6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(2-氟-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0028)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3-氟-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0029)、6-乙酰氨基-N-[3-(2,6-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0030)、6-乙酰氨基-N-[3-(2,4-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0031)、6-乙酰氨基-N-[3-(2,5-二氟-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0032)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0033)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0034)、6-乙酰氨基-N-[3-(4-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0035)、6-乙酰氨基-N-[3-(3-二氟甲基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0036)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0037)、6-乙酰氨基-N-[3-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-2,6-二氟-苯基]-烟酰胺 (P-0038)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(4-丙基-苯磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0039)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0040)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0041)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0042)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0043)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0044)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0045)、6-乙酰氨基-N-(3-环戊烷磺酰氨基-2,6-二氟-苯基)-烟酰胺 (P-0046)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺

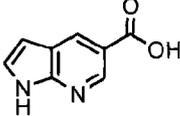
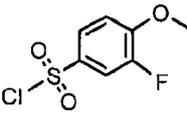
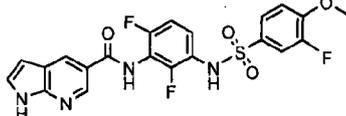
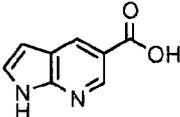
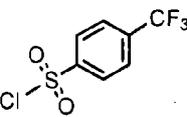
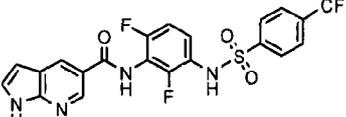
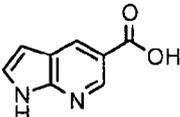
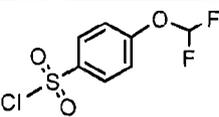
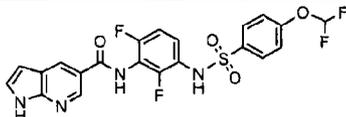
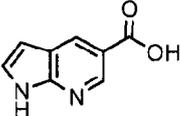
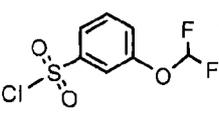
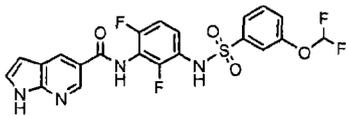
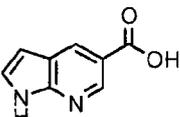
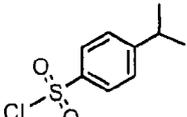
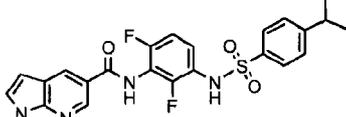
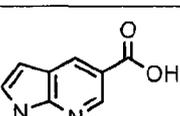
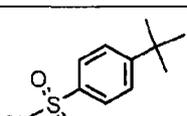
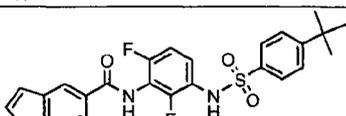
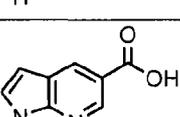
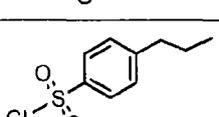
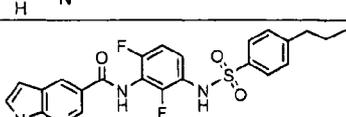
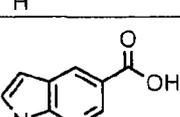
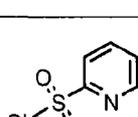
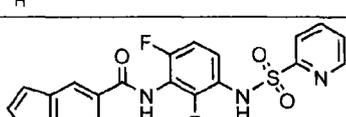
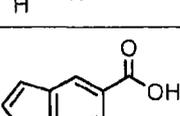
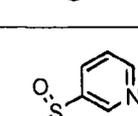
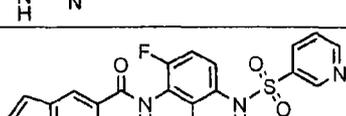
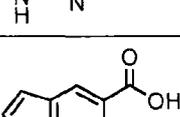
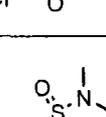
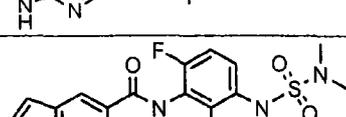
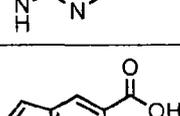
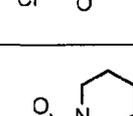
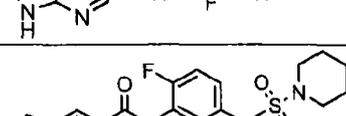
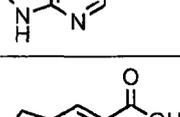
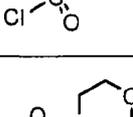
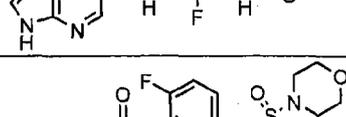
酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0047)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0048)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(2-氟-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0049)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0050)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(2,6-二氟-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0051)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(2,4-二氟-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0052)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(2,5-二氟-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0053)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0054)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0055)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(4-二氟甲基-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0056)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(3-二氟甲基-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0057)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(4-异丙基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0058)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0059)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(4-丙基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0060)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0061)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0062)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(二甲氨基磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0063)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0064)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0065)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0066)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(3-环戊烷磺酰氨基-2,6-二氟-苯基)-酰胺 (P-0067)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0068)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸[2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0069)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(2-氟-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0070)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0071)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(2,6-二氟-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0072)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(2,4-二氟-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0073)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(2,5-二氟-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0074)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(3-氟-4-甲氧基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0075)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0076)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(4-二氟甲基-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0077)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(3-二氟甲基-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0078)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(4-异丙基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0079)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2,6-二氟-苯基]-酰胺 (P-0080)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸[2,6-二氟-3-(4-丙基-苯磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0081)、3H-咪唑并

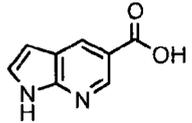
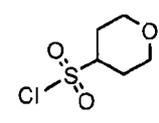
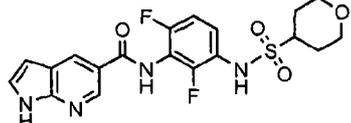
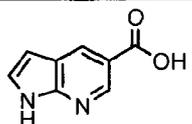
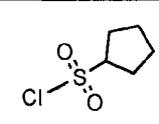
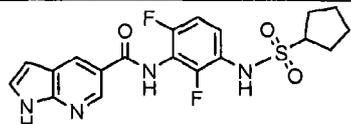
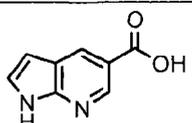
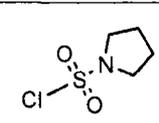
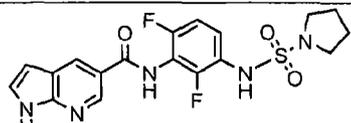
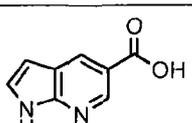
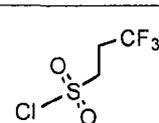
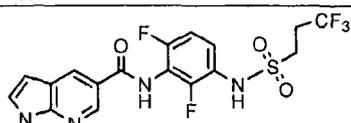
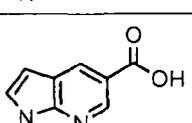
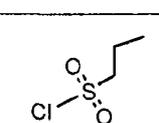
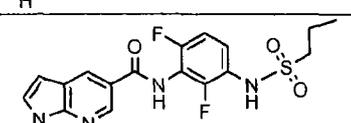
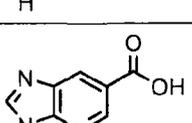
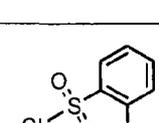
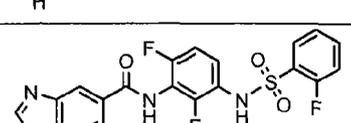
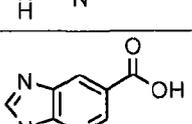
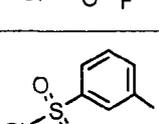
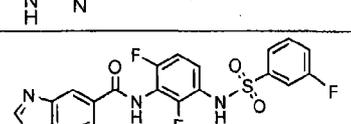
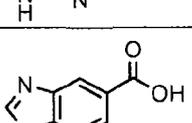
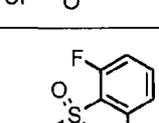
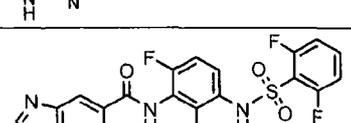
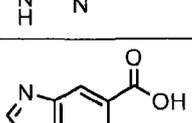
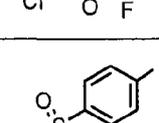
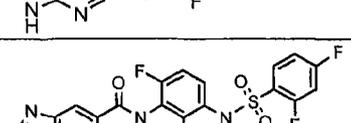
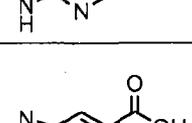
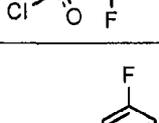
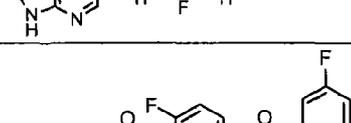
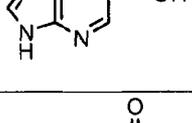
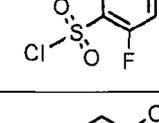
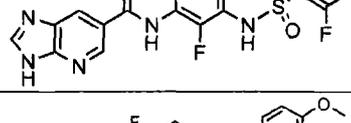
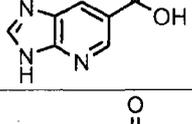
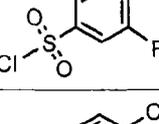
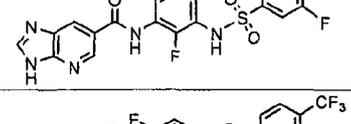
[4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吡啶-2-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0082)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0083)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(二甲基氨基磺酰基氨基)-苯基]-酰胺 (P-0084)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(哌啶-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0085)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吗啉-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0086)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(四氢-吡喃-4-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0087)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 (3-环戊烷磺酰氨基-2,6-二氟-苯基)-酰胺 (P-0088)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(吡咯烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0089)、3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(3,3,3-三氟-丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0090)、6-乙酰氨基-N-[2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-烟酰胺 (P-0118)、1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-羧酸 [2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0119)、和 3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-6-羧酸 [2,6-二氟-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-酰胺 (P-0120)。

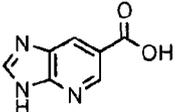
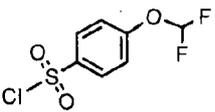
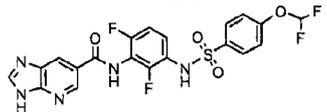
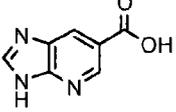
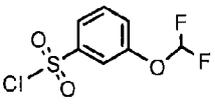
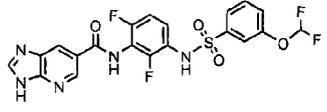
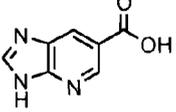
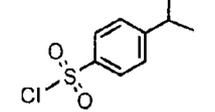
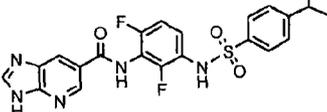
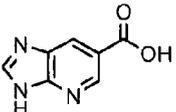
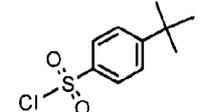
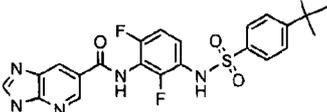
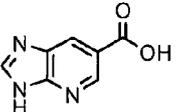
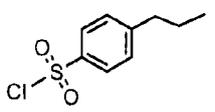
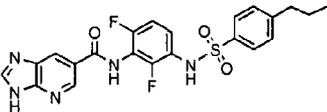
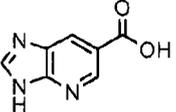
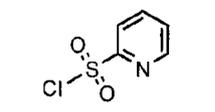
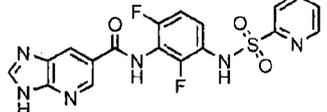
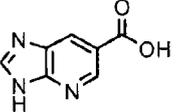
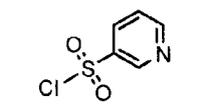
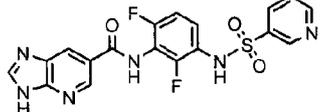
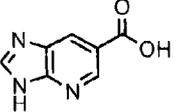
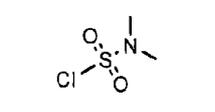
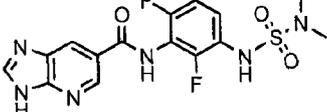
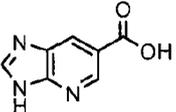
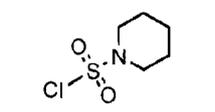
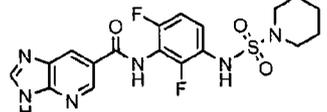
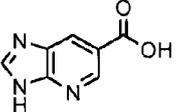
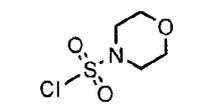
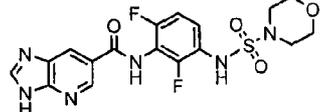
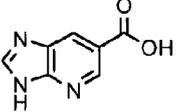
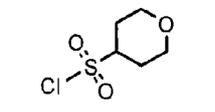
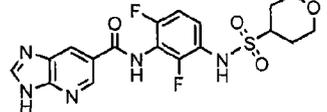
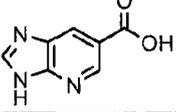
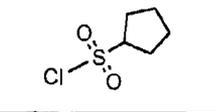
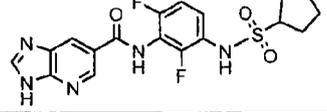
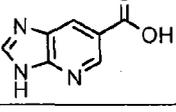
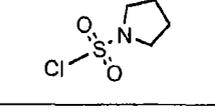
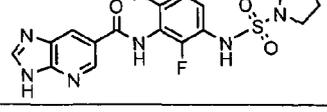
[0233] 这些化合物显示在下列表中, 第 1 列提供化合物编号, 第 2 列提供用于方案 15 的步骤 4 或方案 16 的步骤 2 的羧酸化合物 55, 第 3 列提供用于方案 15 的步骤 6 或方案 16 的步骤 4 的磺酰氯 58, 以及第 4 列提供所得到的化合物 59。

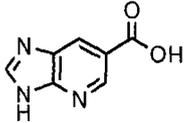
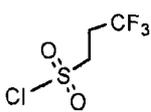
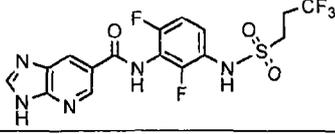
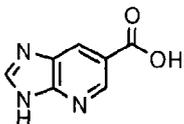
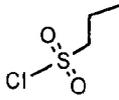
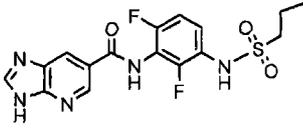
化合物编号	化合物 55	化合物 58	所得到的化合物 59
P-0028			
P-0029			
P-0030			

P-0031			
P-0032			
P-0033			
P-0034			
P-0035			
P-0036			
P-0037			
P-0038			
P-0039			
P-0040			
P-0041			
P-0042			

P-0054			
P-0055			
P-0056			
P-0057			
P-0058			
P-0059			
P-0060			
P-0061			
P-0062			
P-0063			
P-0064			
P-0065			

P-0066			
P-0067			
P-0068			
P-0069			
P-0119			
P-0070			
P-0071			
P-0072			
P-0073			
P-0074			
P-0075			
P-0076			

P-0077			
P-0078			
P-0079			
P-0080			
P-0081			
P-0082			
P-0083			
P-0084			
P-0085			
P-0086			
P-0087			
P-0088			
P-0089			

P-0090			
P-0120			

实施例 12 : 激酶活性分析测定

[0234] 激酶——包括,但不限于 Fms、Kit、B-Raf、B-Raf V600E、B-RafV600E/T529I 和 c-Raf-1——活性分析测定在本领域中是已知的,例如在美国专利公开号 US20070032519 和美国专利申请序列号 11/473,347 (也参见,PCT 公开 W02007002433) 中所描述的,其公开内容通过引用全部并入本文以用于所有目的,包括所有说明书、图和表。

[0235] 通过上述方法中至少一种或通过类似方法筛选的在所用的试验条件下具有小于 $10 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 的代表性化合物显示在表 2a (A-Raf)、2b (B-Raf)、2c (B-Raf V600E)、2d (c-Raf-1)、2e (Brk)、2f (Btk)、2g (Csk)、2h (Fak)、2i (Fms)、2j (Kdr)、2k (Kit)、2l (Lck)、2m (Lyn)、2n (Src)、2o (TrkA) 和 2p (Yes) 中。表 2a. 对激酶 A-Raf 具有在所用的试验条件下 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的活性的代表性化合物。

A-Raf	P-0001, P-0002, P-0004, P-0005, P-0006, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0015, P-0016, P-0017, P-0020, P-0021, P-0025, P-0026, P-0027
-------	--

表 2b. 对激酶 B-Raf 具有在所用的试验条件下 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的活性的代表性化合物。

B-Raf	P-0002, P-0004, P-0008, P-0011, P-0013, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0027
-------	---

表 2c. 对激酶 B-RafV600E 具有在所用的试验条件下 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的活性的代表性化合物。

B-Raf V600E	P-0001, P-0002, P-0004, P-0005, P-0008, P-0011, P-0013, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0020, P-0021, P-0025, P-0026, P-0027
----------------	--

表 2d. 对激酶 c-Raf-1 具有在所用的试验条件下 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的活性的代表性化合物。

c-Raf-1 :	P-0001, P-0002, P-0004, P-0008, P-0009, P-0011, P-0013, P-0015, P-0016, P-0017, P-0020, P-0021, P-0027
-----------	---

表 2e. 对激酶 Brk 具有在所用的试验条件下 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的活性的代表性化合物。

Brk :	P-0002
-------	--------

表 2f. 对激酶 Btk 具有在所用的试验条件下 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的活性的代表性化合物。

Btk :	P-0011
-------	--------

表 2g. 对激酶 Csk 具有在所用的试验条件下 $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$ 的活性的代表性化合物。

Csk :	P-0002
-------	--------

表 2h. 对激酶 Fak 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Fak :	P-0002
-------	--------

表 2i. 对激酶 Fms 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Fms :	P-0010, P-0026
-------	----------------

表 2j. 对激酶 Kdr 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Kdr :	P-0011
-------	--------

表 2k. 对激酶 Kit 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Kit :	P-0011
-------	--------

表 2l. 对激酶 Lck 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Lck :	P-0002
-------	--------

表 2m. 对激酶 Lyn 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Lyn :	P-0002
-------	--------

表 2n. 对激酶 Src 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Src :	P-0002, P-0011
-------	----------------

表 2o. 对激酶 TrkA 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

TrkA :	P-0002, P-0011
--------	----------------

表 2p. 对激酶 Yes 具有在所用的试验条件下 $IC_{50} \leq 10 \mu M$ 的活性的代表性化合物。

Yes :	P-0002
-------	--------

实施例 13 :在四种人癌细胞系中化合物联合医护标准化疗剂的功效

[0236] 可以对本发明化合物,如式 I 化合物,联合标准化疗剂,如 5- 氟尿嘧啶、卡铂、氮烯唑胺、吉非替尼、奥沙利铂、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺或长春碱在杀死人肿瘤细胞中的有效性进行评价。这些分析测定方法在本领域中是已知的,例如,在美国专利申请序列号 11/473, 347 中所描述的。

[0237] 本发明考虑的某些方法的另外实施例可以在下列申请中找到:美国专利公开号 2006/058339;美国专利公开号 2006/058340;美国专利公开号 2007/0032519;以及美国专利申请号 11/473, 347, 其在 2006 年 6 月 21 日提交(等同于公开为 WO 2007/002433 的 PCT), 其中每一个通过引用全部并入本文,包括所有说明书、图和表,并用于所有目的。

[0238] 在说明书中引用的所有专利和其它文献表示本发明所属领域中技术人员的水平,并且通过引用其全部并入本文,包括任意的表和图,达到与如同每个文献通过引用已经全部单独并入相同的程度。

[0239] 本领域技术人员容易意识到,本发明很适于获得提到的目标和优势以及其中固有的那些。目前代表优选实施方式的本文描述的方法、变化和组合是示范性的,并不意图为对

本发明范围的限制。本领域技术人员会想到其中的改变和其它应用,其包括在本发明的精神内,通过权利要求的范围来限定。

[0240] 本文说明性描述的发明可以适当地在不存在本文没有特别公开的任意要素(一个或多个)、限制(一个或多个)的情况下实施。因此,例如,在本文的每种情况下,术语“包含”、“基本上由...组成”和“由...组成”中的任意一个可以用另外两个术语之一替换。因此,对于使用术语之一的本发明实施方式,本发明还包括其中这些术语之一被这些术语中另一个替换的另一个实施方式。在每个实施方式中,术语具有它们确定的含义。因此,例如,一个实施方式可以包括“包含”一系列步骤的方法,另一个实施方式将包括“基本上由”相同步骤“组成”的方法,以及第三个实施方式将包括“由”相同步骤“组成”的方法。已经采用的术语和表述被用作描述性术语而不是限制性术语,以及没有意图,在这些术语和表述的应用中排除所显示和描述特征或其部分的任意等价物,但应该认识到,在要求保护的发明范围内各种修改都是有可能的。因此,应该理解的是,尽管本发明已经通过优选实施方式和任选特征被特别公开,但本文公开的概念的修改和变化可以被本领域技术人员想到,以及这些修改和变化被认为是在所附权利要求限定的本发明的范围内。

[0241] 另外,在本发明特征或方面通过马库什组或其它可选择的组描述的情况下,本领域的技术人员将认识到,本发明因此也通过马库什组或其它组的任何单个成员或亚组的成员来描述。

[0242] 还有,除非相反指明,在各种数值被提供用于实施方式的情况下,另外的实施方式通过取任意 2 个不同值作为范围的端点来表述。这些范围也在描述的发明范围内。

[0243] 因此,另外的实施方式在本发明的范围内并且在所附的权利要求中。