

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03825047.0

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 10 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100549011C

[22] 申请日 2003.9.17 [21] 申请号 03825047.0

[30] 优先权

[32] 2002.9.19 [33] US [31] 60/412,063

[86] 国际申请 PCT/US2003/029498 2003.9.17

[87] 国际公布 WO2004/026867 英 2004.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.11

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·P·德怀尔 T·J·古兹

K·帕鲁奇 R·J·多尔

K·M·基尔蒂卡

V·M·吉里亚瓦拉布汉

[56] 参考文献

WO0156607A 2001.8.9

EP0673937A 1995.9.27

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 王景朝

权利要求书 6 页 说明书 62 页

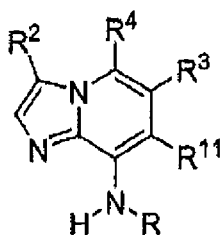
[54] 发明名称

用作细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的新颖
咪唑并吡啶

[57] 摘要

在本发明的许多实施方案中, 本发明提供一种新型的用作细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的咪唑并 [1, 2-a] 吡啶化合物、制备这类化合物的方法、包含一种或多种这类化合物的药物组合物、制备含有一种或多种这类化合物的药物制剂的方法、以及使用这类化合物或药物组合物治疗、预防、抑制或改善一种或多种与 CDKs 相关的疾病的方法。

1. 由下式表示的化合物或其药学上可接受的盐:



式 III

其中:

R 选自烷基、芳基、杂芳基烷基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 和 $-S(O_2)R^7$, 其中每一个所述烷基、芳基、杂芳基烷基和芳烷基未经取代或任选独立地被一个或多个相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、 CF_3 、 $-NR^6R^7$ 、 $-S(O_2)R^7$ 和 $-N(R^5)C(O)R^7$;

R^2 选自 H 和 R^9 ;

R^3 选自卤素、 $-NR^5R^6$ 、 CF_3 、烷基、芳基、杂芳基和杂环基, 其中 R^3 的每一个所述芳基、烷基、杂芳基和杂环基未经取代或任选独立地被一个或多个相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、 CF_3 和 $-C(R^4R^5)_nOR^5$;

R^4 选自 H;

R^5 是 H 或烷基;

R^6 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基, 其中每一个所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基未经取代或任选独立地被一个或多个相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、 CF_3 和 $-C(R^4R^5)OR^5$;

R^7 选自烷基和杂芳基;

R^9 选自卤素;

R^{11} 是 H; 和

n 是 1-4。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 选自芳基、芳烷基、杂芳基烷基、烷基、 $-S(O_2)R^7$ 和 $-C(O)R^7$, 其中每一个所述芳基、芳烷基、杂芳基烷基和烷基未经取代或任选独立地被一个或多个相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、 CF_3 、 $-NR^6R^7$ 和 $-N(R^5)C(O)R^7$;

R^2 选卤素;

R^3 选自芳基或杂芳基, 其中 R^3 的每一个所述芳基和杂芳基未经取代或任选独立地被一个或多个相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、 CF_3 和羟烷基;

R^4 选自 H;

R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 选自苯基、苄基、噻吩基烷基、呋喃基烷基、吡啶基烷基、吡啶基羰基、吡啶基磺酰基、噻唑基烷基、嘧啶基烷基和 $-S(O_2)CH_3$, 其中每一个所述苯基, 包括苄基的苯基在内、噻吩基、呋喃基、吡啶基和嘧啶基未经取代或任选独立地被一个或多个相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自 Cl 、 CF_3 、 $-NR^6R^7$ 和 $-N(R^5)C(O)R^7$ 。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 是未取代的苯基、苄基中的苯基未经取代的苄基、吡啶基甲基中的吡啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 CF_3 的部分取代的吡啶基甲基、吡啶羰基中的吡啶基未经取代的吡啶羰基、吡啶磺酰基中的吡啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 $-N(H)C(O)CH_3$ 的部份取代的吡啶磺酰基、嘧啶基甲基中的嘧啶甲基未经取代或任选地被一个或多个选自 $-NH_2$ 的部份取代的嘧啶基甲基。

5. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 是未取代的苯基。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 是苄基中的苯基未经取代的苄基。

7. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 是吡啶基甲基中的吡啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 CF_3 的部分取代的吡啶基甲基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中所述吡啶基是 2-吡啶基、

3-吡啶基或 4-吡啶基。

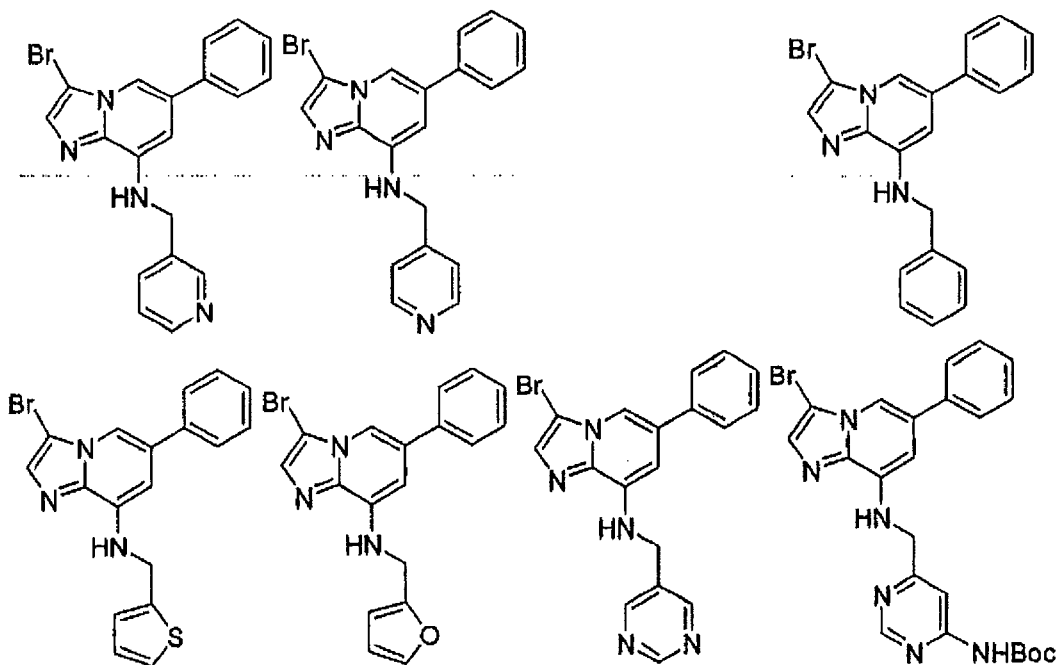
9. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 是苯基。

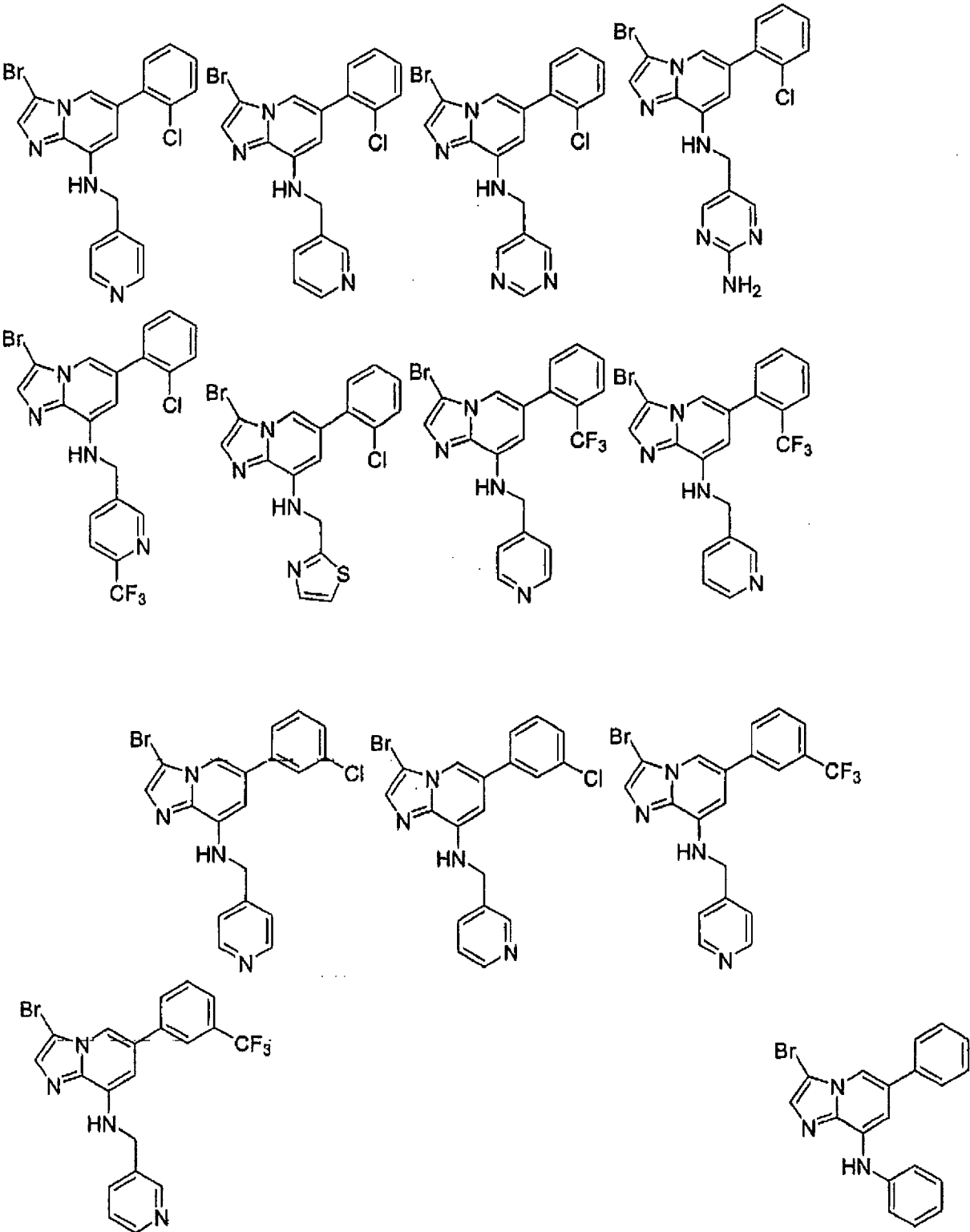
10. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^2 是 H、Cl 或 Br。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^2 是 Br。

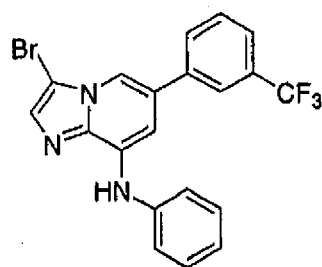
12. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^3 是烷基、芳基或 $-NR^5R^6$, 其中 R^3 的所述烷基和芳基未经取代或任选独立地被一个或多个相同或不同的除了任何 R^8 之外的部分取代, 每一部份独立地选自 F、Cl、Br 或 CF_3 。

13. 权利要求 1 的化合物, 它是一种下式的化合物:



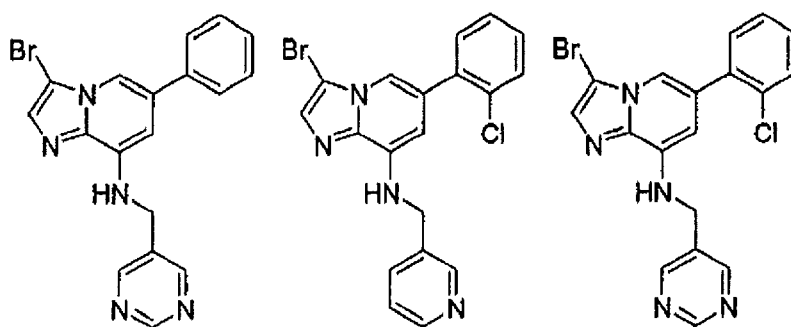


或

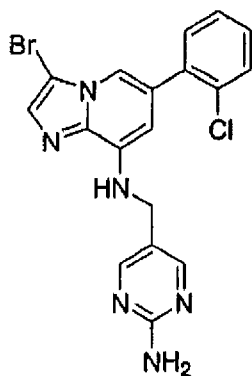


或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求 1 的化合物，它是一种下式的化合物：



或



或其药学上可接受的盐。

15. 一种用于抑制一种或多种细胞周期蛋白依赖性激酶的药物组合物，包括治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物。

16. 一种用于治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶相关联的一种或多种疾病的药物组合物，包括治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物。

17. 权利要求 16 的药物组合物，其中所述细胞周期蛋白依

赖性激酶是 CDK2。

18. 权利要求 16 的药物组合物，其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶是促分裂原活化的蛋白激酶。

19. 权利要求 16 的药物组合物，其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶是糖原合酶激酶 3。

20. 权利要求 16 的药物组合物，其中所述疾病选自：

膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰脏癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌；

白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴性白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、发状细胞淋巴瘤和巴奇氏恶性淋巴瘤；

急性和慢性骨髓性白血病、骨髓发育不良症和早幼粒细胞性白血病；

纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

星状细胞瘤、神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；

黑色素细胞瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西氏肉瘤。

21. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物与至少一种药学上可接受的载体的组合。

用作细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的新颖咪唑并吡啶

发明领域

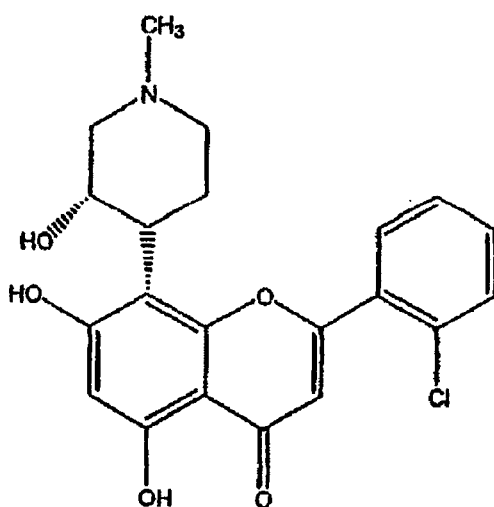
本发明涉及用作蛋白激酶抑制剂（例如细胞周期蛋白依赖性激酶、促分裂原活化的蛋白激酶（MAPK/ERK）、糖原合酶激酶 3（GSK3 β ）等的抑制剂）的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物、包含这类化合物的药物组合物、以及使用这类化合物和组合物治疗疾病的方法，例如癌症、发炎、关节炎、病毒疾病、神经变性疾病（如阿兹海默氏病）、心血管疾病及霉菌性疾病。本申请要求享受在 2002 年 9 月 19 日提交的美国临时专利申请第 60/412,063 号的优先权。

发明背景

蛋白激酶抑制剂包括例如细胞周期蛋白依赖性激酶（CDKs）、促分裂原活化的蛋白激酶（MAPK/ERK）、糖原合酶激酶 3（GSK3 β ）等的抑制剂。细胞周期蛋白依赖性激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，其是在细胞循环及细胞增殖背后的驱动力。各个 CDK's（如 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6 和 CDK7、CDK8 等）在细胞循环进程中执行不同的角色，并可以分类成 G1、S 或 G2M 期酶。不受控制的增殖作用是癌症细胞的标志，并在许多重要的实体瘤中经常发生不规则的 CDK 机能。CDK2 及 CDK4 具有特别的利害关系，因为它们在各种广泛的人类癌症中常常有不规则的活性。CDK2 活性对于从细胞循环的 G1 期进展到 S 期是必要的，并且 CDK2 是 G1 检查点的关键组分之一。检查点用于维持细胞循环的合适顺序以及允许细胞响应伤害或增殖信号，然而在癌症细胞中丧失适当的检查点控制会助长肿瘤的生成。CDK2 路径会在肿瘤抑制剂的功能（例如，p52、RB 及 p27）及致癌基因活化（细胞周期蛋白 E）的水平上影响肿瘤的生成。许多报告已证明辅助活化剂（细胞周期蛋白 E）及 CDK2 的抑制剂（p27）两者分别在乳腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's）、卵巢癌及其它癌症中过度表达或表达不足。已证明上述不同的表达与增加的 CDK2 活性水平及差的总存活率相关。这一观察结果迫使 CDK2 及其调节路径成为多年的研发目标，已经在文献中报道了与小有机分子和肽竞争的许多腺苷 5'-三磷酸（ATP），

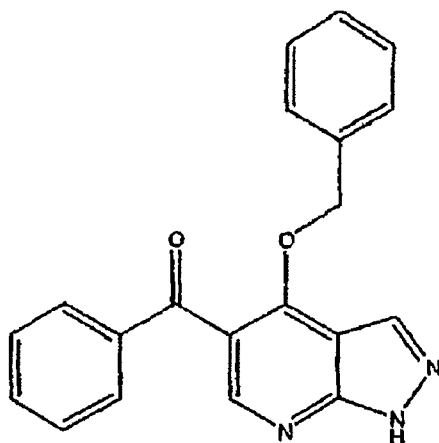
其用作有效的癌症治疗的 CDK 抑制剂。美国专利第 6,413,974 号第 1 栏第 23 行至第 15 栏第 10 行对各种 CDKs 以及它们与各种癌症的关系作了详细的说明。

已知 CDK 抑制剂。例如，氟维皮瑞多 (flavopiridol) (式 I) 是目前正在进行人类临床试验的非选择性 CDK 抑制剂, A. M. Sanderowicz 等人在 J. Clin. Oncol. (1998) 16, 2986-2999 页。



结构式 I

其它已知的 CDK 抑制剂包括例如欧罗茂辛 (olomoucine) (J. Vesely 等人, Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771-786) 和若斯可维提 (roscovitine) (I. Meijer 等人, Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527-536)。U. S. 6,107,305 描述了作为 CDK 抑制剂的某些吡唑并[3,4-b]吡啶化合物。专利 6,107,305 的示例化合物具有式 II:



式 II

K. S. Kim 等人在 J. Med. Chem. 45(2002)3905-3927 和 WO 02/10162 公开了作为 CDK 抑制剂的某些氨基噻唑化合物。

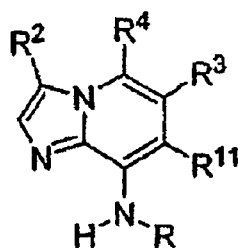
吡唑并嘧啶是已知的。例如，WO 92/18504、WO 02/50079、WO 95/35298、WO 02/40485、EP 94304104.6、EP 0628559 (相当于美国专利第 5,602,136 号、第 5,602,137 号及第 5,571,813 号)、U.S. 6,383,790、Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928、J. Med. Chem., (1977) 20, 296、J. Med. Chem., (1976) 19 517 及 Chem. Pharm. Bull., (1962) 10 620 公开了多种吡唑并嘧啶。

治疗与 CDKs 有关的疾病和失调需要新的化合物、制剂、治疗及疗法。因此本发明的目的是提供在治疗或预防或改善上述疾病和失调有用的化合物。

发明概述

在本发明的许多实施方案中，本发明提供了一种新型的用作细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的咪唑并[1,2-a]吡啶化合物、制备这类化合物的方法、包含一种或多种这类化合物的药物组合物、制备含有一种或多种这类化合物的药物制剂的方法、以及使用这类化合物或药物组合物治疗、预防、抑制或改善一种或多种与 CDKs 相关的疾病的方法。

本发明一方面公开了一种化合物、或所述化合物在药学上可接受的盐或溶剂化物，所述化合物具有式 III 所示的通式结构：

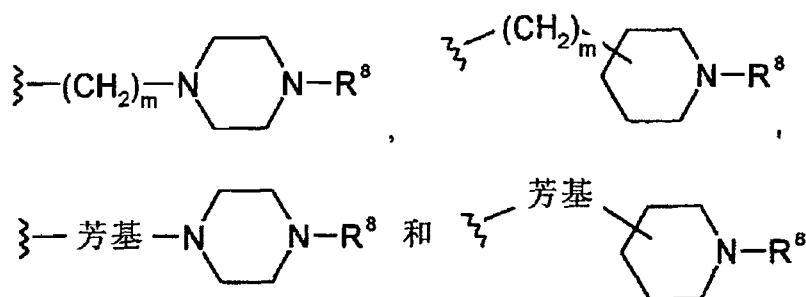


式 III

其中:

R 选自烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳烷基、环烷基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 和 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, 其中每一个所述烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、环烷基和芳烷基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、环烷基、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 和 NO_2 ;

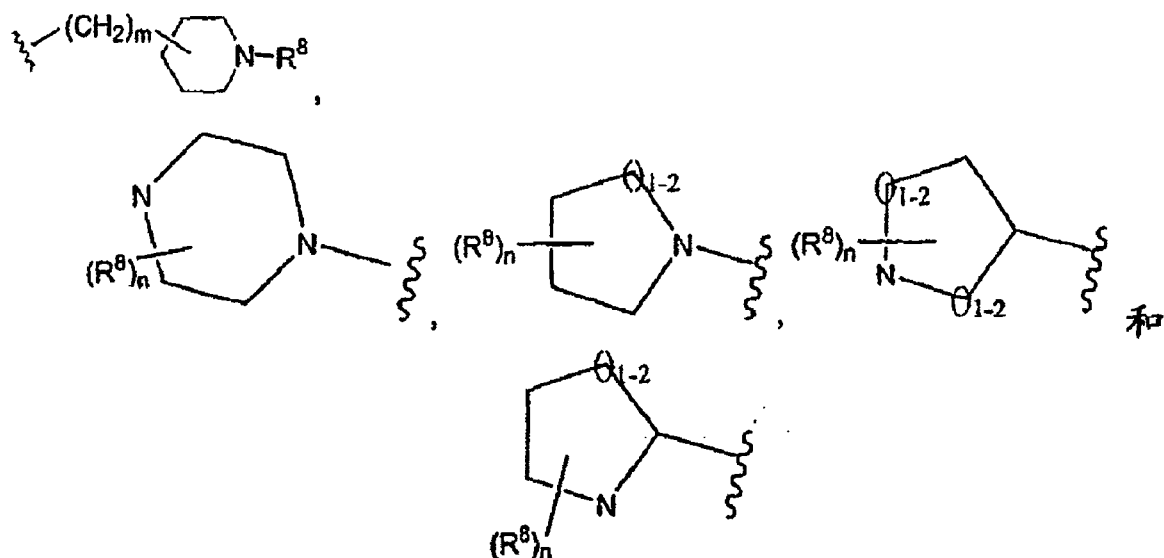
R^2 选自 H、 R^9 、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、烯基、炔基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、被 1-6 个可以相同或不同的 R^9 基取代的烷基, 每一个 R^9 独立地选自



, 其中每一个所述芳

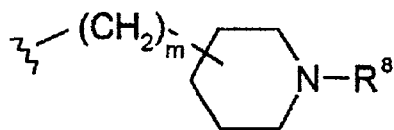
基、杂芳基、芳烷基和杂环基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、环烷基、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 和 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^3 选自 H、卤素、 $-NR^5R^6$ 、 CF_3 、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、炔基、烯基、 $-(CHR^5)_n$ -芳基、 $-(CHR^5)_n$ -杂芳基、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-CH(芳基)_2$ 、 $-(CH_2)_m-NR^8$ 、



，其中 R^3 的每一个所述芳基、烷基、芳烷基、环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基和其结构是如上刚示意的 R^3 的杂环基部份可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代，每一部份独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(R^4R^5)_nOR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(R^4R^5)_nNR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 和 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ；

R^4 选自 H、卤素、 CF_3 、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、炔基、烯基、 $-(CHR^5)_n$ -芳基、 $-(CHR^5)_n$ -杂芳基、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、



环烷基、 $-\text{CH}(\text{芳基})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^8$ 和 ，其中

每一个所述芳基、烷基、环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基可以未经取代或任选被一个或多个可以相同或不同的部份取

代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 和 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$;

R^5 是 H、烷基或芳基;

R^6 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基, 其中每一个所述烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、环烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、杂环基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 和 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^{10} 选自 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基, 其中每一个所述烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基可以未经取代或任选被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、杂环基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 和 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$;

或者任选地 (i) $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 部份中的 R^5 与 R^{10} , 或 (ii) $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 部份中的 R^5 与 R^6 连接在一起, 形成环烷基或杂环基部分, 每一个所述环烷基或杂环基部份未经取代或任选独立地被一个或多个 R^9 基取代;

R^7 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳基烷基, 其中每一个所述烷基、环烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基和芳烷基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 和 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^8 选自 R^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 和 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$;

R^9 选自卤素、 CN 、 NR^5R^{10} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 和 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^{11} 是 H、烷基或芳基;

m 是 0 至 4; 和

n 是 1-4.

式 III 化合物可用作蛋白激酶抑制剂, 并可用于治疗及预防增殖性疾病, 例如癌症、发炎及关节炎。也可用于治疗神经变性疾病 (如阿兹海默氏病)、心血管疾病、病毒性疾病及霉菌性疾病。

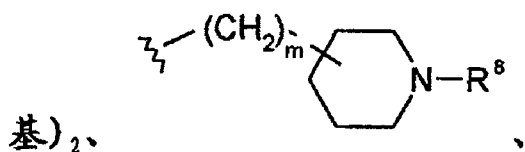
发明详述

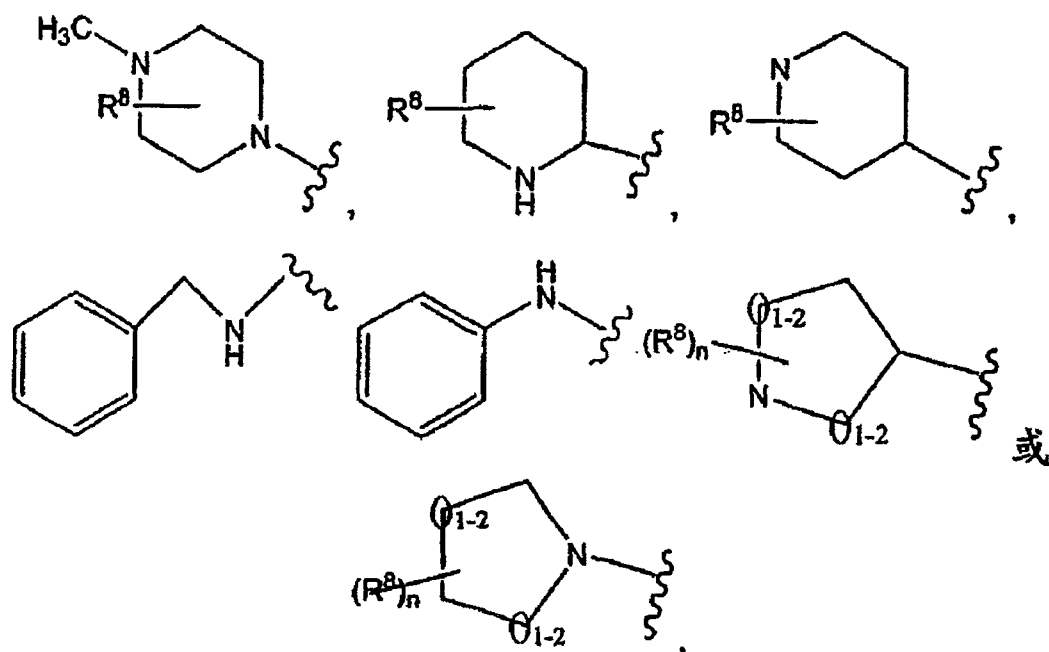
在本发明的一个实施方案中, 公开了由结构式 III 表示的咪唑并 [1, 2-a] 吡啶化合物、或其在药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中各种部份如上所述。

在另一个实施方案中, R 选自芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烷基、 $-S(O_2)R^7$ 和 $-C(O)R^7$, 其中每一个所述芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基和烷基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、 CF_3 、CN、 $-OCF_3$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 和 $-OR^6$ 。

在另一个实施方案中, R^2 选自卤素、烷基、芳基、杂芳基、烯基和 $-C(O)R^7$, 其中每一个所述烷基、芳基和杂芳基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自卤素、烷基、 CF_3 、CN、 $-OCF_3$ 和 $-OR^6$ 。

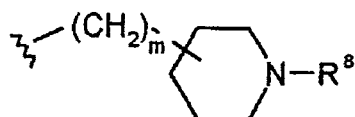
在另一个实施方案中, R^3 选自 H、芳基、杂芳基、 $-(CHR^5)_n$ -芳基、 $-(CHR^5)_n$ -杂芳基、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-CH$ (芳





，其中 R^3 的每一个所述芳基、环烷基和杂芳基以及刚刚上面所示的杂环基结构可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代，每一部份独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、烷基、CN、芳基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=CN)-NH_2$ 、羟烷基、烷氧基羰基、 $-SR^6$ 和 OR^5 ，其条件是在杂环基环上与环氮原子邻接的任何碳原子都不带有 OR^5 部分。

在式 III 化合物的另一个实施方案中， R^4 选自 H、烷基、芳基、杂芳基、 $-(CHR^5)_n$ -芳基、 $-(CHR^5)_n$ -杂芳基、 $-(CHR^5)_n-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、



环烷基、 $-CH(芳基)_2$ 和

，其中每一个所述芳基和

杂芳基可以未经取代或任选地被一个或多个可以相同或不同的部份取代，每一部份独立地选自卤素、烷基、芳基、 CF_3 、CN、 $-C(O_2)R^5$ 和 $-S(O_2)R^6$ 。

在另一个实施方案中， R^5 是 H、芳基或低级烷基。

在式 III 化合物的另一个实施方案中， R^{11} 是 H 或低级烷基。

在另一个实施方案中， m 是 0 至 2。

在另一个实施方案中， n 是 1 至 3。

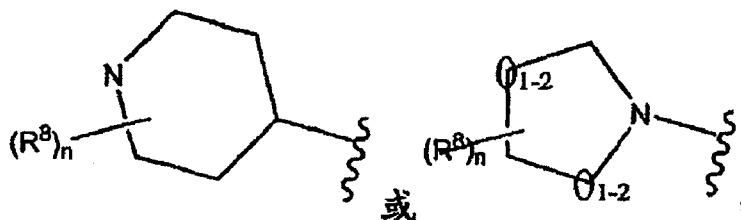
在另外的实施方案中, R 选自苯基、苄基、苯甲酰基、苯磺酰基、噻吩基、噻吩基烷基、噻吩基羰基、噻吩基磺酰基、呋喃基、呋喃基烷基、呋喃基羰基、呋喃基磺酰基、吡啶基、吡啶基烷基、吡啶基羰基、吡啶基磺酰基、吡咯基、吡咯基烷基、吡咯基羰基、吡咯基磺酰基、咪唑基、咪唑基烷基、咪唑基羰基、咪唑基磺酰基、噻唑基、噻唑基烷基、噻唑基羰基、噻唑基磺酰基、吡嗪基、吡嗪基烷基、吡嗪基羰基、吡嗪基磺酰基、哒嗪基、哒嗪基烷基、哒嗪基羰基、哒嗪基磺酰基、嘧啶基、嘧啶基烷基、嘧啶基羰基、嘧啶基磺酰基、 $-S(O_2)CH_3$ 和 $-C(O)CH_3$ 以及它们适当的 N-氧化物, 其中每一个所述苯基 (包括苄基的苯基)、噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代, 每一部份独立地选自 Cl、Br、I、低级烷基、 CF_3 、CN、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-OCF_3$ 和 $-OH$ 。

在另外的实施方案中, R 是未取代的苯基、未取代的吡啶基、苄基中的苯基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(O)CH_3$ 的部分取代的苄基、苯甲酰基中的苯基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(O)CH_3$ 的部分取代的苯甲酰基、苯磺酰基中的苯基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 和 CF_3 的部分取代的苯磺酰基、吡啶基甲基中的吡啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(O)CH_3$ 的部分取代的吡啶基甲基、吡啶羰基中的吡啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 和 $-N(H)C(O)CH_3$ 的部份取代的吡啶羰基、吡啶磺酰基中的吡啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 和 CF_3 的部份取代的吡啶磺酰基、嘧啶基甲基中的嘧啶甲基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 和 CF_3 的部份取代的嘧啶基甲基、嘧啶羰基中的嘧啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 和 CF_3 的部份取代的嘧啶羰基或嘧啶磺酰基中的嘧啶基未经取代或任选地被一个或多个选自 F、Cl、Br、CN、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 和 CF_3 的部份取代的嘧啶磺酰基。

在另外的实施方案中, R^2 是 H、F、Cl、Br、I、羟烷基、烷氧基

烷基或低级烷基。

在另外的实施方案中， R^3 是 H、烷基、芳基、 $-NR^5R^6$ 、



其中 R^3 的所述烷基和芳基以及刚刚上面所示的杂环基部份可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份（除了任何 R^8 之外）取代，每一部份独立地选自 F、Cl、Br、 CF_3 、低级烷基、羟烷基、烷氧基、 $-S(O_2)R^6$ 和 CN。

在另外的实施方案中， R^4 是 H、烷基或芳基，其中所述烷基或芳基可以未经取代或任选独立地被一个或多个可以相同或不同的部份取代，每一部份独立地选自 F、Cl、Br、 CF_3 、低级烷基、羟烷基、烷氧基、 $-S(O_2)R^6$ 和 CN。

在另外的实施方案中， R^5 是 H。

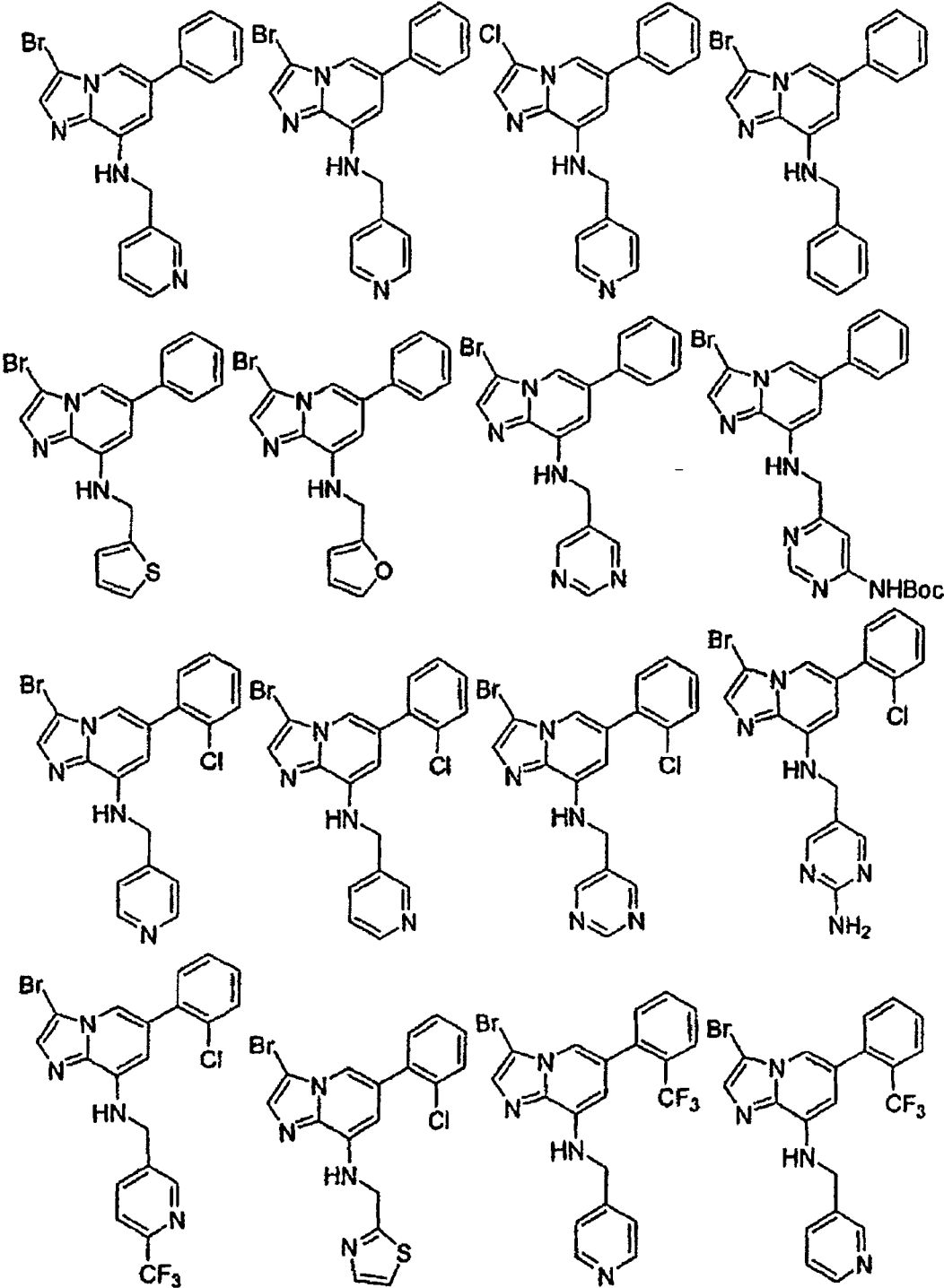
在另外的实施方案中， R^{11} 是 H。

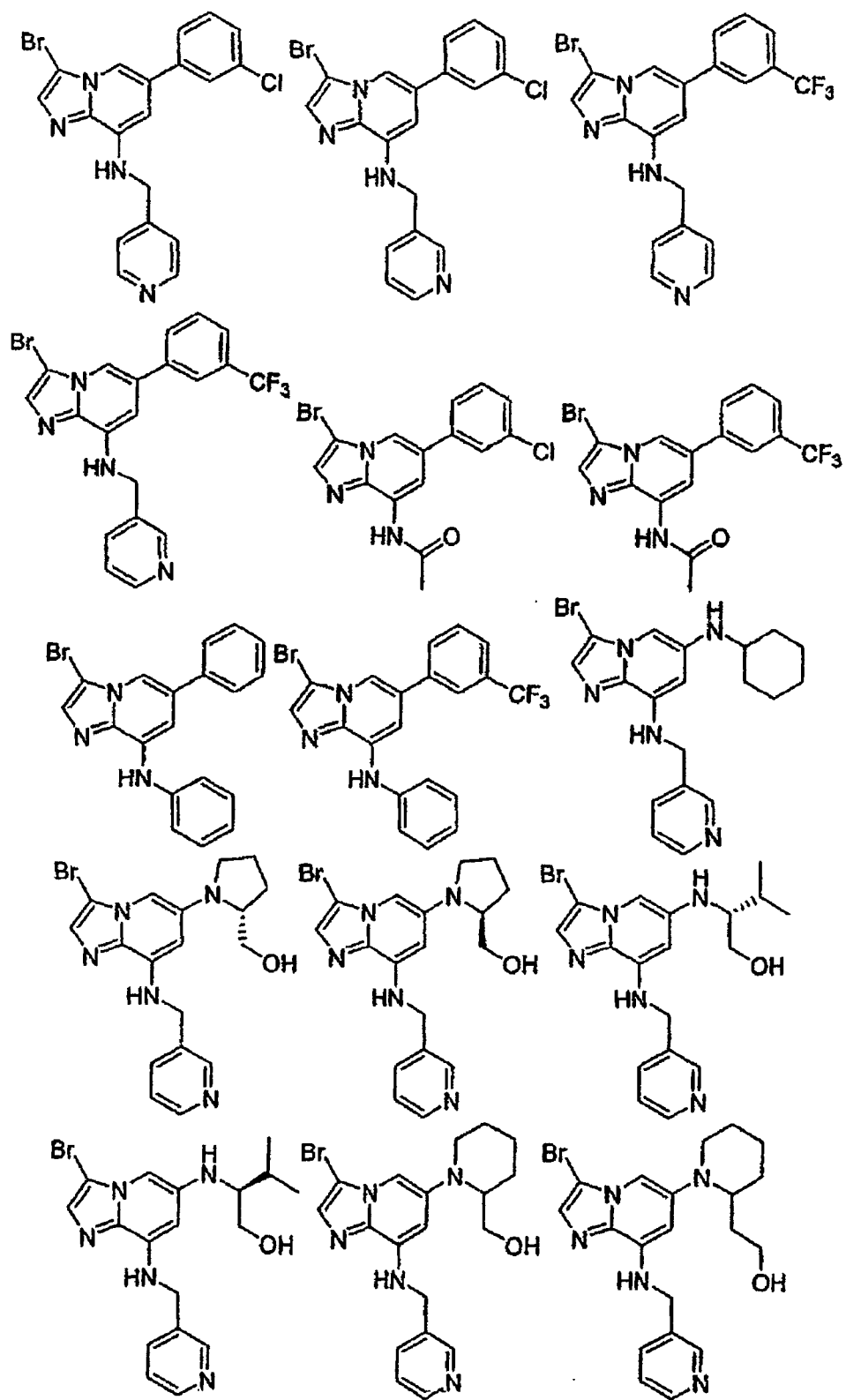
在另外的实施方案中， m 是 0。

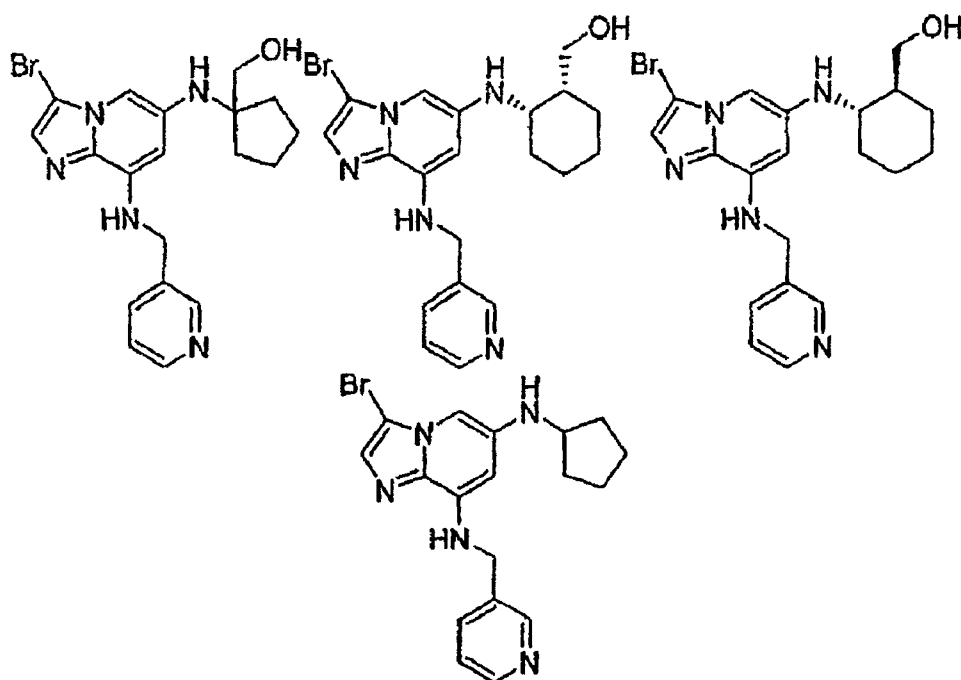
在另外的实施方案中， n 是 1 或 2。

表 1 中给出了本发明的一组化合物。

表 1







除非有其它另外的指定，应了解的是上述且在整个公开内容中使用的以下术语具有以下的含义：

"患者"同时包括人类和动物。

"哺乳类"代表人类及其它哺乳类动物。

"烷基"是指可以是直链或支链的链中包含约 1 至约 20 个碳原子的脂肪族烃基。优选的烷基链中包含约 1 至约 12 个碳原子。更优选的烷基链中包含约 1 至约 6 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基（如甲基、乙基或丙基）连接于直链烷基链。"低级烷基"是指链中具有约 1 个至约 6 个碳原子的直链或支链烷基。术语"取代的烷基"是指被一个或多个可以相同或不同的取代基取代的烷基，每一个取代基独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(=O)O-烷基。适合的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

"炔基"是指含有至少一个碳-碳三键的、可以是直链或支链的并且链中包含约 2 至约 15 个碳原子的脂肪族烃基。优选的炔基链中具有约 2 个至约 12 个碳原子；并且更优选的是链中具有约 2 个至约 4 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基（如甲基、乙基或丙基）连

接于直链炔基链。"低级炔基"是指链中具有约 2 个至约 6 个碳原子,并且其可以是直链或支链。适合的炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及 3-甲基丁炔基。术语"取代的炔基"是指被一个或多个可以相同或不同的取代基取代的炔基,每一个取代基独立地选自烷基、芳基和环烷基。

"芳基"是指含有约 6 个至约 14 个碳原子的芳香族单环或多环系统,优选含有约 6 个至约 10 个碳原子。该芳基可以任选地被一个或多个可以相同或不不同的如本文定义的"环系统取代基"取代。适合的芳基的非限制性实例包括苯基及萘基。

"杂芳基"是指含有约 5 至约 14 个环原子的芳香族单环或多环系统,优选含有约 5 至约 10 个环原子,其中一个或多个环原子是除了碳之外的元素,例如单独或组合的氮、氧或硫。优选的杂芳基包含约 5 至约 6 个环原子。该"杂芳基"可以任选地被一个或多个可以相同或不不同的如本文定义的"环系统取代基"取代。在杂芳基根名称之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子而存在。杂芳基的氮原子可任选地被氧化成对应的 N-氧化物。适合的杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶酮(包括 N-取代的吡啶酮)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、羟吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咱基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻唑基、噻吩并噻唑基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。术语"杂芳基"也表示部份饱和的杂芳基部份,例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基等。

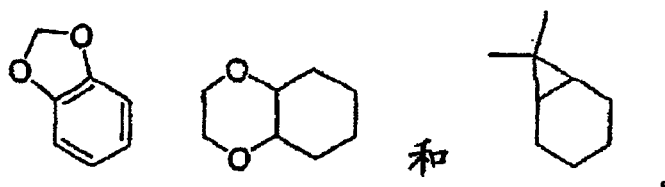
"芳烷基"或"芳烷基"是指芳基-烷基,其中芳基和烷基如先前所述。优选的芳烷基包含低级烷基。适合的芳烷基的非限制性实例包括苄基、2-苄乙基及萘甲基。通过烷基与母体部分键合。

"烷基芳基"是指烷基-芳基,其中烷基和芳基如先前所述。优选的烷基芳基包含低级烷基。适合的烷基芳基的非限制性实例包括甲苯基。通过芳基与母体部分键合。

"环烷基"是指含有约 3 至约 10 个碳原子的非芳香族单-或多环系统, 优选含有约 5 至约 10 个碳原子。优选的环烷基环包含约 5 至约 7 个环原子。该环烷基可任选地被一个或多个相同或不不同的如本文定义的"环系统取代基"取代。适合的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。适合的多环环烷基的非限制性实例包括 1-十氢化萘基、降冰片烷基、金钢烷基等, 以及部份饱和的多环环烷基, 例如茚满基、四氢萘基等。

"卤素"是指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯和溴。

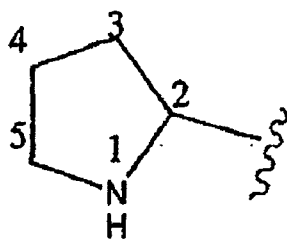
"环系统取代基"是指连接于芳香族或非芳香族环系统的取代基, 其例如置换了环系统上存在的氢。环系统的取代基可以相同或不同, 每一个独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、杂芳磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳基烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、杂环基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(烷基)$ 、 Y_1Y_2N- 、 $Y_1Y_2N-烷基-$ 、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$, 其中 Y_1 及 Y_2 可以相同或不同, 并独立地选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。"环系统的取代基"也可以是指同时置换了环系统两个邻接碳原子上存在的两个氢(每一个碳上有一个氢)的单个部份。上述部份的实例是亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等, 其例如形成如下部分:



"杂环基"是指含有约 3 至约 10 个环原子的非芳香族饱和单环或多环系统, 优选含有约 5 至约 10 个环原子, 其中环系统中的一个或多个原子是除了碳之外的元素, 例如单独或组合的氮、氧或硫。没有任何邻接的氧和/或硫原子出现在环系统中。优选的杂环基包含约 5 至约 6 个环原子。在杂环基根名称之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别

是指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。在杂环基环中的任何-NH 可以以经保护的状态存在, 例如以-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基等存在, 上述保护情况也可视为本发明的一部份。该杂环基可任选地被一个或多个相同或不不同的如本文定义的"环系统取代基"取代。杂环基的氮或硫原子可任选地被氧化成对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S-二氧化物。适合的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1, 4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、内酰胺、内酯等。

应注意的是在本发明的含杂原子的环系统中, 在与 N、O 或 S 相邻的碳原子上没有任何羟基, 以及在与另一个杂原子相邻的碳原子上没有任何 N 或 S 基。因此, 例如, 在下面的环中:



没有任何-OH 直接与标记为 2 和 5 的碳相连。

也应注意的是例如



的部份的互变异构体形式被认为等同于本发明的某些实施方案。

"炔烷基"是指炔基-烷基, 其中炔基和烷基如先前所述。优选的炔烷基包含低级炔基和低级烷基。通过烷基与母体部份键合。适合的炔烷基的非限制性实例包括炔丙基甲基。

"杂芳基烷基"是指杂芳基-烷基, 其中杂芳基和烷基如先前所述。优选的杂芳基烷基包含低级烷基。适合的杂芳基烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。通过烷基与母体部份键合。

"羟烷基"是指 HO-烷基, 其中烷基如先前定义。优选的羟烷基包

含低级烷基。适合的羧烷基的非限制性实例包括羧甲基及 2-羧乙基。

"酰基"是指其如先前所述的各种 $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-$ 、烷基- $\text{C}(=\text{O})-$ 或环烷基- $\text{C}(=\text{O})-$ 。通过羰基与母体部份键合。优选的酰基包含低级烷基。适合的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

"芳酰基"是指芳基- $\text{C}(=\text{O})-$ ，其中芳基如先前所述。通过羰基与母体部份键合。适合的芳酰基的非限制性实例包括苯甲酰基和 1-萘甲酰基。

"烷氧基"是指烷基-O-，其中烷基如先前所述。适合的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。通过醚氧与母体部份键合。

"芳氧基"是指芳基-O-，其中芳基如先前所述。适合的芳氧基的非限制性实例包括苯氧基及萘氧基。通过醚氧与母体部份键合。

"芳基烷氧基"是指芳烷基-O-，其中芳烷基如先前所述。适合的芳基烷氧基的非限制性实例包括苄氧基和 1-或 2-萘甲氧基。通过醚氧与母体部份键合。

"烷硫基"是指烷基-S-，其中烷基如先前所述。适合的烷硫基的非限制性实例包括甲硫基及乙硫基。通过硫与母体部份键合。

"芳硫基"是指芳基-S-，其中芳基如先前所述。适合的芳硫基的非限制性实例包括苯硫基及萘硫基。通过硫与母体部份键合。

"芳基烷硫基"是指芳烷基-S-，其中芳烷基如先前所述。适合的芳基烷硫基的非限制性实例包括苄硫基。通过硫与母体部份键合。

"烷氧基羰基"是指烷基-O-C(=O)-。适合的烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。通过羰基与母体部份键合。

"芳氧基羰基"是指芳基-O-C(=O)-。适合的芳氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。通过羰基与母体部份键合。

"芳基烷氧基羰基"是指芳烷基-O-C(=O)-。适合的芳基烷氧基羰基的非限制性实例包括苄氧基羰基。通过羰基与母体部份键合。

"烷磺酰基"是指烷基-S(=O)₂-。优选的基团是其中的烷基是低级烷基。通过磺酰基与母体部份键合。

"芳磺酰基"是指芳基-S(=O)₂-。通过磺酰基与母体部份键合。

术语"取代的"是指用选自指定的基团置换选定原子上的一個或多个氢原子，其条件是不超过选定原子在现存环境下的正常价态并且所

述取代生成稳定的化合物。只有当上述组合生成稳定的化合物时，取代基和/或变量的组合才是被允许的。"稳定的化合物"或"稳定的结构"是指足够强健能存在到从反应混合物中分离达到有用的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

术语"任选取代的"是指被特定的基团、残基或部份任选地取代。

术语化合物的"分离"或"分离形式"是指从合成方法或天然来源或它们的组合中分离之后的所述化合物的物理状态。术语化合物的"纯化"或"纯化形式"是指由本文所述的纯化方法或本领域熟练技术人员已知的方法获得后的所述化合物的物理状态，其具有足以被本发明所述的或本领域熟练技术人员已知的标准分析技术所表征的纯度。

也应注意的是在本文的正文、方案、实例及表格中任何具有不饱和和价态的杂原子被假设成有氢原子使其价态饱和。

当把化合物中的官能团称为"受保护的"时，这是指该基团以被修饰的形式存在，以使当化合物进行反应时，防止在保护位置上发生不希望的副反应。适合的保护基是本领域普通技术人员所知晓的，以及参考标准教科书，例如 T.W.Greene 等人的 *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

当任何变量（例如，芳基、杂环、 R^2 等）在任何成份或式 III 中出现一次以上时，则其在每一种情况中的定义与其在每一种其它情况中的定义无关。

本文所用的术语"组合物"旨在希望包含含有特定量的特定成份的产物，以及由特定量的特定成份的组合直接或间接生成的任何产物。

本文也涵盖本发明化合物的前体药物和溶剂化物。本文所用的术语"前体药物"代表药物前体化合物，一经给予患者，其通过代谢或化学过程进行化学转化，产生式 III 化合物或其盐和/或溶剂化物。在 A. C. S. Symposium Series 第 14 期 T.Higuchi 和 V.Stella 的 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 和在 American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987) Edward B. Roche 编辑的 *Bioreversible Carriers in Drug Design* 中提供了对前体药物的讨论，将上述两篇文献并入本文以供参考。

"溶剂化物"是指本发明化合物与一种或多种溶剂分子的物理结合。所述物理结合包括不同程度的离子和共价键结合，包括氢键结合。

在某些情况下，溶剂化物能够分离，例如一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。"溶剂化物"包含溶液相和可分离的溶剂化物两种。适合的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"是其中溶剂分子是 H_2O 的溶剂化物。

"有效量"或"治疗有效量"是指有效抑制 CDK 并由此产生预期的治疗、改善、抑制或预防效果的本发明化合物或组合物的量。

式 III 化合物可以形成盐，这也包括在本发明的范围内。除非有其它另外的指定，本文所涉及的式 III 化合物当然包括其盐类。本文所使用的术语"盐(类)"代表与无机和/或有机酸形成的酸性盐、以及与无机和/或有机碱所形成的碱性盐。此外，当式 III 化合物包括碱性部份(例如但不限于吡啶或咪唑)和酸性部份(例如但不限于羧酸)时，则可以形成两性离子("内盐")，其包括在在本文所使用的术语"盐(类)"中。优选在药学上可接受的(即身体上可接受的、无毒性的)盐，虽然其它的盐也有用。例如，式 III 化合物分别与一定量的酸或碱(如等量)在介质中(如使盐沉淀的介质)或在水性介质中反应，随后冻干，可以形成式 III 化合物的盐。

示例的酸加成盐包括醋酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、氢氯酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯磺酸盐)等。此外，例如在 S.Berge 等人的 *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19; P.Gould 的 *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; 纽约 Academic 出版社的安德森 (Anderson) 等人的 *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996) 和在 *The Orange Book* (华盛顿 D.C. 的食品药物管理局 (Food & Drug Administration) 的网页上) 讨论了通常被认为适合于由基础的药物化合物形成药学上有用的盐类的酸。上述公开内容并入本文以供参考。

示例的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(如钠、锂和钾盐)、碱土金属盐(如钙和镁盐)、与有机碱(例如有机胺，如二环己胺、叔丁胺)形成的盐和与氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。碱性含氮

基团可以被如低级烷基卤（如甲基、乙基和丁基氯、溴和碘）、硫酸二烷基酯（如硫酸二甲酯、二乙酯和二丁酯）、长链卤化物（如癸基、月桂基和硬脂基氯、溴和碘）、芳烷基卤化物（如苄基及苯乙基溴）等的试剂季铵化。

希望所有这些酸性盐及碱性盐是在本发明范围内的药理学上可接受的盐，并且所有酸性及碱性盐均被认为是以本发明为目的的相应游离形式的化合物的等同物。

式 III 化合物及其盐、溶剂化物和前体药物可以以它们的互变异构体形式（例如，作为酰胺或亚氨醚）存在。本文涵盖所有的这些互变异构体形式，作为本发明的一部份。

本发明的化合物（包括化合物的那些盐、溶剂化物和前体药物、以及前体药物的盐和溶剂化物）的所有立体异构体（例如几何异构体、光学异构体等），例如那些由于在各种取代基上的不对称碳而存在的立体异构体，包括对映异构体（其甚至在不对称的碳存在下也可以存在）、几何异构体、阻转异构体和非对映异构体均涵盖在本发明范围之内，位置异构体（例如 4-吡啶基和 3-吡啶基）也同样如此。本发明化合物的各个立体异构体例如可以几乎不含有其它异构体，或可以混合在一起，成为外消旋体，或与所有其它或其它经选择的立体异构体混合在一起。本发明的手性中心可以具有由 IUPAC 1974 推荐书所定义的 S 或 R 构型。希望的“盐”、“溶剂化物”、“前体药物”等术语的使用同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、几何异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或前体药物的盐、溶剂化物和前体药物。

根据本发明的化合物具有药理学特性：特别是，式 III 化合物可以是蛋白激酶抑制剂，例如细胞周期蛋白依赖性激酶、促分裂原活化的蛋白激酶（MAPK/ERK）、糖原合酶激酶 3（GSK3 β ）等的抑制剂。细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）例如包括 CDC2（CDK1）、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7 和 CDK8。预计新颖的式 III 化合物有用于治疗增殖性疾病，如癌症、自身免疫性疾病、病毒性疾病、霉菌性疾病、神经性/神经变性异常、关节炎、发炎、抗增殖性（例如眼部视网膜病变）、神经元、脱发和心血管疾病。在早先引用的 U.S. 6,413,974 中列举了许多上述疾病和异常，将其公开的内容并入本文以供参考。

更特别地，式 III 化合物可用于治疗各种癌症，包括（但不限于此）以下：癌，包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌（包括非小细胞肺癌）、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰脏癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌及皮肤癌（包括鳞状细胞癌）；

淋巴系统的造血肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴性白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、发状细胞淋巴瘤和巴奇氏（Burkett's）恶性淋巴瘤；

骨髓系统的造血肿瘤，包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓发育不良症及早幼粒细胞性白血病；

间叶来源的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

中枢和末梢神经系统的肿瘤，包括星状细胞瘤、神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；以及

其它肿瘤，包括黑色素细胞瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西氏（Kaposi's）肉瘤。

由于通常 CDKs 在细胞增殖的调节中起关键性的作用，抑制剂可以作为可逆性的细胞抑制剂，其可用于治疗任何以不正常的细胞增殖为特点的疾病过程，例如，良性前列腺肥大、家族性腺瘤息肉、神经纤维瘤、动脉粥样硬化症、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球肾炎、在血管成形术或血管手术之后的再狭窄症、肥厚性疤痕形成、发炎性肠道疾病、移植排斥、内毒性休克和霉菌性感染。

式 III 化合物也可用于治疗阿兹海默氏病，如根据最近发现提出的 CDK5 涉及 τ 蛋白质的磷酸化作用（J. Biochem, (1995) 117, 741-749）。

式 III 化合物可以诱发或抑制细胞凋亡。细胞凋亡反应是各种人类疾病中的异常。作为细胞凋亡调节剂的式 III 化合物可用于治疗癌症（包括但不限于那些上述类型的癌症）、病毒感染（包括但不限于疱疹病毒、痘病毒、爱波斯坦-巴尔（Epstein-Barr）病毒、辛德比斯（Sindbis）病毒和腺病毒）、预防 HIV 感染个体中的 AIDS 发展、自身免疫疾病（包括但不限于全身性红斑狼疮、红斑狼疮、自身免疫介导的肾小球肾炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、发炎性肠道疾病及自

身免疫性糖尿病)、神经变性异常(包括但不限于阿兹海默氏病、与 AIDS 相关的痴呆症、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、视网膜色素变性、脊髓性肌肉萎缩症和小脑退化症)、骨髓发育不良症、再生障碍性贫血、与心肌梗塞有关连的缺血性伤害、中风和再灌注伤害、心律不整、动脉粥样硬化症、毒素诱发的或与酒精有关的肝病、造血功能性疾病(包括但不限于慢性贫血和再生障碍性贫血)、肌肉骨骼系统的退化性疾病(包括但不限于骨质疏松症和关节炎)、阿司匹林敏感性鼻炎、囊肿纤维化、多发性硬化症、肾脏疾病和癌症疼痛。

作为 CDK 抑制剂的式 III 化合物可以调节细胞 RNA 及 DNA 合成的程度。因此这些试剂可用于治疗病毒感染(包括但不限于 HIV、人类乳突状瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒、爱波斯坦-巴尔病毒、辛德比斯病毒和腺病毒)。

式 III 化合物也可用于癌症的化学预防。化学预防被定义成通过阻断启动突变的事件或阻断已承受伤害的恶性肿瘤前期的细胞进展或抑制肿瘤复发的方式来抑制侵犯性癌症的发生。

式 III 化合物也可用于抑制肿瘤血管的生成和转移。

式 III 化合物也可以作为其它的蛋白激酶(例如蛋白激酶 C、her2、raf 1、MEK1、MAP 激酶、EGF 受体、PDGF 受体、IGF 受体、PI3 激酶、wee1 激酶、Src、Abl)的抑制剂,从而能有效地治疗与其它蛋白激酶有关连的疾病。

本发明的另一方面是治疗患有与 CDK 有关连的疾病或症状的哺乳类(例如,人类)的方法,其是将治疗有效量的至少一种式 III 化合物或该化合物在药学上可接受的盐或溶剂化物给予哺乳类。

优选的剂量是约 0.001 至 500 毫克的式 III 化合物/公斤体重/天。尤其优选的剂量是约 0.01 至 25 毫克的式 III 化合物或该化合物在药学上可接受的盐或溶剂化物/公斤体重/天。

本发明的化合物也可用于与一种或多种抗癌症治疗(如辐射治疗法)和/或与一种或多种抗癌剂的疗法组合(一起或连续给药),所述抗癌剂选自细胞抑制剂、细胞毒性剂(例如但不限于 DNA 相互作用剂(如顺氯铂或阿霉素)、紫杉烷类(例如泰索帝(taxotere)、紫杉醇)、拓扑异构酶 II 抑制剂(如足叶乙甙)、拓扑异构酶 I 抑制剂(如伊立替康(irinotecan)(或 CPT-11)、刊普托斯塔(camptostar)或

托泊替康 (topotecan)、微管蛋白相互作用剂 (如紫杉醇、多西他赛 (docetaxel) 或埃博霉素)、激素剂 (如三苯氧胺)、胸苷合成酶抑制剂 (如 5-氟尿嘧啶)、抗代谢剂 (如氨甲喋呤)、烷基化试剂 (如替莫唑胺 (来自新泽西州肯尼沃斯 (Kenilworth) 的 Schering-Plough 公司的 TEMODAR™)、环磷酰胺)、法呢基蛋白转移酶抑制剂 (如来自新泽西州肯尼沃斯的 Schering-Plough 公司的 SARASAR™ (4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-基]-1-吡啶基]-2-氧代乙基]-1-吡啶甲酰胺或 SCH 66336)、提皮法尼毕 (tipifarnib) (来自杨森制药 (Janssen Pharmaceuticals) 的 Zarnestra®或 R115777)、L778,123 (来自新泽西州 Whitehouse Station 的默沙东公司 (Merck & Company) 的法呢基蛋白转移酶抑制剂)、BMS 214662 (来自新泽西州普林斯顿的必治妥施贵宝制药 (Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals) 的法呢基蛋白转移酶抑制剂)、信号转导抑制剂 (如艾瑞沙 (Iressa) (来自英国阿斯特捷利康 (Astra Zeneca) 制药)、塔西伐 (Tarceva) (EGFR 激酶抑制剂)、EGFR 的抗体 (例如 C225)、GLEEVEC™ (来自新泽西州 East Hanover 的诺华 (Novartis) 制药的 C-abl 激酶抑制剂)、干扰素 (例如内含子 (来自 Schering-Plough 公司)、长效干扰素 (来自 Schering-Plough 公司)、激素治疗组合法、芳香酶组合法、ara-C、阿霉素、环磷酰胺和吉西他滨 (gemcitabine)。

其它的抗癌剂 (也称为抗肿瘤剂) 包括但不限于尿嘧啶氮芥、氮芥、异环磷酰胺、美法伦、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基蜜胺、三亚乙基硫代磷酸酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链唑霉素、达卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、奥沙利铂、琉可维瑞 (Leucovirin)、奥沙利铂 (来自法国赛诺菲圣德拉堡制药 (Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals) 的 ELOXATIN™)、喷司他汀、长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、放线菌素、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素 (Epirubicin)、伊达比星、光神霉素、脱氧柯福霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、替尼泊苷 17 α -炔雌醇、二乙基己烯雌酚、睾酮、去氢可的松、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮、睾内酯、醋酸甲地孕酮、甲基泼尼松龙、甲基睾酮、泼尼松龙、氟羟泼尼松龙、氟烯雌醚、羟基孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、

醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他米特、托瑞米芬、戈舍瑞林、顺氯氨铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、纳维宾 (Navelbene)、安纳退唑 (Anastrozole)、来退唑 (Letrozole)、卡培他滨、瑞罗杉芬 (Reloxafine)、拓罗山芬 (Droloxafine) 或六甲蜜胺。

如果配制成固定剂量时, 则这些组合产物使用在本文所述剂量范围内的本发明化合物和其它在其剂量范围内的药物活性剂或治疗剂。例如, 已发现 CDC2 抑制剂欧鲁幕辛 (olomucine) 与已知的细胞毒性剂协同诱导调亡 (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897)。当组合制剂不适合时, 还可将式 III 化合物与已知的抗癌剂或细胞毒性剂连续给药。本发明不限于连续给药, 可以在已知抗癌剂或细胞毒性剂给药之前或之后给予式 III 化合物。例如, 与抗癌剂的给药顺序会影响细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 (氟维皮瑞多) 的细胞毒活性 (Cancer Research, (1997) 57, 3375)。这些技术包括在本领域熟练技术人员和主治医师的技术内。

因此在一个方面中, 本发明包括含有一定量的至少一种式 III 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和一定量的一种或多种上面列出的抗癌治疗剂和抗癌剂的组合, 其中化合物量/治疗剂量导致得到预期的疗效。

可以通过许多药理试验来确定本发明化合物的药理特性。已经对本发明的化合物及其盐进行后面所述的示例性的药理检测。

本发明也指向含有至少一种式 III 化合物或该化合物药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

用于由本发明所述的化合物制备药物组合物时, 药学上可接受的惰性载体可以是固体或液体。固体制剂包括药粉、药片、分散颗粒、胶囊、扁胶囊和栓剂。药粉及药片可以包含约 5 至约 95% 的活性成份。适合的固体载体是本领域已知的, 例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。药片、药粉、扁胶囊和胶囊可以用作适合口服给药的固体制剂型。可在宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司 (Mack Publishing Co.) 出版的 A. Gennaro (编辑) 的第 18 版 Remington's Pharmaceutical Science (1990) 中发现药学上可接受的载体和制造各种组合物的方法的实例。

液体制剂包括溶液、悬浮液和乳液。可以提及的例子是用于注射液的水或水-丙二醇溶液、或口服液、悬浮液和乳液中添加的甜味剂和遮光剂。液体制剂还包括用于鼻内给药的溶液。

适合于吸入的喷雾剂可以包括溶液和粉末状固体，其可以与药学上可接受的载体诸如惰性的压缩气体如氮气组合。

还包括在使用之前立刻转化成用于口服或非肠道给药的液体制剂的固体型制剂。这些液体剂型包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明的化合物也可经皮肤输送。皮肤用组合物可以采用乳膏、水乳液、喷雾和/或乳液的形式，并可以包括在就该目的而言是本领域的常规基质或贮存型的皮肤贴片中。

本发明的化合物还可以经皮下输送。

优选地，化合物经口服给药。

优选地，药物制剂呈单位剂量形式。在该剂型中，将制剂分成包括适当的活性组份量的适当大小的单位剂量，例如，达到预期目的的有效剂量。

根据特定的应用，可将制剂的单位剂量中的活性化合物的量从约1毫克改变或调整至约100毫克，优选从约1毫克调整至约50毫克，更优选从约1毫克调整至约25毫克。

所使用的实际剂量可依据患者的需求和被治疗病症的严重程度而改变。对特殊情况，适当的摄取剂量的确定在领域的技术范围之内。为了方便起见，可依需要将总的日剂量在一天之内分批给药。

根据主治医师对如年龄、患者的病况和重量以及欲治疗的症状的严重程度之类的因素的考虑判断，来调节本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的量和给药频率。口服给药的代表性建议日剂量摄入量可为约1毫克/天至约500毫克/天、优选1毫克/天至200毫克/天，分2至4次给药。

本发明的另一方面是含有治疗有效量的至少一种式 III 化合物或该化合物在药学上接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的试剂盒。

本发明的再一个方面是含有一定量的至少一种式 III 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和一定量的至少一种上面列出的抗癌治疗剂和/或抗癌剂的试剂盒，其中所述两种或多种成分的量导致得

到预期的疗效。

由下述制备方法和实施例示例性地说明本文所揭示的发明，上述制备方法和实施例不应被解释成限制本发明的范围。可替换的机制路径和类似结构对本领域熟练技术人员是显而易见的。

给出了 NMR 数据， ^1H 谱是在 Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H)、Varian Gemini-300 (300 MHz) 或 XL-400 (400 MHz) 上获得的，并自 Me_4Si 的低场方向以 ppm 记载质子数、多重性和以括号表示的赫兹计的耦合常数。在给出 LC/MS 数据时，则使用 Applied Biosystems API-100 质谱仪及 Shimadzu SCL-10A LC 柱：Altech 铂 C18，3 微米，33 毫米 $\times$ 7 毫米 ID；梯度洗脱：0 分钟-10% CH_3CN ，5 分钟-95% CH_3CN ，7 分钟-95% CH_3CN ，7.5 分钟-10% CH_3CN ，9 分钟-终止进行分析。给出了保留时间和观察的母离子。

通过缩写写在括号中引用了以下的溶剂和试剂：

薄层色谱：TLC

二氯甲烷： CH_2Cl_2

醋酸乙酯：AcOEt 或 EtOAc

甲醇：MeOH

三氟醋酸盐：TFA

三乙胺： Et_3N 或 TEA

丁氧基羰基：n-Boc 或 Boc

核磁共振光谱：NMR

液相色谱质谱：LCMS

高分辨质谱法：HRMS

毫升：mL

毫摩尔：mmol

微升： μl

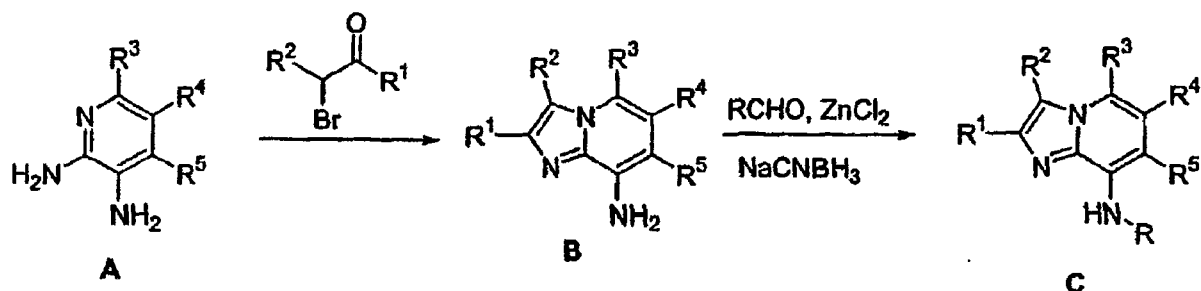
克：g

毫克：mg

室温或 rt (室温)：约 25°C

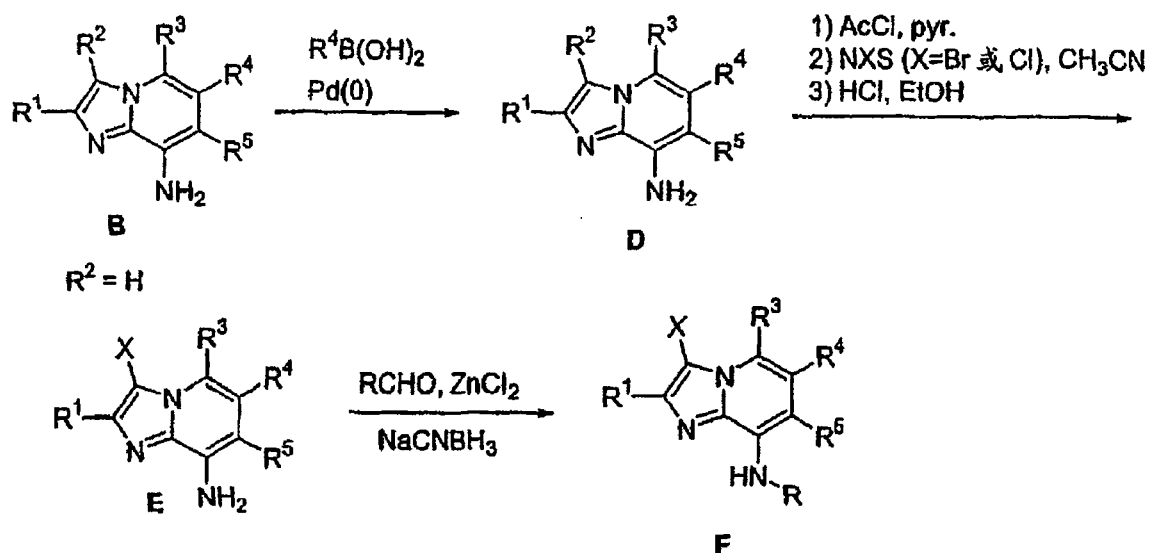
实施例

方案 1



为了制备化合物 ($\text{R}^2=\text{H}$; $\text{R}^4=\text{卤素、烷基、三氟甲基等}$), 故在环加成条件下处理已知的二氨基吡啶 (A 型) (J. Med. Chem. 1997, 40, 3679), 得到母体咪唑并[1,2-a]吡啶骨架 B. 用醛进行还原性氨基化作用得到 C 型化合物。

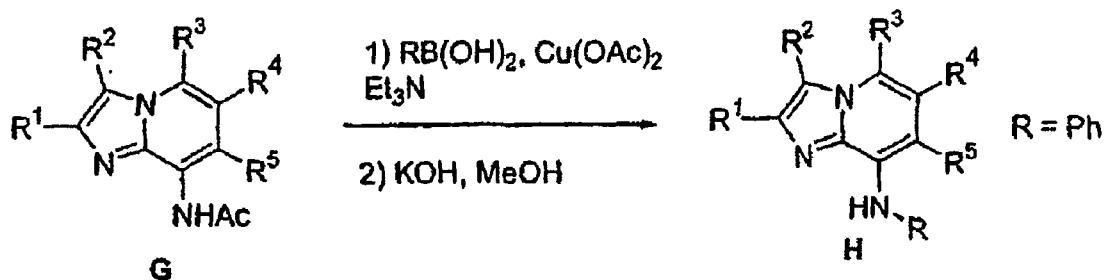
方案 2



为了获得更高度精心设计的衍生物 ($\text{R}^2=\text{Br, Cl}$; $\text{R}^4=\text{芳基或杂芳基}$), 故在铃木 (Suzuki) 偶合条件下处理 B 型母体化合物, 得到 D 型化合物。在 N-乙酰化之后, 接着进行区域选择性卤化而得到 E 型化

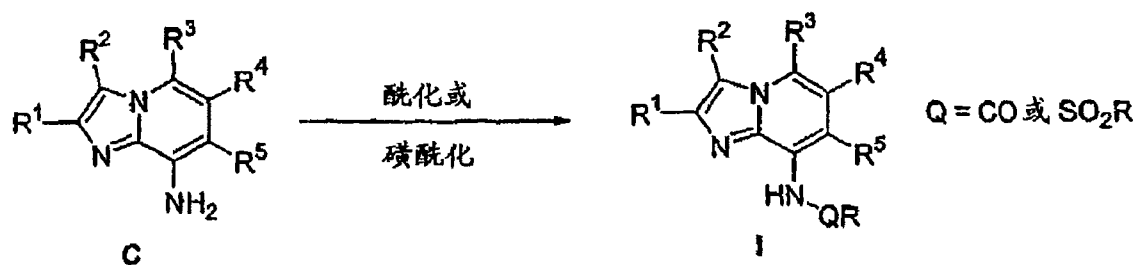
合物。通过还原性氨基化该中间体，得到如前述方案 1 所述的 F 型化合物。

方案 3



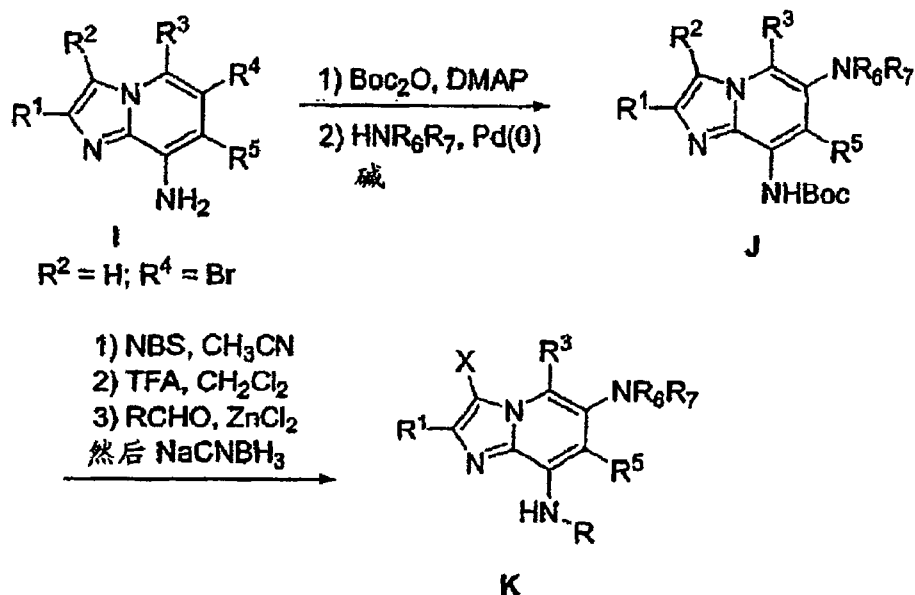
在芳基化条件下处理 G 型的 N-酰化衍生物，接着在碱性条件下进行醋酸盐裂解，得到 H 型的最终产物。

方案 4



在标准的酰化或磺酰化条件下处理 C 型的苯胺核结构，得到最终产物 I。

方案 5



将 I 型的苯胺核 1 ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Br}$) 进行氮保护, 随后是由钯介导的氨基化反应, 得到加成产物 J. 在类似于方案 2 的方式中, 在溴化之后接着进行脱保护和还原性氨基化, 得到 K 型的加成产物。

制备实施例 10



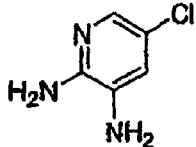
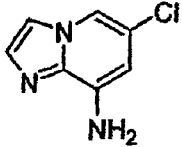
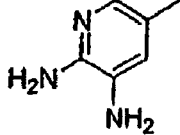
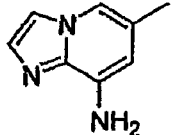
将浓 HCl (0.3 毫升) 加入室温下的溴基乙醛二乙基缩醛 (2.37 毫升, 15.4 毫摩尔) 在二噁烷/ H_2O (2:1/15 毫升) 中的溶液中, 并将混合物回流 30 分钟。将混合物冷却至室温, 在此时小心加入 NaHCO_3 (2.6 克, 30.8 毫摩尔), 接着逐滴加入在二噁烷/ H_2O (2:1/15 毫升) 中的二氨基衍生物 (1.5 克, 7.7 毫摩尔)。将所得混合物在回流下搅拌 14 小时并冷却至室温。用 1M NaOH (30 毫升) 稀释该混合物并用 CH_2Cl_2 (3×35 毫升) 萃取。将有机层合并, 用盐水 (1×20 毫升) 清洗, 干

燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 得到 1.5 克 (92%) 预期化合物 $[\text{M}+\text{H}=214.0]$ 。

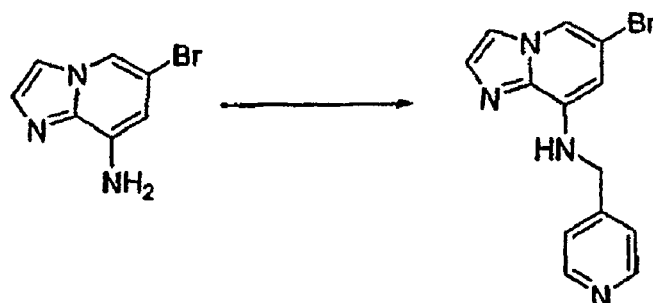
制备实施例 11、12

依照制备实施例 10 所述的步骤, 但是使用已知的二氨基吡啶 (J. Med. Chem. 1997, 40, 3679) 制备如表 2 所示以下的咪唑并[1,5-a]吡啶核 (产物)。

表 2

制备实施例	吡啶	产物	1. 产率 (%) 2. MH^+
11			1. 73 2. 168.0
12			1. 84 2. 148.0

实施例 20



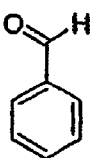
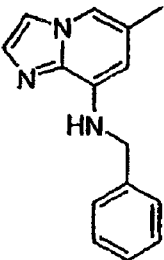
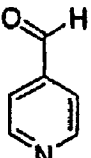
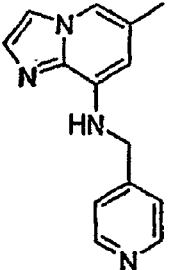
在室温下将 4-吡啶甲醛 (55 微升, 0.59 毫摩尔) 及 ZnCl_2 (112 毫克, 0.82 毫摩尔) 加入的来自制备实施例 10 的苯胺 (0.10 克, 0.47 毫摩尔) 在 MeOH (3 毫升) 中的溶液中。将所得的混合物搅拌 1 小时, 在此时加入一份 NaCNBH_3 (37 毫克, 0.59 毫摩尔)。将混合物在回流

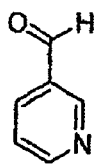
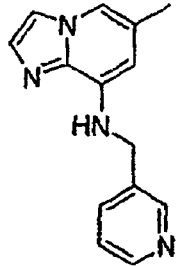
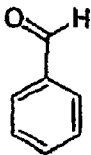
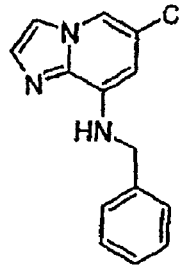
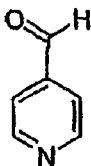
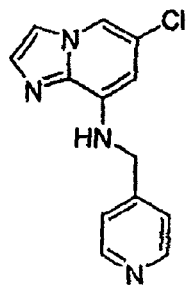
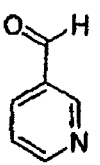
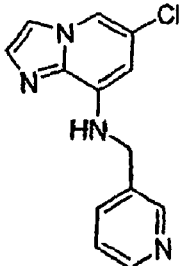
下搅拌 14 小时，冷却至室温并在减压下浓缩。将粗物质在 CH_2Cl_2 (7 毫升) 与 2M NaOH (3 毫升) 之间分配，并分层。水层用 CH_2Cl_2 (2×7 毫升) 萃取并将有机层合并。将有机层干燥 (Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩。将粗物质用制备性的 TLC (6×1000 μM) 纯化，使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) 作为洗脱液，得到 52 毫克 (37%) 红棕色固体 [$\text{M}+\text{H}=305.0$]；熔点 167–172℃。

实施例 21-26

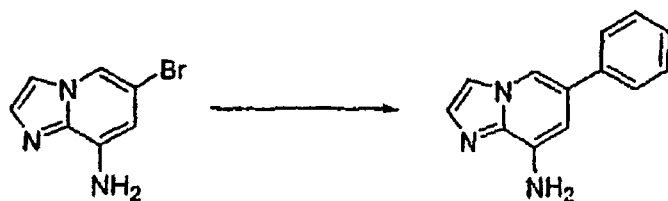
依照实施例 20 所述的步骤，但是使用表 3 所示的制得的苯胺衍生物 (制备实施例 11 和 12) 和市售的醛来制备取代的咪唑并 [1, 2-a] 吡啶加成产物 (产物)。

表 3

实施例	制备实施例苯胺	醛	产物	1. 产率 (%) 2. MH^+ 3. 熔点 (℃)
21	11			1. 73 2. 238.0 3. 135–137
22	11			1. 57 2. 239.0 3. 131–133

23	11			1. 68 2. 239.0 3. 131-133
24	12			1. 95 2. 258.1 3. 119-122
25	12			1. 35 2. 259.0 3. 125-127
26	12			1. 55 2. 259.0 3. 127-130

制备实施例 20

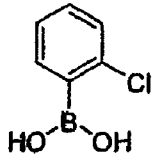
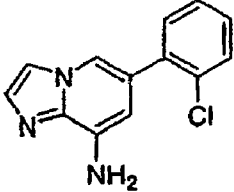
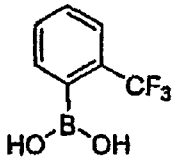
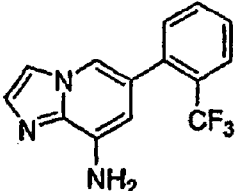
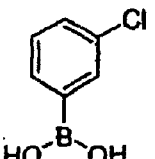
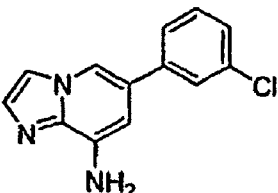


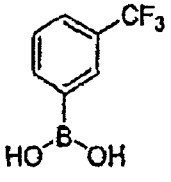
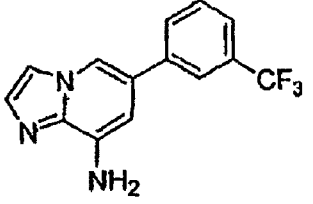
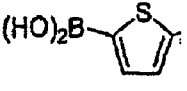
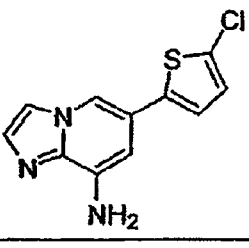
将 PhB(OH)_2 (1.2 克, 9.4 毫摩尔)、 K_3PO_4 (3.0 克, 14.2 毫摩尔) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.54 克, 0.47 毫摩尔) 加入室温下的在 $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 总共 25 毫升) 中的来自制备实施例 10 的溴代化合物 (1.0 克, 4.72 毫摩尔) 的溶液中。将混合物在回流下加热 18 小时并冷却至室温。加入 EtOAc (30 毫升) 和水 (10 毫升), 并分层。水层用 EtOAc (3×30 毫升) 萃取并将有机层合并。将有机层用盐水 (1×25 毫升) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 得到棕色油。将粗物质用制备性的 TLC (10×1000 μM) 纯化, 使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25:1) 作为洗脱液, 得到 0.9 克 (91%) 棕色固体 [$\text{M}+\text{H}=209.0$]。

制备实施例 21-25

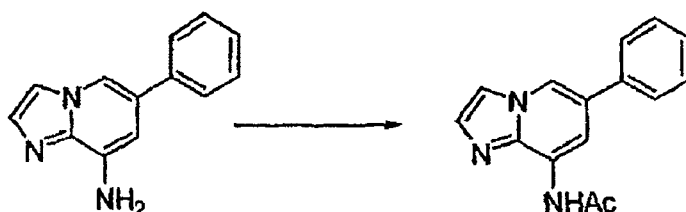
依照制备实施例 20 所述的步骤, 但是在与来自制备实施例 10 的苯胺的铃木偶合反应中使用不同的硼酸来制备如表 4 所示以下的苯胺核 (产物)。

表 4

实施例	硼酸	产物	1. 产率 (%) 2. MH^+
21			1. 78 2. 244.0
22			1. 65 2. 278.0
23			1. 87 2. 244.0

24			1. 86 2. 278.0
25			1. 15 2. 250.0

制备实施例 30

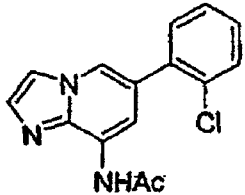
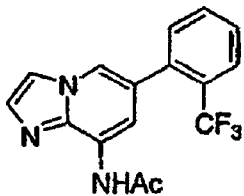
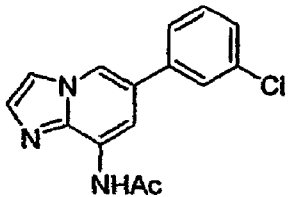
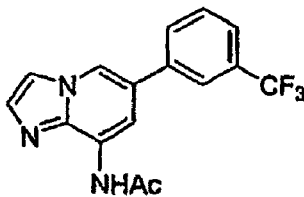
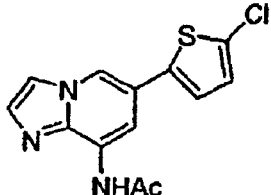
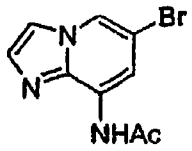


将吡啶 (72 微升, 0.89 毫摩尔) 加入在 0℃ 下在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 中的来自制备实施例 20 的苯胺 (0.12 克, 0.59 毫摩尔) 的溶液中, 接着逐滴加入 AcCl (50 微升, 0.71 毫摩尔)。将所得的不均匀的混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时并在减压下浓缩。将粗残余物悬浮在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 和饱和 NaHCO_3 (5 毫升) 的水溶液中, 并分层。将水层用 CH_2Cl_2 (2×10 毫升) 萃取并将有机层合并。有机层用盐水 (1×7 毫升) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩。将粗物质用制备性的 TLC (4×1000 μm) 纯化, 使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25:1) 作为洗脱液, 得到 0.12 克 (78% 产量) 黄色固体 [$M+H=252.0$]。

制备实施例 31-36

依照制备实施例 30 所述的步骤, 但是使用制备实施例 10、21-25 所述的苯胺核来制备如表 5 所示的酰化衍生物 (产物)。

表 5

制备实施例	苯胺	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
31	制备实施例 21		1. 95 2. 286.0
32	制备实施例 22		1. 98 2. 320.1
33	制备实施例 23		1. 93 2. 286.0
34	制备实施例 24		1. 89 2. 320.1
35	制备实施例 25		1. 76 2. 292.0
36	制备实施例 10		1. 89 2. 256.0

制备实施例 40

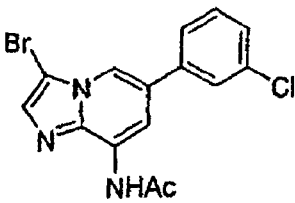
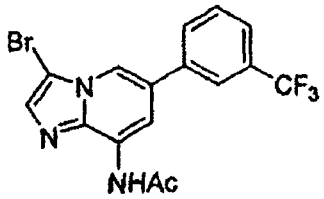
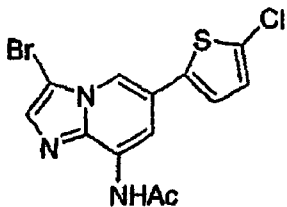
将一份 NBS (73 毫克, 0.41 毫摩尔) 加入在 0℃ 下在 CH₃CN (5 毫升) 中的来自制备实施例 30 的醋酸盐 (0.12 克, 0.46 毫摩尔) 的溶液中, 得到不均匀混合物。将所得溶液在 0℃ 下搅拌 1 小时, 在此时将反应混合物在减压下浓缩。将粗物质用制备性的 TLC (6×1000 μM) 纯化, 使用 CH₂Cl₂/MeOH (20:1) 作为洗脱液, 得到 0.14 克 (89%) 黄色固体 [M+H=330.1]。

制备实施例 41-45

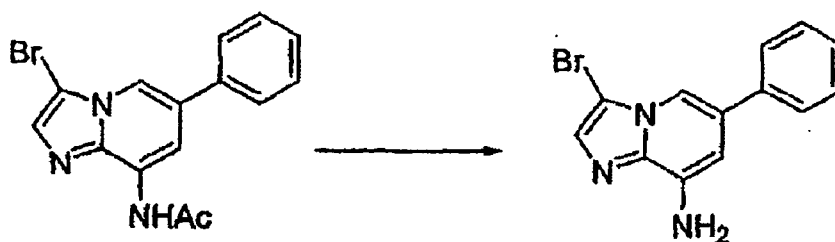
依照制备实施例 40 所述的步骤, 但是使用制备实施例 31-34 所述的下列苯胺核来制备如表 6 所示的 3-溴代衍生物 (产物)。

表 6

制备实施例	醋酸盐	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
41	制备实施例 31	The structure shows a benzyl group at the 2-position of the imidazopyridine system, with a bromine atom at the 3-position and a 4-chlorophenyl group at the 4-position. The acetamido group (NHAc) is at the 4-position of the phenyl ring.	1. 79 2. 366.1
42	制备实施例 32	The structure shows a benzyl group at the 2-position of the imidazopyridine system, with a bromine atom at the 3-position and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group at the 4-position. The acetamido group (NHAc) is at the 4-position of the phenyl ring.	1. 72 2. 400.1

43	制备实施例 33		1. 76 2. 366.1
44	制备实施例 34		1. 89 2. 400.1
45	制备实施例 35		1. 98 2. 370.6

制备实施例 50

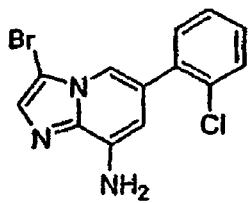
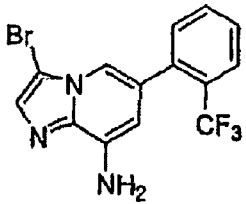
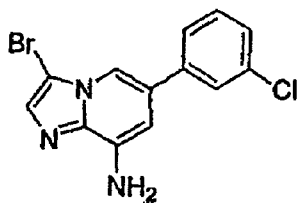
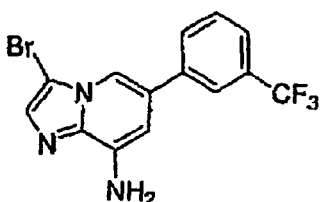


将浓 HCl (0.2 毫升) 加入在 EtOH (3 毫升) 中的来自制备实施例 40 的 3-溴代衍生物 (0.14 克, 0.41 毫摩尔) 的溶液中, 并将混合物回流 4 小时。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗产物在 CH_2Cl_2 (7 毫升) 与饱和 NaHCO_3 (3 毫升) 水之间分配, 并分层。用 CH_2Cl_2 (2×7 毫升) 萃取水层并将有机层合并。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩, 得到 0.11 克 (93% 产率) 灰白色固体 [$M+H=288.0$]。不对该物质进行进一步纯化。

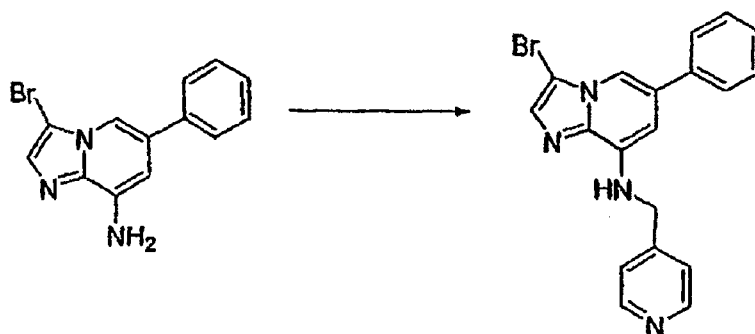
制备实施例 51-54

依照制备实施例 50 所述的步骤,但是使用制备实施例 41-44 所述的下列 3-溴代乙酰化苯胺核来制备如表 7 所示的苯胺衍生物(产物)。

表 7

制备实施例	3-溴代衍生物	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
51	制备实施例 41		1. 88 2. 322.1
52	制备实施例 42		1. 91 2. 358.1
53	制备实施例 43		1. 99 2. 324.1
54	制备实施例 44		1. 94 2. 356.1

实施例 100

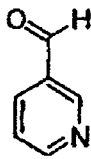
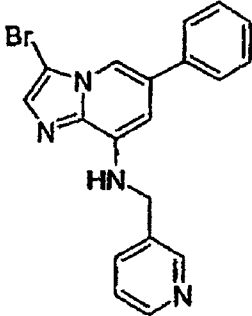
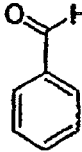
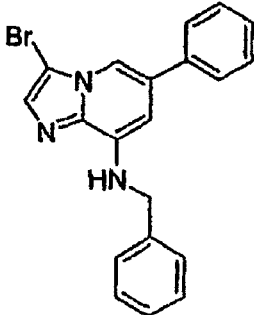
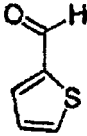
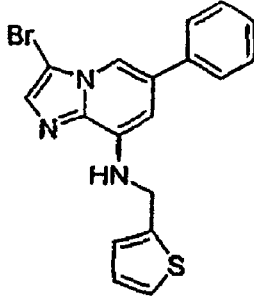


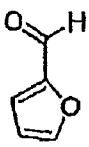
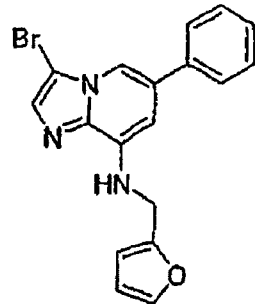
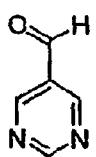
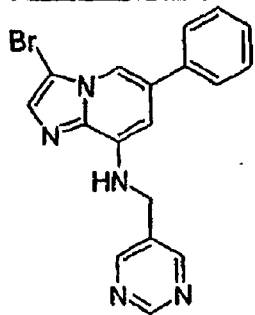
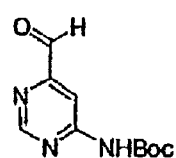
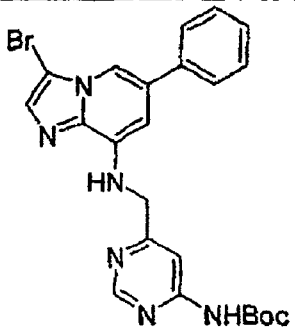
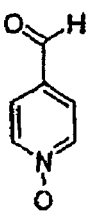
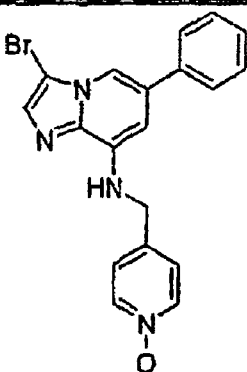
将 4-吡啶羧醛 (44 微升, 0.46 毫摩尔) 和 ZnCl_2 (87 毫克, 0.64 毫摩尔) 加入室温下的在 MeOH (4 毫升) 中来自制备实施例 50 的苯胺 (0.11 克, 0.36 毫摩尔) 的溶液中。将所得混合物搅拌 1 小时, 在此时加入一份 NaCNBH_3 (29 毫克, 0.46 毫摩尔)。将混合物在回流下搅拌 14 小时, 冷却至室温并在减压下浓缩。将粗物质在 CH_2Cl_2 (7 毫升) 与 2M NaOH (3 毫升) 之间分配, 并分层。用 CH_2Cl_2 (2×7 毫升) 萃取水层并将有机层合并。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在减压下浓缩。将粗物质用制备性的 TLC ($6 \times 1000 \mu\text{M}$) 纯化, 使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) 作为洗脱液, 得到 0.07 克 (49%) 棕色固体 [$\text{M}+\text{H}=379.1$]; 熔点 167–172℃。

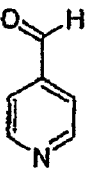
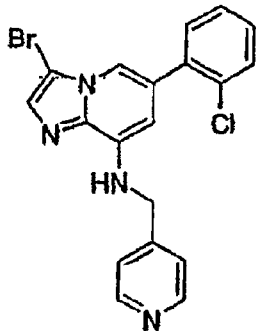
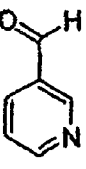
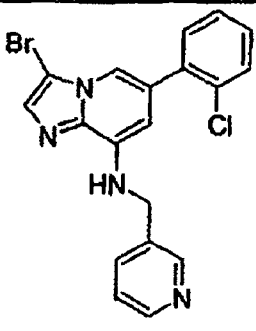
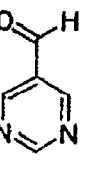
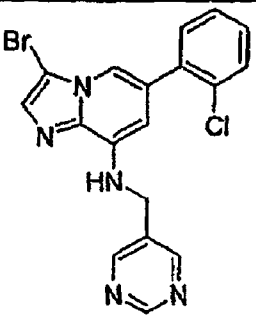
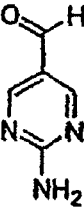
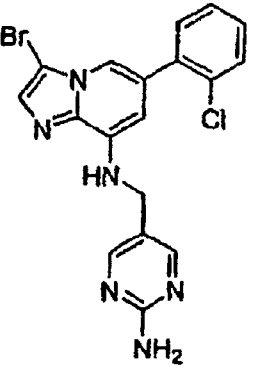
实施例 101–118

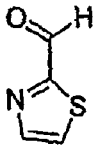
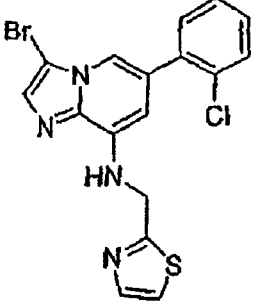
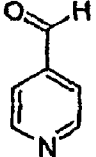
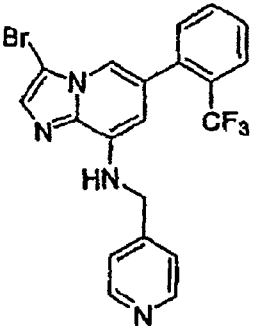
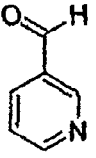
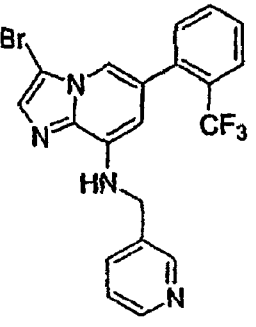
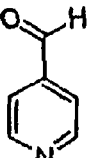
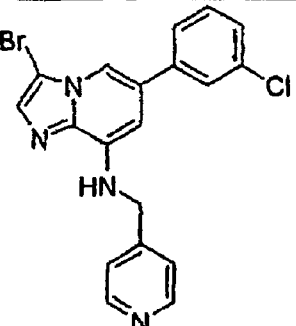
依照实施例 100 所述的步骤, 但是使用表 8 所示的制得的苯胺衍生物 (制备实施例 50–54) 和市售的醛来制备取代的咪唑并[1,2-a]吡啶加成产物 (产物)。

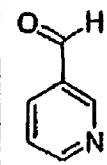
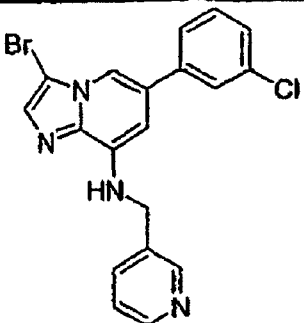
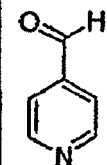
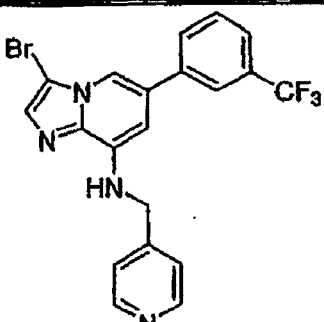
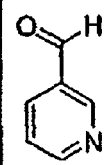
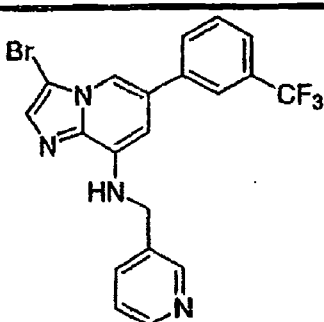
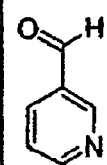
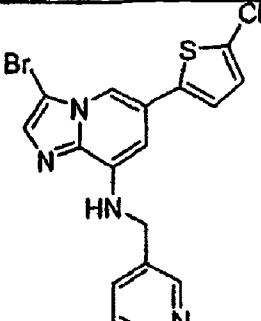
表 8

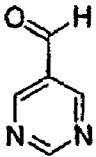
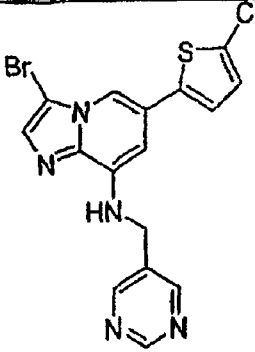
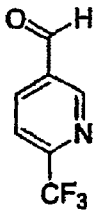
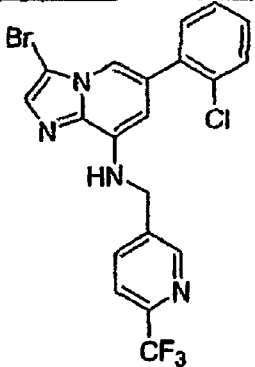
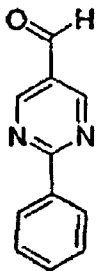
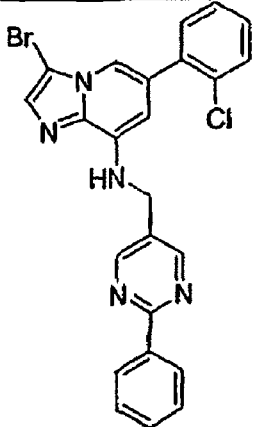
实施例	制备实施例苯胺	醛	产物	1. 产率(%) 2. MH ⁺ 3. 熔点(℃)
101	50			1. 84 2. 379.1 3. 190-192
102	50			1. 85 2. 380.1 3. 160-162
103	50			1. 88 2. 386.1 3. 186-189

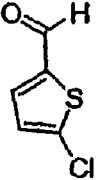
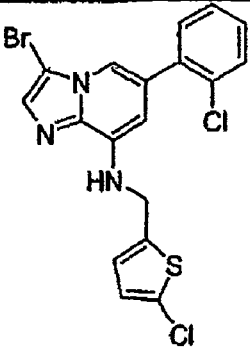
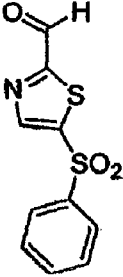
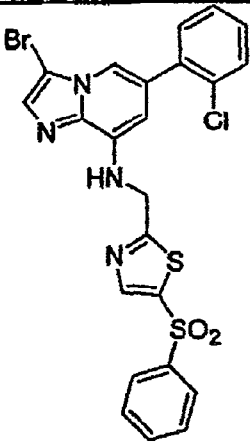
104	50			1. 89 2. 370.1 3. 179-181
105	50			1. 53 2. 382.1 3. 157-159
106	50			1. 35 2. 495.1 3. 198-200
107	50			1. 69 2. 431.1 3. 222-225

108	51			1. 47 2. 415.1 3. 199-201
109	51			1. 87 2. 415.1 3. 196-199
109	51			1. 43 2. 416.1 3. 206-208
111	51			1. 40 2. 431.1 3. 211-213

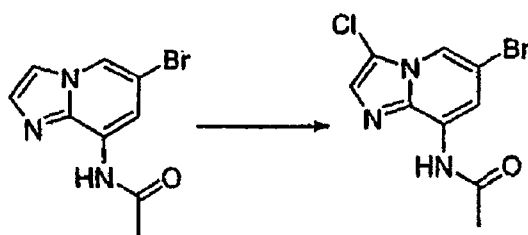
112	51			1. 90 2. 421.1 3. 200-202
113	52			1. 60 2. 449.1 3. 194-196
114	52			1. 95 2. 447.0 3. 192-195
115	53			1. 83 2. 415.1 3. 188-190

116	53			1. 42 2. 413.0 3. 191-194
117	54			1. 44 2. 449.1
118	54			1. 82 2. 449.1 3. 188-190
119	55			1. 36 2. 421 3. 125-127

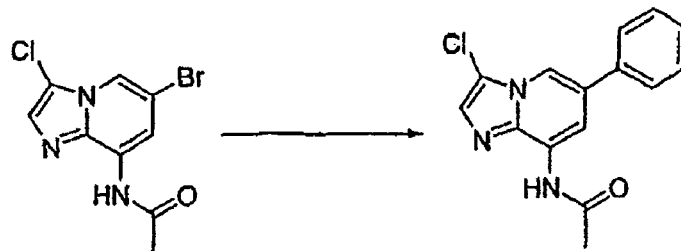
120	55			1. 22 2. 422 3. 118-121
121	51			1. 83 2. 483 3. 106-108
122	51			1. 79 2. 492 3. 188-191

123	51			1. 98 2. 454 3. 197-200
124	51			1. 22 2. 561 3. 211-213

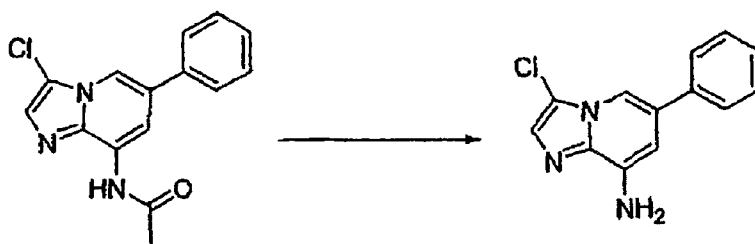
制备实施例 60



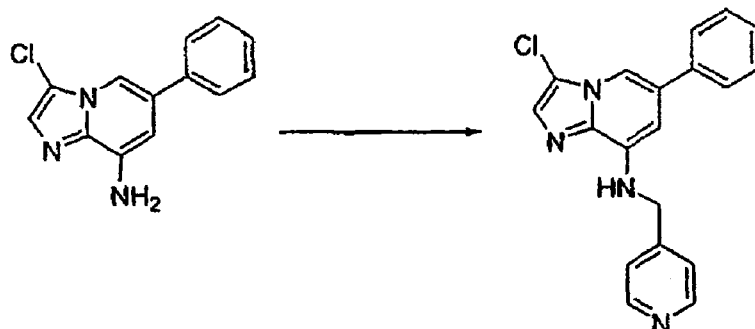
将 NCS (47 毫克, 0.35 毫摩尔) 一次性地加入在 0℃ 下在 CH₃CN (4 毫升) 中的来自制备实施例 36 的醋酸盐 (100 毫克, 0.39 毫摩尔) 的溶液中。将混合物温热至室温, 并加热至回流和搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗物质用制备性的 TLC (6 × 1000 μM) 纯化, 使用 CH₂Cl₂/MeOH (22:1) 作为洗脱液, 得到 96 毫克 (86%) 白色固体 [M+H=290.0]。

制备实施例 65

依照制备实施例 20 所述的步骤，但是使用来自制备实施例 60 的醋酸盐衍生物制备最终目标产物，产率 79%，橘色固体且 $[M+H=286.0]$ 。

制备实施例 70

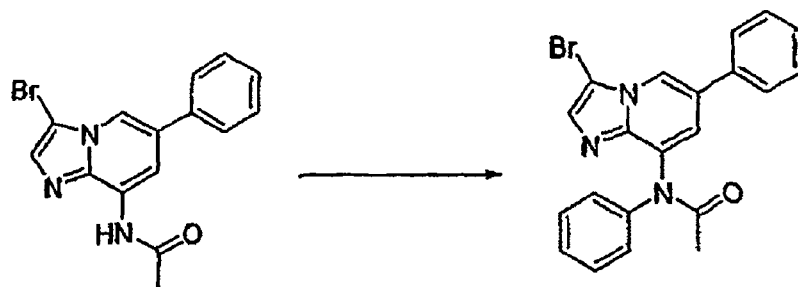
依照制备实施例 50 所述的步骤，但是使用来自制备实施例 65 的醋酸盐衍生物制备最终目标产物，产率 98%， $[M+H=244.0]$ 。

实施例 200

除了使用制备实施例 70 制得的苯胺与 4-吡啶羧醛、表 9 所示的

最终产物和市售的醛反应之外,依照实施例 100 所述的步骤制备取代的咪唑并[1,2-a]吡啶加成产物,为淡黄色固体,产率 35%,熔点 202-205 °C; [M+H=335.0]。

制备实施例 80

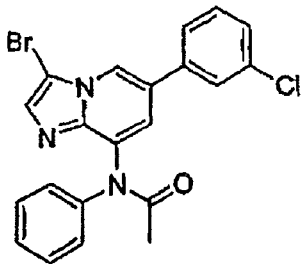
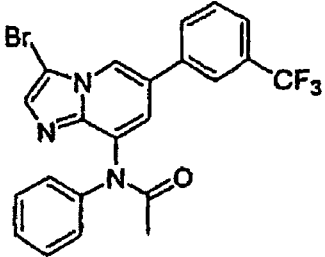


将 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (16 毫克, 0.09 毫摩尔)、 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (22 毫克, 0.18 毫摩尔) 和 Et_3N (25 微升, 0.18 毫摩尔) 加入室温下的在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中来自制备实施例 40 的醋酸盐 (30 毫克, 0.09 毫摩尔) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌 24 小时并在减压下浓缩。将粗物质用制备性的 TLC ($4 \times 1000 \mu\text{M}$) 纯化, 使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25:1) 作为洗脱液, 得到 15 毫克 (41%) 产物 [M+H=408.1]。

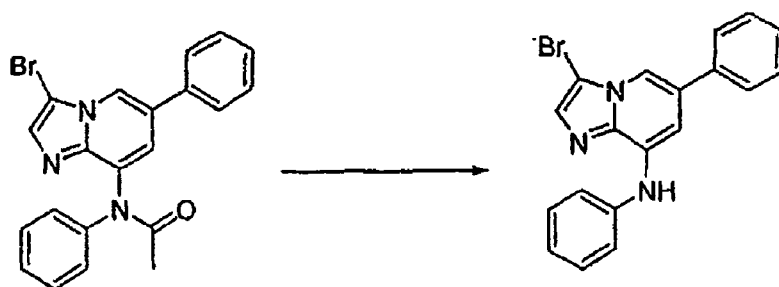
制备实施例 81-82

依照制备实施例 80 所述的步骤, 但是使用制备实施例 43、44 所述特定的乙酰化苯胺核来制备如表 10 所示的苯胺衍生物 (产物)。

表 10

制备实施例	醋酸盐	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
81	制备实施例 43		1. 21 2. 442.1
82	制备实施例 44		1. 32 2. 474.1

实施例 200



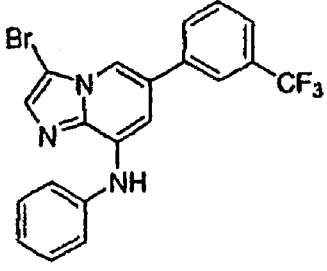
将 KOH (42 毫克, 0.74 毫摩尔) 一次性地加入室温下的在 MeOH/H₂O (1:1, 总共 2 毫升) 中的醋酸盐 (15 毫克, 0.037 毫摩尔) 的溶液中。将混合物在回流下搅拌 8 小时, 冷却至室温并浓缩至干燥。将所得残余物在 H₂O (1 毫升) 与 CH₂Cl₂ (3 毫升) 之间分配, 并分层。水层用 CH₂Cl₂ (2×3 毫升) 萃取并将有机层合并。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在减压下浓缩。将粗物质用制备性的 TLC (4×1000 μM) 纯化,

使用己烷/EtOAc (5:1) 作为洗脱液, 得到 9 毫克 (67%) 红棕色半固体 $[M+H=366.1]$ 。

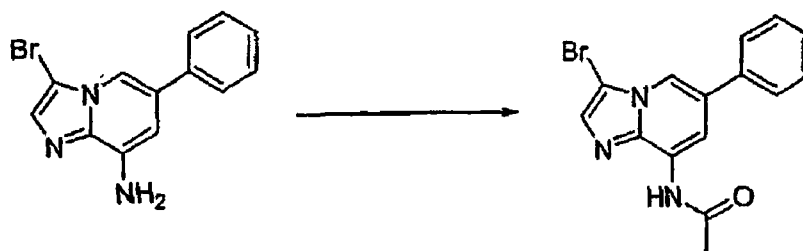
实施例 201

依照实施例 200 所述的步骤, 但是使用由表 11 所示的制得的醋酸盐衍生物 (制备实施例 50) 制备 N8 苯基取代的咪唑并[1,2-a]吡啶加成产物 (产物)。

表 11

实施例	制备实施例苯胺	产物	1. 产率 (%) 2. MH^+ 3. 熔点 ($^{\circ}C$)
201	82		1. 78 2. 434.1 3. 152-153

实施例 300

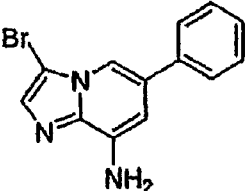
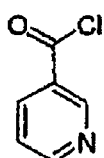
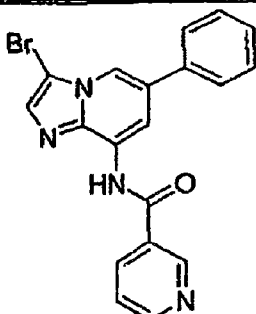
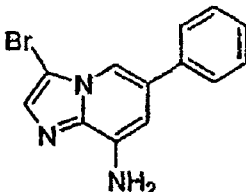
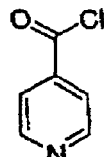
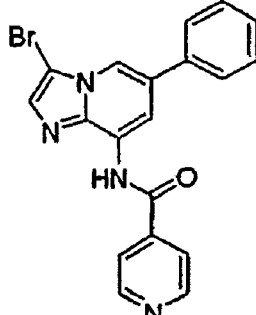


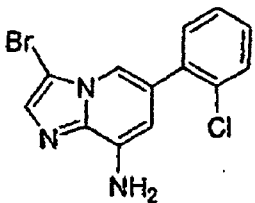
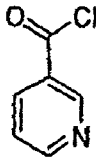
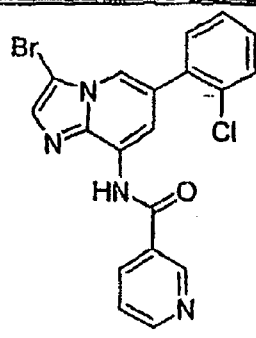
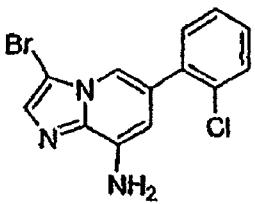
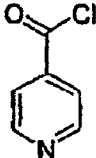
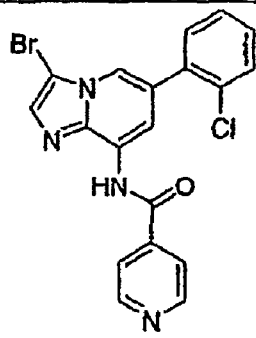
除了使用来自制备实施例 50 制得的苯胺之外, 依照实施例 30 所述的步骤制备酰化衍生物, 为黄色固体, 产率 89%; 熔点 $92-96^{\circ}C$; $[M+H=332.1]$ 。

实施例 301-304

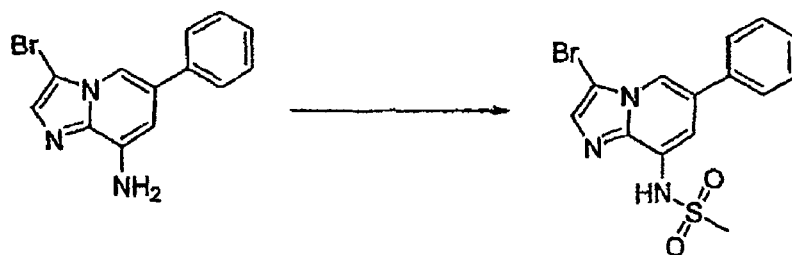
依照实施例 300 所述的步骤，但是使用如表 12 所示的各种苯胺核与指定的酰氯反应，制备 N8 酰化的取代的咪唑并[1,2-a]吡啶加成产物（产物）。

表 12

实施例	制备实施例苯胺	酰氯	产物
301	 (制备实施例 50)		
302			

303			
304			

实施例 400

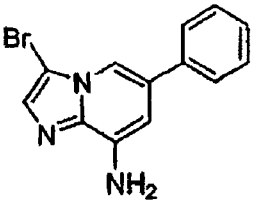
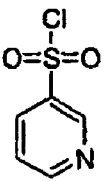
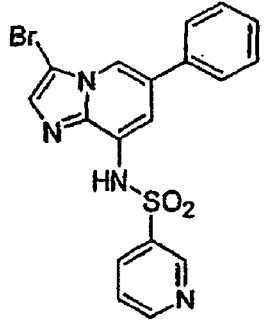
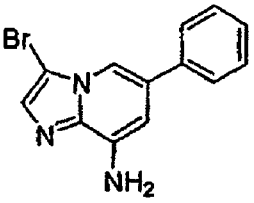
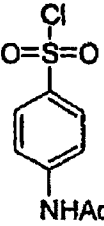
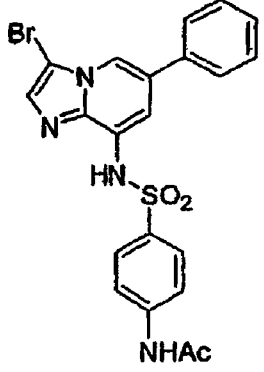
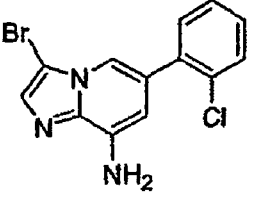
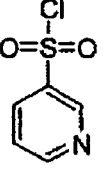
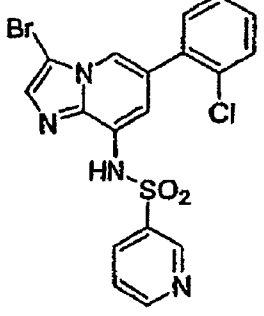
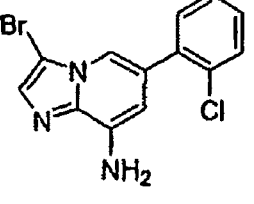
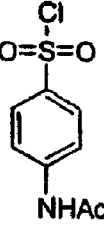
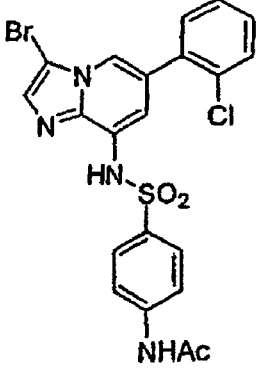


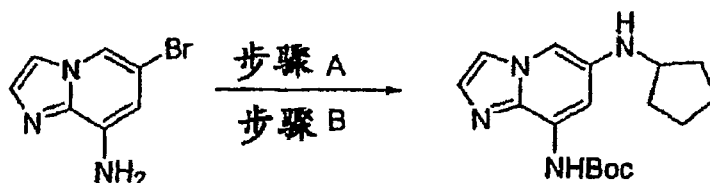
将来自制备实施例 50 的苯胺核与甲烷磺酰氯在吡啶的存在下反应，得到预期产物。

实施例 401-404

依照实施例 400 所述的步骤，但是使用如表 13 所示的各种苯胺核与指定的酰氯反应，制备 N8 磺酰化的取代的咪唑并[1,2-a]吡啶加成产物（产物）。

表 13

实施 例	制备实施例苯胺	磺酰氯	产物
401	 (制备实施例 50)		
402			
403			
404			

制备实施例 90**步骤 A:**

在标准的条件下 (Boc_2O , Et_3N , DMAP) 处理来自制备实施例 10 的苯胺衍生物, 得到对应的氨基甲酸酯衍生物。

步骤 B:

在标准的氨基化条件下 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP, Cs_2CO_3) 处理来自步骤 A 的衍生物并使用环戊胺得到预期的环戊胺衍生物。

制备实施例 91-100

依照制备实施例 90 所述的步骤, 但是使用制备实施例 90 的步骤 A 所述的氨基甲酸酯与各种胺来制备如表 14 所示的氨基衍生物 (产物)。

表 14

制备实施例	胺	产物
91		
92		
93		
94		

95		
96		
97		
98		
99		
100		

制备实施例 101



步骤 A:

根据制备实施例 40 所述的步骤处理来自制备实施例 90 的 Boc 衍生物, 得到 3-溴代加成产物。

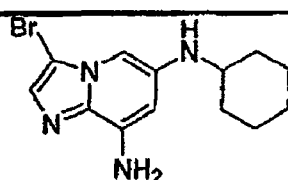
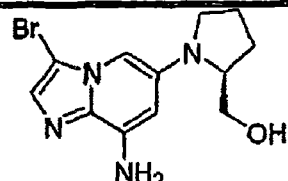
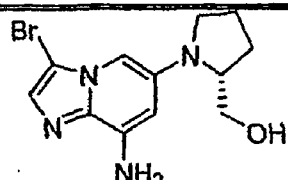
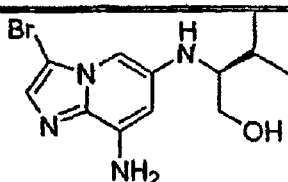
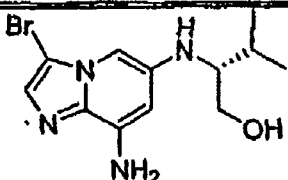
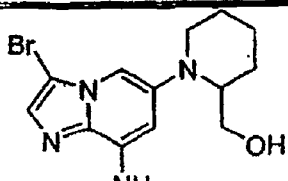
步骤 B:

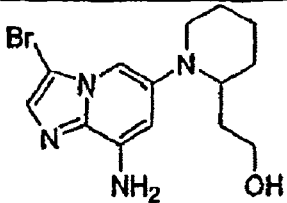
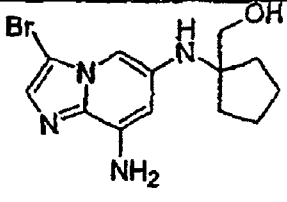
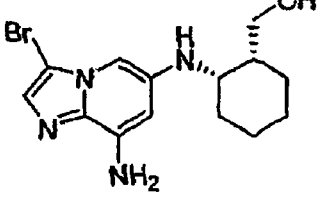
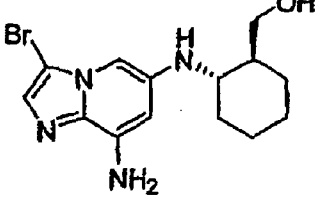
根据制备实施例 50 所述的步骤, 在酸性条件下 (HCl) 处理来自步骤 A 的产物得到苯胺衍生物。

制备实施例 102-111

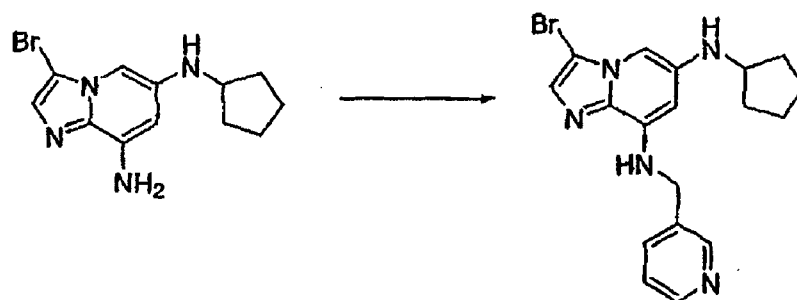
依照制备实施例 100 所述的步骤, 但是使用制备实施例 91-95 所述的氨基甲酸酯衍生物制备如表 15 所示的氨基衍生物 (产物)。

表 15

制备实施例	氨基 甲酸酯	产物
102	91	
103	92	
104	93	
105	94	
106	95	
107	96	

108	97	
109	98	
110	99	
111	100	

实施例 500

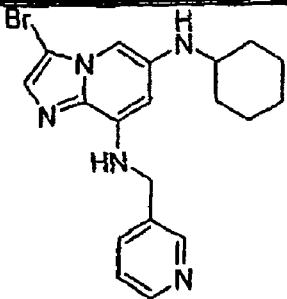
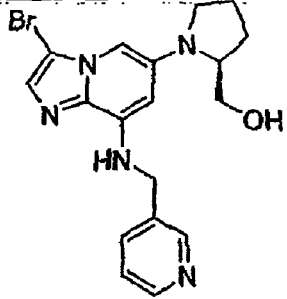
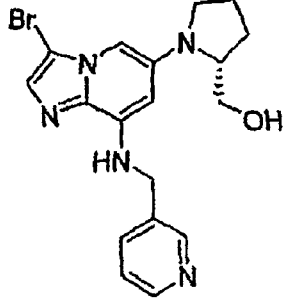
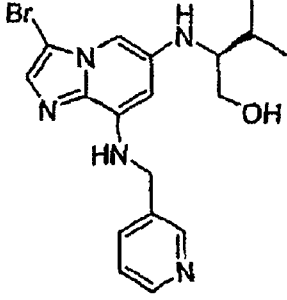
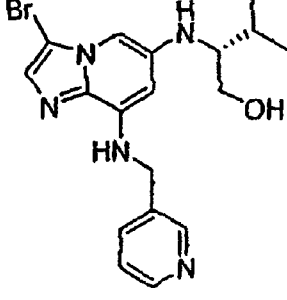


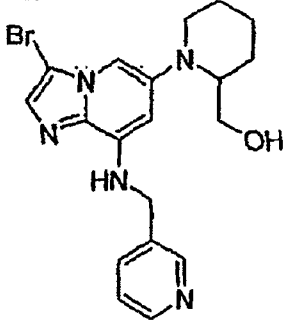
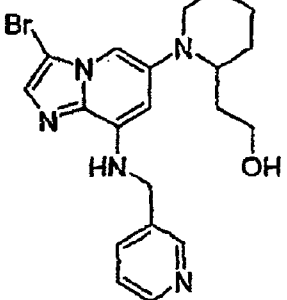
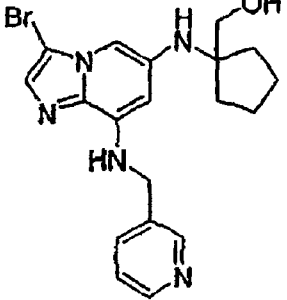
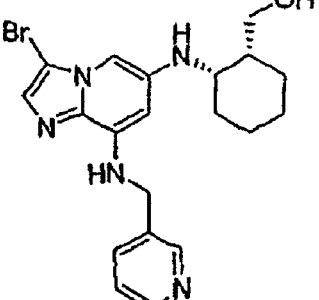
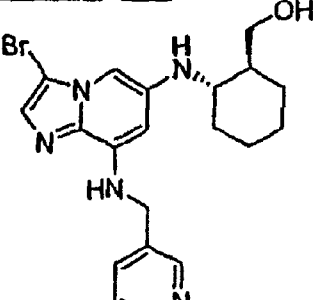
根据实施例 100 概述的步骤，用 3-吡啶甲醛处理来自制备实施例 100 的苯胺，得到标题化合物。

实施例 501-510

依照实施例 500 所述的步骤，但是使用制备实施例 101-105 所述的苯胺衍生物制备如表 16 所示的最终加成产物（产物）。

表 16

实施例	苯胺 (制备实施例)	产物
501	102	
502	103	
503	104	
504	105	
505	106	

506	107	
507	108	
508	109	
509	110	
510	111	

试验:

杆状病毒构建: 利用 PCR 将细胞周期蛋白 E 克隆到 pVL1393 (Pharmingen, La Jolla, California), 在氨基末端加上 5 个组氨酸残基, 以允许在镍树脂上进行纯化。表达的蛋白质大约为 45kDa。利用 PCR 将 CDK2 克隆到 pVL1393, 在羧基末端加上凝血素表位标签 (YDVDPYAS)。表达的蛋白质大约为 34kDa 大小。

酶生产:

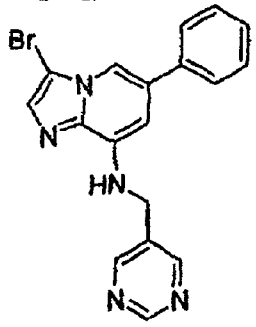
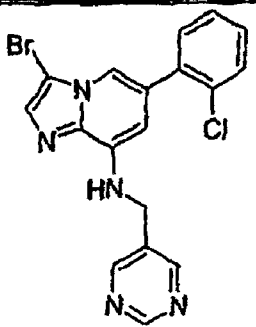
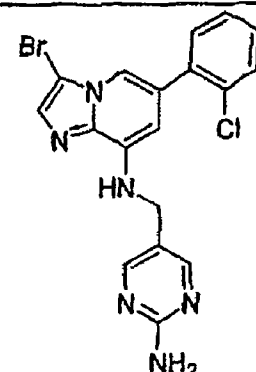
将重组的杆状病毒表达的细胞周期蛋白 E 和 CDK2 以相同的感染复数 (MOI=5) 经 48 小时共同感染 SF9 细胞。在 1000 RPM 下离心 10 分钟收集细胞, 接着将细胞颗粒在冰上经 30 分钟溶解在 5 倍细胞颗粒体积的溶胞缓冲液中 (该缓冲液包括 50 mM Tris pH 8.0、150mM NaCl、1% NP40、1mM DTT 和蛋白酶抑制剂 (德国曼海姆 (Mannheim) 的 Roche Diagnostics GmbH))。将溶胞液在 15000 RPM 下旋转 10 分钟, 并保留上层清液。将 5 毫升镍珠在溶胞缓冲液中 (德国奇尔根 (Qiagen) 的 GmbH) 清洗 3 次 (对 1 升 SF9 细胞而言)。将咪唑加入杆状病毒的上层清液中, 使最终浓度为 20mM, 接着与镍珠在 4℃ 下一起培育 45 分钟。将蛋白质用含有 250mM 咪唑的溶胞缓冲液洗脱。将洗脱液在含有 50mM Tris pH 8.0、1mM DTT、10mM MgCl₂、100mM 原钒酸钠及 20%甘油的 2 升激酶缓冲液中隔夜透析。将酶分成等份贮存在 -70℃ 下。

体外的激酶试验: 在低蛋白质结合的 96-孔板 (纽约 Corning 的 Corning 公司) 中进行细胞周期蛋白 E/CDK2 激酶的试验。将酶在包含 50mM Tris pH 8.0、10mM MgCl₂、1mM DTT 及 0.1mM 原钒酸钠的激酶缓冲液中稀释成 50 微克/毫升的最终浓度。在这些反应中所使用的底物是衍生自组蛋白 H1 (来自 Amersham, UK) 的生物素化的肽。将底物解冻并在激酶缓冲液中稀释成 2mM。将化合物在 10% DMSO 中稀释成预期的浓度。对每一种激酶反应而言, 将 20 微升的 50 微克/毫升酶溶液 (1 微克酶) 与 20 微升的 2mM 底物溶液混合, 然后与每一个孔中的 10 微升稀释的化合物合并, 以供测试。通过加入 50 微升的 2mM ATP 和 0.1 μ Ci 的 33P-ATP (来自 Amersham, UK) 启动激酶反应。允许反应在室温下进行 1 小时。通过加入包含 0.1% Triton X-100、1mM

ATP、5mM EDTA 及 5 毫克/毫升涂敷了链菌抗生物素蛋白的 SPA 珠（来自 Amersham, UK）的 200 微升终止缓冲液，经 15 分钟终止反应。接着使用 Filtermate 万能捕获器（Packard/Perkin Elmer Life Sciences）将 SPA 珠捕获在 96-孔 GF/B 过滤盘上（Packard/Perkin Elmer Life Sciences）。用 2M NaCl 清洗珠两次并随后用含 1%磷酸的 2M NaCl 清洗珠两次，以消除非特异性的信号。接着使用 TopCount 96 孔液体闪烁计数器（来自 Packard/Perkin Elmer Life Sciences）测量放射活性信号。

IC₅₀ 测定：自每个重复两次的抑制化合物的 8 点系列稀释液产生的抑制数据作出剂量反应曲线图。以化合物浓度相对于激酶活性%作图，由未处理样品的 CPM 除以处理样品的 CPM 计算而得。为了产生 IC₅₀ 值，接着将剂量反应曲线拟合到标准的 S 型曲线，并以非线性回归分析所得到的 IC₅₀ 值。将因此获得的本发明的一些代表性化合物的 IC₅₀ 值显示在表 17 中。

表 17

实施例	CDK2 IC ₅₀ (μM)
	0.12
	0.036
	0.076

由以上的检测值证明，本发明的化合物表现出极佳的 CDK 抑制特性。

虽然已连同上述具体实施方案说明了本发明，但是其许多的替换、改进和其它变化对于本领域熟练技术人员是显而易见的。所有的上述替换、改进和变化落入了本发明的精神和范围内。