



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104011046 B

(45)授权公告日 2017.05.03

(21)申请号 201280053781.X

(22)申请日 2012.10.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104011046 A

(43)申请公布日 2014.08.27

(30)优先权数据

61/555617 2011.11.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/061597 2012.10.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/066684 EN 2013.05.10

(73)专利权人 嘉世高制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 C.M.巴迪诺 J.L.卡塞塔 李志胜

S.A.杜马斯 Y.L.弗兰德斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 关立新 梁谋

(51)Int.Cl.

C07D 417/06(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2011079274 A1, 2011.06.30,

WO 2010148351 A1, 2010.12.23,

CN 1045776 C, 1999.10.20,

CN 101052640 A, 2007.10.10,

WO 2009064486 A2, 2009.05.22,

江银枝,等.4,6-二芳基-2-氨基嘧啶类衍生物的合成与生物活性.《应用化学》.2011,第28卷(第2期),第209-213页.

审查员 严彤

权利要求书24页 说明书89页

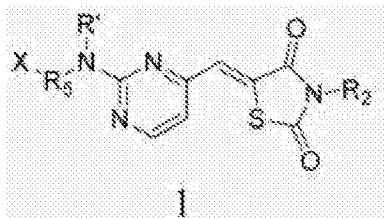
(54)发明名称

氨基嘧啶激酶抑制剂

(57)摘要

本发明公开了化合物、含有这些化合物的药物组合物以及所述化合物和组合物作为CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2、CK1 γ 3、CK2、Pim1、Pim2、Pim3、TGF β 途径、Wnt途径、JAK/STAT途径、AKT途径和/或mTOR途径的调节剂的用途。也公开了用于治疗或预防许多治疗适应症的用途,所述治疗适应症至少部分地归因于CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2、CK1 γ 3、CK2、Pim1、Pim2、Pim3、TGF β 途径、Wnt途径、JAK/STAT途径、AKT途径和/或mTOR途径的异常生理活性。

1. 式1的化合物或其药学上可接受的盐：



其中在每次出现时独立地

X是-N(R₇)₂、-N(R₇)(R₂)或-N(H)-R₃-R₆；

R' 是H、甲基、C₂-C₄烷基或苄基；

R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P=O)(OR₈)₂、-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂；

R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-；

R₅选自：1,4-环己烷二基、1,4-亚苯基、1,4-环庚烷二基、1,4-环辛烷二基、1,5-环辛烷二基、1,4-二环[2.2.1]庚烷二基、1,4-二环[2.2.2]辛烷二基、和1,5-二环[3.3.1]壬烷二基；

R₆选自：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基、萘基、C₁-C₆烷基杂芳基，其中所述杂芳基部分是具有1-4个杂原子的3-至10-元环，和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基，其中的任一个任选地被单或二取代，且所述取代基如果存在的话则独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、羟基、全氟C₁-C₆烷基、三氟甲氧基、和卤化物，其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代；

R₇选自：H、-C(=NR)R、-(C(R)₂)_nR、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基、C₁-C₆烷基杂芳基，其中所述杂芳基部分是具有1-4个杂原子的3-至10-元环，和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基，其中的任一个任选地被单或二取代，且所述取代基如果存在的话则独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、羟基、全氟C₁-C₆烷基、三氟甲氧基和卤化物，其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代，或者

2个R₇和它们所键合的氮一起代表含氮的3-至10-元杂环基，所述含氮的3-至10-元杂环基任选地在环中含有一个另外的杂原子，其中所述另外的杂原子选自-O-、-N(R)-和-S-；

R₈是H、C₁-C₆烷基、苄基、C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基；

R是H或C₁-C₄烷基；且

n是1、2或3。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R' 是H。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中R' 是甲基。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中R' 是C₂-C₄烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中R' 是苄基。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中R₂是H。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R₂是-CH₂OP(=O)(OH)₂。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R₅是1,4-环己烷二基。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R₅是1,4-亚苯基。

10. 根据权利要求1-9中的任一项所述的化合物, 其中R₆选自: C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基, 其中的任一个任选地被选自下列的取代基取代: C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、羟基、全氟C₁-C₆烷基、三氟甲氧基、和卤化物, 其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代。

11. 根据权利要求1-9中的任一项所述的化合物, 其中R₆选自: 苯基、联苯基、吡啶基、嘧啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基, 所述基团任选地被选自下列的取代基取代: C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、羟基、全氟C₁-C₆烷基、三氟甲氧基、和卤化物, 其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代。

12. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是苯基、或萘基; 所述取代基独立地选自: C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物; 且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

13. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是苯基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

14. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是吡啶基、或萘基; 所述取代基独立地选自: C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物; 且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

15. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是吡啶基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

16. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是嘧啶基、或萘基; 所述取代基独立地选自: C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物; 且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

17. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是嘧啶基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

18. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是萘基; 所述取代基独立地选自: C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物; 且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

19. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是萘基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

20. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是萘基; 且所述取代基是氟化物。

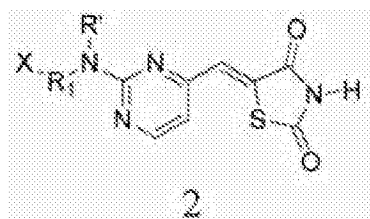
21. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是喹啉基、或萘基; 所述取代基独立地选自: C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物; 且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

22. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是喹啉基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

23. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R₆是喹啉基; 且所述取代基是甲基。

24. 根据权利要求1-5中的任一项所述的化合物, 其中R₈是H。

25. 式2的化合物或其药学上可接受的盐:



其中在每次出现时独立地

X是-N(R₇)₂、-N(R₇)(R₂)或-N(H)-R₃-R₄;

R' 是H、甲基、C₂-C₄烷基或苄基;

R₁选自: 1,4-环己烷二基和1,4-亚苯基;

R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P(=O)(OR₈)₂)-、-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P(=O)(OH)₂);

R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-;

R₄选自: C₅-C₇芳基、萘基、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基, 其中的任一个任选地被单或二取代, 且所述取代基如果存在的话则独立地选自卤化物、C₁-C₆烷基、全氟C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂环基; 其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基本身任选地被全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊烷取代;

R₇选自: H、-C(=NR)R、-(C(R)₂)_nR、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基、C₁-C₆烷基杂芳基, 其中所述杂芳基部分是具有1-4个杂原子的3-至10-元环、和具有1-4个杂原子的3-

至10-元杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、羟基、全氟C₁-C₆烷基、三氟甲氧基和卤化物,其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代,或者

2个R₇和它们所键合的氮一起代表含氮的3-至10-元杂环基,所述含氮的3-至10-元杂环基任选地在环中含有一个另外的杂原子,其中所述另外的杂原子选自-O-、-N(R)-和-S-;

R₈是H、C₁-C₆烷基、苄基、C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基;

R是H或C₁-C₄烷基;和

n是1、2或3。

26. 根据权利要求25所述的化合物,其中R' 是H。

27. 根据权利要求25所述的化合物,其中R' 是甲基。

28. 根据权利要求25所述的化合物,其中R' 是C₂-C₄烷基。

29. 根据权利要求25所述的化合物,其中R' 是苄基。

30. 根据权利要求25所述的化合物,其中R₁是1,4-环己烷二基。

31. 根据权利要求25所述的化合物,其中R₁是1,4-亚苯基。

32. 根据权利要求25-31中的任一项所述的化合物,其中R₄选自:苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基,所述基团任选地被选自下列的取代基取代:卤化物、C₁-C₆烷基、全氟C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂环基;其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基本身任选地被全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代。

33. 根据权利要求32所述的化合物,其中R₄是苯基,且所述取代基独立地选自:氟化物、呋喃基和噻吩基。

34. 根据权利要求32所述的化合物,其中R₄是吡啶基、或萘基,且所述取代基独立地选自:卤化物、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂环基;其中所述C₅-C₇芳基和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基任选地被全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代。

35. 根据权利要求32所述的化合物,其中R₄是吡啶基,且所述取代基独立地选自:氟化物、呋喃基、噻吩基、三氟甲基苯基、三氟甲基噻吩基和1,3-苯并二噁唑。

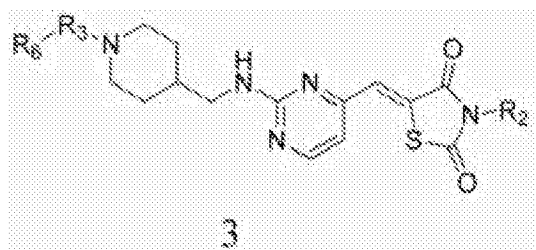
36. 根据权利要求32所述的化合物,其中R₄是萘基,且所述取代基是氟化物。

37. 根据权利要求32所述的化合物,其中R₄是喹啉基,且所述取代基是甲基。

38. 根据权利要求25-31中的任一项所述的化合物,其中X是-N(R₇)₂,且-N(R₇)₂代表.

39. 根据权利要求32所述的化合物,其中R₃选自:-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-和-C(=NH)-。

40. 式3的化合物或其药学上可接受的盐:



其中在每次出现时独立地

R_2 是H、 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(P=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(P=\text{O})(\text{OH})_2$;

R_3 是 $-\text{C}(=\text{NR})-$ 或 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n-$;

R 是H或 C_1 - C_4 烷基;

n 是1、2或3;

R_6 选自： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_5 - C_7 芳基、 C_5 - C_7 芳基、萘基、 C_1 - C_6 烷基杂芳基，其中所述杂芳基部分是具有1-4个杂原子的3-至10-元环、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基，其中的任一个任选地被单或二取代，且所述取代基如果存在的话则独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_5 - C_7 芳基、 C_5 - C_7 芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_7 芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、全氟 C_1 - C_6 烷基、三氟甲氧基和卤化物，其中所述任选的 C_5 - C_7 芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被 C_1 - C_6 烷基、卤化物、 C_1 - C_6 烷氧基、全氟 C_1 - C_6 烷基或二氧杂环戊基取代；且

R_8 是H、 C_1 - C_6 烷基、苄基、 C_5 - C_7 芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基。

41. 根据权利要求40所述的化合物，其中 R_2 是H。

42. 根据权利要求40所述的化合物，其中 R_2 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

43. 根据权利要求40所述的化合物，其中 R_3 是 $-\text{CH}_2-$ 。

44. 根据权利要求40-43中的任一项所述的化合物，其中 R_6 选自： C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_7 芳基、萘基、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基，所述基团任选地被选自下列的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_5 - C_7 芳基、 C_5 - C_7 芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_7 芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、全氟 C_1 - C_6 烷基、三氟甲氧基、和卤化物；其中所述任选的 C_5 - C_7 芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被 C_1 - C_6 烷基、卤化物、 C_1 - C_6 烷氧基、全氟 C_1 - C_6 烷基或二氧杂环戊基取代。

45. 根据权利要求44所述的化合物，其中 R_6 选自：苯基、联苯基、吡啶基、嘧啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基，所述基团任选地被选自下列的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_5 - C_7 芳基、 C_5 - C_7 芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_7 芳基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、全氟 C_1 - C_6 烷基、三氟甲氧基、和卤化物，其中所述任选的 C_5 - C_7 芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被 C_1 - C_6 烷基、卤化物、 C_1 - C_6 烷氧基、全氟 C_1 - C_6 烷基或二氧杂环戊基取代。

46. 根据权利要求44所述的化合物，其中 R_6 是苯基、或萘基；所述取代基独立地选自： C_1 - C_6 烷基、 C_5 - C_7 芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、全氟 C_1 - C_6 烷基、和卤化物；且所述 C_5 - C_7 芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、卤化物、 C_1 - C_6 烷氧基、全氟 C_1 - C_6 烷基和二氧杂环戊基。

47. 根据权利要求44所述的化合物，其中 R_6 是苯基；所述取代基独立地选自：苯基、甲氧

基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基；且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

48. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是吡啶基、或萘基；所述取代基独立地选自：C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物；且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

49. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是吡啶基；所述取代基独立地选自：苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基；且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

50. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是噻唑基、或萘基；所述取代基独立地选自：C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物；且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

51. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是噻唑基；所述取代基独立地选自：苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基；且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

52. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是萘基；所述取代基独立地选自：C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物；且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

53. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是萘基；所述取代基独立地选自：苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基；且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

54. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是萘基；且所述取代基是氟化物。

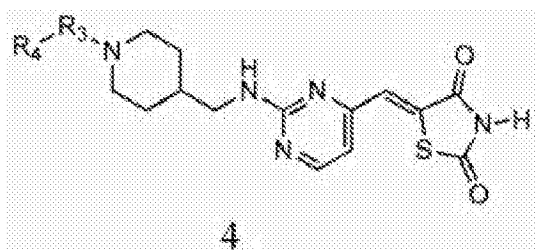
55. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是喹啉基、或萘基；所述取代基独立地选自：C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基、和卤化物；且所述C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

56. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是喹啉基；所述取代基独立地选自：苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基；且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基和二氧杂环戊基。

57. 根据权利要求44所述的化合物，其中R₆是喹啉基；且所述取代基是甲基。

58. 根据权利要求40或43所述的化合物，其中R₈是H。

59. 式4的化合物或其药学上可接受的盐：



其中在每次出现时独立地

R_3 是 $-C(=NR)-$ 或 $-(C(R)_2)_n-$;

R 是H或 C_1-C_4 烷基;

n 是1、2或3;和

R_4 选自: C_5-C_7 芳基、萘基、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自卤化物、 C_1-C_6 烷基、全氟 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_7 芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂环基;其中所述任选的 C_5-C_7 芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基本身任选地被全氟 C_1-C_6 烷基或二氧杂环戊烷取代。

60. 根据权利要求59所述的化合物,其中 R_4 选自:苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基,所述基团任选地被选自下列的取代基取代:卤化物、 C_1-C_6 烷基、全氟 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_7 芳基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂环基;其中所述任选的 C_5-C_7 芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基本身任选地被全氟 C_1-C_6 烷基或二氧杂环戊基取代。

61. 根据权利要求60所述的化合物,其中 R_4 是苯基,且所述取代基独立地选自:氟化物、呋喃基和噻吩基。

62. 根据权利要求60所述的化合物,其中 R_4 是吡啶基、或萘基,且所述取代基独立地选自:卤化物、 C_5-C_7 芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂环基;其中所述 C_5-C_7 芳基和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基任选地被全氟 C_1-C_6 烷基或二氧杂环戊烷取代。

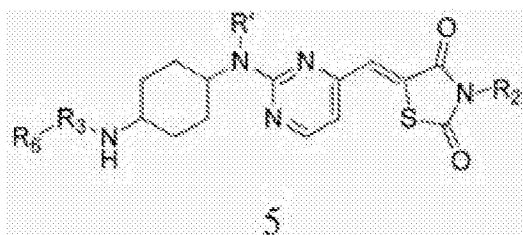
63. 根据权利要求60所述的化合物,其中 R_4 是吡啶基,且所述取代基独立地选自:氟化物、呋喃基、噻吩基、三氟甲基苯基、三氟甲基噻吩基、和1,3-苯并二噁唑。

64. 根据权利要求60所述的化合物,其中 R_4 是萘基,且所述取代基是氟化物。

65. 根据权利要求60所述的化合物,其中 R_4 是喹啉基,且所述取代基是甲基。

66. 根据权利要求59-65中的任一项所述的化合物,其中 R_3 选自: $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-C(=NH)-$ 。

67. 式5的化合物或其药学上可接受的盐:



其中在每次出现时独立地

R' 是H、甲基、C₂-C₄烷基或苄基；

R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P=O)(OR₈)₂、-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂；

R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-；

R是H或C₁-C₄烷基；

n是1、2或3；

R₆选自：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基、萘基、C₁-C₆烷基杂芳基，其中所述杂芳基部分是具有1-4个杂原子的3-至10-元环、和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基，其中的任一个任选地被单或二取代，且所述取代基如果存在的话则独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、羟基、全氟C₁-C₆烷基、三氟甲氧基和卤化物，其中所述任选的C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代；且

R₈是H、C₁-C₆烷基、苄基、C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基。

68. 根据权利要求67所述的化合物，其中R' 是H。

69. 根据权利要求67所述的化合物，其中R' 是甲基。

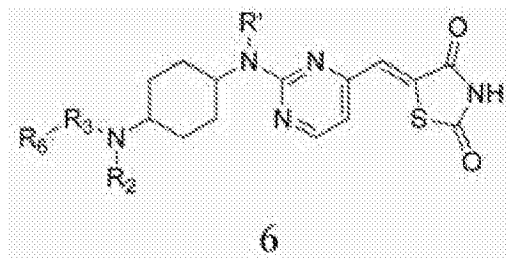
70. 根据权利要求67所述的化合物，其中R' 是C₂-C₄烷基。

71. 根据权利要求67所述的化合物，其中R' 是苄基。

72. 根据权利要求67-71中的任一项所述的化合物，其中R₂是H。

73. 根据权利要求67-71中的任一项所述的化合物，其中R₂是-CH₂OP(=O)(OH)₂。

74. 式6的化合物或其药学上可接受的盐：



其中在每次出现时独立地

R' 是H、甲基、C₂-C₄烷基或苄基；

R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P=O)(OR₈)₂、-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂；

R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-；

R是H或C₁-C₄烷基；

n是1、2或3；

R₆选自：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基、萘基、C₁-C₆烷基杂芳基，其中所述杂芳基部分是具有1-4个杂原子的3-至10-元环，和具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基，其中的任一个任选地被单或二取代，且所述取代基如果存在的话则独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基C₅-C₇芳基、C₅-C₇芳基C₁-C₆烷基、C₅-C₇芳基、萘基、具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基、C₁-C₆烷氧基、羟基、全氟C₁-C₆烷基、三氟甲氧基、和卤化物，其中所述任选的C₅-C₇芳基或

具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基取代基可以任选地被C₁-C₆烷基、卤化物、C₁-C₆烷氧基、全氟C₁-C₆烷基或二氧杂环戊基取代；且

R₈是H、C₁-C₆烷基、苄基、C₅-C₇芳基或具有1-4个杂原子的3-至10-元杂芳基。

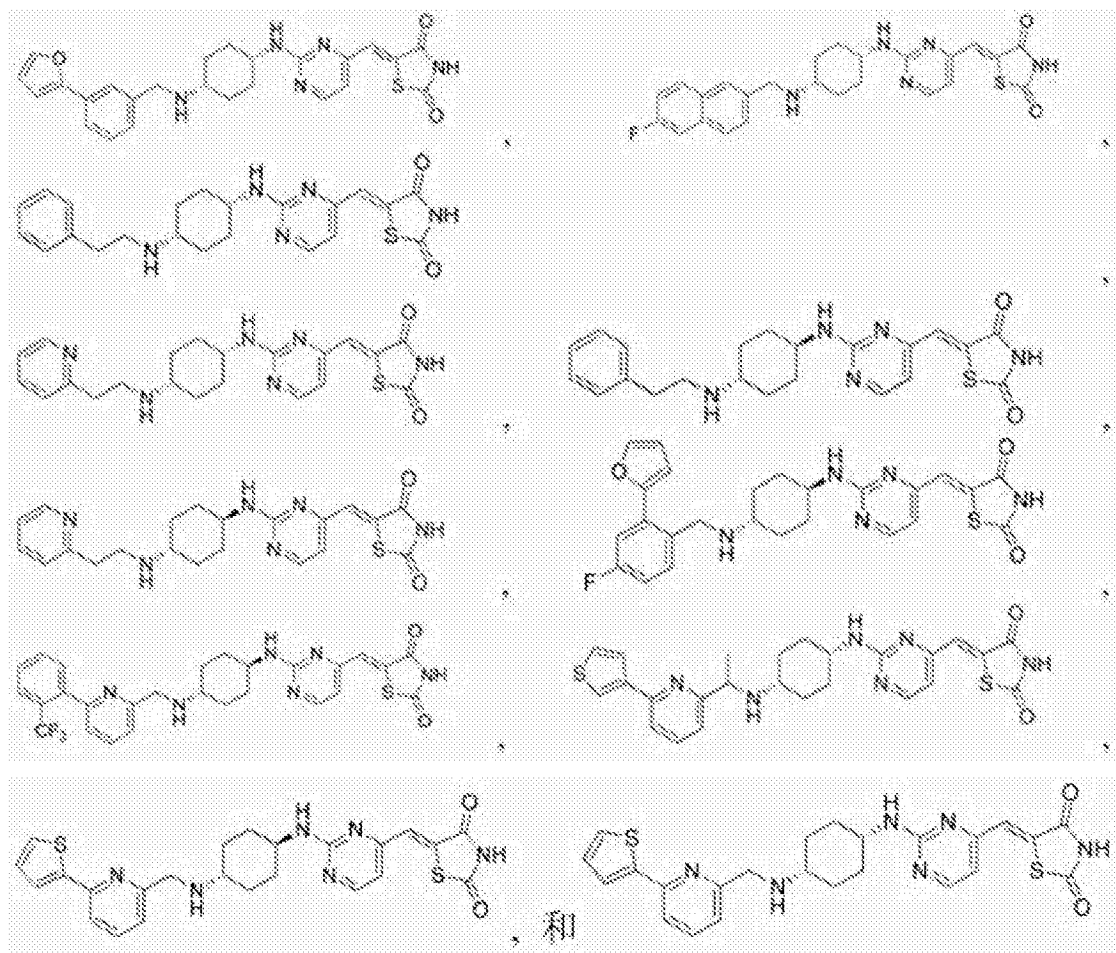
75. 根据权利要求74所述的化合物，其中R' 是H。

76. 根据权利要求74所述的化合物，其中R' 是甲基。

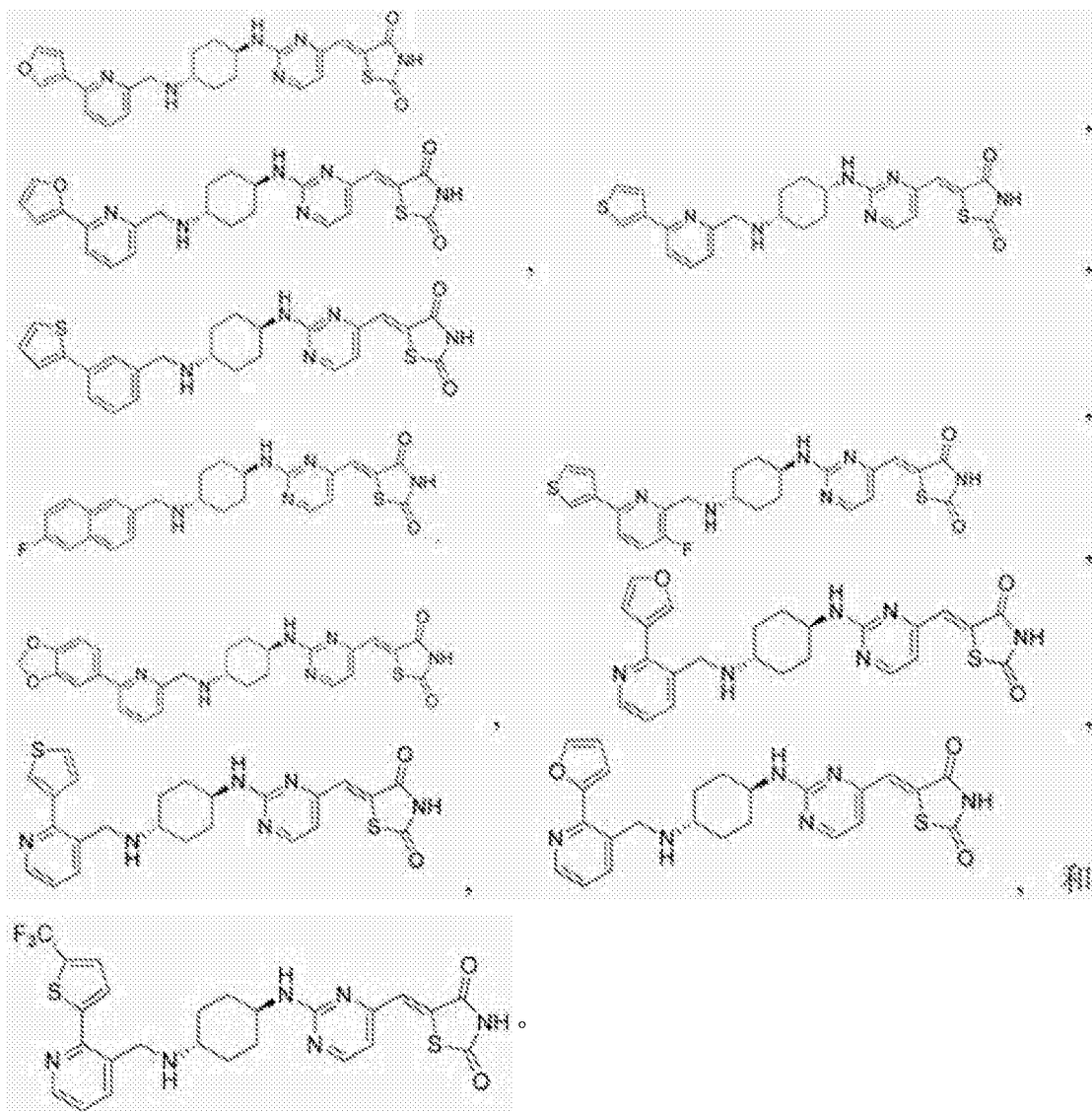
77. 根据权利要求74所述的化合物，其中R' 是C₂-C₄烷基。

78. 根据权利要求74所述的化合物，其中R' 是苄基。

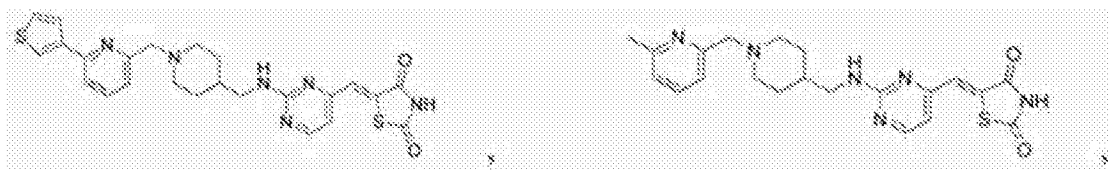
79. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

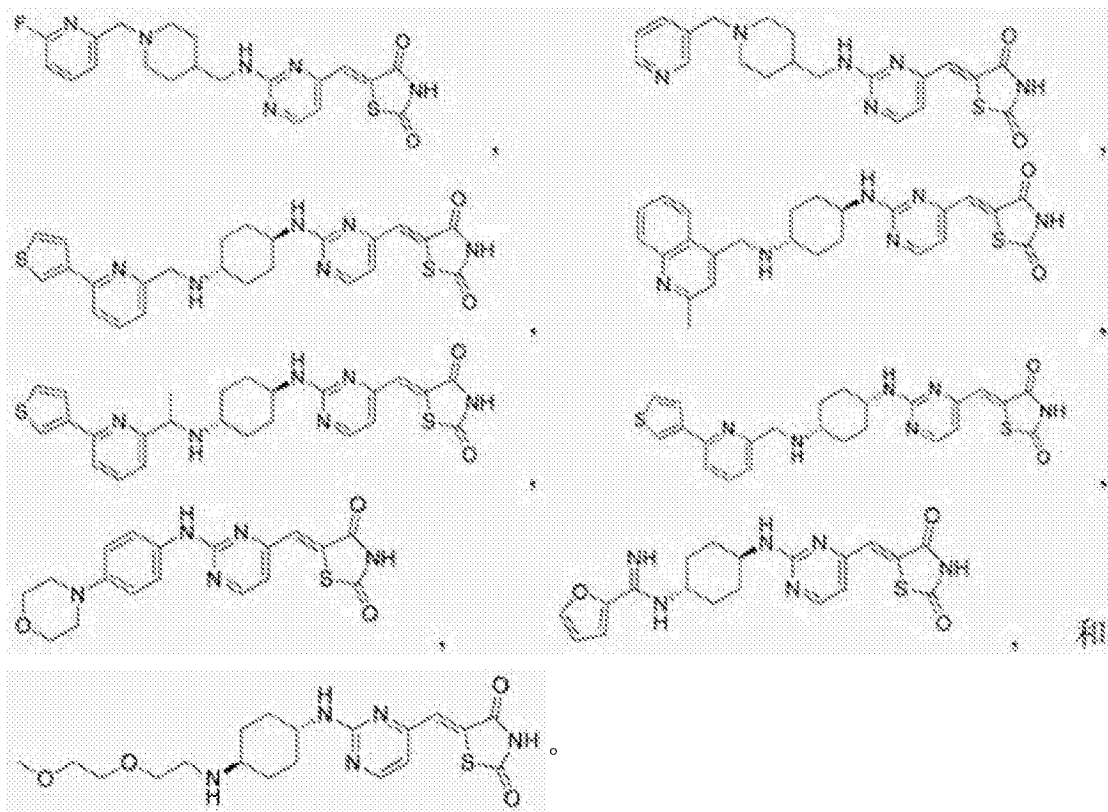


80. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

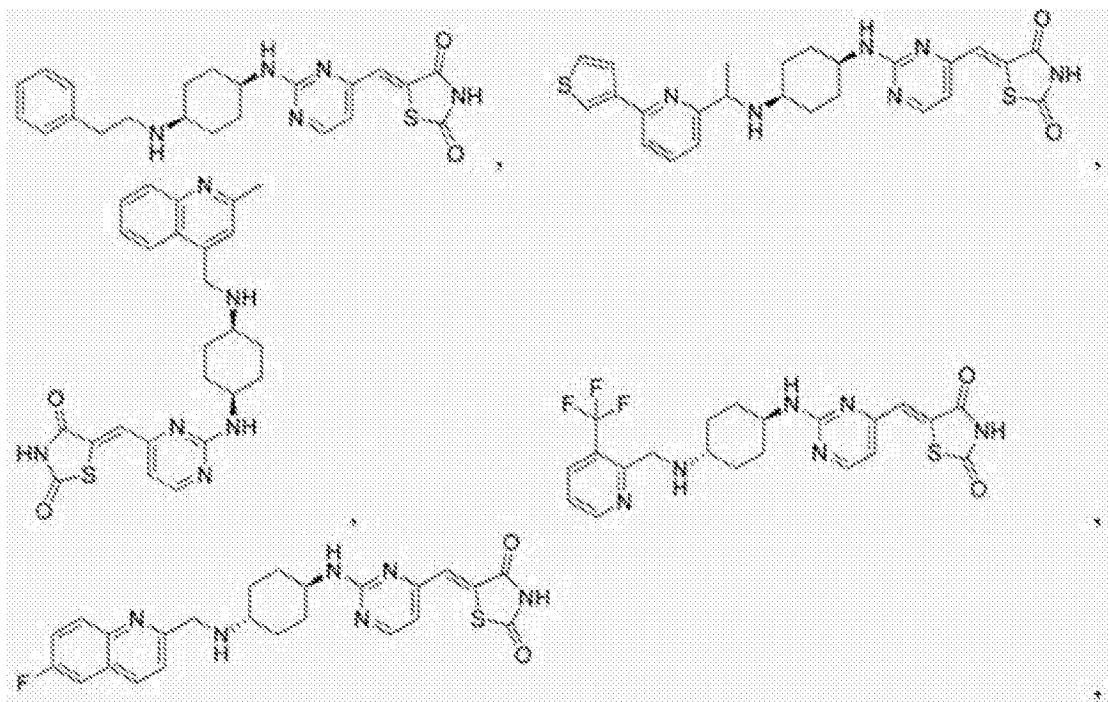


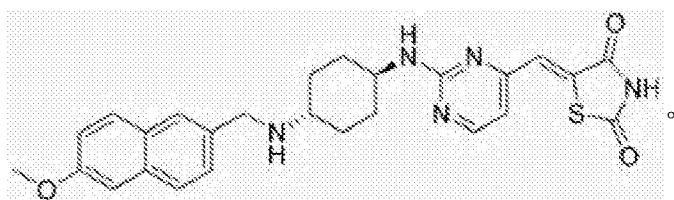
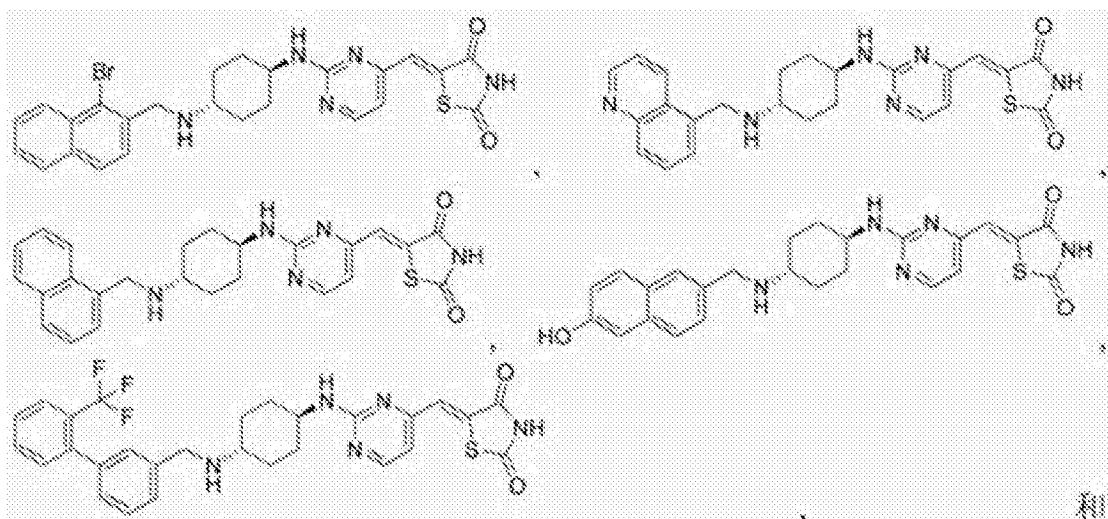
81. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：



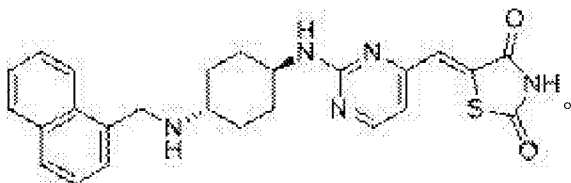


82.选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

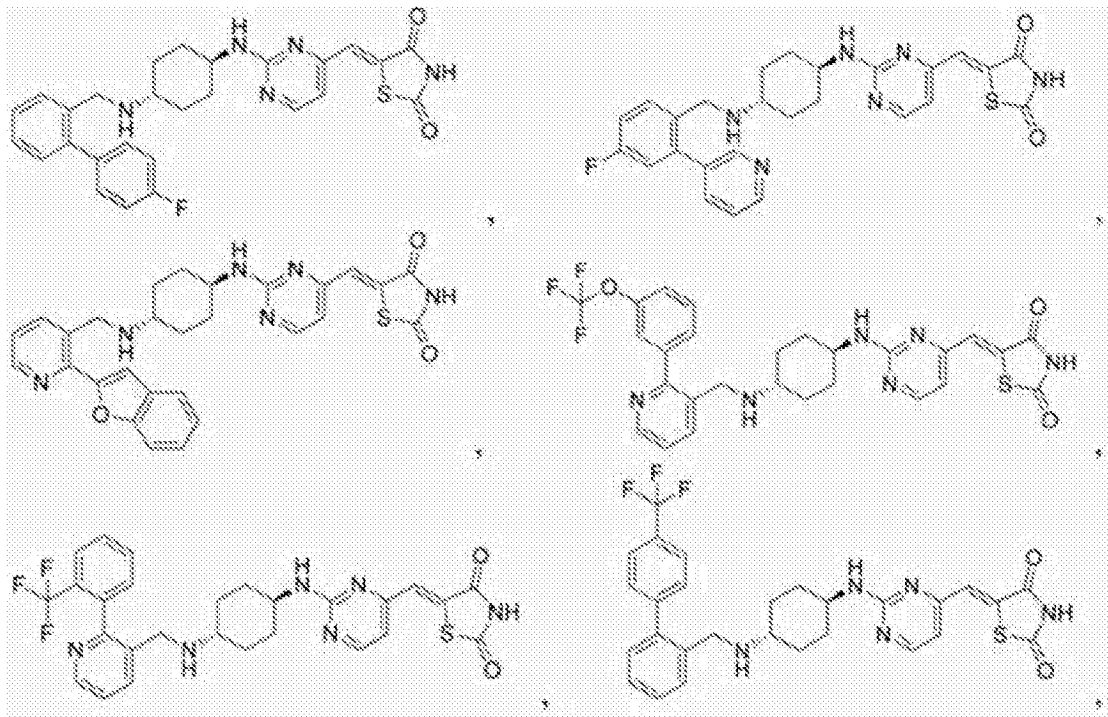


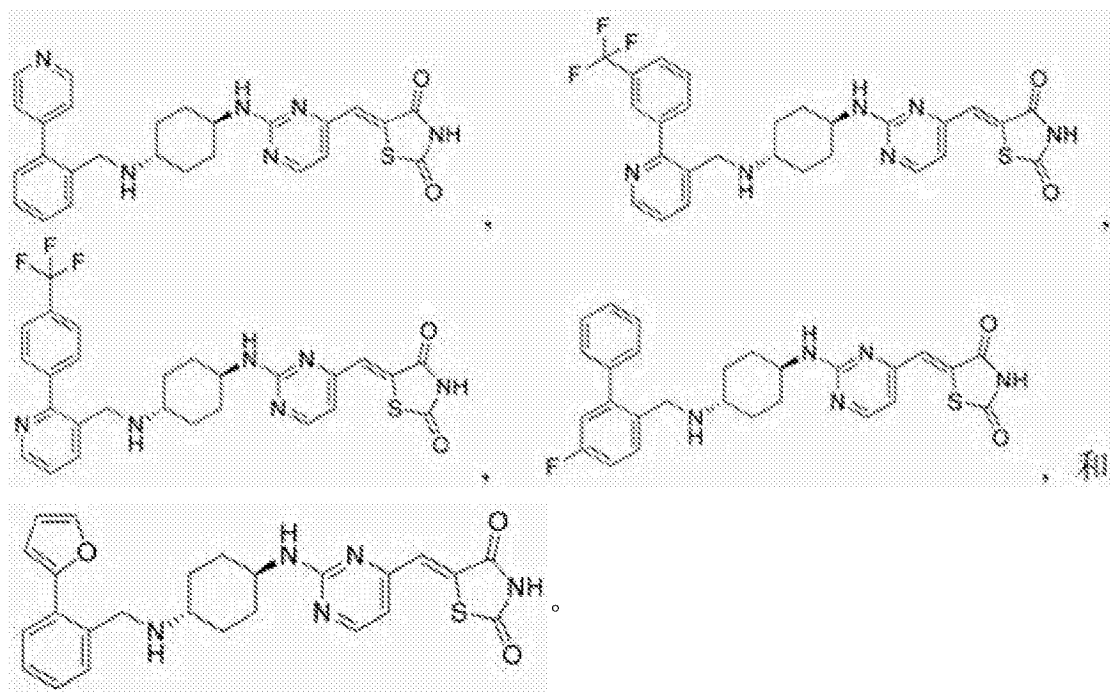


83. 根据权利要求82所述的化合物,其由下式所代表:

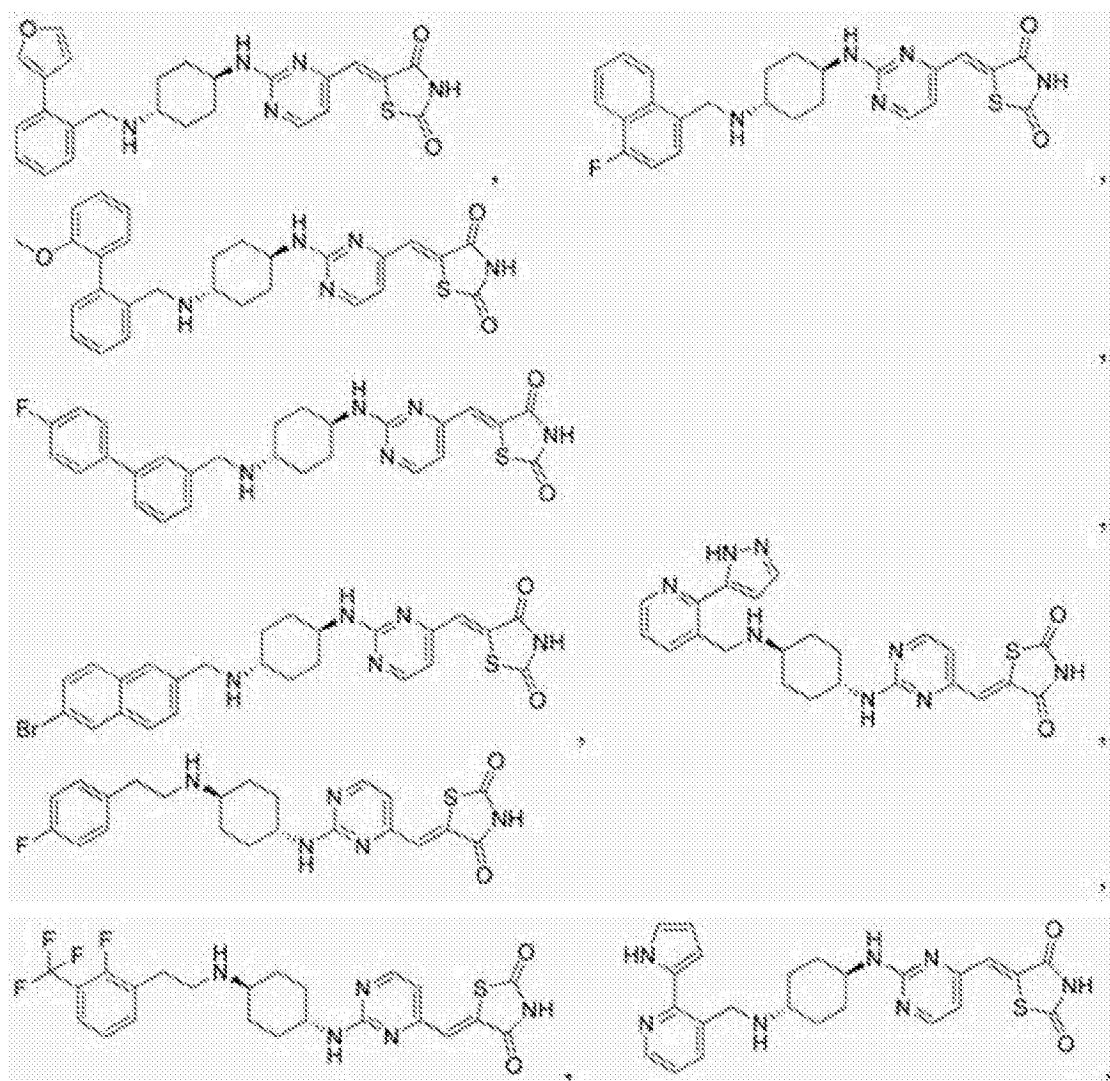


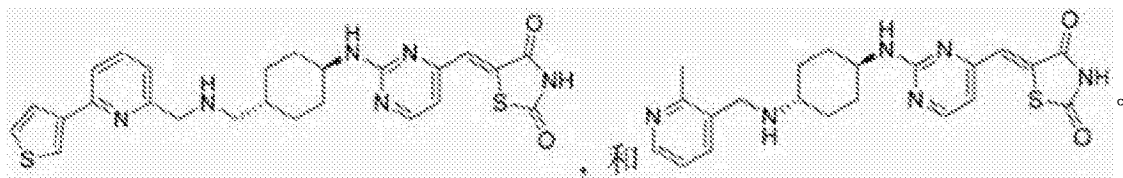
84. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:



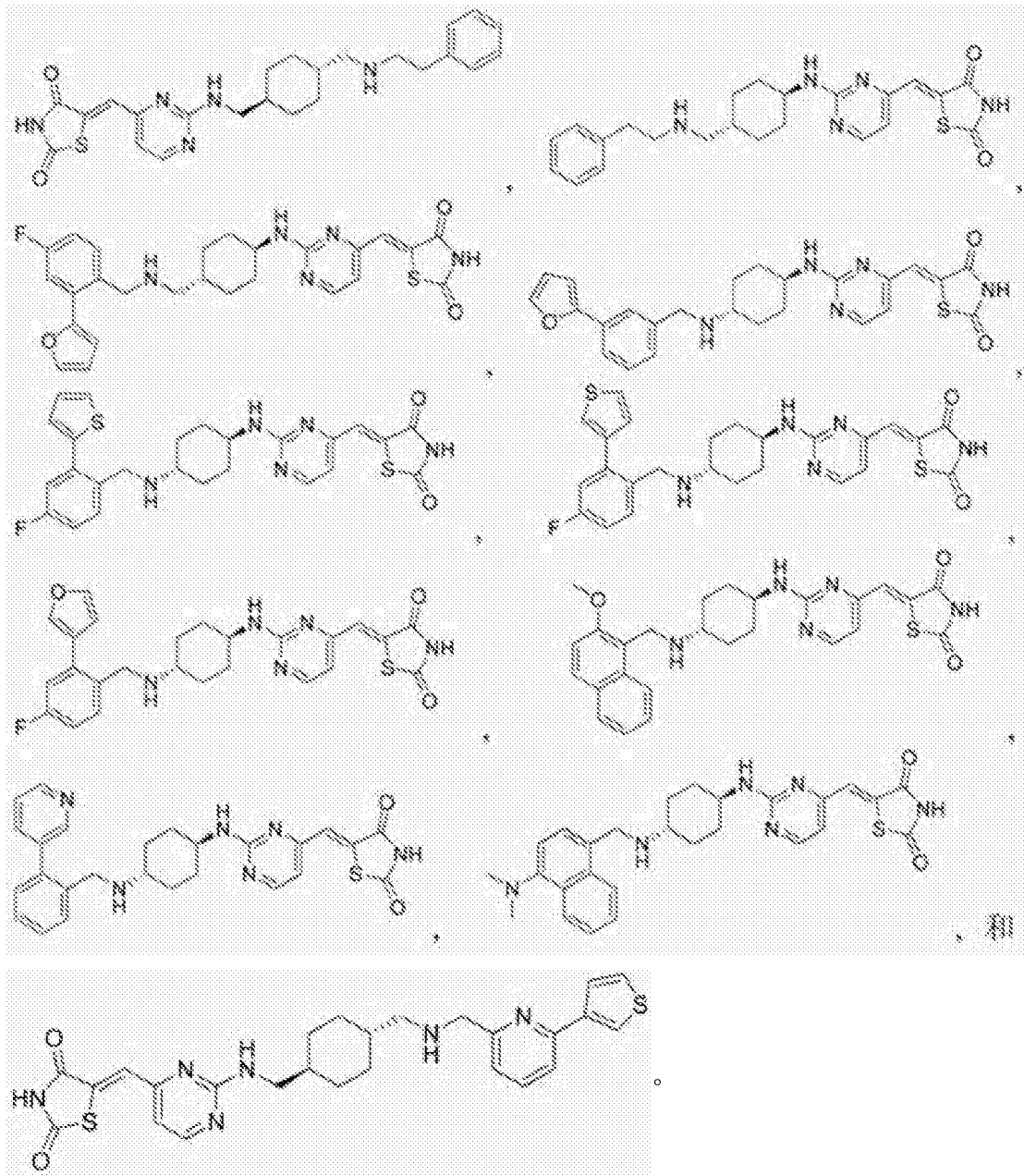


85. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

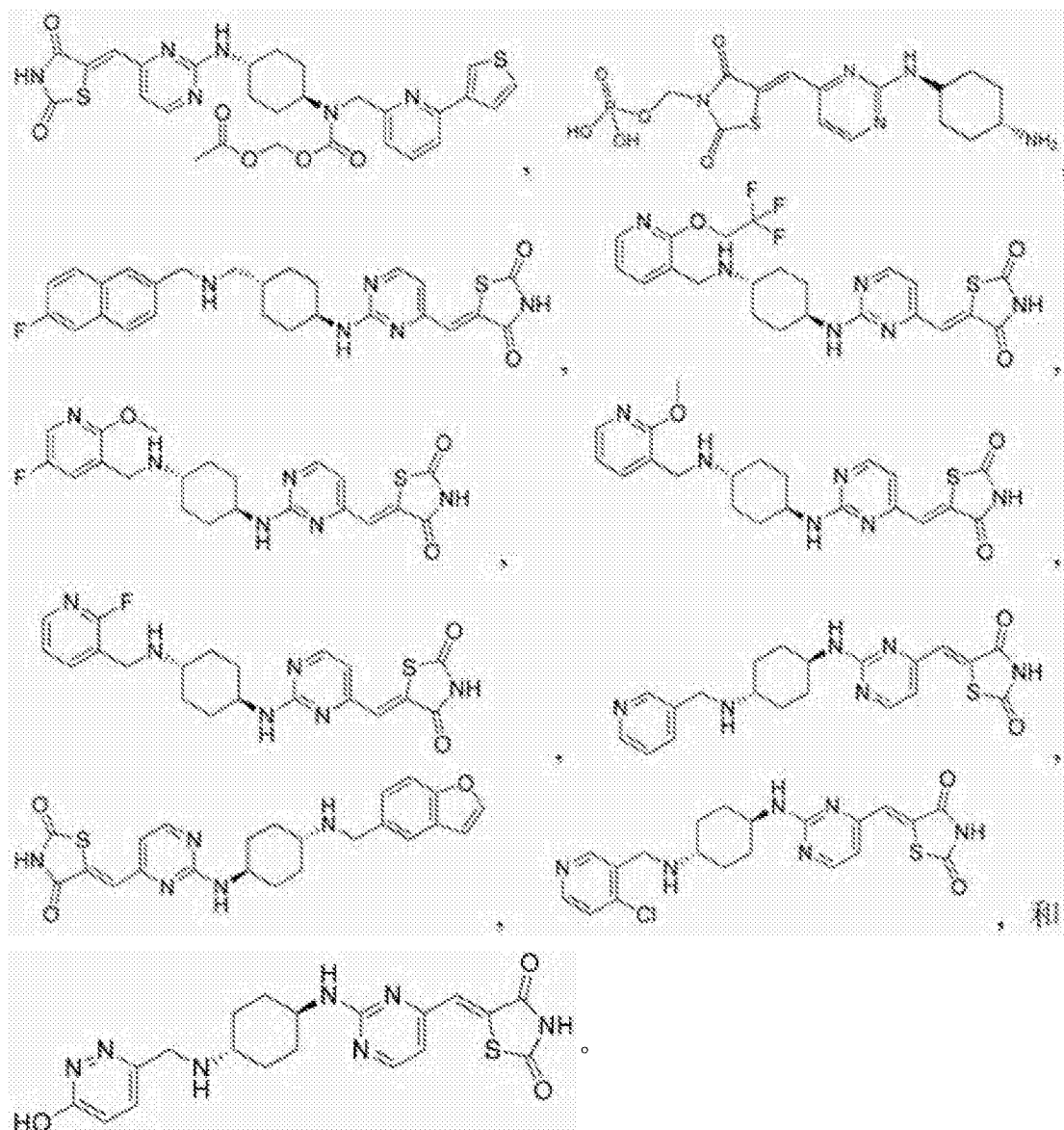




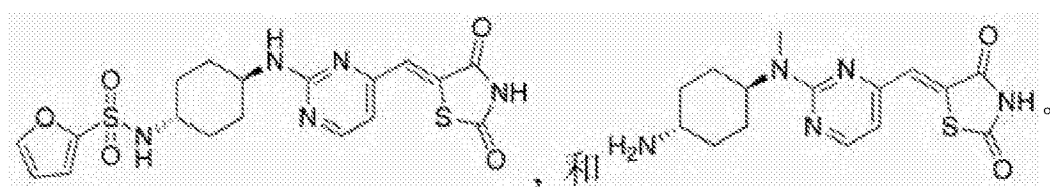
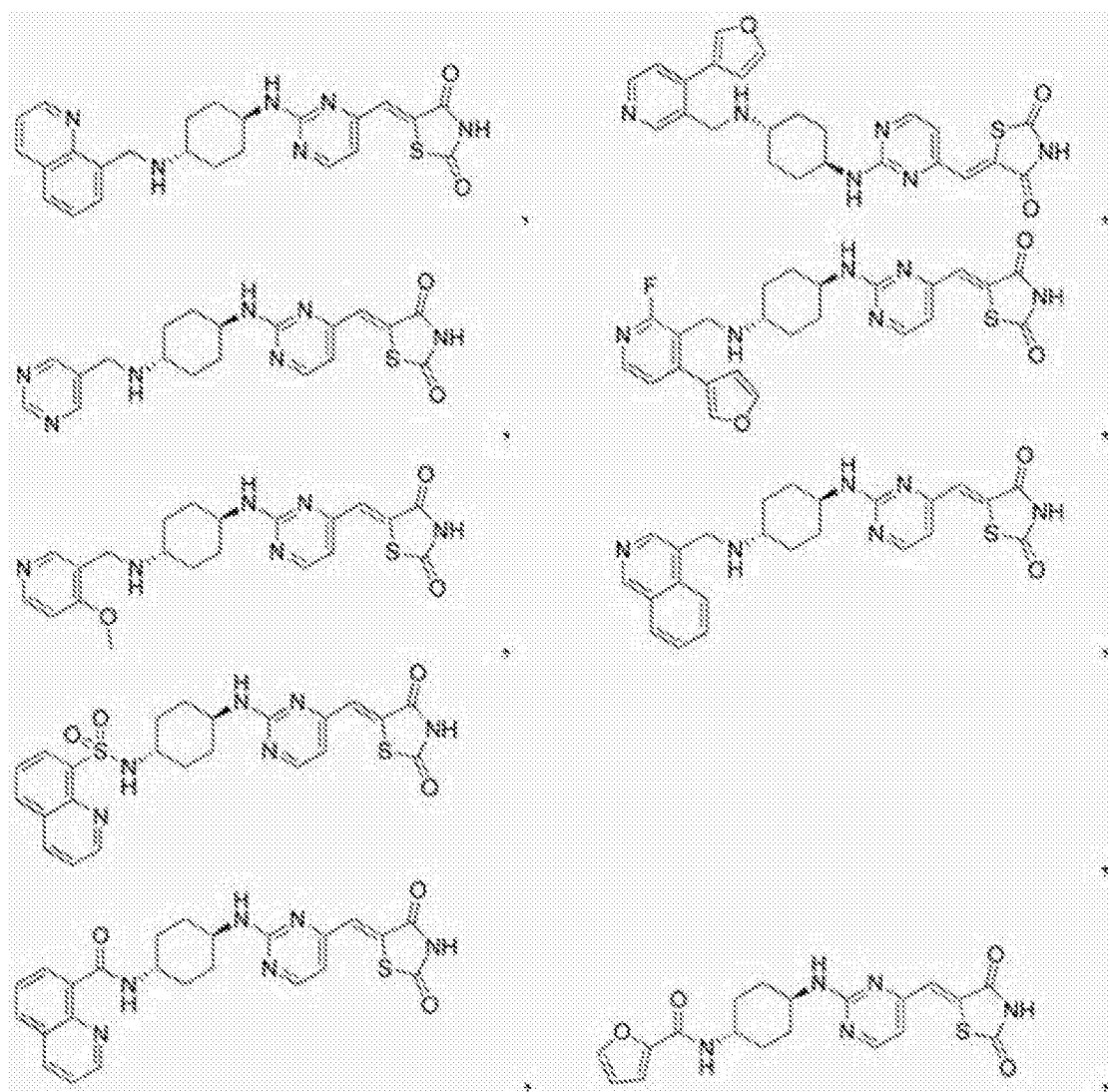
86. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：



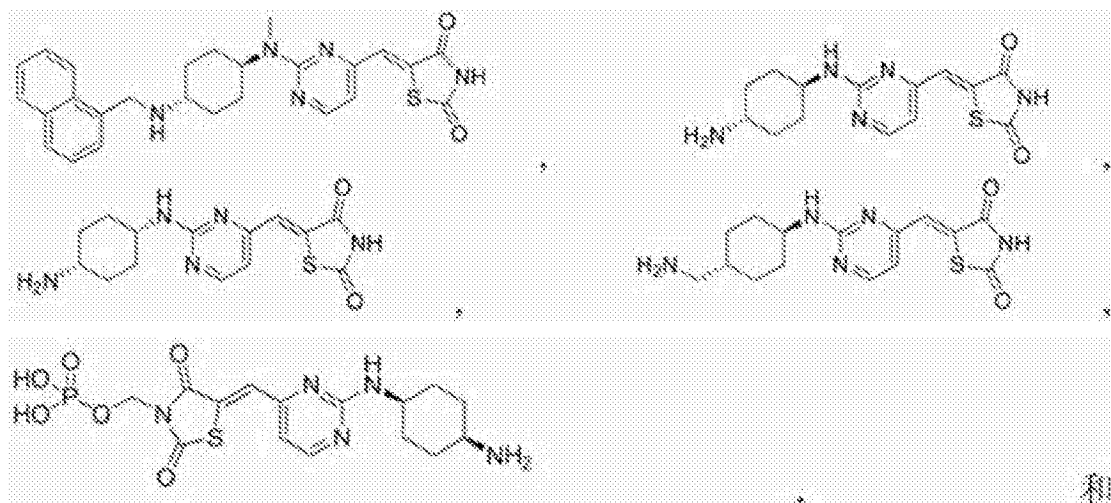
87. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

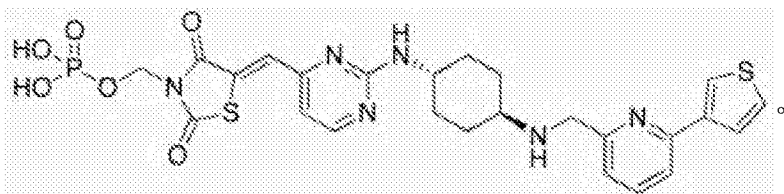


88.选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

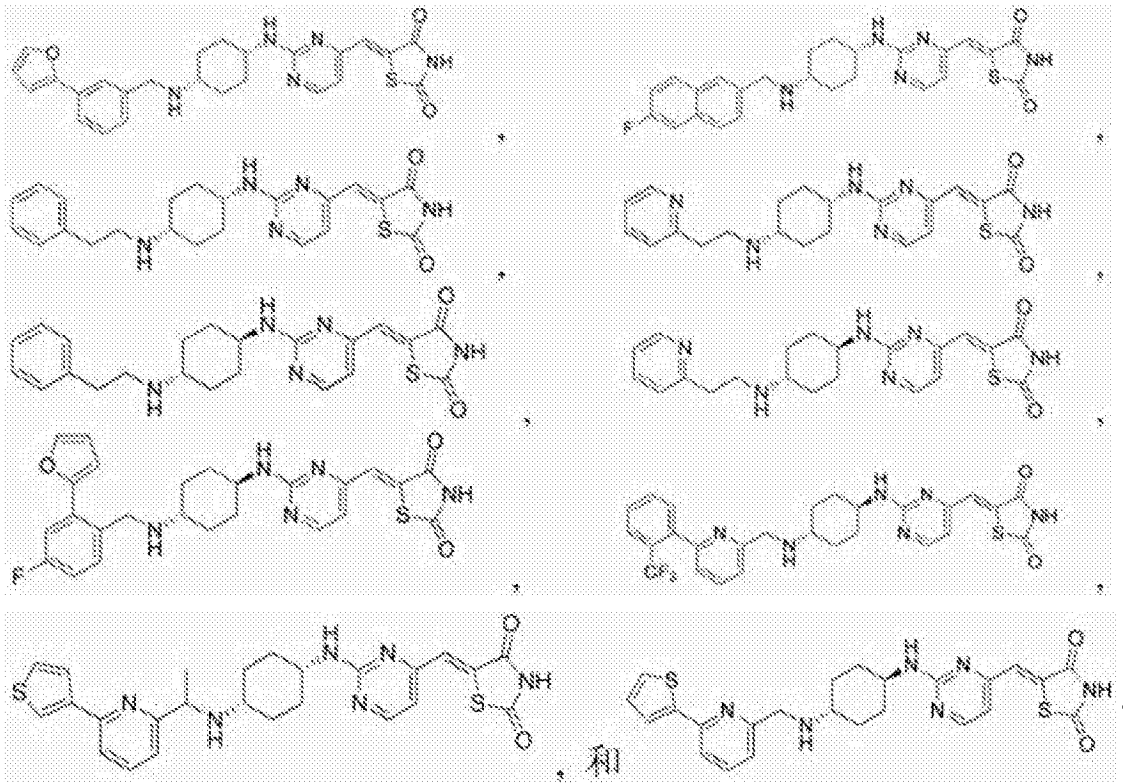


89. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

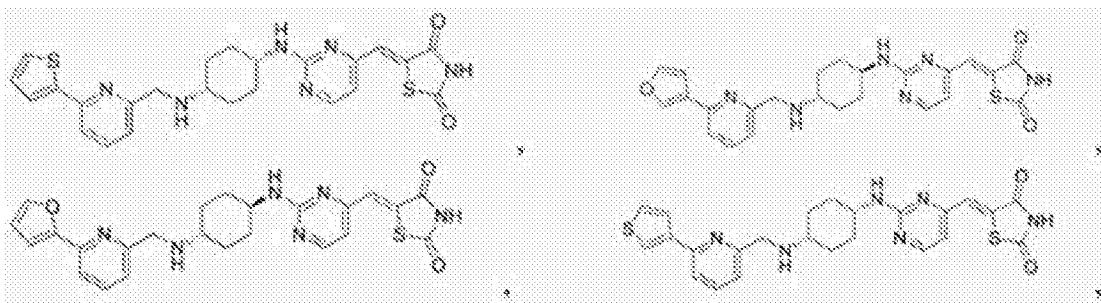


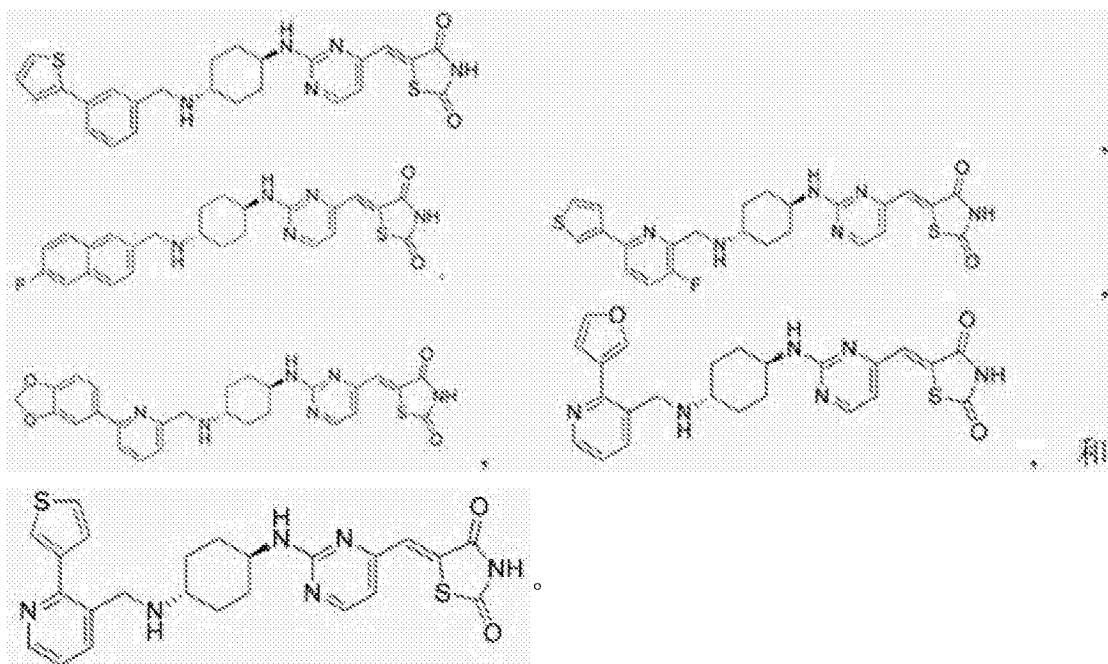


90. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

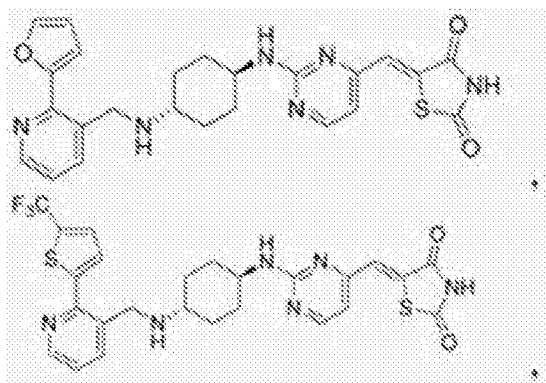


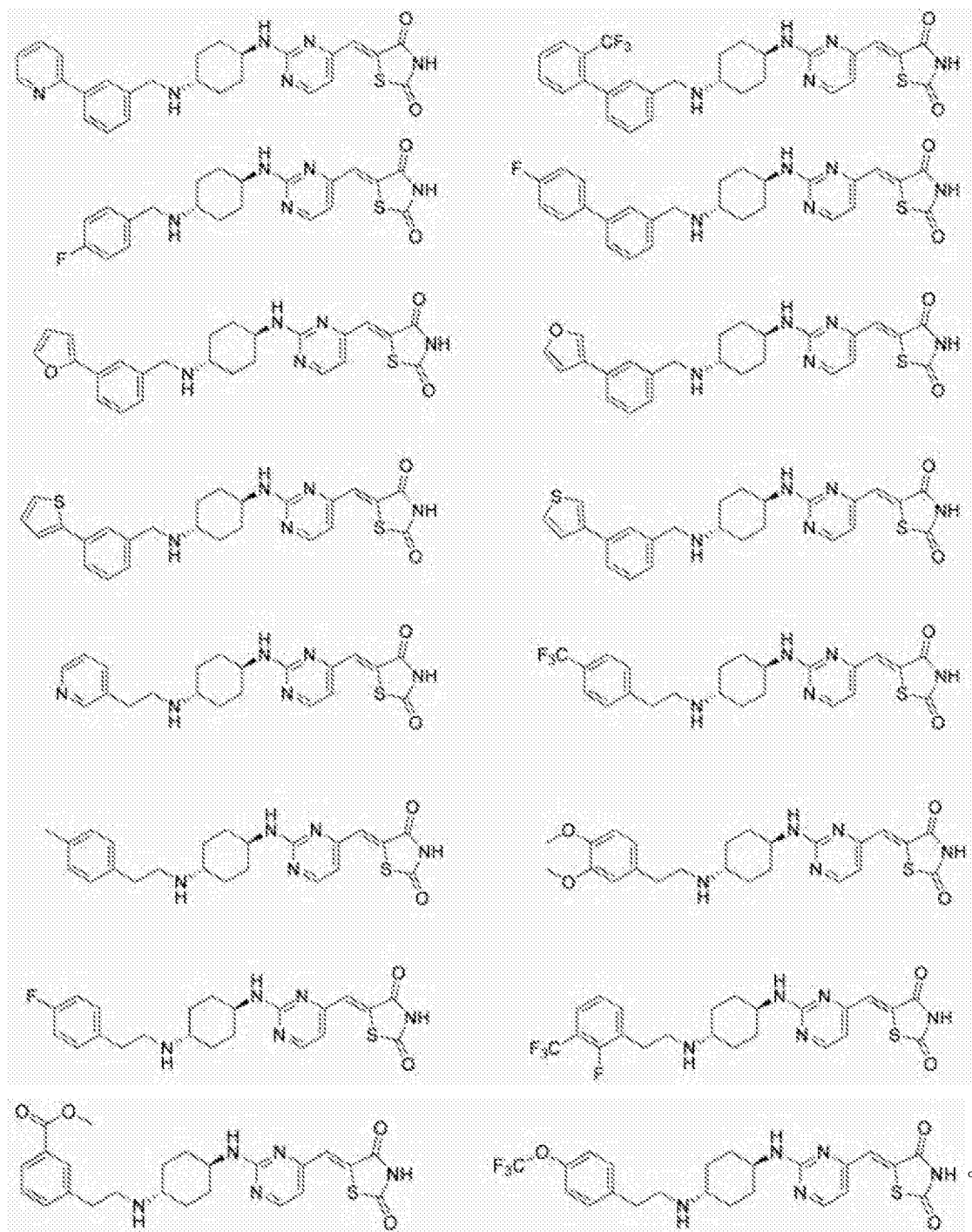
91. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

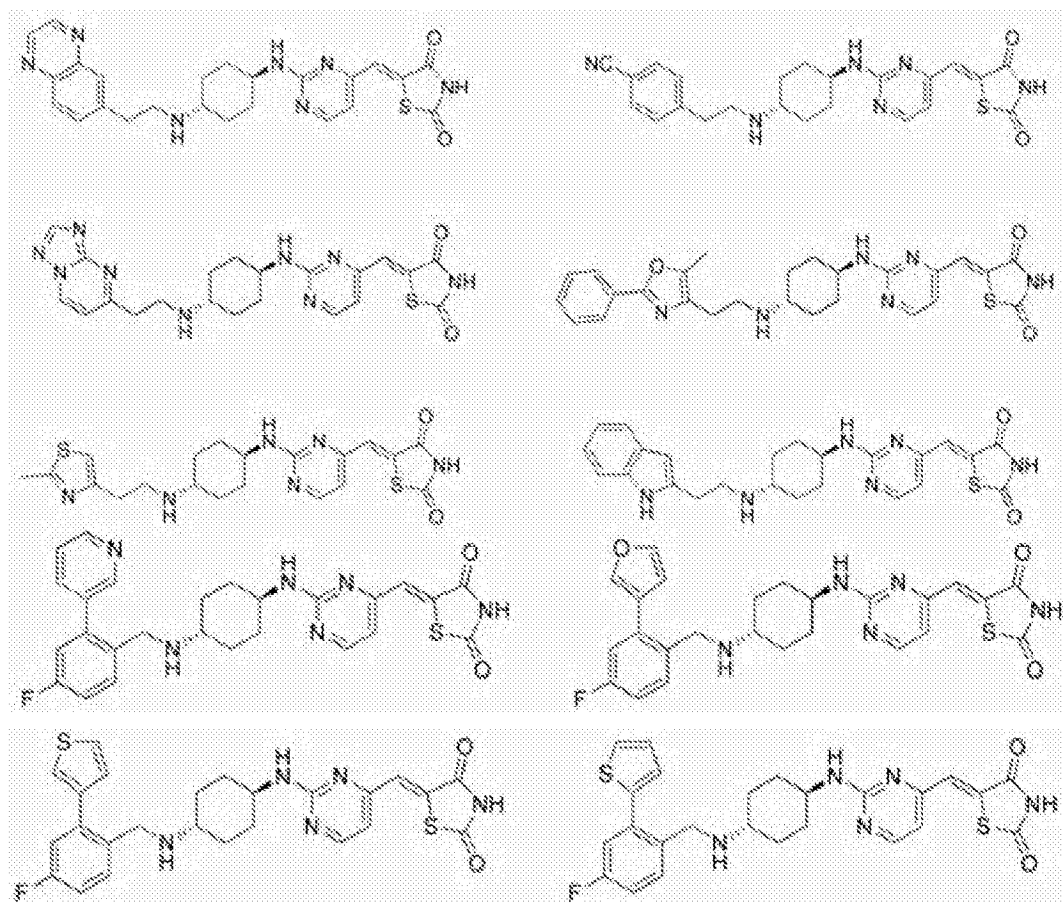




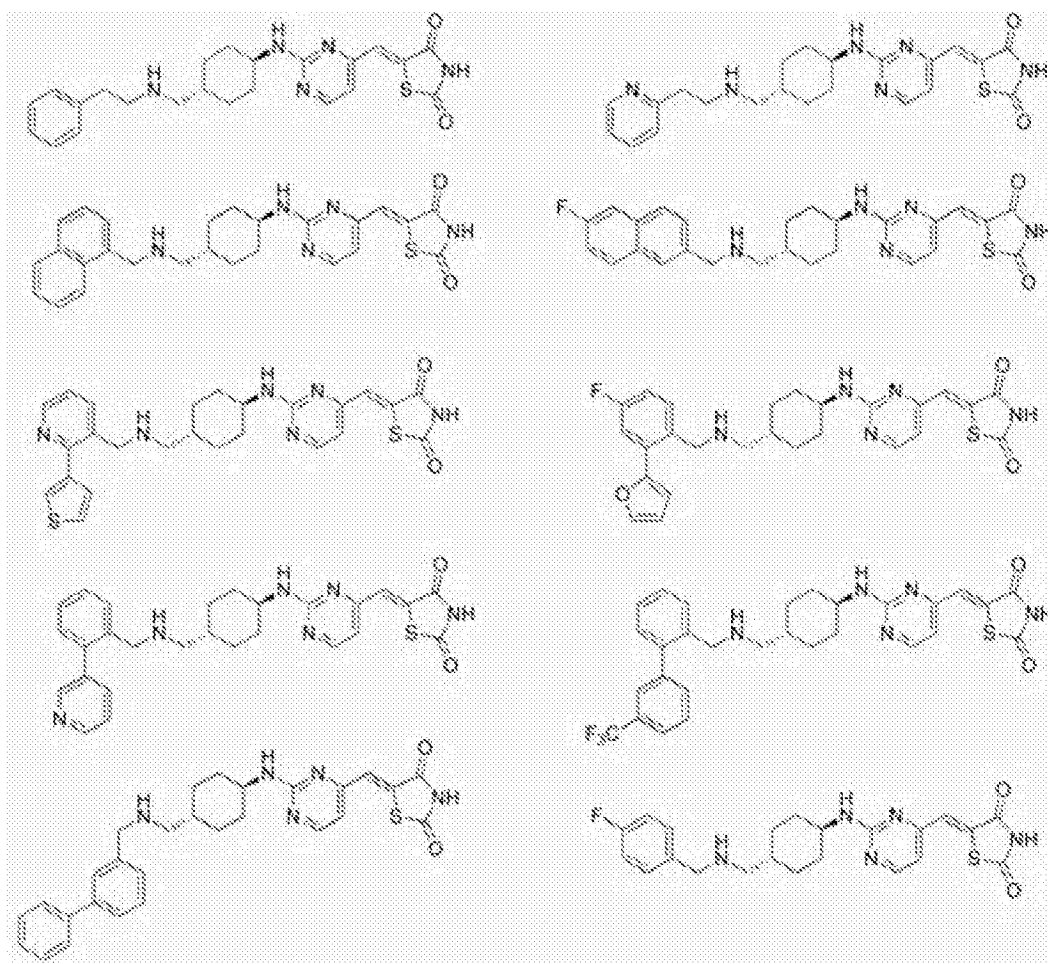
92. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：



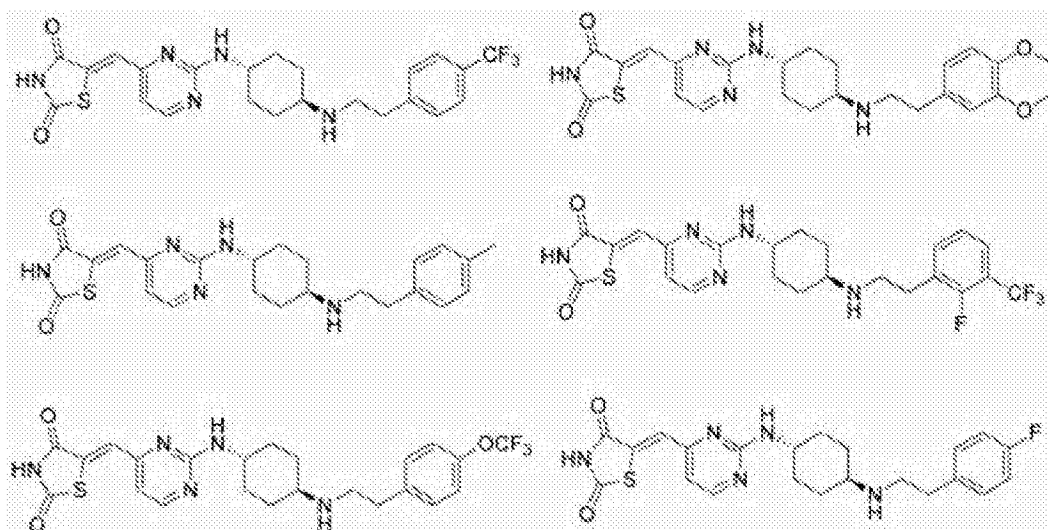




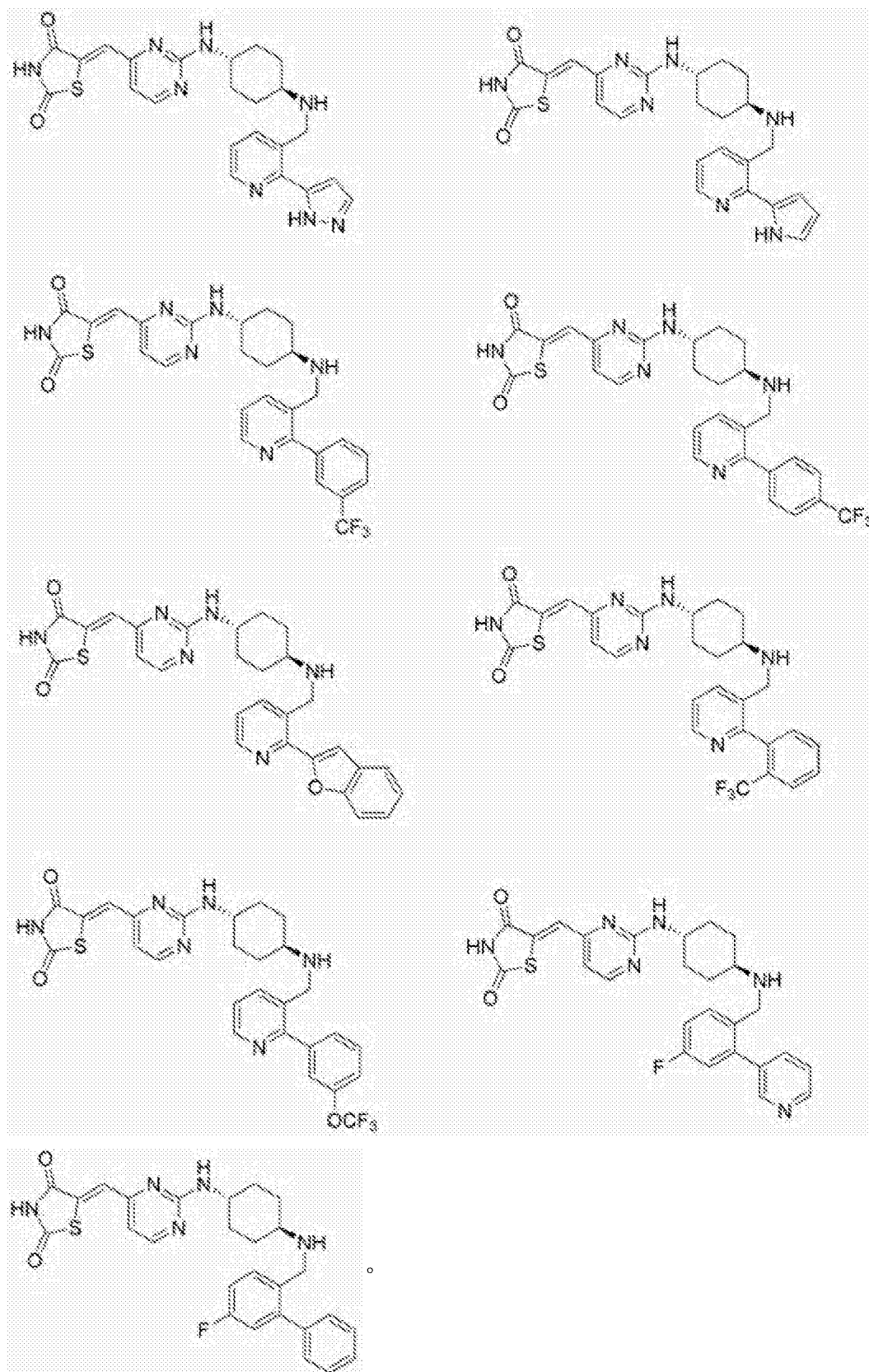
94.选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

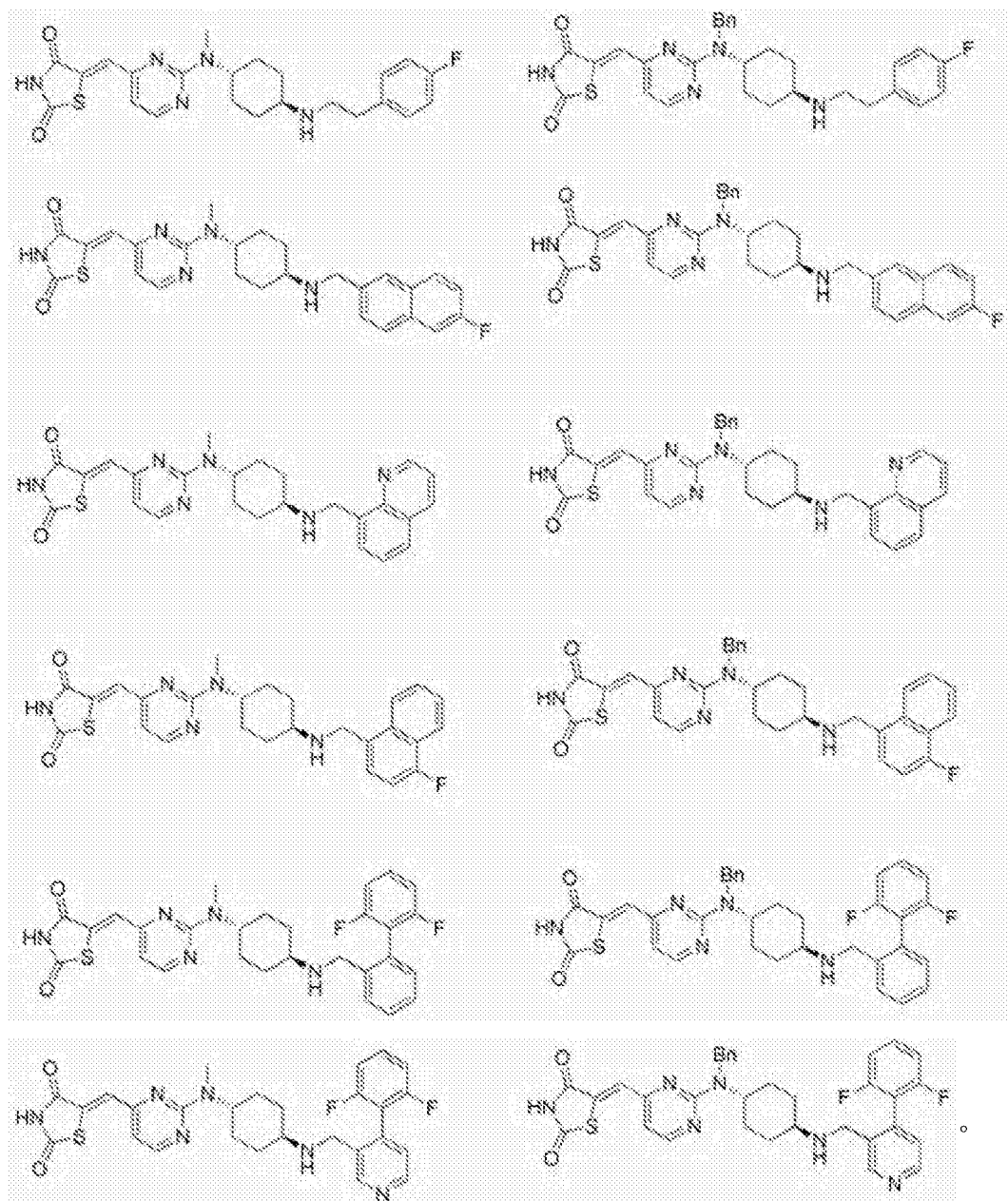


95. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：



96. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：





98. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

99. 权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

100. 根据权利要求99所述的用途,其中所述癌症是造血系统、免疫系统、内分泌系统、肺系统、胃肠道系统、肌肉骨骼系统、生殖系统、中枢神经系统或泌尿系统的癌症。

101. 根据权利要求100所述的用途,其中所述癌症位于哺乳动物的骨髓组织、淋巴组织、胰腺组织、甲状腺组织、肺组织、结肠组织、直肠组织、肛门组织、肝组织、皮肤、骨、卵巢组织、子宫组织、子宫颈组织、乳房、前列腺、睾丸组织、脑、脑干、脑膜组织、肾或膀胱。

102. 根据权利要求99所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌、结肠癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、恶性的黑素瘤、胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、脑癌、头颈癌、膀胱癌、甲状腺癌、卵巢癌、宫颈癌或骨髓增生异

常综合征。

103. 权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物在制备用于治疗阿尔茨海默氏病的药物中的用途。

104. 权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物在制备用于治疗选自炎性疾病和神经学病症的疾病或病症的药物中的用途。

105. 根据权利要求104所述的用途,其中所述炎性疾病是类风湿性关节炎。

106. 权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物在制备用于治疗骨相关的疾病的药物中的用途。

107. 根据权利要求106所述的用途,其中所述骨相关的疾病是骨质疏松症。

108. 权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物在制备用于治疗选自低血糖症、代谢综合征和糖尿病的病症的药物中的用途。

109. 权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物在制备用于增加癌细胞中的细胞凋亡速率的药物中的用途。

110. 根据权利要求104所述的用途,其中所述疾病或病症是神经变性。

111. 权利要求1、25、40、59、67、74和79—97中任一项所述的化合物在制备用于促进骨恢复的药物中的用途。

氨基嘧啶激酶抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本专利申请要求2011年11月4日提交的美国临时专利申请系列号61/555,617的优先权利益。

背景技术

[0003] 酪蛋白激酶1 (CK1) 是脊椎动物中的进化上保守的丝氨酸/苏氨酸激酶家族,包括7个已知的成员(CK1 α 、 β 、 γ 1、 γ 2、 γ 3、 δ 和 ϵ)。CK1s含有一个典型的激酶结构域(其后面是C-端尾巴区域),该结构域已经涉入CK1定位、底物选择性和激酶活性的调节。已经发现,众多蛋白会被CK1s磷酸化,它们涉入广范围的细胞功能,包括囊泡运输、DNA损伤修复、细胞周期进展、胞质分裂和昼夜节律(综述参见,Gross和Anderson (1998) Cell Signal10:699-711;Vielhaber and Virshup (2001) IUBMB Life51:73-8;Knippschild等人(2005) Cell Signal17:675-89)。此外,CK1家族成员(α 、 δ/ϵ 和 γ)通过几种机理调节主要信号传递途径(例如,Wnt和Shh)的活性(Peters等人(1999) Nature401:345-50;Liu等人(2002);Price和Kalderon (2002) Cell108:823-35;Davidson等人(2005) Nature438:867-72;Zeng等人(2005) Nature438:873-7;和Price (2006) Genes Dev20:399-410的综述)。

[0004] 在哺乳动物中,已经描述了7种CK1同种型(即CK1 α 、 β 、 γ 1-3、6和 ϵ)和几种剪接变体。它们都含有高度保守的激酶结构域、6-76个氨基酸的短N-端结构域以及24至超过200个氨基酸的高度可变的C-端结构域。CK1同种型的组成性磷酸转移酶活性受到几种机理的紧密控制。例如,密切相关的同种型CK1 δ 和 ϵ (它们在它们的催化结构域中在氨基酸水平具有98%同一性)受自磷酸化、去磷酸化和蛋白水解性裂解的调节。CK1家族的成员存在于细胞核、细胞质和质膜中。通过磷酸化许多携带规范的或非规范的共有序列的不同底物,它们调节参与许多细胞过程的关键调节剂蛋白的活性,所述细胞过程诸如细胞分化、细胞增殖、细胞凋亡、昼夜节律、染色体分离和囊泡运输。

[0005] Pim激酶家族含有3种同种型Pim-1、Pim-2和Pim-3,最近已经作为目标靶标出现在肿瘤学和免疫调节中。正在进行中的研究已经在功能上和在机理上鉴定出这些蛋白在细胞存活和增殖中的作用,并已经在许多人癌症和炎症性状态中观察到过表达。

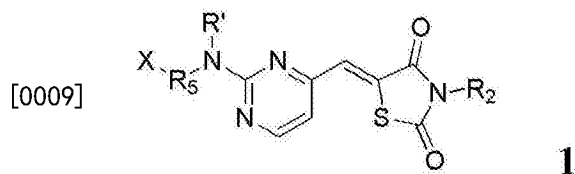
[0006] Pim激酶会抑制细胞凋亡,并调节细胞周期进展。已经报道了在诸如前列腺癌和胰腺癌等实体瘤中的高水平的Pim激酶。Pim-1最初发现于鼠白血病中,几项独立的研究已经证实,该激酶在人前列腺癌中被增量调节。Pim-1、2和3组成一个独特的且高度同源的丝氨酸/苏氨酸激酶家族,其属于钙调蛋白依赖性的蛋白激酶相关的(CAMK)家族。除了3种基因编码的蛋白以外,还已经报道了Pim-1和2的翻译变体,它们源自替代性起始密码子的利用。名称Pim表示pim-1基因作为莫洛尼鼠白血病病毒诱导的T-细胞淋巴瘤中的常见前病毒插入位点的最初鉴定,随后发现编码Pim-2的基因具有类似的易感性。由于与Pim-1的高序列相似性(在氨基酸水平,71%同一性),以后对Pim-3(最初命名为去极化(KID) -1诱导的激酶)重新命名。考虑到所有3种同种型,Pim蛋白在造血组织中广泛地高水平表达,并在多种人恶性肿瘤中异常地表达。Pim激酶正调节细胞存活和增殖,在肿瘤学中提供治疗机会。Pim

蛋白激酶经常在前列腺癌和某些形式的白血病和淋巴瘤中过度表达。已经描述了Pim-1在人胰腺导管腺癌(PDAC)中的作用,并且已经将Pim-1激酶鉴别为突变的K-Ras活性的潜在分子标志物。Pim-2正在迅速地变为多发性骨髓瘤的越来越令人感兴趣的靶标。已经发现,与Pim-2沉默相组合的雷帕霉素或与PI3K抑制剂相组合的Pim抑制剂会协同增强多发性骨髓瘤细胞死亡,从而提示具有共同底物的独立途径。此外,已经证实,PIM激酶表达可以影响淋巴瘤化学疗法的临床结果。

[0007] 还已经观察了Pim激酶在免疫调节中的作用。已经报道,Pim-2在多种炎症性状态中具有增强的表达水平,并可以作为白介素-6(IL-6)的正调节剂起作用,由此所述激酶的过表达会增进刺激诱导的IL-6水平。Pim-1和2也已经涉入细胞因子诱导的T-细胞生长和存活。在用免疫抑制剂雷帕霉素处理以后,将来自Pim-1/-Pim-2/-小鼠的经刺激的T细胞的敏感性与野生型小鼠相对比,发现Pim-1/Pim-2缺乏会显著损害T-细胞活化,这提示,Pim激酶会通过雷帕霉素(mTOR)依赖性途径的PI3K/AKT(PKB,蛋白激酶B)/哺乳动物靶标促进淋巴细胞生长和存活。还已经报道了在这些途径中的蛋白的其它平行的、但是独立的功能和重叠的底物特异性,包括已经涉入炎症和肿瘤学中的核因子 κ -B(NF- κ B)响应性基因的转录的正调节。因此,Pim激酶是两个治疗领域的有吸引力的靶标。此外,已经报道,Pim激酶在保护ATP结合盒(ABC)运载载体P-糖蛋白(PgP;ABCB1)免于蛋白水解性和蛋白酶体性降解中起作用。已知PgP会介导药物流出,因此,Pim激酶的抑制剂可能提供去除抗药性的新颖方案。

发明内容

[0008] 本发明的一个方面涉及抑制酪蛋白激酶1和/或酪蛋白激酶2和/或PIM激酶的化合物。例如,一个实施方案涉及式1的化合物或其药学上可接受的盐:



[0010] 其中在每次出现时独立地

[0011] X是-N(R₇)₂、-N(R₇)(R₂)或-N(H)-R₃-R₆;

[0012] R' 是H、甲基、(C₂-C₄)烷基或苄基;

[0013] R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P=O)(OR₈)₂、-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;

[0014] R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-;

[0015] R₅选自:1,4-环己烷二基、1,4-亚苯基、1,4-环庚烷二基、1,4-环辛烷二基、1,5-环辛烷二基、1,4-二环[2.2.1]庚烷二基、1,4-二环[2.2.2]辛烷二基、和1,5-二环[3.3.1]壬烷二基;

[0016] R₆选自:烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、羟基、全氟烷基、三氟甲氧基和卤化物,其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代;

[0017] R₇选自:H、-C(=NR)R、-(C(R)₂)_nR、烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基

和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、羟基、全氟烷基、三氟甲氧基和卤化物,其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代,或者

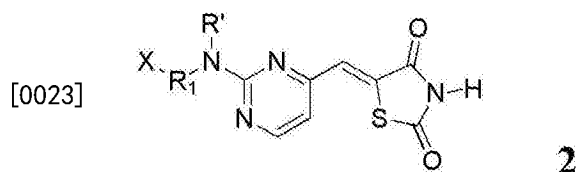
[0018] R_7 的2个例子和它们所键合的氮一起代表含氮的杂环基,所述含氮的杂环基任选地在环中含有一个另外的杂原子,其中所述另外的杂原子选自-O-、-N(R)-和-S-;

[0019] R_8 是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基;

[0020] R是H或(C₁-C₄)烷基;且

[0021] n是1、2或3。

[0022] 本发明的一个方面是式2的化合物或其药学上可接受的盐:



[0024] 其中在每次出现时独立地

[0025] X是-N(R₇)₂、-N(R₇)(R₂)或-N(H)-R₃-R₄;

[0026] R'是H、甲基、(C₂-C₄)烷基或苄基;

[0027] R₁选自:1,4-环己烷二基和1,4-亚苯基;

[0028] R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P=O)(OR₈)₂、-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;

[0029] R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-;

[0030] R₄选自:芳基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自卤化物、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基和杂环基;其中所述任选的芳基或杂芳基取代基本身任选地被全氟烷基或二氧杂环戊烷取代;

[0031] R₇选自:H、-C(=NR)R、-(C(R)₂)_nR、烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物),其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代,或者

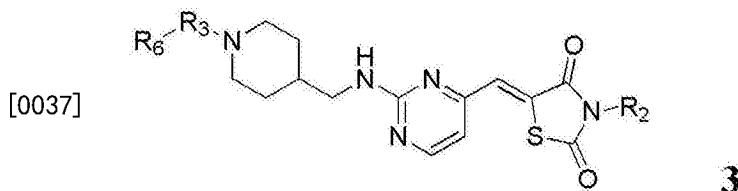
[0032] R_7 的2个例子和它们所键合的氮一起代表含氮的杂环基,所述含氮的杂环基任选地在环中含有一个另外的杂原子,其中所述另外的杂原子选自-O-、-N(R)-和-S-;

[0033] R_8 是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基;

[0034] R是H或(C₁-C₄)烷基;且

[0035] n是1、2或3。

[0036] 另一个实施方案涉及式3的化合物或其药学上可接受的盐:



[0038] 其中在每次出现时独立地

[0039] R_2 是H、 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(P=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(P=\text{O})(\text{OH})_2$;

[0040] R_3 是 $-\text{C}(=\text{NR})-$ 或 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n-$;

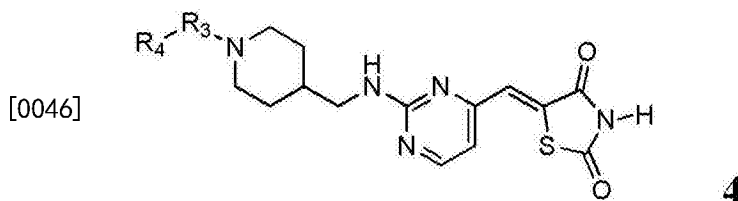
[0041] R是H或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基;

[0042] n是1、2或3;

[0043] R_6 选自:烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物),其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代;且

[0044] R_8 是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基。

[0045] 另一个实施方案涉及式4的化合物或其药学上可接受的盐:



[0047] 其中在每次出现时独立地

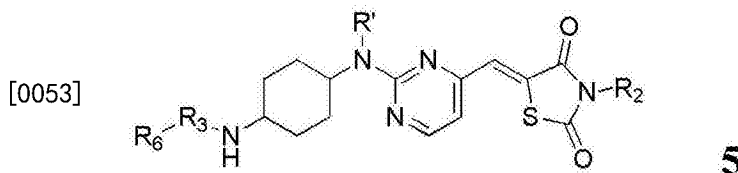
[0048] R_3 是 $-\text{C}(=\text{NR})-$ 或 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n-$;

[0049] R是H或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基;

[0050] n是1、2或3;且

[0051] R_4 选自:芳基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自卤化物、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基和杂环基;其中所述任选的芳基或杂芳基取代基本身任选地被全氟烷基或二氧杂环戊烷取代。

[0052] 另一个实施方案涉及式5的化合物或其药学上可接受的盐:



[0054] 其中在每次出现时独立地

[0055] R' 是H、甲基、 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ 烷基或苄基;

[0056] R_2 是H、 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(P=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-(\text{C}=\text{O})$

OCH₂O (P=O) (OH)₂;

[0057] R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-;

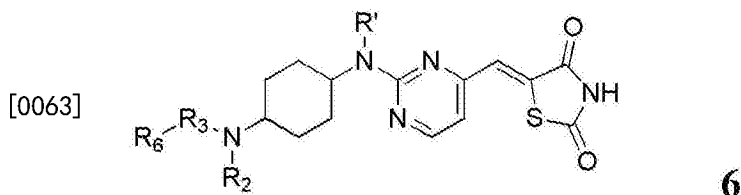
[0058] R是H或(C₁-C₄)烷基;

[0059] n是1、2或3;

[0060] R₆选自:烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物),其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代;且

[0061] R₈是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基。

[0062] 另一个实施方案涉及式6的化合物或其药学上可接受的盐:



[0064] 其中在每次出现时独立地

[0065] R' 是H、甲基、(C₂-C₄)烷基或苄基;

[0066] R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P=O)(OR₈)₂、-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P=O)(OH)₂;

[0067] R₃是-C(=NR)-或-(C(R)₂)_n-;

[0068] R是H或(C₁-C₄)烷基;

[0069] n是1、2或3;

[0070] R₆选自:烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物),其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代;且

[0071] R₈是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基。

[0072] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3的抑制剂。在一个实施方案中,所述化合物对于CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3具有小于约5000nM的IC₅₀。在一个实施方案中,所述化合物对于CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3具有小于约1000nM的IC₅₀。在一个实施方案中,所述化合物对于CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3具有小于约500nM的IC₅₀。

[0073] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是CK2的抑制剂。在一个实施方案中,所述化合物对于CK2具有小于约5000nM的IC₅₀。在一个实施方案中,所述化合

物对于CK2具有小于约1000nM的IC₅₀。在一个实施方案中,所述化合物对于CK2具有小于约500nM的IC₅₀。

[0074] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是PIM1、PIM2或PIM3的抑制剂。在一个实施方案中,所述化合物对于PIM1、PIM2或PIM3具有小于约5000nM的IC₅₀。在一个实施方案中,所述化合物对于PIM1、PIM2或PIM3具有小于约1000nM的IC₅₀。在一个实施方案中,所述化合物对于PIM1、PIM2或PIM3具有小于约500nM的IC₅₀。

[0075] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是Wnt途径的抑制剂。

[0076] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是TGFβ途径的抑制剂。

[0077] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是JAK/STAT途径的抑制剂。

[0078] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是mTOR途径的抑制剂。

[0079] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是AKT途径的抑制剂。

[0080] 一个实施方案涉及前述化合物中的任一种,其中所述化合物是Pgp降解、药物流出或抗药性的调节剂。

[0081] 一个实施方案涉及一种药物组合物,其包含前述化合物中的任一种或组合和药学上可接受的载体。

[0082] 另一个实施方案涉及一种抑制CK1活性的方法,所述方法包括:使CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3与前述化合物中的任一种接触。

[0083] 另一个实施方案涉及一种抑制CK2活性的方法,所述方法包括:使CK2与前述化合物中的任一种接触。

[0084] 另一个实施方案涉及一种治疗或预防与异常的CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3活性有关的病症的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0085] 另一个实施方案涉及一种治疗或预防与异常的CK2活性有关的病症的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0086] 另一个实施方案涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种或药物组合物。在一个实施方案中,所述癌症是选自下述的系统的癌症:造血系统、免疫系统、内分泌系统、肺系统、胃肠道系统、肌肉骨骼系统、生殖系统、中枢神经系统和泌尿系统。在一个实施方案中,所述癌症是位于哺乳动物的骨髓组织、淋巴组织、胰腺组织、甲状腺组织、肺组织、结肠组织、直肠组织、肛门组织、肝组织、皮肤、骨、卵巢组织、子宫组织、子宫颈组织、乳房、前列腺、睾丸组织、脑、脑干、脑膜组织、肾或膀胱。在一个实施方案中,所述癌症选自:乳腺癌、结肠癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、白血病、血液学恶性肿瘤、肾细胞癌、肾癌、恶性黑色素瘤、胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、脑癌、头颈癌、膀胱癌、甲状腺癌、卵巢癌、宫颈癌和骨髓增生异常综合征。

[0087] 另一个实施方案涉及一种治疗白血病、多发性骨髓瘤或其它血液学恶性肿瘤的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0088] 另一个实施方案涉及一种治疗阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0089] 另一个实施方案涉及一种治疗Wnt依赖性疾病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0090] 另一个实施方案涉及一种治疗TGF β 依赖性疾病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0091] 另一个实施方案涉及一种治疗JAK/STAT依赖性疾病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0092] 另一个实施方案涉及一种治疗mTOR依赖性疾病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0093] 另一个实施方案涉及一种治疗AKT依赖性疾病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0094] 另一个实施方案涉及一种治疗或预防炎症、炎性疾病(例如,骨关节炎和类风湿性关节炎)、神经学病症(例如,阿尔茨海默氏病)和神经变性的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0095] 另一个实施方案涉及一种治疗或预防骨相关疾病和病症(包括骨质疏松症和骨形成)或促进骨恢复的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0096] 另一个实施方案涉及一种治疗或预防低血糖症、代谢综合征和糖尿病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0097] 另一个实施方案涉及一种影响细胞凋亡(例如,增加癌性细胞中的细胞凋亡速率)的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0098] 另一个实施方案涉及一种治疗或预防异常的胚胎发育的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0099] 另一个实施方案涉及一种抑制PIM活性的方法,所述方法包括:使PIM1、PIM2或PIM3与前述化合物中的任一种接触。

[0100] 另一个实施方案涉及一种用于治疗或预防与异常的PIM活性有关的病症的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0101] 另一个实施方案涉及一种调节PgP降解和/或药物流出活性的方法,所述方法包括:使细胞与前述化合物中的任一种接触。

[0102] 另一个实施方案涉及一种用于基于PgP的调节来治疗恶性肿瘤的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用治疗有效量的前述化合物中的任一种。

[0103] 另一个实施方案涉及一种用于治疗恶性肿瘤的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物共同施用治疗有效量的前述化合物中的任一种和治疗有效量的已知的化学疗法或激酶抑制剂(包括、但不限于P13K抑制剂、mTOR抑制剂或AKT抑制剂)。

具体实施方式

[0104] 定义

[0105] 本文所用术语的定义意在包括化学和药物领域对于各术语公认的当前知识水平

定义。在适宜的情况下,提供了实例。所述定义所应用的术语单独地或作为更大基团的部分在整个本说明书中使用,除非在具体实例中另有限制。

[0106] 当没有具体指明立体化学时,本发明化合物的所有立体异构体作为纯化合物及其混合物都被包括在本发明的范围内。除非另外指明,否则各个对映异构体、非对映异构体、几何异构体及其组合和混合物都被包括在本发明内。多晶型和溶剂化物也被包括在本发明范围内。

[0107] 在本文中与本发明化合物结合使用的术语“分离的”是指,所述化合物不在细胞或生物体内,并且所述化合物与通常天然伴随它的若干或所有组分相分离。

[0108] 在本文中与本发明化合物的分离的样品结合使用的术语“纯的”是指,所述分离的样品含有至少60重量%的所述化合物。在某些实施方案中,所述分离的样品含有至少70重量%的所述化合物。在某些实施方案中,所述分离的样品含有至少80重量%的所述化合物。在某些实施方案中,所述分离的样品含有至少90重量%的所述化合物。在某些实施方案中,所述分离的样品含有至少95重量%的所述化合物。本发明化合物的分离样品的纯度可通过许多方法或其组合进行评价;例如薄层色谱法、制备型色谱法或快速色谱法、质谱法、HPLC、NMR分析等。

[0109] 术语“杂原子”是本领域公知的,是指碳或氢以外的任意元素的原子。示例性的杂原子包括硼、氮、氧、磷、硫和硒。

[0110] 术语“烷基”是本领域公知的,包括饱和脂族基因,包括直链烷基、支链烷基、环烷(脂环)基、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在某些实施方案中,直链或支链烷基在其主链中具有约30个或更少的碳原子(例如直链为 C_1-C_{30} ,支链为 C_3-C_{30}),或者,具有约20个或更少。同样,环烷基在其环结构中具有约3个至约10个碳原子,或者,在环结构中具有约5、约6或约7个碳。

[0111] 除非另外指定碳数目,否则“低级烷基”是指如上定义的烷基,但在其主链结构中具有1至约10个碳,或者具有1至约6个碳原子。同样,“低级烯基”和“低级炔基”具有相似的链长度。

[0112] 术语“芳烷基”是本领域公知的,是指被芳基(例如芳族或杂芳族基团)取代的烷基。

[0113] 术语“烯基”和“炔基”是本领域公知的,是指其长度和可能的取代基类似于上述烷基的不饱和脂族基团,但分别包含至少一个双键或三键。

[0114] 术语“芳基”是本领域公知的,是指5-、6-和7-元单环芳族基团,其可包含0-4个杂原子,例如,苯、萘、蒽、芘、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。在环结构中具有杂原子的那些芳基还可被称为“芳杂环”或“杂芳族”。芳族环可在一个或多个环位被诸如上述的取代基取代,例如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、磷酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等。术语“芳基”还包括具有两个或多个环的多环环系,其中两个或多个碳为两个相连环(这些环为“稠合环”)共有,其中至少一个环是芳族的,例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基。

[0115] 术语邻、间和对是本领域公知的,分别是指1,2-、1,3-和1,4-二取代的苯。例如,名

称1,2-二甲基苯和邻-二甲基苯是同义的。

[0116] 术语“杂环基”、“杂芳基”或“杂环基团”是本领域公知的,是指3-至约10-元环结构,或者是指3-至约7-元环,其环结构包含1-4个杂原子。杂环也可以是多环。杂环基团包括,例如,噻吩、噻蒎、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、色烯、咕吨、吩咕吨、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异噻唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡嗪、异吡嗪、吡嗪、吡唑、嘧啶、喹啉、喹啉、酞嗪、茶啉、喹啉、喹啉、噌啉、喋啶、呋唑、呋啉、菲啶、吡啶、嘧啶、菲咯啉、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、胡椒基、呋喃、吩噻嗪、吡咯烷、四氢呋喃(oxolane)、四氢噻吩(thiolane)、噻唑、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、内酰胺(如氮杂环丁酮和吡咯烷酮)、磺内酰胺、磺内酯等。杂环可在一个或多个位置被诸如上述的取代基取代,例如卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0117] 术语“任选取代的”是指,其中一个或多个氢可被如本文所述的取代基取代的化学基团,如烷基、环烷基芳基等,所述取代基包括、但不限于卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0118] 术语“多环基”或“多环基团”是本领域公知的,是指其中两个或多个碳为两个相连接环(例如所述环为“稠合环”)所共有的两个或多个环(例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基)。通过非相邻原子连接中环被称为“桥”环。多环的各环可被诸如上述的取代基取代,所述取代基例如为卤素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0119] 术语“碳环”是本领域公知的,是指其中所述环的每个原子都是碳的芳族或非芳族环。

[0120] 术语“硝基”是本领域公知的,是指 $-\text{NO}_2$ 。

[0121] 术语“卤素”是本领域公知的,是指 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。

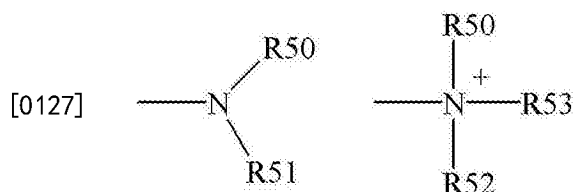
[0122] “卤化物”表示卤素的相应阴离子,而“假卤化物(pseudohalide)”具有Cotton和Wilkinson的Advanced Inorganic Chemistry的第560页上所陈述的定义。

[0123] 术语“巯基”是本领域公知的,是指 $-\text{SH}$ 。

[0124] 术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 。

[0125] 术语“磺酰基”是本领域公知的,是指 $-\text{SO}_2^-$ 。

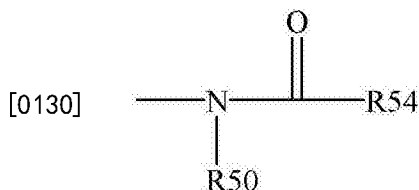
[0126] 术语“胺”和“氨基”是本领域公知的,是指未取代和取代的胺,例如可由以下通式表示的部分:



[0128] 其中R50、R51和R52各自独立地代表氢、烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$,或R50和R51与它们所连的N原子一起构成在环结构中具有4-8个原子的杂环;R61代表芳基、环烷基、环烯基、

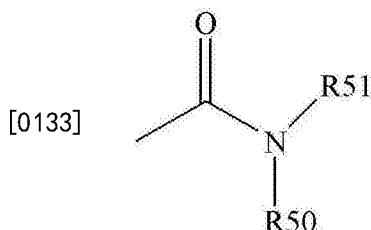
杂环或多环； m 是0或在1-8的范围内的整数。在其它实施方案中， R_{50} 和 R_{51} （以及任选的 R_{52} ）各自独立地代表氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R_{61}$ 。由此，术语“烷基胺”包括如上定义的胺基团，其具有与之连接的取代或未取代烷基，即， R_{50} 和 R_{51} 中的至少一个是烷基。

[0129] 术语“酰氨基”是本领域公知的，是指可由以下通式表示的部分：



[0131] 其中 R_{50} 如上定义， R_{54} 代表氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R_{61}$ ，其中 m 和 R_{61} 如上定义。

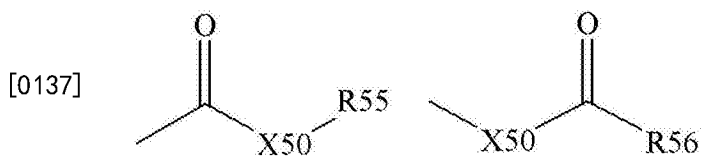
[0132] 术语“酰氨基”是本领域公知的氨基取代的羰基，包括可由以下通式表示的部分：



[0134] 其中 R_{50} 和 R_{51} 如上定义。本发明的酰胺的某些实施方案将不包括可能不稳定的酰亚胺。

[0135] 术语“烷硫基”是指如上定义的烷基，其具有与其相连的硫基。在某些实施方案中，“烷硫基”部分由 $-S-$ 烷基、 $-S-$ 烯基、 $-S-$ 炔基和 $-S-(CH_2)_m-R_{61}$ 之一代表，其中 m 和 R_{61} 如上定义。代表性的烷硫基包括甲硫基、乙硫基等。

[0136] 术语“羧基”是本领域公知的，包括可由以下通式代表的部分：

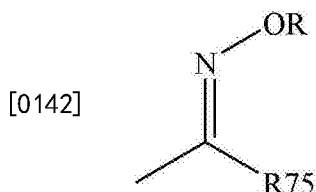


[0138] 其中 X_{50} 是键或代表氧或硫， R_{55} 和 R_{56} 代表氢、烷基、烯基、 $-(CH_2)_m-R_{61}$ 或药学上可接受的盐， R_{56} 代表氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R_{61}$ ，其中 m 和 R_{61} 如上定义。在 X_{50} 是氧且 R_{55} 或 R_{56} 不是氢的情况下，该式代表“酯”。在 X_{50} 是氧且 R_{55} 如上定义的情况下，该部分在本文中是指羧基，特别地，当 R_{55} 是氢时，该式代表“羧酸”。在 X_{50} 是氧且 R_{56} 是氢的情况下，该式代表“甲酸酯”。一般而言，在上式的氧原子被硫替代的情况下，该式代表“硫羰基”。在 X_{50} 是硫且 R_{55} 或 R_{56} 不是氢的情况下，该式代表“硫羧酸酯”。在 X_{50} 是硫且 R_{55} 是氢的情况下，该式代表“硫羧酸”。在 X_{50} 是硫且 R_{56} 是氢的情况下，该式代表“硫代甲酸酯”。另一方面，在 X_{50} 为键且 R_{55} 不是氢的情况下，上式代表“酮”基。在 X_{50} 是键且 R_{55} 是氢的情况下，上式代表“醛”基。

[0139] 术语“氨甲酰基”是指 $-O(C=O)NRR'$ ，其中 R 和 R' 独立地为H、脂族基团、芳基或杂芳基。

[0140] 术语“氧代”是指羰基氧($=O$)。

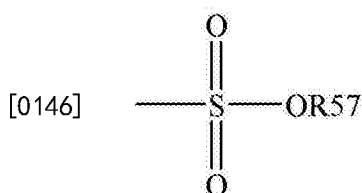
[0141] 术语“肟”和“肟醚”是本领域公知的，是指可由以下通式表示的部分：



[0143] 其中R75是氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或 $-(CH_2)_m-R61$ 。当R是H时,所述部分是“肟”;当R是烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或 $-(CH_2)_m-R61$ 时,它是“肟醚”。

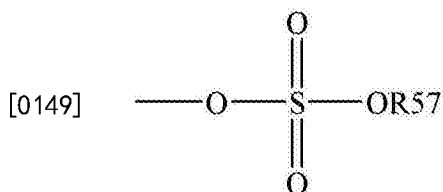
[0144] 术语“烷氧基”是本领域公知的,是指具有与其相连的氧基的如上定义烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此,使烷基成为醚的烷基取代基是或类似于烷氧基,如可以由-O-烷基、-O-烯基、-O-炔基、-O- $(CH_2)_m-R61$ 之一代表,其中m和R61如上定义。

[0145] 术语“磺酸酯”是本领域公知的,是指可由以下通式代表的部分:



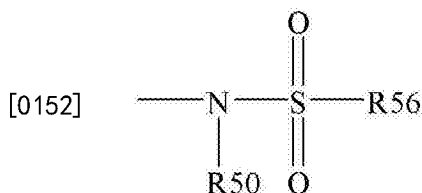
[0147] 其中R57是电子对、氢、烷基、环烷基或芳基。

[0148] 术语“硫酸酯”是本领域公知的,包括可由以下通式表示的部分:



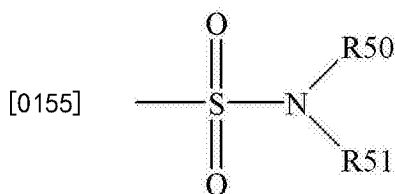
[0150] 其中R57如上定义。

[0151] 术语“磺酰氨基”是本领域公知的,包括可由以下通式表示的部分:



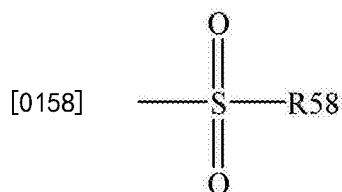
[0153] 其中R50和R56如上定义。

[0154] 术语“氨磺酰基”是本领域公知的,是指可由以下通式表示的部分:



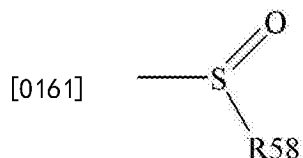
[0156] 其中R50和R51如上定义。

[0157] 术语“磺酰基”是本领域公知的,是指可由以下通式表示的部分:



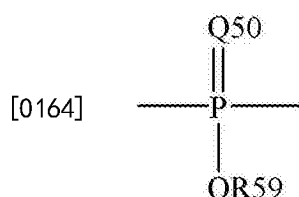
[0159] 其中R58是如下之一:氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0160] 术语“亚砷基(sulfoxido)”是本领域公知的,是指可由以下通式表示的部分:

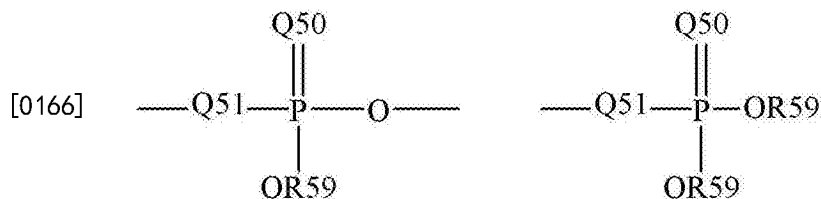


[0162] 其中R58如上定义。

[0163] 术语“磷酰基”是本领域公知的,通常可以由下式表示:

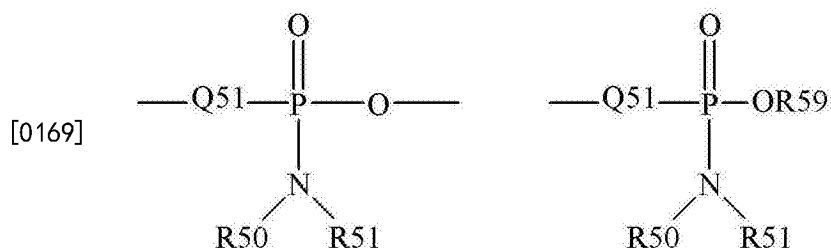


[0165] 其中Q50代表S或O,且R59代表氢、低级烷基或芳基。当用于取代例如烷基时,磷酰基烷基的磷酰基可以由下述通式表示:



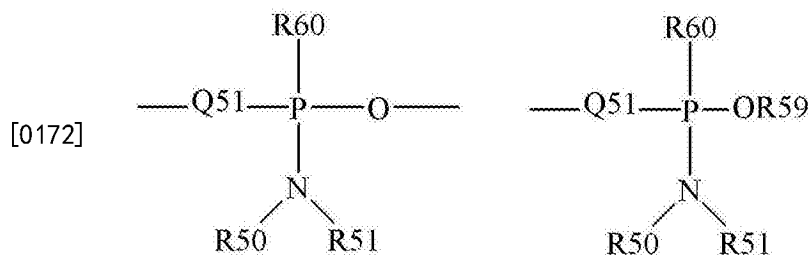
[0167] 其中Q50和R59各自独立地如上定义,且Q51代表O、S或N。当Q50是S时,磷酰基部分是“硫代磷酸酯”。

[0168] 术语“亚磷酰胺”是本领域公知的,且可以由下述通式表示:



[0170] 其中Q51、R50、R51和R59如上定义。

[0171] 术语“亚磷酰胺”是本领域公知的,且可以由下述通式表示:



[0173] 其中Q51、R50、R51和R59如上定义，且R60代表低级烷基或芳基。

[0174] 可对烯基和炔基进行类似的取代，以产生例如氨基烯基、氨基炔基、酰氨基烯基、酰氨基炔基、亚氨基烯基、亚氨基炔基、硫代烯基、硫代炔基、羰基-取代的烯基或炔基。

[0175] 当各表述(如烷基、m、n等)在任何结构中出现一次以上时，其定义意图独立于其在同一结构中其它位置处的定义。

[0176] 术语三氟甲磺酰基(triflyl)、甲苯磺酰基(tosyl)、甲磺酰基(mesyl)和九氟丁磺酰基(nonaflyl)是本领域公知的，分别是指三氟甲磺酰基、对甲苯磺酰基、甲磺酰基和九氟丁磺酰基。术语三氟甲基磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和九氟甲基磺酸酯是本领域公知的，分别是指三氟甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和九氟丁烷磺酸酯官能团和含有所述基团的分子。

[0177] 缩写Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts和Ms分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、九氟丁磺酰基、对甲苯磺酰基和甲磺酰基。具有本领域普通技术的有机化学家所使用的缩写的更广泛的列表，出现在Journal of Organic Chemistry的每一卷的第一版中；该列表通常显示在标题为“缩写的标准列表(Standard List of Abbreviations)”的表中。

[0178] 在本发明的组合物中含有的某些化合物可特别地以几何或立体异构形式存在。另外，本发明的聚合物也可以是光学活性的。本发明预见到所有这些化合物，包括顺式-和反式-异构体、E-和Z-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物及其它混合物，它们都落入本发明的范围内。其它不对称的碳原子可存在于取代基(如烷基)中。所有这种异构体及其混合物意图包含在本发明中。

[0179] 例如，如果需要本发明化合物的特定对映异构体，则其可通过不对称合成制备，或通过用手性助剂衍生制备，其中分离所得的非对映异构体混合物，并断裂辅助基团，以提供纯的所需对映异构体。或者，在分子包含碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)的情况下，可与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构的盐，随后经本领域公知的分级结晶法或色谱法拆分由此形成的非对映异构体，并随后回收纯的对映异构体。

[0180] 应理解，“取代”或“用……取代”包括隐含条件，即这些取代应根据取代的原子和取代基所允许的化合价，并且该取代会产生稳定的化合物，例如其不会通过例如重排、环化、消除或其它反应而自发地发生转化。

[0181] 也预见到，术语“取代的”包括有机化合物的所有容许的取代基。在一个广泛方面，容许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、支链的和非支链的、碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。示例性的取代基包括例如上文所述的那些取代基。容许的取代基对于适宜的有机化合物而言可能为一种或多种、相同或不同。为了本发明的目的，杂原子(如氮)可具有氢取代基和/或满足杂原子化合价的、本文所述有机化合物的任意容许的取代基。本发明无意以任何方式受到有机化合物的容许的取代基的限制。

[0182] 本文使用的短语“保护基”是指临时的取代基,其保护潜在的活性官能团免遭不希望的化学转化。这类保护基的实例分别包括:羧酸的酯、醇的甲硅烷醚以及醛和酮的缩醛和缩酮。氮保护基的实例包括:酰胺($-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$)或氨基甲酸酯($-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$),例如,作为:甲基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$);苄氧基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{NHCbz}$);作为叔丁氧基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHBOc}$);2-联苯基-2-丙氧基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$),作为9-芴基甲氧基酰胺($-\text{NHfmoc}$),作为6-硝基苄基氧基酰胺($-\text{NHnvoc}$),作为2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺($-\text{NHteoc}$),作为2,2,2-三氯乙氧基酰胺($-\text{NHTroc}$),作为烯丙氧基酰胺($-\text{NHalloc}$),作为2-(苯磺酰基)乙氧基酰胺($-\text{NHpsec}$);或者,在合适的情况下(例如,环胺),作为一氧化二氮基团。已综述了保护基化学领域(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版; Wiley: New York, 1991)。本发明的化合物的受保护形式被包括在本发明的范围内。

[0183] 术语“药学上可接受的盐”或“盐”是指一种或多种化合物的盐。化合物的适宜的药学上可接受的盐包括酸加成盐,诸如用无机酸(诸如盐酸和氢溴酸)形成的那些盐,以及用有机酸(诸如马来酸)形成的那些盐。例如,常用于形成药学上可接受的盐的酸包括:无机酸诸如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸诸如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、二酒石酸、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和醋酸,以及有关的无机酸和有机酸。这样的药学上可接受的盐因而包括:硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。

[0184] 在所述化合物携带一个或多个酸性部分的情况下,通过用药学上可接受的碱的溶液处理所述化合物的溶液,可以形成药学上可接受的盐。适用于与酸性官能团形成药学上可接受的盐的碱包括、但不限于:下述金属的氢氧化物和碳酸盐:碱金属诸如钠、钾和锂;碱土金属诸如钙和镁;和其它金属诸如铝和锌。合适的碱也包括铵和有机胺,诸如未取代的或羟基取代的单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺;二环己胺;三丁胺;吡啶;N-甲基, N-乙胺;二乙胺;三乙胺;单-、二-或三-(2-羟基-低级烷基胺),诸如单-、二-或三-(2-羟乙基)胺、2-羟基-叔丁基胺或三-(羟甲基)甲胺、N,N-二烷基-N-(羟烷基)-胺诸如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;和氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸等。

[0185] 本发明的某些化合物和它们的盐可以以超过一种结晶形式(即,多晶型物)存在;本发明包括各种晶型及其混合物。

[0186] 本发明的某些化合物和它们的盐也可以以溶剂化物(例如水合物)的形式存在,本发明包括各种溶剂化物及其混合物。

[0187] 本发明的某些化合物可以含有一个或多个手性中心,并以不同的光学活性形式存在。当本发明的化合物含有一个手性中心时,化合物存在两种对映异构形式,本发明包括这

两种对映异构体和对映异构体的混合物,诸如它们的外消旋混合物。对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法拆分;例如,可以如下拆分对映异构体:通过形成非对映异构的盐,所述盐可以例如通过结晶来分离;形成非对映异构的衍生物或复合物,其可以如下分离:例如,通过结晶、气-液色谱法或液相色谱法;一种对映异构体与对映异构体特异性的试剂的选择性反应,例如,经由酶促酯化;或在手性环境下的气-液色谱法或液相色谱法,例如,在手性载体上,合适地包括手性载体(例如,具有结合的手性配体的二氧化硅)或手性溶剂存在下。在希望的对映异构体通过上述分离操作之一转化为另一种化学实体的情况下,可能需要另一步骤来释放希望的纯化的对映异构体。或者,通过使用光学活性的试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种,可以合成特定的对映异构体。

[0188] 当本发明的化合物含有超过一个手性中心时,它可以以非对映异构形式存在。通过本领域技术人员已知的方法(例如,色谱法或结晶),可以分离非对映异构的化合物,且可以如上所述分离单个对映异构体。本发明包括本发明化合物的各种非对映异构体及其混合物。本发明的化合物可以以不同的互变异构形式或作为不同的几何异构体存在,本发明包括本发明化合物的每种互变异构体和/或几何异构体及其混合物。例如,在化合物中存在的任意烯烃可以作为E-或Z-几何异构体或其混合物存在,除非另有说明。本发明的化合物可以以两性离子形式存在。本发明包括本发明化合物的每种两性离子形式及其混合物。

[0189] 本文使用的术语“前药”表示这样的试剂,其通过一些生理化学过程在体内转化成母体药物(例如,被调至生理pH的前药会转化成希望的药物形式)。前药经常是有用的,因为在有些情况下,它们可以比母体药物更容易地施用。它们可以是例如可通过口服给药来生物利用的,而母体药物则不可以。前药也可以具有比母体药物提高的在药理学组合物中的溶解度。前药的一个实例是(但不限于)这样的本发明化合物,其中它作为酯(“前药”)来施用,以促进在水溶性是无益的情况下的跨细胞膜运输,但是以后一旦进入水溶性是有益的细胞内,它会代谢水解成羧酸。前药具有许多有用的性质。例如,前药可以具有比最终药物更高的水溶性,从而促进药物的静脉内给药。前药也可以具有比最终药物更高水平的口服生物利用度。在给药后,前药会酶促地或化学地裂解,以将最终药物递送进血液或组织中。

[0190] 示例性的前药会释放本发明化合物的胺,其中胺或醇的游离氢被替换为 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(=\text{P})(\text{OR}_8)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(=\text{P})(\text{OH})_2$ (C_1 - C_6)烷酰氧基甲基、1-((C_1 - C_6)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C_1 - C_6)烷酰氧基)乙基、(C_1 - C_6)烷氧基羰基-氧基甲基、N-(C_1 - C_6)烷氧基羰基氨基-甲基、琥珀酰基、(C_1 - C_6)烷酰基、 α -氨基(C_1 - C_4)烷酰基、芳基酰基和 α -氨酰基或 α -氨酰基- α -氨酰基,其中所述 α -氨基酰基部分独立地是在蛋白中发现的任意天然存在的L-氨基酸、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 或糖基(由碳水化合物半缩醛的羟基的分离形成的基团)。

[0191] 其它示例性的前药在裂解后释放出对应的游离酸,本发明化合物的这样的可水解的成酯残基包括、但不限于:羧酸取代基(例如, $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或含有羧酸的部分),其中所述游离氢被替换为:具有5-10个碳原子的(C_1 - C_4)烷基、(C_2 - C_{12})烷酰氧基甲基、1-((C_4 - C_9)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基,具有3-6个碳原子的烷氧基羰氧基甲基,具有4-7个碳原子的1-(烷氧基羰氧基)乙基,具有5-8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基,具有3-9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基,具有4-10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰

基)氨基)乙基,3-酞基,4-巴豆酰内酯基, γ -丁内酯-4-基,二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(诸如 β -二甲氨基乙基),氨甲酰基-(C₁-C₂)烷基,N,N-二(C₁-C₂)-烷基氨甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基-,吡咯烷子基-或吗啉代(C₂-C₃)烷基。

[0192] 本文使用的术语“受试者”是指动物,通常是哺乳动物或人,其将是或已是治疗、观察和/或试验的对象。当该术语与化合物或药物的施用协同使用时,那么所述受试者就已经是治疗、观察和/或施用化合物或药物的对象。

[0193] 术语“共同施用”既表示同时给药(同时施用两种或多种治疗剂),也表示时间有差异的施用(与一种或多种治疗剂的施用不同时间地施用一种或多种其它治疗剂),只要治疗剂在某种程度上同时存在于患者中。

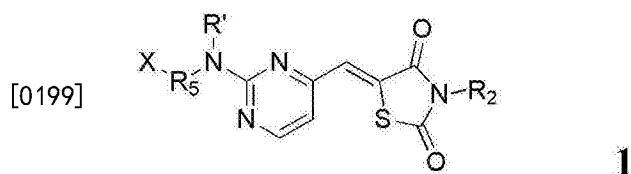
[0194] 本文使用的术语“治疗有效量”是指,在细胞培养物、组织系统、动物或人中激发生物或药物应答的活性化合物或药物的量,所述生物或药物应答是研究者、兽医、临床医生或医师所寻求的,包括所治疗疾病、病症或障碍的症状的缓解。

[0195] 术语“组合物”意在包括含有特定量的特定成分的产物,以及直接地或间接地由特定量的特定成分的组合形成的任何产品。

[0196] 术语“药学上可接受的载体”是指,用于制备期望的化合物剂型的介质。药学上可接受的载体可包括一种或多种溶剂、稀释剂或其它液体媒介物;分散或悬浮辅剂;表面活性剂;等渗剂;增稠剂或乳化剂;防腐剂;固体粘合剂;润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1975)和Handbook of Pharmaceutical Excipients,第3版,A.H.Kibbe编辑(American Pharmaceutical Assoc.2000)公开了用于配制药组合物的多种载体和用于制备它们的已知技术。

[0197] 示例性的化合物

[0198] 本发明的一个方面涉及抑制酪蛋白激酶1和/或酪蛋白激酶2和/或PIM激酶的化合物。例如,一个实施方案涉及式1的化合物或其药学上可接受的盐:



[0200] 其中在每次出现时独立地

[0201] X是-N(R₇)₂、-N(R₇)(R₂)或-N(H)-R₃-R₆;

[0202] R' 是H、甲基、(C₂-C₄)烷基或苄基;

[0203] R₂是H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、-CH₂O(P(=O)(OR₈)₂)-(C=O)OCHR₈O(C=O)CH₃或-(C=O)OCH₂O(P(=O)(OH)₂);

[0204] R₃是-C(=NR)-或-C(R)₂n-;

[0205] R₅选自:1,4-环己烷二基、1,4-亚苯基、1,4-环庚烷二基、1,4-环辛烷二基、1,5-环辛烷二基、1,4-二环[2.2.1]庚烷二基、1,4-二环[2.2.2]辛烷二基、和1,5-二环[3.3.1]壬烷二基;

[0206] R₆选自:烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基

(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物),其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代;

[0207] R_7 选自: H 、 $-C(=NR)R$ 、 $-(C(R)_2)_nR$ 、烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、羟基、全氟烷基、三氟甲氧基和卤化物,其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代,或者

[0208] R_7 的2个例子和它们所键合的氮一起代表含氮的杂环基,所述含氮的杂环基任选地在环中含有一个另外的杂原子,其中所述另外的杂原子选自 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 和 $-S-$;

[0209] R_8 是 H 、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基;

[0210] R 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基;和

[0211] n 是1、2或3。

[0212] 在一个实施方案中, R' 是 H 。

[0213] 在一个实施方案中, R' 是甲基。

[0214] 在一个实施方案中, R' 是 (C_2-C_4) 烷基。

[0215] 在一个实施方案中, R' 是苄基。

[0216] 在一个实施方案中, R_2 是 H 。

[0217] 在一个实施方案中, R_2 是 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 。

[0218] 在一个实施方案中, R_5 是1,4-环己烷二基。

[0219] 在一个实施方案中, R_5 是1,4-亚苯基。

[0220] 在一个实施方案中, R_6 选自:烷基、芳基和杂芳基。

[0221] 在一个实施方案中, R_6 选自:苯基、联苯基、吡啶基、嘧啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基。

[0222] 在一个实施方案中, R_6 是苯基;所述取代基独立地选自:烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物;且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0223] 在一个实施方案中, R_5 是苯基;所述取代基独立地选自:苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基;且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0224] 在一个实施方案中, R_6 是吡啶基;所述取代基独立地选自:烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物;且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0225] 在一个实施方案中, R_6 是吡啶基;所述取代基独立地选自:苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基;且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷

氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0226] 在一个实施方案中, R_6 是嘧啶基; 所述取代基独立地选自: 烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物; 且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: 烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0227] 在一个实施方案中, R_6 是嘧啶基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: 烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0228] 在一个实施方案中, R_6 是萘基; 所述取代基独立地选自: 烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物; 且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: 烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0229] 在一个实施方案中, R_6 是萘基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: 烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0230] 在一个实施方案中, R_6 是萘基; 且所述取代基是氟化物。

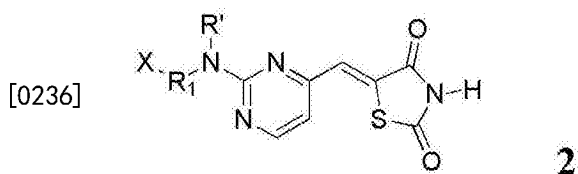
[0231] 在一个实施方案中, R_6 是喹啉基; 所述取代基独立地选自: 烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物; 且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代: 烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0232] 在一个实施方案中, R_6 是喹啉基; 所述取代基独立地选自: 苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基; 且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代: 烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0233] 在一个实施方案中, R_6 是喹啉基; 且所述取代基是甲基。

[0234] 在一个实施方案中, R_8 是 H。

[0235] 本发明的一个方面是式 2 的化合物或其药学上可接受的盐:



[0237] 其中在每次出现时独立地

[0238] X 是 $-N(R_7)_2$ 、 $-N(R_7)(R_2)$ 或 $-N(H)-R_3-R_4$;

[0239] R' 是 H、甲基、 (C_2-C_4) 烷基或苄基;

[0240] R_1 选自: 1,4-环己烷二基和 1,4-亚苯基;

[0241] R_2 是 H、 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ 、 $-CH_2O(P=O)(OR_8)_2$ 、 $-(C=O)OCHR_8O(C=O)CH_3$ 或 $-(C=O)OCH_2O(P=O)(OH)_2$;

[0242] R_3 是 $-C(=NR)-$ 或 $-(C(R)_2)_n-$;

[0243] R_4 选自: 芳基和杂芳基, 其中的任一个任选地被单或二取代, 且所述取代基如果存在的话则独立地选自卤化物、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基和杂环基; 其中所述任选的芳基

或杂芳基取代基本身任选地被全氟烷基或二氧杂环戊烷取代;

[0244] R_7 选自: H、 $-C(=NR)R$ 、 $-(C(R)_2)_nR$ 、烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基, 其中的任一个任选地被单或二取代, 且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物), 其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代, 或者

[0245] R_7 的2个例子和它们所键合的氮一起代表含氮的杂环基, 所述含氮的杂环基任选地在环中含有一个另外的杂原子, 其中所述另外的杂原子选自 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 和 $-S-$;

[0246] R_8 是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基;

[0247] R 是H或 (C_1-C_4) 烷基; 和

[0248] n 是1、2或3。

[0249] 在一个实施方案中, R' 是H。

[0250] 在一个实施方案中, R' 是甲基。

[0251] 在一个实施方案中, R' 是 (C_2-C_4) 烷基。

[0252] 在一个实施方案中, R' 是苄基。

[0253] 在一个实施方案中, R_1 是1,4-环己烷二基。

[0254] 在一个实施方案中, R_1 是1,4-亚苯基。

[0255] 在一个实施方案中, R_4 选自: 苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基。

[0256] 在一个实施方案中, R_4 是苯基, 且所述取代基独立地选自: 氟化物、呋喃基和噻吩基。

[0257] 在一个实施方案中, R_4 是吡啶基, 且所述取代基独立地选自: 卤化物、芳基、杂芳基和杂环基; 其中所述芳基和杂芳基任选地被全氟烷基或二氧杂环戊烷取代。

[0258] 在一个实施方案中, R_4 是吡啶基, 且所述取代基独立地选自: 氟化物、呋喃基、噻吩基、三氟甲基苯基、三氟甲基噻吩基和1,3-苯并二噁唑(dioxazole)。

[0259] 在一个实施方案中, R_4 是萘基, 且所述取代基是氟化物。

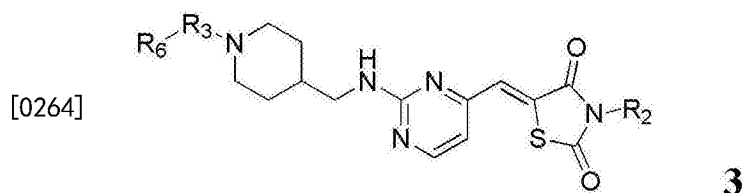
[0260] 在一个实施方案中, R_4 是喹啉基, 且所述取代基是甲基。

[0261] 在一个实施方案中, 本发明涉及前述化合物中的任一种, 其中 X 是 $-N(R_7)_2$, 且 $-N$

(R_7)₂代表.

[0262] 在一个实施方案中, 本发明涉及前述化合物中的任一种, 其中 R_3 选自: $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-C(=NH)-$ 。

[0263] 另一个实施方案涉及式3的化合物或其药学上可接受的盐:



[0265] 其中在每次出现时独立地

[0266] R_2 是H、 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(P(=\text{O})(\text{OR}_8)_2)$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(P(=\text{O})(\text{OH})_2)$;

[0267] R_3 是 $-\text{C}(=\text{NR})-$ 或 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n-$;

[0268] R是H或(C₁-C₄)烷基;

[0269] n是1、2或3;

[0270] R_6 选自:烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物),其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代;且

[0271] R_8 是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基。

[0272] 在一个实施方案中, R_2 是H。

[0273] 在一个实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0274] 在一个实施方案中, R_3 是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0275] 在一个实施方案中, R_6 选自:烷基、芳基和杂芳基。

[0276] 在一个实施方案中, R_6 选自:苯基、联苯基、吡啶基、嘧啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基。

[0277] 在一个实施方案中, R_6 是苯基;所述取代基独立地选自:烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物;且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0278] 在一个实施方案中, R_6 是苯基;所述取代基独立地选自:苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基;且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0279] 在一个实施方案中, R_6 是吡啶基;所述取代基独立地选自:烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物;且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0280] 在一个实施方案中, R_6 是吡啶基;所述取代基独立地选自:苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基;且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0281] 在一个实施方案中, R_6 是嘧啶基;所述取代基独立地选自:烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物;且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代:烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0282] 在一个实施方案中, R_6 是嘧啶基;所述取代基独立地选自:苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基;且所述苯基、吡

啉基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0283] 在一个实施方案中， R_6 是萘基；所述取代基独立地选自：烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物；且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代：烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0284] 在一个实施方案中， R_6 是萘基；所述取代基独立地选自：苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基；且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0285] 在一个实施方案中， R_6 是萘基；且所述取代基是氟化物。

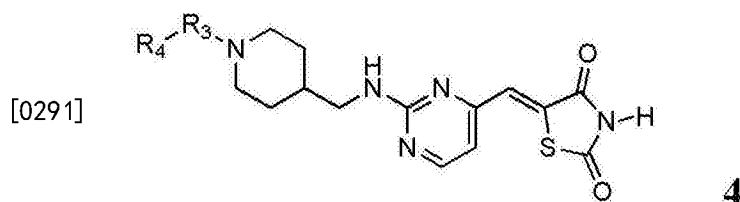
[0286] 在一个实施方案中， R_6 是喹啉基；所述取代基独立地选自：烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、全氟烷基、卤化物；且所述芳基或杂芳基取代基被选自以下的取代基取代：烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0287] 在一个实施方案中， R_6 是喹啉基；所述取代基独立地选自：苯基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟化物、氯化物、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和噻吩基；且所述苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基或噻吩基取代基被选自以下的取代基取代：烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基和二氧杂环戊基。

[0288] 在一个实施方案中， R_6 是喹啉基；且所述取代基是甲基。

[0289] 在一个实施方案中， R_8 是H。

[0290] 另一个实施方案涉及式4的化合物或其药学上可接受的盐：



[0292] 其中在每次出现时独立地

[0293] R_3 是 $-C(=NR)-$ 或 $-(C(R)_2)_n-$ ；

[0294] R 是H或 (C_1-C_4) 烷基；

[0295] n 是1、2或3；和

[0296] R_4 选自：芳基和杂芳基，其中的任一个任选地被单或二取代，且所述取代基如果存在的话则独立地选自卤化物、烷基、全氟烷基、芳基、杂芳基和杂环基；其中所述任选的芳基或杂芳基取代基本身任选地被全氟烷基或二氧杂环戊烷取代。

[0297] 在一个实施方案中， R_4 选自：苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、呋喃基和噻吩基。

[0298] 在一个实施方案中， R_4 是苯基，且所述取代基独立地选自：氟化物、呋喃基、和噻吩基。

[0299] 在一个实施方案中， R_4 是吡啶基，且所述取代基独立地选自：卤化物、芳基、杂芳基、和杂环基；其中所述芳基和杂芳基任选地被全氟烷基或二氧杂环戊烷取代。

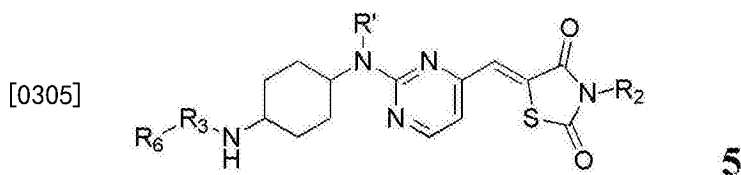
[0300] 在一个实施方案中， R_4 是吡啶基，且所述取代基独立地选自：氟化物、呋喃基、噻吩基、三氟甲基苯基、三氟甲基噻吩基、和1,3苯并二噁唑(dioxazole)。

[0301] 在一个实施方案中, R_4 是萘基, 且所述取代基是氟化物。

[0302] 在一个实施方案中, R_4 是喹啉基, 且所述取代基是甲基。

[0303] 在一个实施方案中, R_3 选自: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 。

[0304] 另一个实施方案涉及式5的化合物或其药学上可接受的盐:



[0306] 其中在每次出现时独立地

[0307] R' 是H、甲基、 (C_2-C_4) 烷基或苄基;

[0308] R_2 是H、 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OH})_2$;

[0309] R_3 是 $-\text{C}(=\text{NR})-$ 或 $-(\text{C}(\text{R})_2)_n-$;

[0310] R 是H或 (C_1-C_4) 烷基;

[0311] n 是1、2或3;

[0312] R_6 选自: 烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基, 其中的任一个任选地被单或二取代, 且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基 (包括、但不限于苄基)、芳基 (包括、但不限于苯基)、杂芳基 (包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基 (包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基 (包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物 (包括、但不限于氟化物和氯化物), 其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代; 且

[0313] R_8 是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基。

[0314] 在一个实施方案中, R' 是H。

[0315] 在一个实施方案中, R' 是甲基。

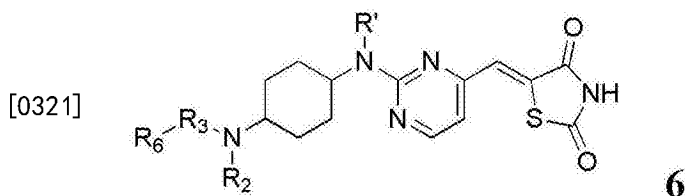
[0316] 在一个实施方案中, R' 是 (C_2-C_4) 烷基。

[0317] 在一个实施方案中, R' 是苄基。

[0318] 在一个实施方案中, R_2 是H。

[0319] 在一个实施方案中, R_2 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0320] 另一个实施方案涉及式6的化合物或其药学上可接受的盐:



[0322] 其中在每次出现时独立地

[0323] R' 是H、甲基、 (C_2-C_4) 烷基或苄基;

[0324] R_2 是H、 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OR}_8)_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCHR}_8\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-(\text{C}=\text{O})\text{OCH}_2\text{O}(\text{P}=\text{O})(\text{OH})_2$;

[0325] R_3 是 $-C(=NR)-$ 或 $-(C(R)_2)_n-$;

[0326] R是H或 (C_1-C_4) 烷基;

[0327] n是1、2或3;

[0328] R_6 选自:烷基、烷基芳基、芳基、烷基杂芳基、烷基杂烷基和杂芳基,其中的任何一个任选地被单或二取代,且所述取代基如果存在的话则独立地选自烷基、烷基芳基、芳烷基(包括、但不限于苄基)、芳基(包括、但不限于苯基)、杂芳基(包括、但不限于吡啶基、咪唑基、噻唑基、呋喃基和亚硫酰基)、烷氧基(包括、但不限于甲氧基)、羟基、全氟烷基(包括、但不限于三氟甲基)、三氟甲氧基和卤化物(包括、但不限于氟化物和氯化物),其中所述任选的芳基或杂芳基取代基可以任选地被烷基、卤化物、烷氧基、全氟烷基或二氧杂环戊基取代;且

[0329] R_8 是H、烷基、苄基、叔丁基、芳基或杂芳基。

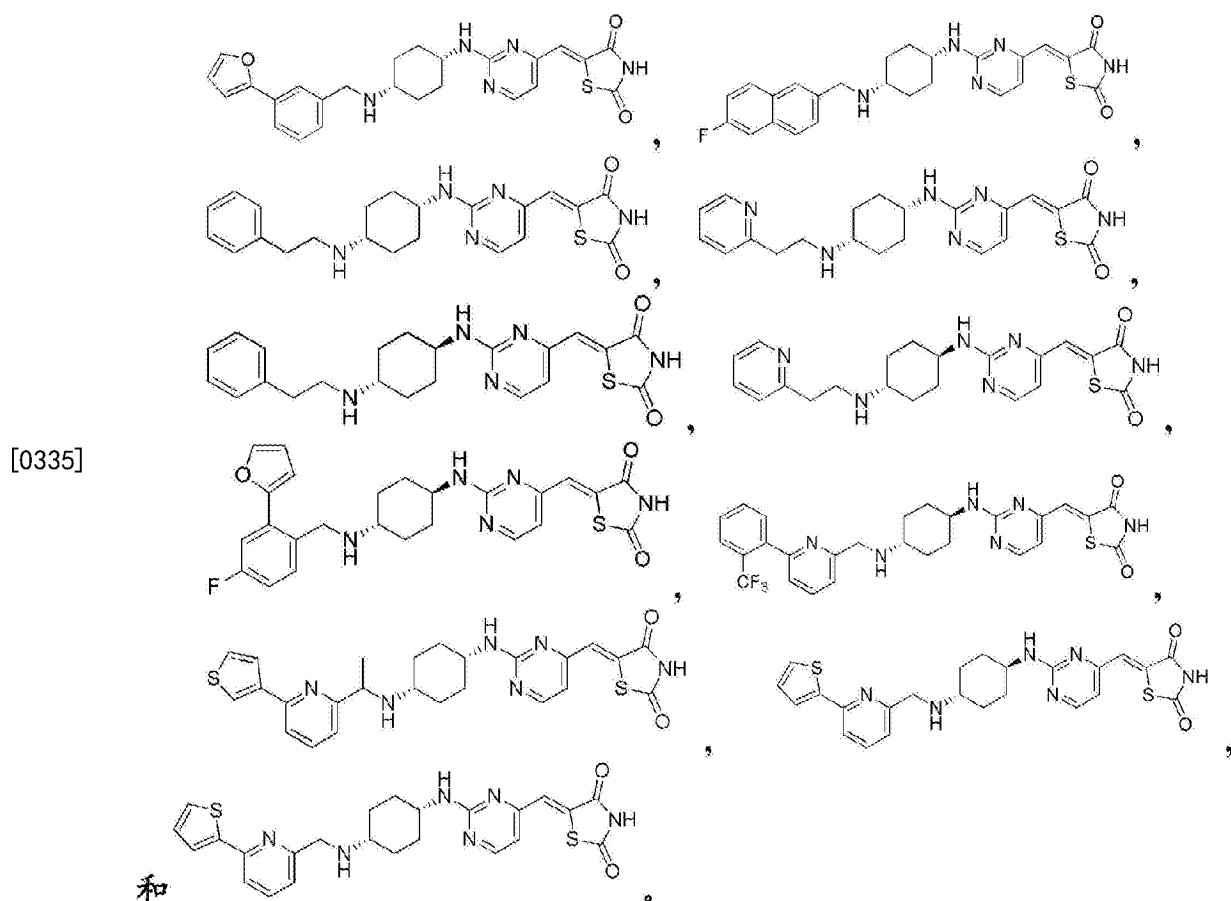
[0330] 在一个实施方案中, R' 是H。

[0331] 在一个实施方案中, R' 是甲基。

[0332] 在一个实施方案中, R' 是 (C_2-C_4) 烷基。

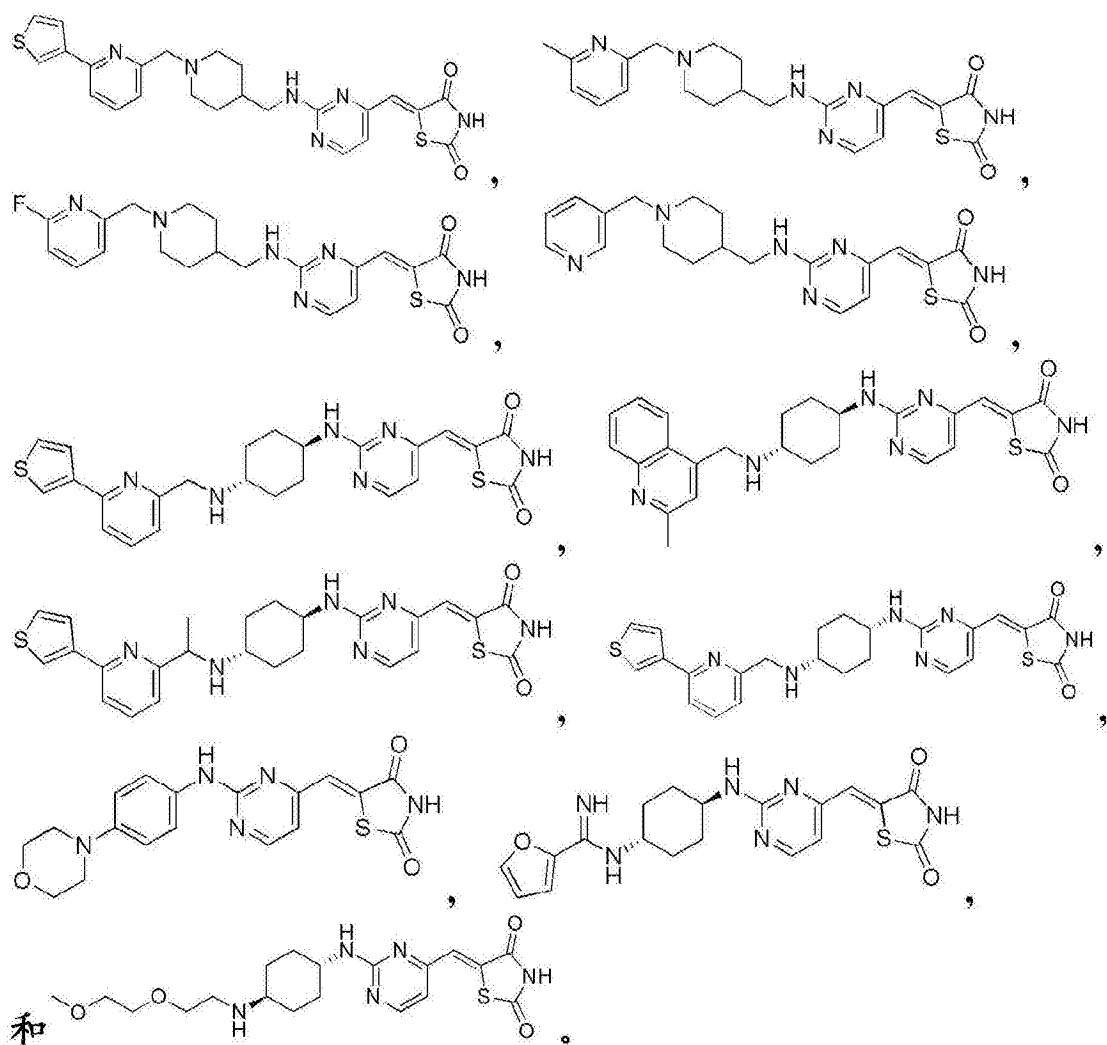
[0333] 在一个实施方案中, R' 是苄基。

[0334] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

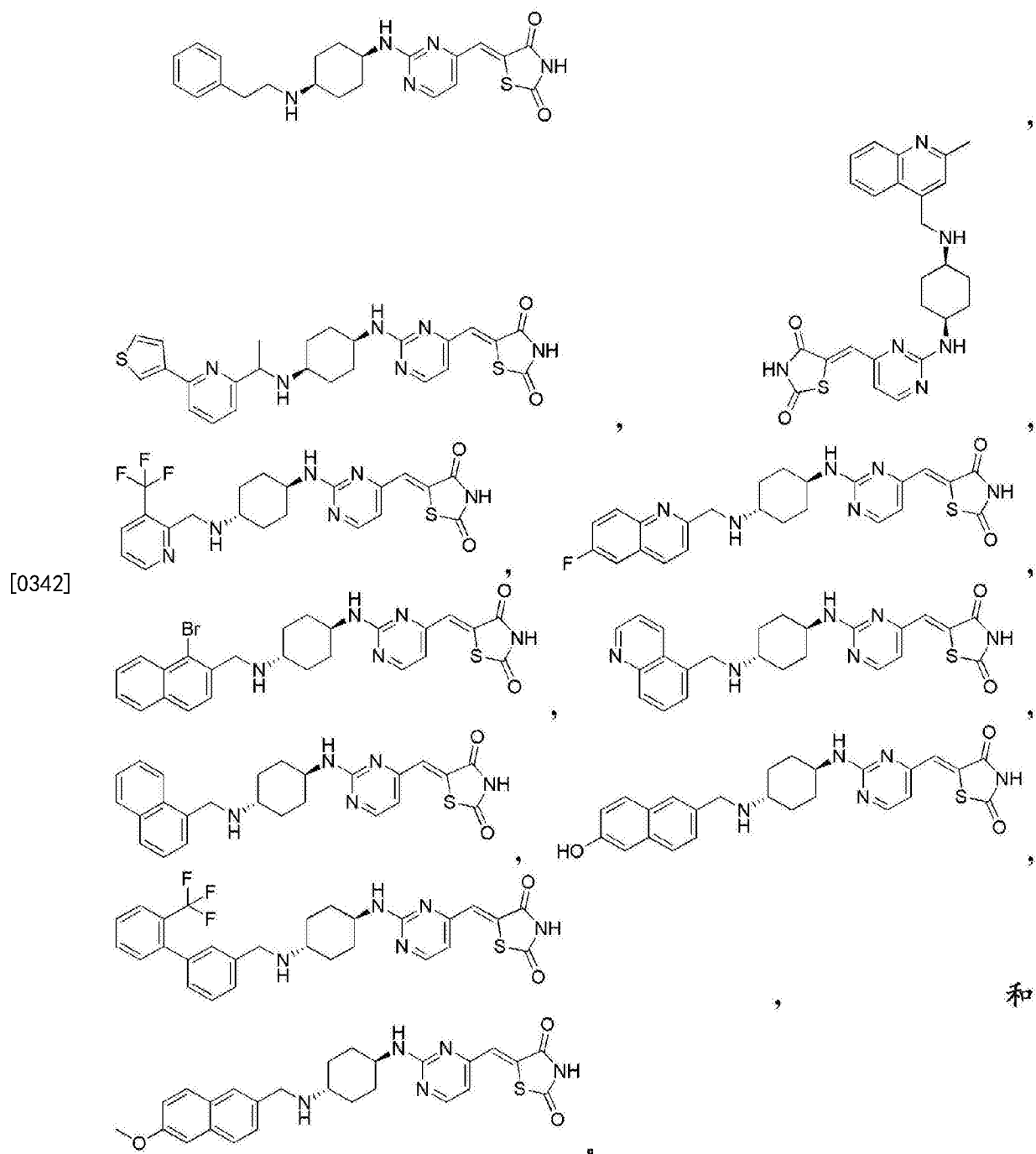


[0336] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

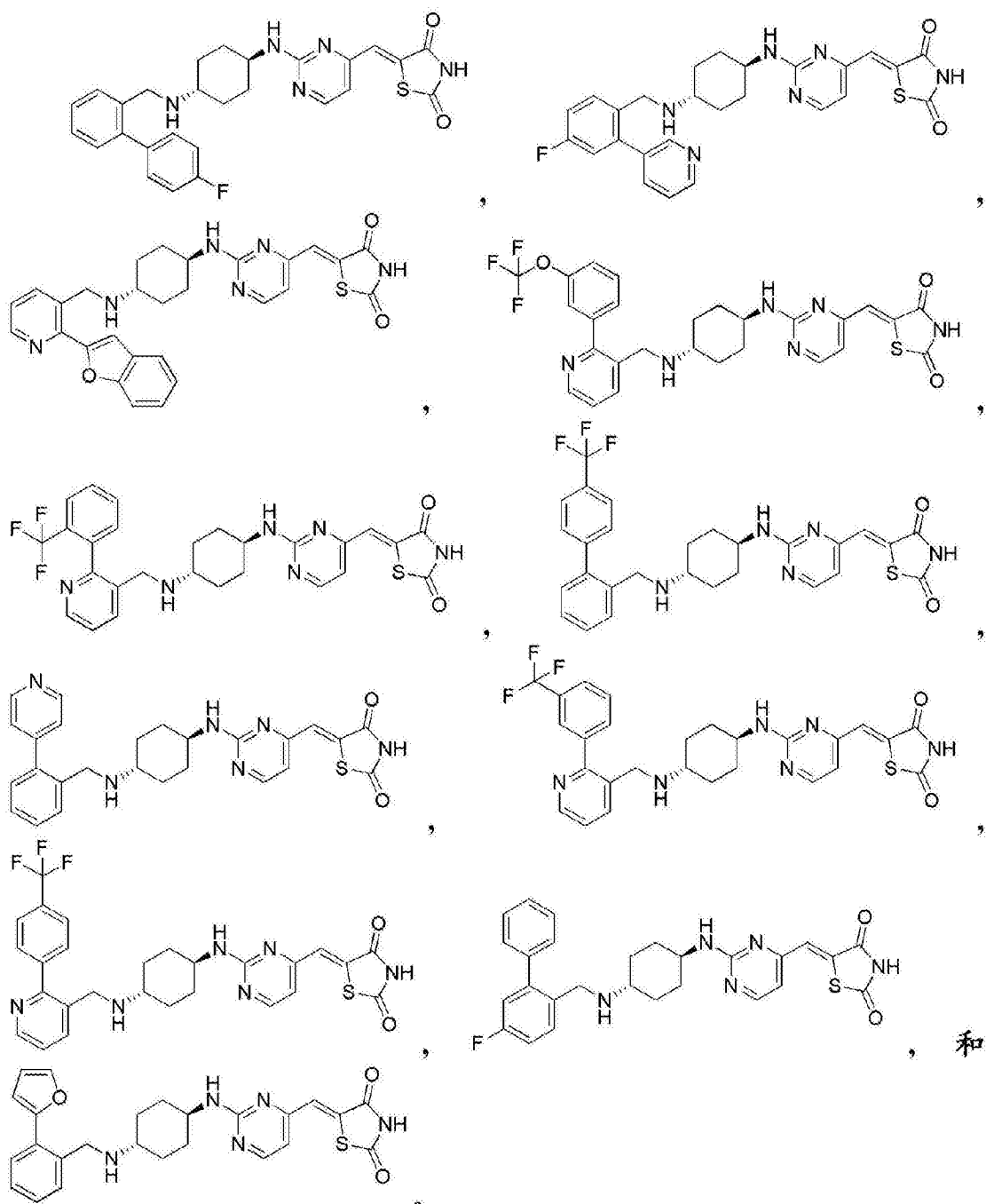
[0340]



[0341] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

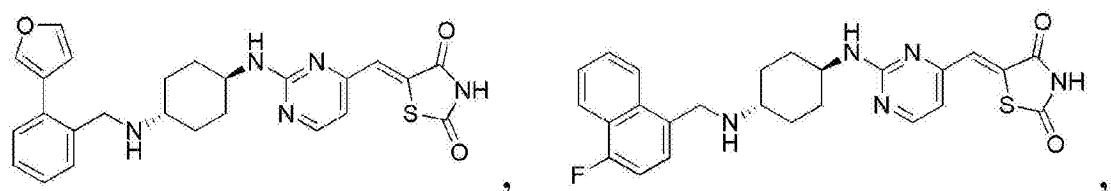


[0344]

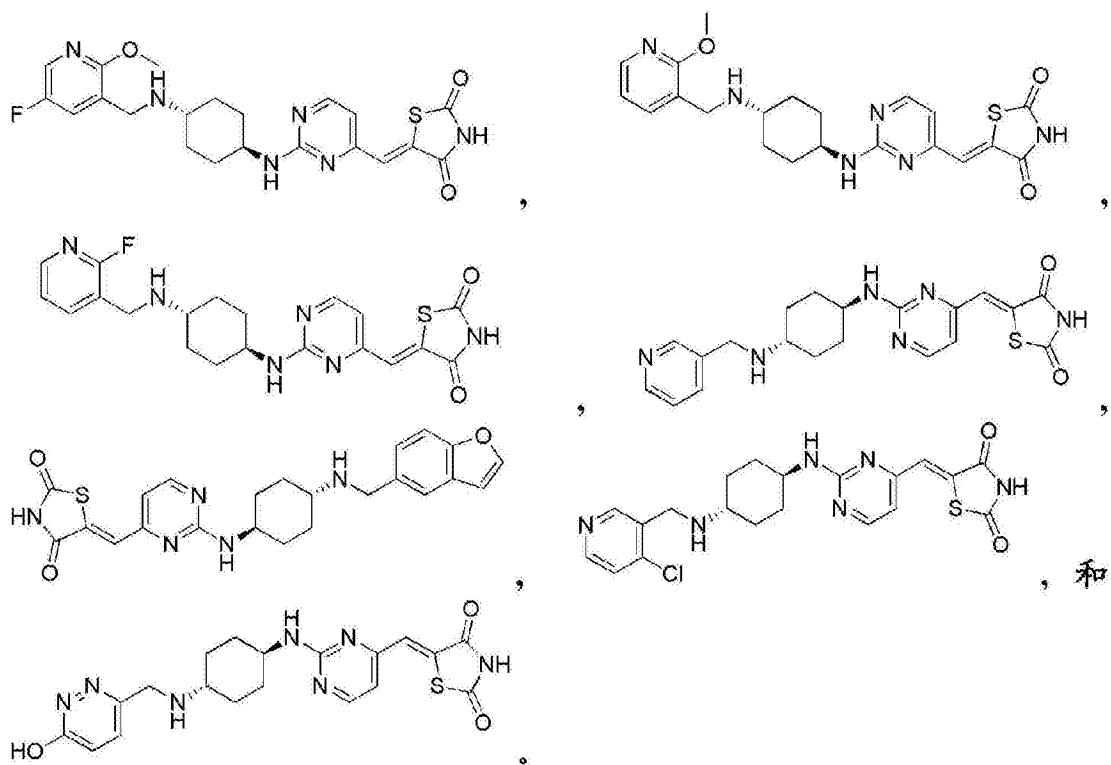


[0345] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

[0346]

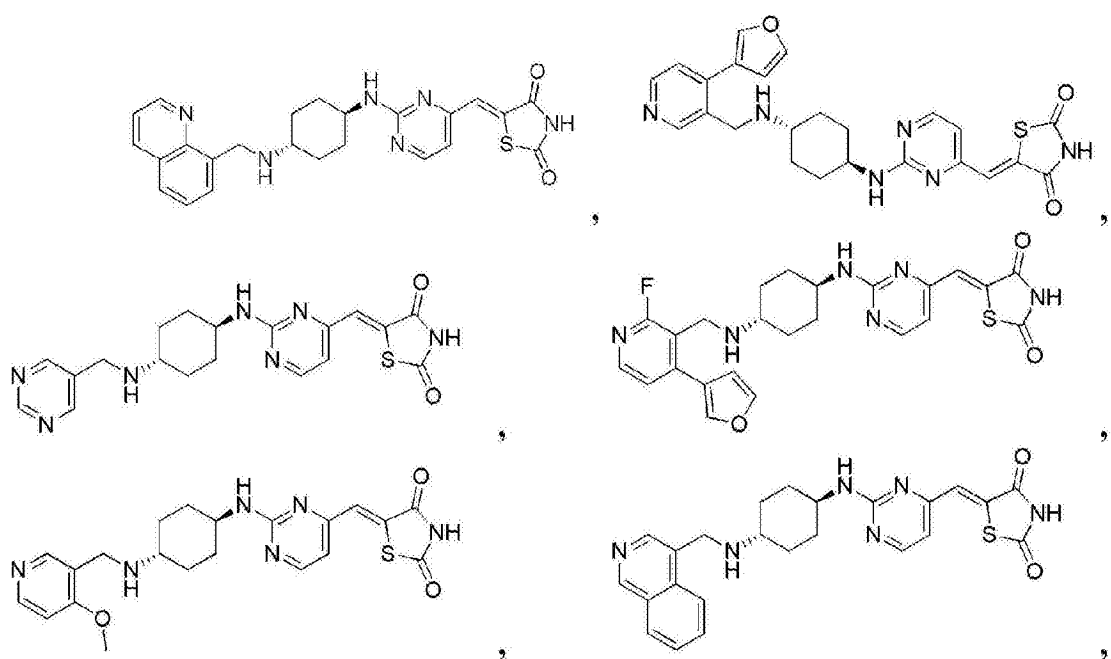


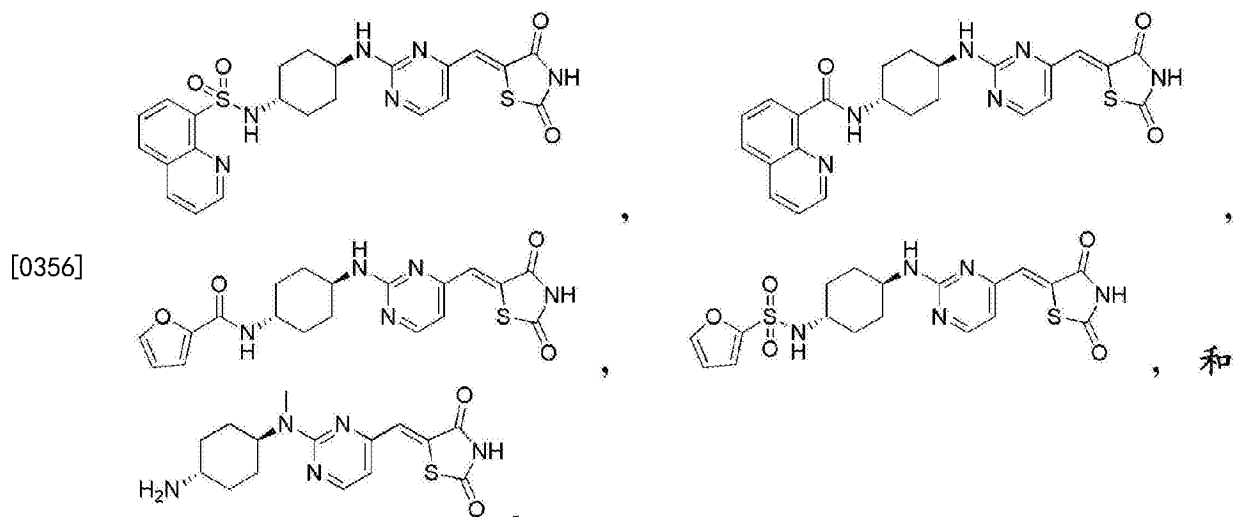
[0353]



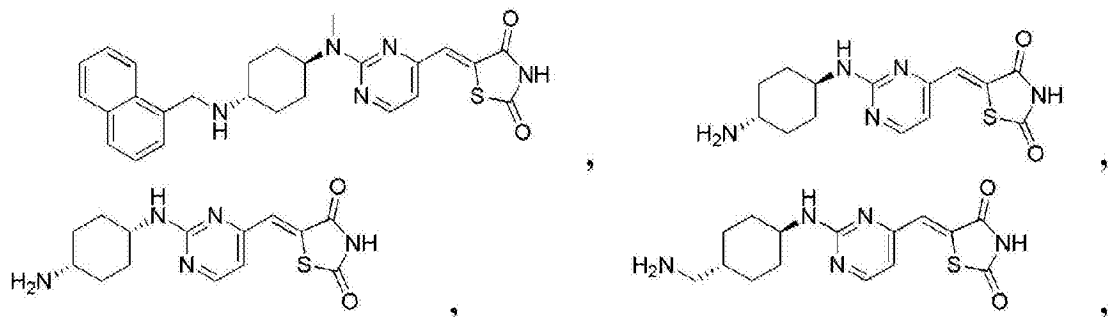
[0354] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

[0355]

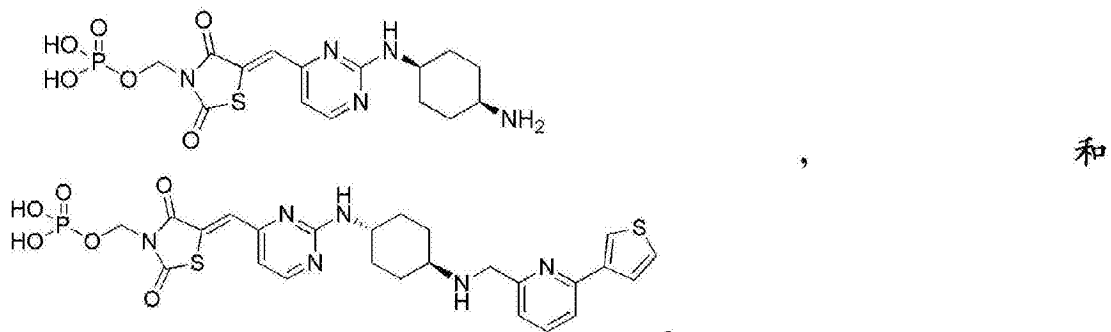




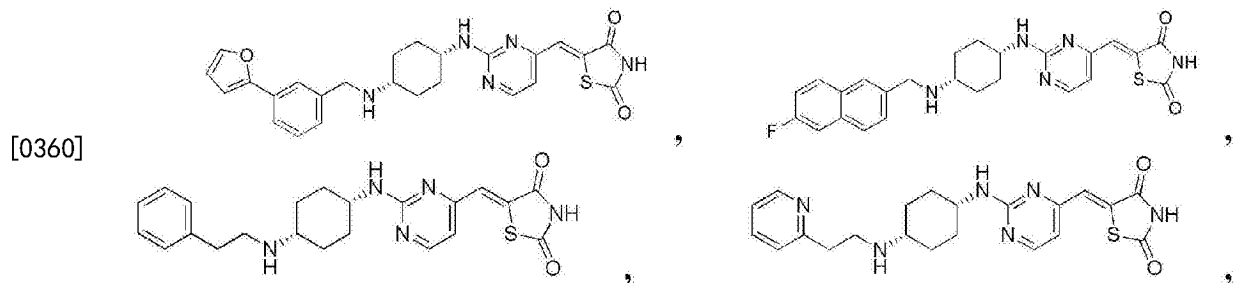
[0357] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

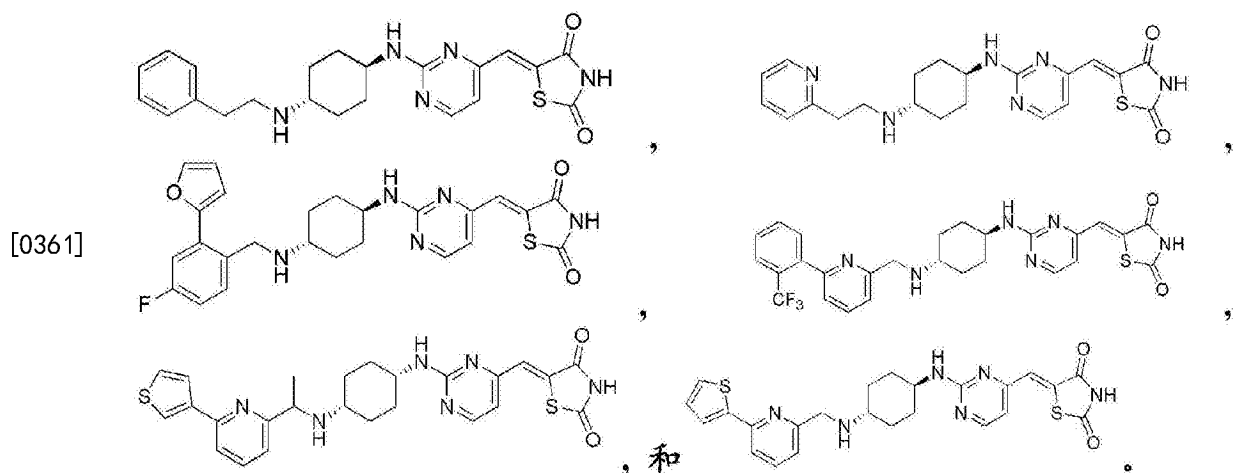


[0358]

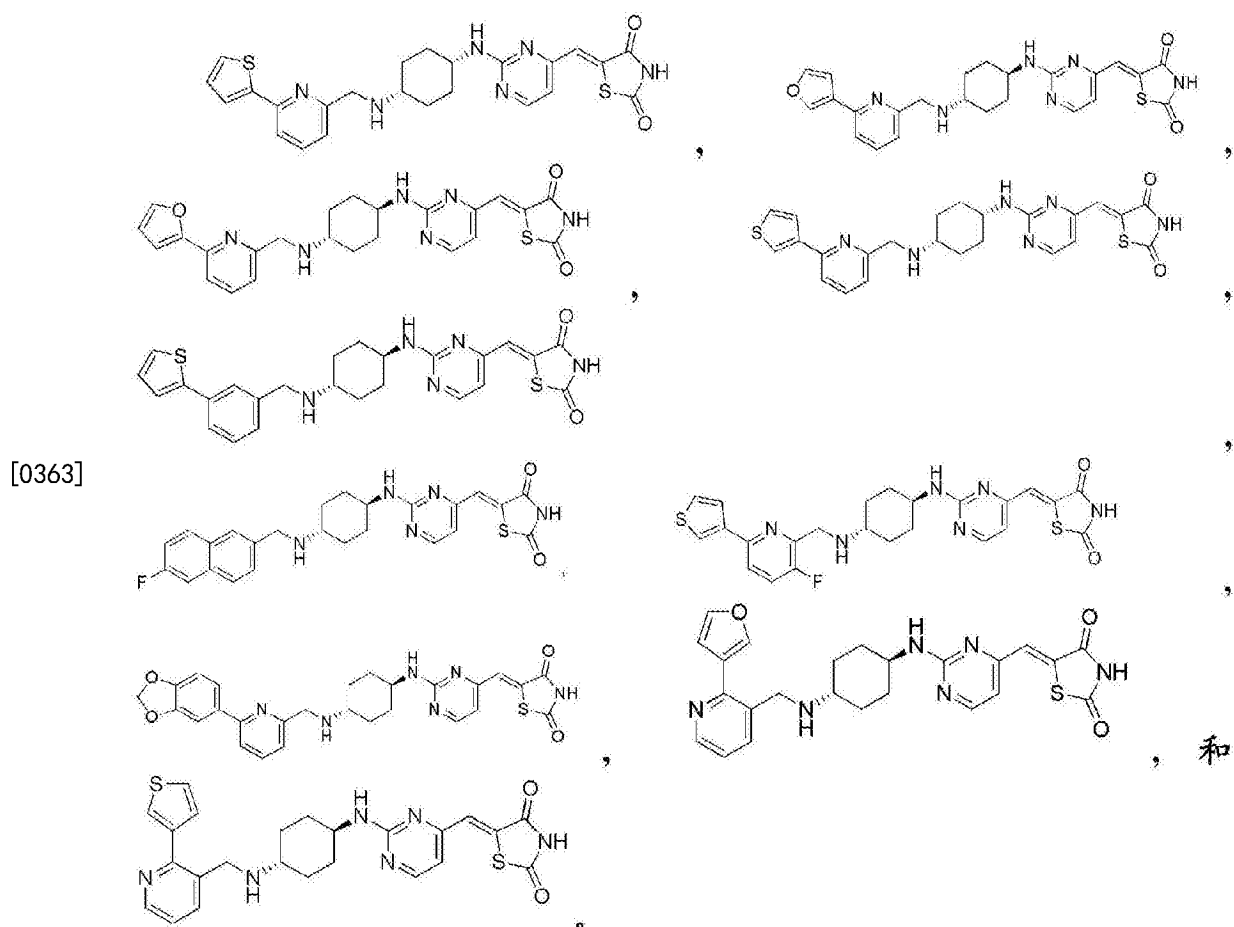


[0359] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

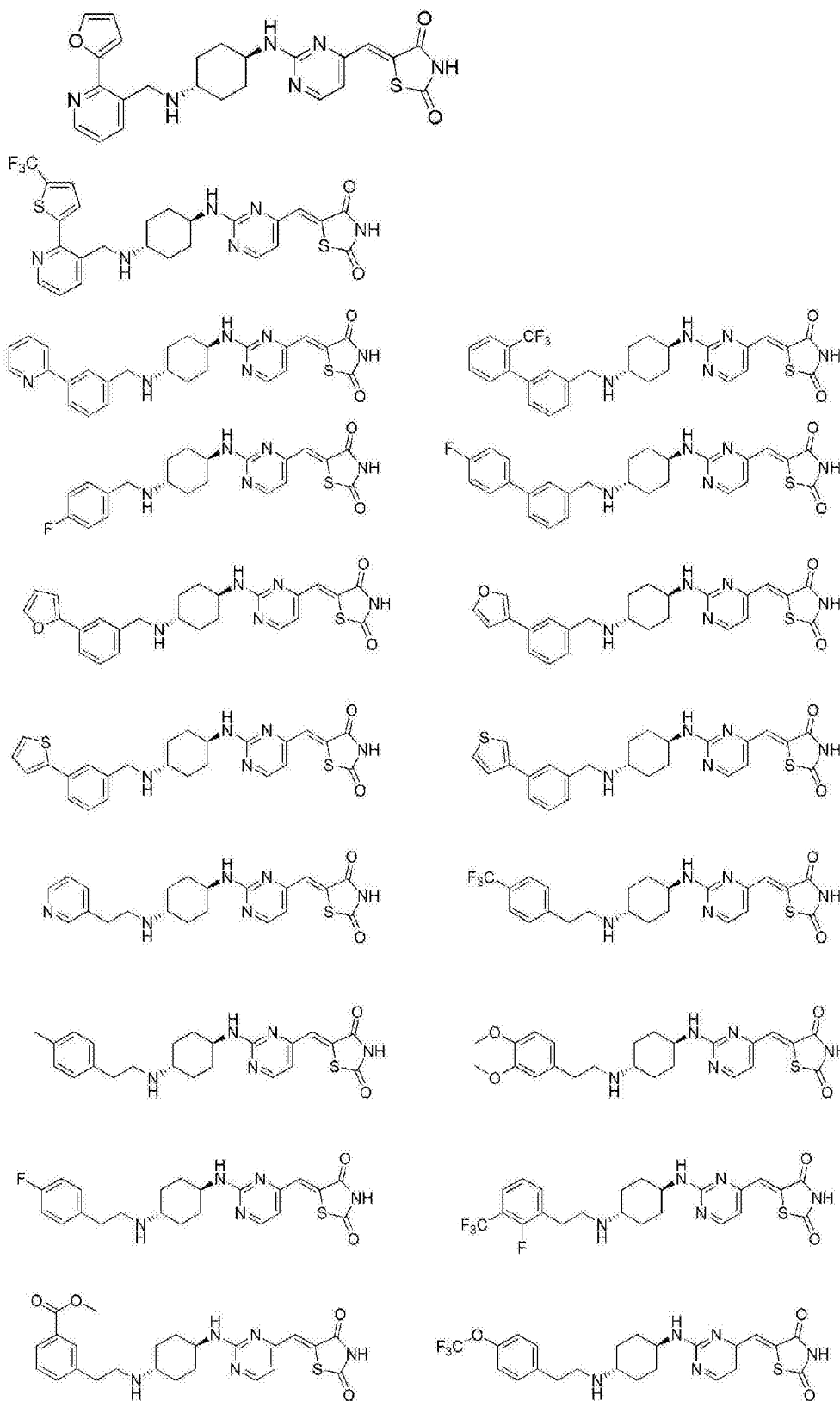




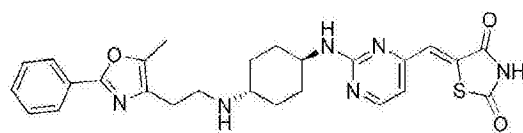
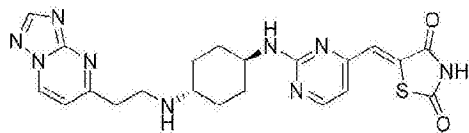
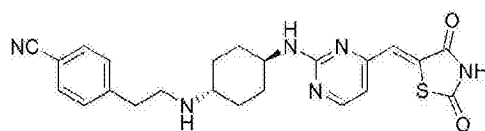
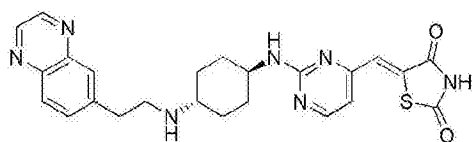
[0362] 在一个实施方案中,所述化合物选自:



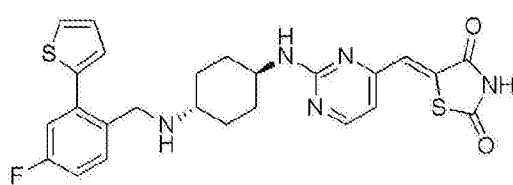
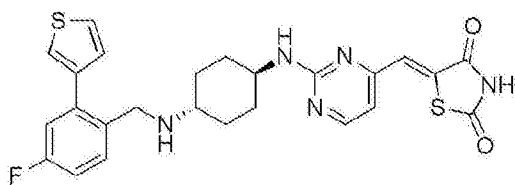
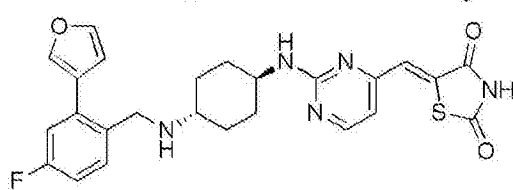
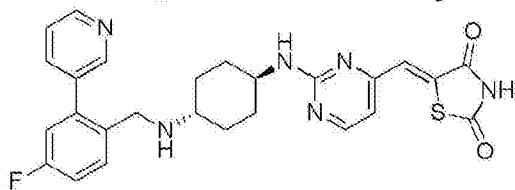
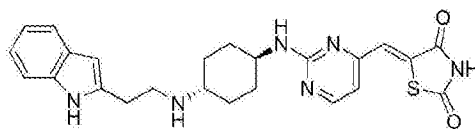
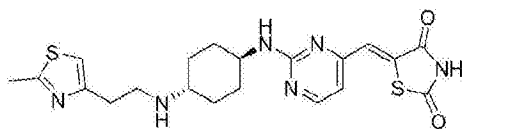
[0364] 在一个实施方案中,所述化合物选自:



[0366] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

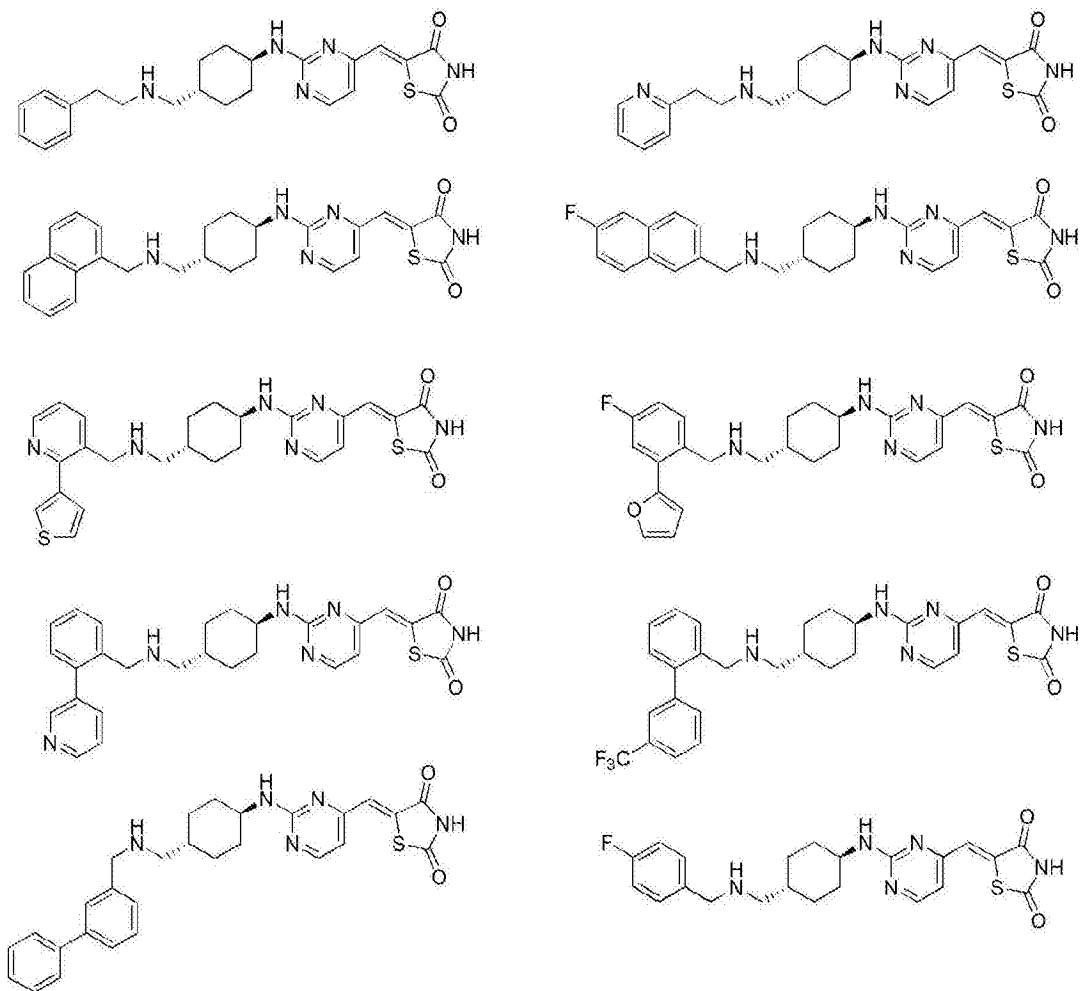


[0367]



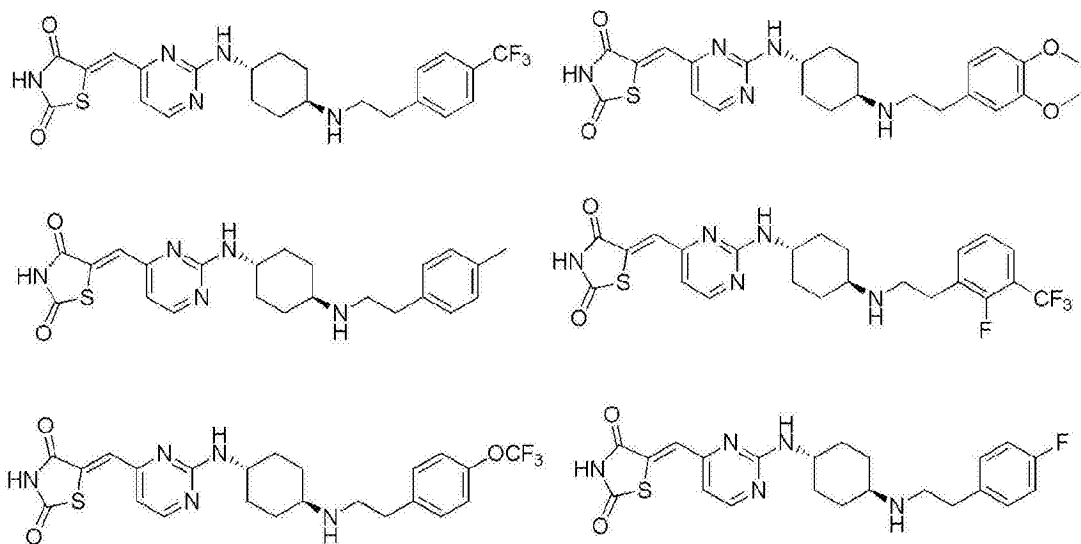
[0368] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

[0369]

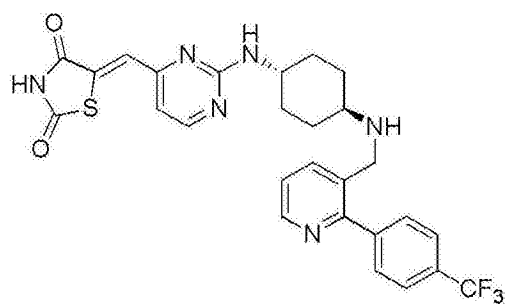
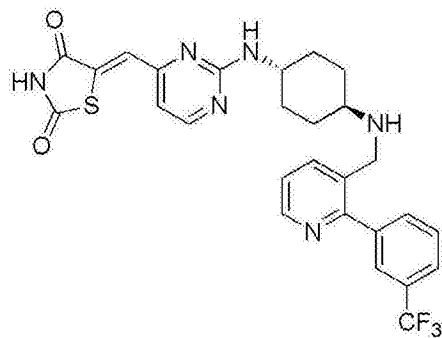
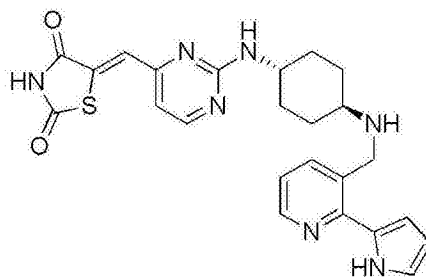
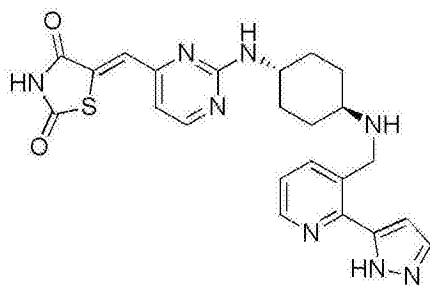


[0370] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

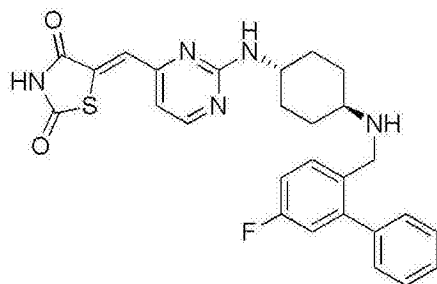
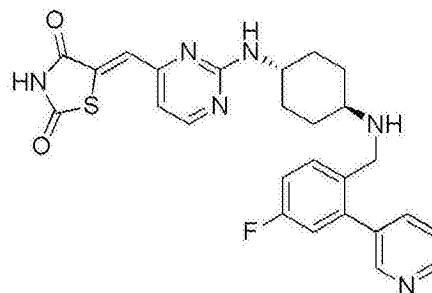
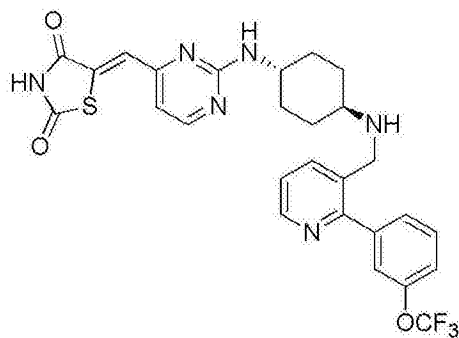
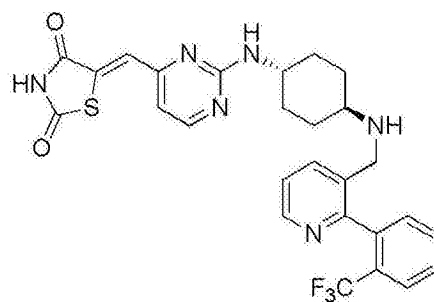
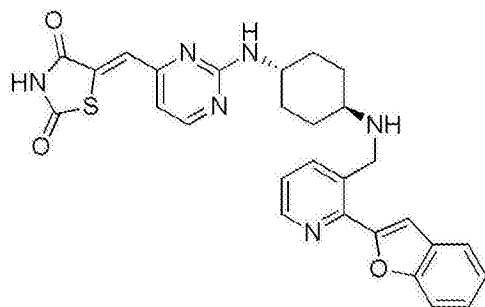
[0371]



[0372] 在一个实施方案中,所述化合物选自:



[0373]



[0374] 前述化合物中的任一种可以作为E-几何异构体、Z-几何异构体或它们的混合物存在。例如，在一个实施方案中，在前述结构中的“”代表特定化合物的E-异构体。在另

一个实施方案中，“”代表特定化合物的Z-异构体。在另一个实施方案中，“”代表特定化合物的E和Z异构体的混合物。

[0375] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3的抑制剂。

[0376] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是CK2的抑制剂。

[0377] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是Wnt途径的抑制剂。

[0378] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是JAK/STAT途径的抑制剂。

[0379] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是mTOR途径的抑制剂。

[0380] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是AKT途径的抑制剂。

[0381] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是PgP降解和/或药物流出的介质。

[0382] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是TGF β 途径的抑制剂。

[0383] 在有些实施方案中，所述化合物对于CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3具有小于约5000nM的IC₅₀。

[0384] 在有些实施方案中，所述化合物对于CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3具有小于约100nM的IC₅₀。

[0385] 在有些实施方案中，所述化合物对于CK1、CK1 γ 1、CK1 γ 2或CK1 γ 3具有小于约500nM的IC₅₀。

[0386] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是CK2的抑制剂。

[0387] 在一个实施方案中，所述化合物对于CK2具有小于约5000nM的IC₅₀。

[0388] 在一个实施方案中，所述化合物对于CK2具有小于约1000nM的IC₅₀。

[0389] 在一个实施方案中，所述化合物对于CK2具有小于约500nM的IC₅₀。

[0390] 在一个实施方案中，前述化合物中的任一种是PIM1、PIM2或PIM3的抑制剂。

[0391] 在一个实施方案中，所述化合物对于PIM1、PIM2或PIM3具有小于约5000nM的IC₅₀。

[0392] 在一个实施方案中，所述化合物对于PIM1、PIM2或PIM3具有小于约1000nM的IC₅₀。

[0393] 在一个实施方案中，所述化合物对于PIM1、PIM2或PIM3具有小于约500nM的IC₅₀。

[0394] 另外，可能方便地或合乎需要地制备、纯化和/或处理处于化学保护形式的活性化合物。本文使用的术语“化学保护形式”涉及这样的化合物：其中一个或多个反应官能团被保护免于不希望的化学反应(即，它们已经被保护基修饰)。

[0395] 通过保护反应性官能团，可以进行涉及其它未保护的官能团的反应，而不影响受保护的基团；可以去除保护基(通常在以后的步骤中)，而不实质上影响分子的剩余部分。参见，例如，Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts,Wiley, 1991)，和Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts;第3版;John Wiley和Sons,1999)。

[0396] 例如，羟基可以保护成醚(-OR)或酯(-OC(=O)R)，例如，作为：叔丁基醚；苄基醚、二苯甲基(二苯基甲基)醚或三苯甲基(三苯基甲基)醚；三甲基甲硅烷基醚或叔丁基二甲基甲硅烷基醚；或乙酰基酯(-OC(=O)CH₃,-OAc)。

[0397] 例如，醛或酮基团可以分别保护成缩醛或缩酮，其中羰基(C(=O))通过与例如伯醇的反应转化成二醚(C(OR)₂)。通过在有酸存在下使用大量的水进行水解，可以容易地再生醛或酮基团。

[0398] 例如,可以保护胺基,例如,作为酰胺($-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$)或氨基甲酸酯($-\text{NRC}(=\text{O})\text{OR}$),例如,作为:甲基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$);苄氧基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{NHCBz}$);作为($-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHBOc}$);2-联苯基-2-丙氧基酰胺($-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$),作为9-芴基甲氧基酰胺($-\text{NHFmoc}$),作为6-硝基苄基氧基酰胺($-\text{NHNBoc}$),作为2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺($-\text{NHTEoc}$),作为2,2,2-三氯乙氧基酰胺($-\text{NHTroc}$),作为烯丙氧基酰胺($-\text{NHAlloc}$),作为2-(苯磺酰基)乙氧基酰胺($-\text{NHPPsec}$);或者,在合适的情况下(例如,环胺),作为一氧化二氮基团。

[0399] 例如,羧酸基团可以保护成酯或酰胺,例如,作为:苄基酯;叔丁基酯;甲基酯;或甲基酰胺。

[0400] 例如,硫醇基团可以保护成硫醚($-\text{SR}$),例如,作为:苄基硫醚;或乙酰氨基甲基醚($-\text{SCH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$)。

[0401] 示例性的药物组合物

[0402] 本发明的一种或多种化合物可以以其本身或在药物组合物中施用给哺乳动物,在所述药物组合物中,它们以治疗或改善本文所述的疾病或病症的剂量与适宜的载体或赋形剂混合。这些化合物的混合物也可以作为简单的混合物或在适宜的配制的药物组合物中施用给患者。例如,本发明的一个方面涉及药物组合物,其包含:治疗有效剂量的式1、2、3、4、5或6的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映异构体或立体异构体;以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0403] 关于本申请化合物的配制和施用的技术,可以参见本领域普通技术人员众所周知的参考文献,诸如“Remington's Pharmaceutical Sciences,”Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版。

[0404] 给药的适宜途径可以包括:例如,口服、滴眼、直肠、透粘膜、局部或肠给药;肠胃外递送,包括肌肉内、皮下、骨髓内注射,以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。

[0405] 或者,可以以局部方式(而不是全身方式)施用化合物,例如,通过将化合物直接注射进水肿部位,这经常是贮库或持续释放制剂的形式。

[0406] 此外,可以在靶向药物递送系统中施用化合物,例如,在用内皮细胞特异性的抗体包被的脂质体中。

[0407] 可以制备本发明的药物组合物,例如,通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、包囊、包载或冻干方法。

[0408] 因此,根据本发明使用的药物组合物可以以常规方式配制,使用一种或多种生理上可接受的载体,包括便利将活性化合物加工成可药用制剂的赋形剂和辅剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。

[0409] 就注射而言,本发明的试剂可以被配制在水溶液中,优选生理学上相容的缓冲液,例如汉克溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。就透粘膜给药而言,在制剂中使用适合所要穿透的屏障的穿透剂。这类穿透剂是本领域普遍已知的。

[0410] 就口服给药而言,通过使活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体混合,可以容易地配制所述化合物。这类载体使本发明的化合物能够被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬液等,供所治疗的患者口服摄取。可以如下得

到用于口服的药物制剂：将活性化合物与固体赋形剂混合，任选地研磨所得的混合物，加工颗粒的混合物，在加入合适的助剂（如果需要的话）后，得到片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂包括：填充剂，诸如糖类（包括乳糖、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、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。如果需要的话，可以加入崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐例如藻酸钠。

[0411] 可以给糖衣丸芯提供合适的包衣。为此目的，可以使用浓缩的糖溶液，其中可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚羧乙烯凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以向片剂或糖衣丸包衣中加入染料或色素，用于鉴别或者表征活性化合物剂量的不同组合。

[0412] 可以口服使用的药物制剂包括：由明胶制成的推入-配合式胶囊剂以及由明胶和塑化剂（诸如甘油或山梨醇）制成的软密封胶囊剂。所述推入-配合式胶囊剂可以含有与下列成分混合的活性成分：填充剂，例如乳糖；粘合剂，例如淀粉；和/或润滑剂，例如滑石或硬脂酸镁；和任选的稳定剂。在软胶囊剂中，可以将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体中，例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外，可以加入稳定剂。

[0413] 就经颊给药而言，所述组合物可以采取按常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0414] 就吸入给药而言，使用合适的推进剂，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体，以气雾喷雾剂的方式从加压包装或雾化器中方便地递送根据本发明使用的化合物。在加压气雾剂的情况下，通过提供阀门以递送计量的量，可以决定剂量单元。用在吸入器或吹入器中的胶囊和药筒（例如由明胶制成）可以被配制成含有化合物与合适的粉末基质（例如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

[0415] 所述化合物可以被配制成通过注射进行肠胃外给药，例如快速浓注或连续输注。注射制剂可以呈现为单位剂型，例如在安瓿中或在多剂量容器中，含有加入的防腐剂。所述组合物可以采取诸如在油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳液的形式，且可以含有配制剂，例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0416] 用于肠胃外给药的药物制剂包括活性水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外，可以将活性化合物的混悬液制成适当的油性注射混悬液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油（例如芝麻油）或合成脂肪酸酯（例如油酸乙酯或甘油三酯）或者脂质体。水性注射混悬液可以含有增加混悬液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地，所述混悬液也可以含有合适的稳定剂或者增加所述化合物溶解度的试剂，以便制备高度浓缩的溶液。

[0417] 或者，所述活性成分可以是粉末形式，用于在使用前用合适的媒介物（例如无菌无热原的水）重构。

[0418] 所述化合物也可以被配制在直肠组合物中，例如栓剂或保留灌肠剂，例如其含有常规栓剂基质，诸如可可脂或其它甘油酯。

[0419] 除了前述制剂以外，所述化合物也可以被配制成贮库制剂。这类长效制剂可以通过植入（例如，皮下地或肌肉内地，或通过肌肉内注射）来给药。因而，例如，所述化合物可以与合适的聚合性或疏水性材料（例如在可接受的油中配制成乳剂）或者离子交换树脂一起配制，或者配制成微溶性的衍生物（例如，作为微溶性的盐）。

[0420] 或者,可以采用疏水性药物化合物的其它递送系统。脂质体和乳剂是疏水药物的递送媒介物或载体的实例。也可以采用某些有机溶剂,例如二甲基亚砷。另外,可以利用持续释放系统(例如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质)递送所述化合物。不同的持续释放材料已经是成熟的,且是本领域技术人员所熟知的。根据它们的化学属性,持续释放胶囊剂会释放所述化合物几周至100天以上。根据治疗剂的化学属性和生物学稳定性,可以采用其它的蛋白稳定化策略。

[0421] 所述药物组合物也可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这类载体或赋形剂的实例包括、但不限于:碳酸钙、磷酸钙、各种糖类、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物诸如聚乙二醇。

[0422] 示例性的治疗方法

[0423] 本文提供了调节CK1及其亚型、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的活性的方法。本文还提供了治疗或预防病症和疾病的方法,所述病症和疾病的病程可以通过调节CK1(例如,CK1 γ)、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的活性来影响。这样的方法通常包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或组合物。

[0424] 本文还提供了调节PIM(诸如PIM1、PIM2或PIM3)、JAK/STAT途径、AKT途径和/或mTOR途径和/或Pgp的活性的方法。本文还提供了治疗或预防病症和疾病的方法,所述病症和疾病的病程可以通过调节PIM、JAK/STAT途径、AKT途径和/或mTOR途径和/或Pgp的活性来影响。这样的方法通常包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或组合物。

[0425] 通过施用CK1(例如,CK1 γ)、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的调节剂,可以治疗不同的疾病,诸如癌症、炎症和炎性疾病(例如,骨关节炎和类风湿性关节炎)和神经学病症(例如,阿尔茨海默氏病)和神经变性。通过施用CK1(例如,CK1 γ)、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的调节剂,也可以治疗骨相关疾病和病症,包括骨质疏松症和骨形成。通过施用CK1(例如,CK1 γ)、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的调节剂,可以促进骨恢复。通过施用CK1(例如,CK1 γ)、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的调节剂可以治疗的其它病症包括:低血糖症、代谢综合征和糖尿病。CK1(例如,CK1 γ)、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的调节剂也可用于影响细胞凋亡(例如,增加癌性细胞中的细胞凋亡速率)。CK1(例如,CK1 γ)、CK2、Wnt途径和/或TGFB途径的调节剂也可用于治疗或预防异常的胚胎发育。

[0426] 至少基于已经发现增加的CK1 γ 与某些癌症有关的事实,用于治疗受试者的癌症的方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的抑制CK1 γ 的化合物。还已经发现,PIM1、PIM2、PIM3、JAK/STAT途径、AKT途径和/或mTOR途径与某些癌症有关。因此,本文提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的抑制PIM1和/或PIM2和/或PIM3的化合物。

[0427] PIM1、PIM2和PIM3还已经与保护Pgp免于降解有关,它们可以调节药物流出和抗药性。因此,本文提供了一种用于治疗恶性肿瘤的方法,所述方法包括:与另一种药物、化合物或物质相组合地,给有此需要的受试者施用治疗有效量的抑制PIM1和/或PIM2和/或PIM3的化合物,以去除对所述药物、化合物或物质的抗性。

[0428] 本文所述的化合物通常可以用于调节细胞增殖。因此,可以治疗的疾病包括过度增生性疾病,诸如良性细胞生长和恶性细胞生长。

[0429] 可以治疗的示例性癌症包括：白血病，例如急性淋巴样白血病和髓样白血病，和癌，诸如结肠直肠癌和肝癌。其它癌症包括：急性成淋巴细胞性白血病；急性髓样白血病；肾上腺皮质癌；肾上腺皮质癌；AIDS有关的癌症；AIDS有关的淋巴瘤；肛门癌；儿童小脑星形细胞瘤；儿童大脑星形细胞瘤；基底细胞癌，参见皮肤癌（非黑素瘤）；肝外胆管癌；膀胱癌；骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤型骨癌；脑干神经胶质瘤；脑瘤；脑干神经胶质瘤型脑瘤；小脑星形细胞瘤型脑瘤；大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤型脑瘤；室管膜瘤型脑瘤；髓母细胞瘤型脑瘤；幕上原始神经外胚层肿瘤型脑瘤；视路与下丘脑神经胶质瘤型脑瘤；脑瘤；乳腺癌；乳腺癌与妊娠；乳腺癌；男性乳腺癌；支气管腺瘤/类癌；伯基特淋巴瘤；类癌瘤；胃肠道类癌瘤；不明原发灶的癌；原发性中枢神经系统淋巴瘤；小脑星形细胞瘤；大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤；宫颈癌；儿童癌症；慢性淋巴细胞性白血病；慢性髓样白血病；慢性骨髓增生障碍；结肠癌；结肠直肠癌；皮肤T-细胞淋巴瘤，参见蕈样肉芽肿病和塞扎里综合征；子宫内膜癌；室管膜瘤；食管癌；尤因氏瘤家族；颅外胚细胞瘤；性腺外胚细胞瘤；肝外胆管癌；眼内黑素瘤型眼癌；视网膜母细胞瘤型眼癌；胆囊癌；胃癌；胃肠道类癌瘤；颅外胚细胞瘤；性腺外胚细胞瘤；卵巢胚细胞瘤；妊娠滋养层瘤；神经胶质瘤；儿童脑干神经胶质瘤；儿童大脑星形细胞瘤型神经胶质瘤；儿童视路与下丘脑神经胶质瘤；毛细胞白血病；头颈癌；成人（原发性）血液学（血液）癌、肝细胞（肝）癌；儿童（原发性）肝细胞（肝）癌；霍奇金淋巴瘤；妊娠期霍奇金淋巴瘤；下咽癌；下丘脑与视路神经胶质瘤；眼内黑素瘤；胰岛细胞癌（内分泌胰腺）；卡波西肉瘤；肾（肾细胞）癌；肾癌；喉癌；急性成淋巴细胞性白血病；急性成淋巴细胞性白血病；急性髓样白血病；急性髓样白血病；慢性淋巴细胞性白血病；慢性髓样白血病；毛细胞白血病；唇与口腔癌；成人（原发性）肝癌；儿童（原发性）肝癌；非小细胞性肺癌；小细胞性肺癌；AIDS相关性淋巴瘤；伯基特淋巴瘤；皮肤T-细胞淋巴瘤，参见蕈样肉芽肿病和塞扎里综合征；霍奇金淋巴瘤；妊娠期霍奇金淋巴瘤；非霍奇金淋巴瘤；妊娠期非霍奇金淋巴瘤；原发性中枢神经系统淋巴瘤；沃尔登斯特伦巨球蛋白血症；恶性骨纤维组织细胞瘤/骨肉瘤；髓母细胞瘤；黑素瘤；眼内（眼）黑素瘤；梅克尔细胞癌；成人恶性间皮瘤；间皮瘤；隐性原发性转移性鳞状颈癌；多发性内分泌瘤形成综合征；多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤；蕈样肉芽肿病；骨髓增生异常综合征；骨髓发育不良性/骨髓增生性疾病；慢性髓样白血病；成人急性髓样白血病；儿童急性髓样白血病；多发性骨髓瘤；慢性骨髓增生障碍；鼻腔与鼻窦癌；鼻咽癌；神经母细胞瘤；非霍奇金淋巴瘤；妊娠期非霍奇金淋巴瘤；非小细胞性肺癌；口癌；唇与口腔癌；口咽癌；骨肉瘤/恶性骨纤维组织细胞瘤；卵巢癌；卵巢上皮癌；卵巢胚细胞瘤；卵巢低恶性潜在肿瘤；胰岛细胞性胰腺癌；鼻窦与鼻腔癌；甲状旁腺癌；阴茎癌；嗜铬细胞瘤；松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤；垂体瘤；浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤；胸膜肺母细胞瘤；妊娠与乳腺癌；妊娠与霍奇金淋巴瘤；妊娠与非霍奇金淋巴瘤；原发性中枢神经系统淋巴瘤；前列腺癌；直肠癌；肾细胞（肾）癌；肾盂与输尿管过渡型细胞癌；视网膜母细胞瘤；横纹肌肉瘤；唾液腺癌；尤因氏瘤家族肉瘤；卡波西肉瘤；软组织肉瘤；子宫肉瘤；塞扎里综合征；皮肤癌（非黑素瘤）；皮肤癌；皮肤癌（黑素瘤）；梅克尔细胞性皮肤癌；小细胞性肺癌；小肠癌；软组织肉瘤；鳞状细胞癌，参见皮肤癌（非黑素瘤）；隐性原发性转移性鳞状颈癌；胃癌；幕上原始神经外胚层瘤；皮肤T-细胞淋巴瘤，参见蕈样肉芽肿病和塞扎里综合征；睾丸癌；胸腺瘤；胸腺瘤与胸腺癌；甲状腺癌；肾盂与输尿管过渡型细胞癌；妊娠滋养层瘤；未知原发部位癌；儿童不寻常癌；输尿管与肾盂过渡型细胞癌；尿道癌；子宫内膜癌；子宫肉

瘤;阴道癌;视路与下丘脑神经胶质瘤;外阴癌;沃尔登斯特伦巨球蛋白血症;威尔曼瘤;和妇女的癌症。

[0430] 可以治疗的神经学疾病包括:癫痫、精神分裂症、双相型障碍或其它心理的和/或精神的障碍、神经病、骨骼肌萎缩和神经变性疾病,例如,神经变性疾病。示例性的神经变性疾病包括:阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化(ALS)和帕金森病。另一类神经变性疾病包括:至少部分地由聚谷氨酰胺的聚集造成的疾病。这类疾病包括:亨廷顿病、脊延髓肌萎缩(SBMA或肯尼迪病)、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩(DRPLA)、脊髓小脑性共济失调1(SCA1)、脊髓小脑性共济失调2(SCA2)、Machado-Joseph病(MJD;SCA3)、脊髓小脑性共济失调6(SCA6)、脊髓小脑性共济失调7(SCA7)和脊髓小脑性共济失调12(SCA12)。

[0431] 使用本文所述的化合物和方法,可以治疗或预防Wnt途径、TGF β 途径、JAK/STAT途径、AKT途径、mTOR途径、PgP调节、CK1、CK1 γ 、CK2或PIM在其中起作用的任意其它疾病。

[0432] 示例性的剂量

[0433] 本文使用的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是本发明化合物或2种或更多种这样的化合物的组合的量,该量完全地或部分地抑制病症的发展,或者至少部分地减轻病症的一种或多种症状。治疗有效量也可以是预防有效的量。治疗有效量取决于患者的大小和性别、要治疗的病症、病症的严重性及要达到的结果。对于给定的患者,治疗有效量可以通过本领域技术人员已知的方法确定。

[0434] 治疗有效剂量表示导致患者症状改善的化合物的量。这些化合物的毒性和疗效可以通过标准药理学方法在细胞培养物或试验动物中测定,例如,测定最高耐受剂量(MTD)和ED₅₀(产生50%最大应答的有效剂量)。毒性和疗效之间的剂量比是治疗指数,且它可以表示为MTD和ED₅₀之比。从这些细胞培养试验和动物研究获得的数据,可以用于构成用于人的剂量范围。这些化合物的剂量优选地在包括ED₅₀又几乎没有或没有毒性的循环浓度范围内。根据所用剂型和所用给药途径,剂量可以在此范围内变化。单个医师考虑到患者的情况,可以选择确切的制剂、给药途径和剂量。在危象的治疗中,可能需要施用接近MTD的紧急快速浓注或输注,以获得快速反应。

[0435] 可以单独调整给药剂量和间隔,以提供足以维持CK1、CK1 γ 、CK2、Pim1-3、Wnt途径、TGF β 途径、JAK/STAT途径、AKT途径、mTOR途径或PgP调节效应的活性部分的血浆水平或最小有效浓度(MEC)。MEC随各个化合物变化,但是可以从体外数据估计。达到MEC所需要的剂量取决于个体特性和给药途径。可以用HPLC试验或生物试验来测定血浆浓度。

[0436] 也可以用MEC值确定给药间隔。应该利用一定的方案来施用化合物,所述方案在约10-90%、约30-90%、或约50-90%的时间内维持高于MEC的血浆水平,直到实现希望的征状改善。在局部给药或选择性吸收的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度不相关。

[0437] 组合物的给药量当然地取决于所治疗的受试者、受试者的体重、病患的严重性、给药方式和处方医师的判断。

[0438] 示例性的试剂盒

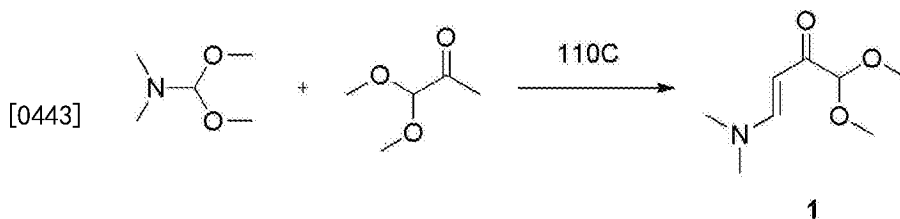
[0439] 如果需要的话,本发明的化合物和组合物(例如,式1、2、3、4、5或6的化合物和组合物)可以存在于包装或分配器装置中,它们可以装有含有活性成分的一个或多个单位剂型。例如,所述包装可以包含金属或塑料箔片,如泡罩包装。此包装或分配器装置可以附有施用说明书。也可以制备包含配制在相容药用载体中的本发明化合物的组合物,置于适当的容

器中,并标示适应征的治疗。也可以提供使用说明书。

[0440] 例证

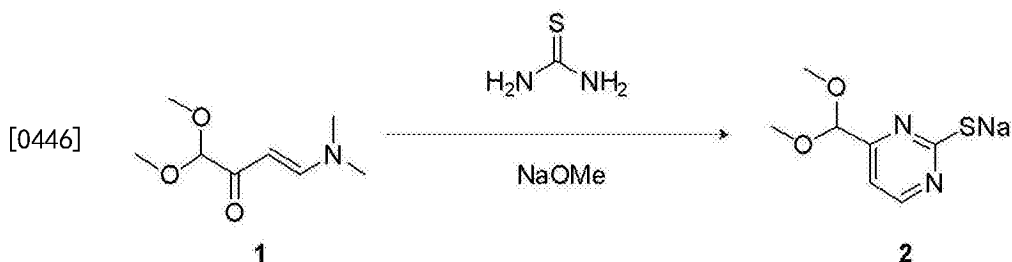
[0441] 现在一般地描述本发明,通过参考下面的实施例将会更容易地理解它,所述实施例仅仅为了例证本发明的某些方面和实施方案的目的而包括,而无意限制本发明。认为下面描绘的几何异构体是正确的,但是最终的结构指定可以通过2-D NMR实验来做出。尽管认为下述的示例性的化合物是Z-几何异构体,本公开内容也预见到E-几何异构体以及E-和Z-异构体的混合物。

[0442] 实施例1



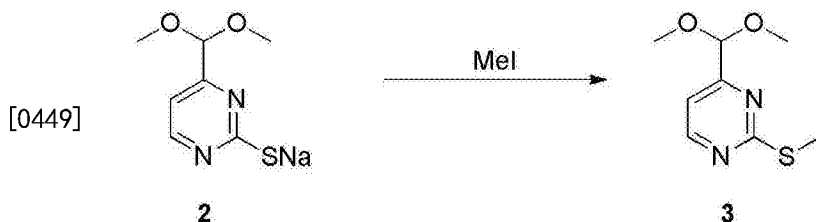
[0444] (E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮(1):加入1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(100g,839mmol,1.02当量)和1,1-二甲氧基丙烷-2-酮(97g,821mmol),并在110℃搅拌3小时。通过Dean-Stark装置,去除生成的甲醇。在将溶液冷却至室温以后,在真空中去除剩余的挥发物,得到130g粗产物,(E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮(1)(130g,143g理论产量,91%)。LC-MS m/z 283 (M+1)。参考:W02006/0097341A1,第67页。

[0445] 实施例2



[0447] 4-(二甲氧基甲基)嘧啶-2-硫醇钠(2):将硫脲(64.7g,850mmol,1.13当量)、甲醇钠(95%,40.5g,751mmol,1.0当量)在甲醇(500mL,1.5M)中的溶液在室温搅拌30分钟。加入(E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮(1)(130g,751mmol)在甲醇(200mL)中的溶液,并将反应物在室温搅拌2h。粗的4-(二甲氧基甲基)嘧啶-2-硫醇钠(2)不经进一步纯化地直接用于下一步骤中。LC-MS m/z 209 (M+1)。参考:W02006/0097341A1,第67页。

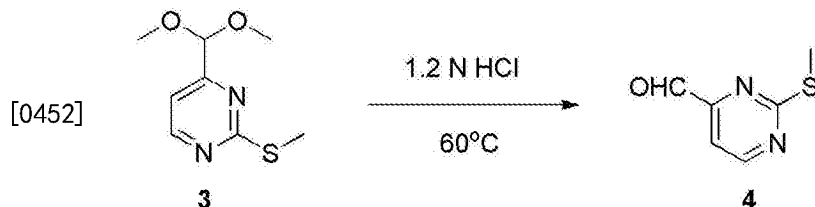
[0448] 实施例3



[0450] 4-(二甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶(3):将碘代甲烷(128g,902mmol,1.20当量)小心地加入粗的4-(二甲氧基甲基)嘧啶-2-硫醇钠(2)(156g,751mmol)在甲醇(700mL,1.1M)中的溶液中,同时维持反应温度低于28℃,其中使用冰-水浴进行冷却。将得到的混合

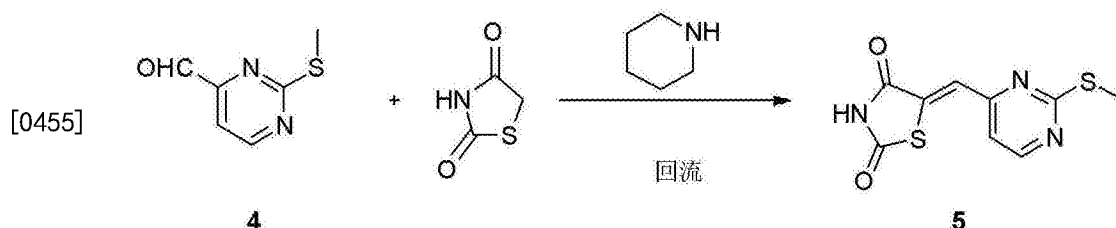
物在室温搅拌16h。在减压下去除溶剂以后,用水(300mL)稀释残余物,并用乙酸乙酯(2x150mL)萃取。在减压下浓缩合并的有机层,通过穿过短硅胶垫并用二乙醚(200mL)洗涤,纯化粗残余物,得到4-(二甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶(3),为褐色油(53.7g,150g理论产量,35.7%)。LC-MS m/z 201 (M+1)。参考:W02006/0097341A1,第67页。

[0451] 实施例4



[0453] 2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛(4):将4-(二甲氧基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶(3)(53.7g,268mmol)小心地加入1.2N HCl水溶液(300mL,268mmol,1.0当量)中,并在60℃搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至室温,并通过缓慢地加入固体碳酸氢钠进行中和。用二乙醚(3x150mL)提取粗混合物,并在减压下浓缩合并的有机层,得到2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛(4),为黄色固体(14.2g,41.5g理论产量,34%)。LC-MS m/z 155 (M+1)。参考:W02006/009734A1,第67页。

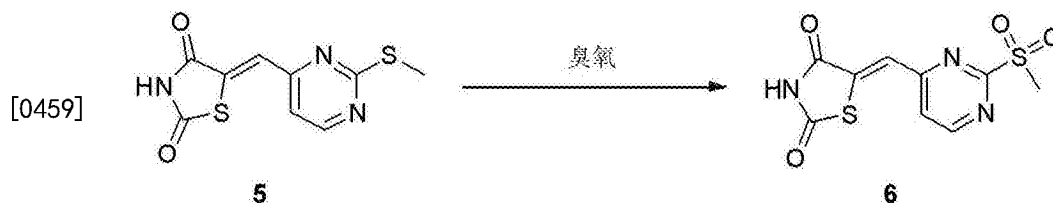
[0454] 实施例5



[0456] (Z)-5-((2-(甲硫基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5):给40mL圆底瓶装入在乙醇(20mL,0.25M)中的2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛(4)(771mg,5mmol)、噻唑烷-2,4-二酮(586mg,5mmol,1.0当量)和哌啶(400μL,4mmol,0.8当量)。将反应混合物加热至80℃,并摇动20h。通过过滤,分离得到的黄色沉淀物,并用乙醇(1x20mL)洗涤,在真空中干燥,得到(Z)-5-((2-(甲硫基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5),为黄色固体(550mg,898mg理论产量,61%)。LC-MS m/z 254 (M+1)。

[0457] LC-MS m/z 254 (M+1)。

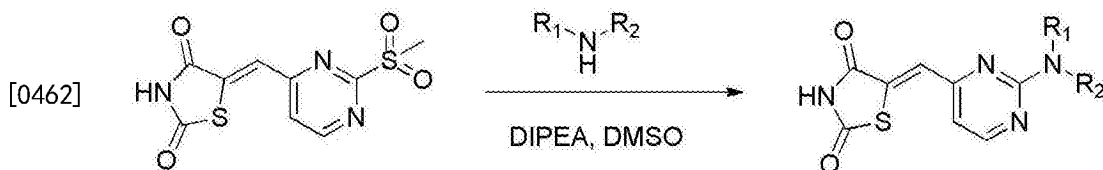
[0458] 实施例6



[0460] (Z)-5-((2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6):用臭氧(25.8g,41.5mmol,3.0当量)在水(175mL)中的溶液处理(Z)-5-((2-(甲硫基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5)(3.5g,13.82mmol)在THF(100mL,0.13M)中的混合物。将得到的混合物在室温搅拌48h。过滤得到的沉淀物,并用水(20mL)和二乙醚(20mL)洗涤,得到(Z)-5-((2-(甲

磺酰基) 嘧啶-4-基) 亚甲基) 噻唑烷-2,4-二酮 (6), 为固体 (2.48g, 3.94g 理论产量, 63%)。LC-MSm/z 286 (M+1)。

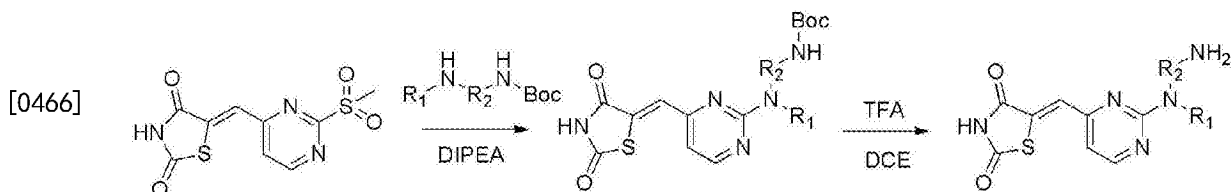
[0461] 实施例7



[0463] 一般置换方法: 给2-打兰圆底瓶装入根据一般方法制备的 (Z)-5-((2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基) 亚甲基) 噻唑烷-2,4-二酮 (25mg, 0.0877mmol)、DMSO (1mL, 0.08M)、二异丙基乙胺 (50μL, 0.296mmol, 3.2当量) 和适当的胺 (0.0877mmol, 1.0当量)。将反应混合物加热至110℃, 并摇动24h。在减压 (Genevac HT-4) 下去除溶剂, 并使用乙腈/水梯度, 使用三氟乙酸作为改性剂, 使用反相HPLC (MS触发的级分收集) 纯化粗残余物。然后在减压 (Genevac (HT-4)) 下浓缩纯级分。

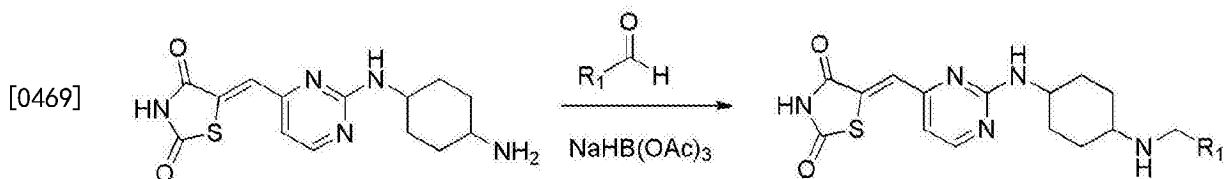
[0464] 实施例8

[0465] 单-Boc二胺的置换/去保护



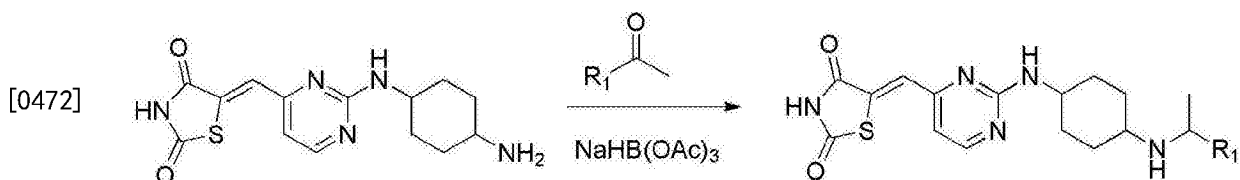
[0467] 一般去保护方法: 使用一般置换方法制备粗制的被保护的胺, 然后用2mL DCE和500μL TFA处理, 并摇动24h。在减压 (Genevac HT-4) 下除去溶剂, 并使用反相HPLC (MS触发的级分收集), 使用乙腈/水或甲醇/水梯度, 使用三氟乙酸作为改性剂, 纯化粗残余物。然后在减压 (Genevac HT-4) 下浓缩纯级分。

[0468] 实施例9



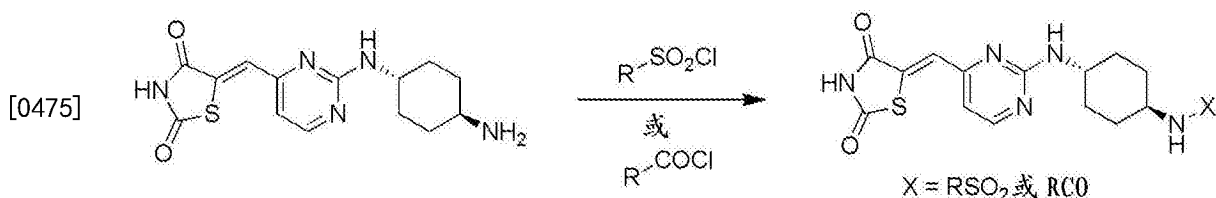
[0470] 一般还原胺化方法1 (醛): 给2-打兰圆底瓶装入使用一般置换方法和随后的一般TFA去保护方法制备的粗制的胺/TFA盐 (0.115mmol)、DCE (2mL)、DIPEA (6当量, 0.690mmol)、DMF (1mL)、醛 (1当量, 0.115mmol), 并将反应混合物在室温摇动1h。然后将反应混合物用NaBH(OAc)₃ (2.5当量, 0.230mmol) 处理, 并将反应物在室温摇动16h。然后将反应混合物用DCE (2mL) 和NaHCO₃ (2mL) 稀释。用DCE (2x2mL) 反萃取水层, 并将合并的有机层在减压 (Genevac HT-4) 下浓缩, 并使用反相HPLC (MS触发的级分收集), 使用乙腈/水或甲醇/水梯度, 使用三氟乙酸作为改性剂, 纯化粗残余物。然后在减压 (Genevac HT-4) 下浓缩纯级分, 得到作为TFA盐的纯产物。

[0471] 实施例10



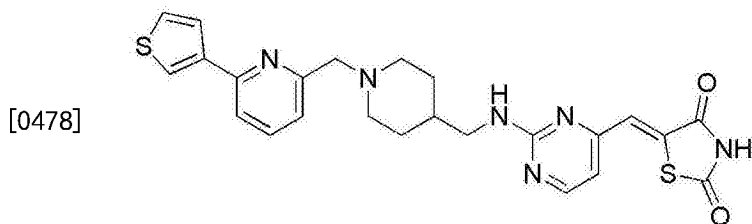
[0473] 一般还原胺化方法2(酮):给2-打兰圆底瓶装入使用一般置换方法和随后的一般TFA去保护方法制备的粗制的胺/TFA盐(0.115mmol)、DCE(2mL)、DIPEA(6当量,0.690mmol)、DMF(1mL)、酮(1当量,0.115mmol),并将反应混合物在室温摇动1h。然后将反应混合物用NaBH(OAc)₃(2.5当量,0.230mmol)处理,并将反应物在室温摇动16h。然后将反应混合物用DCE(2mL)和NaHCO₃(2mL)稀释。用DCE(2x2mL)反萃取水层,并将合并的有机层在减压(Genevac HT-4)下浓缩,并使用反相HPLC(MS触发的级分收集),使用乙腈/水或甲醇/水梯度,使用三氟乙酸作为改性剂,纯化粗残余物。然后在减压(Genevac HT-4)下浓缩纯级分,得到作为TFA盐的纯产物。

[0474] 实施例11



[0476] 用于制备磺酰胺/酰胺的一般方法:给2-打兰圆底瓶装入在0.5mL DMF中的适当的磺酰氯或酰基氯(0.072mmol,1当量)、然后小心地用(Z)-5-((2-((1r,4r)-4-氨基环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮溶液(使用一般置换方法和在适当时随后的一般去保护方法制备)(0.072mmol,1当量)、DIPEA(0.296mmol,4当量)和1mL DMF处理。然后将反应混合物在室温摇动过夜。将反应混合物在2mL DCE和1mL饱和NaHCO₃之间分配,并用DCE(2x2mL)萃取水层。将合并的有机层在减压(Genevac HT-4)下浓缩,并使用反相HPLC(MS触发的级分收集),使用乙腈/水或甲醇/水梯度,使用三氟乙酸作为改性剂,纯化粗残余物。然后在减压(Genevac HT-4)下浓缩纯级分,得到磺酰胺和酰胺类似物。

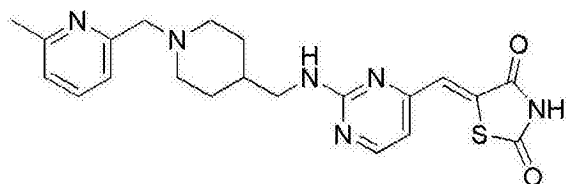
[0477] 实施例12



[0479] 使用一般还原胺化方法1和6-(噻吩-3-基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((1-((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(38.8g,46.8mg理论产量,83%)。LC-MS m/z 493(M+1)。

[0480] 实施例13

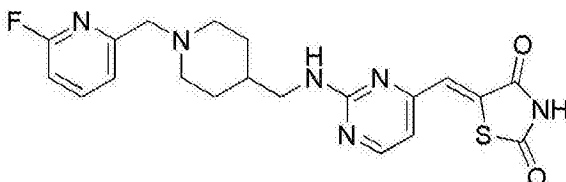
[0481]



[0482] 使用一般还原胺化方法1和6-甲基吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1-(6-甲基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(40.3mg, 51.2mg理论产量,79%)。LC-MS m/z 425 (M+1)。

[0483] 实施例14

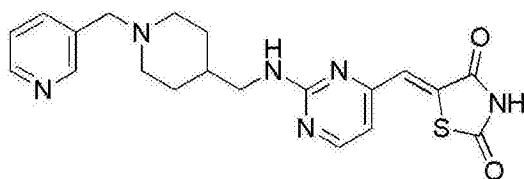
[0484]



[0485] 使用一般还原胺化方法1和6-氟吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1-(6-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(16.2mg, 40.7mg理论产量,39.8%)。LC-MS m/z 429 (M+1)。

[0486] 实施例15

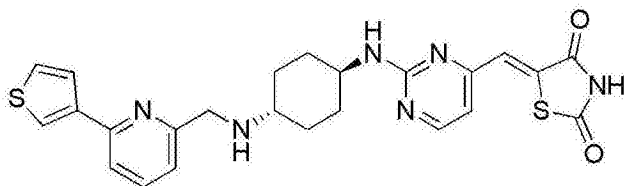
[0487]



[0488] 使用一般还原胺化方法1和烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(38.6mg, 49.8mg理论产量,77%)。LC-MS m/z 411 (M+1)。

[0489] 实施例16

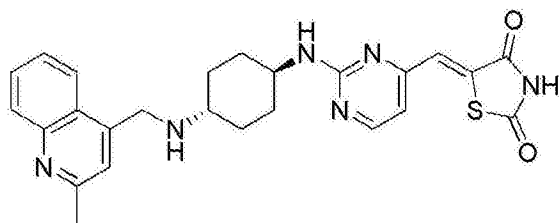
[0490]



[0491] 使用一般还原胺化方法1和6-(噻吩-3-基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(4.5mg, 35.5mg理论产量,12.7%)。LC-MS m/z 493 (M+1)。

[0492] 实施例17

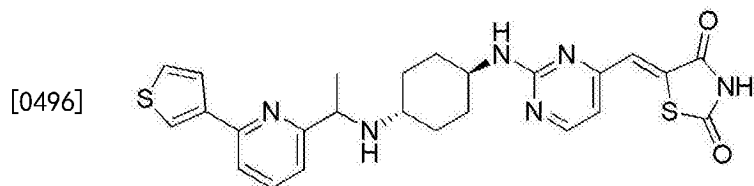
[0493]



[0494] 使用一般还原胺化方法1和2-甲基喹啉-4-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((2-

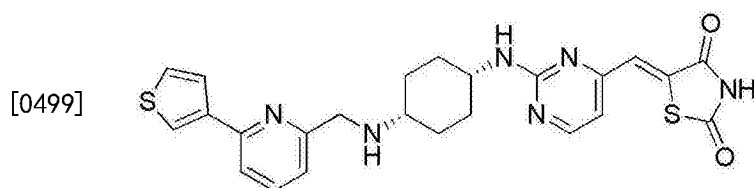
甲基喹啉-4-基) 甲基) 氨基) 环己基) 氨基) 嘧啶-4-基) 亚甲基) 噻唑烷-2,4-二酮 (2.5mg, 34.2mg理论产量, 7%)。LC-MS m/z 475 (M+1)。

[0495] 实施例18



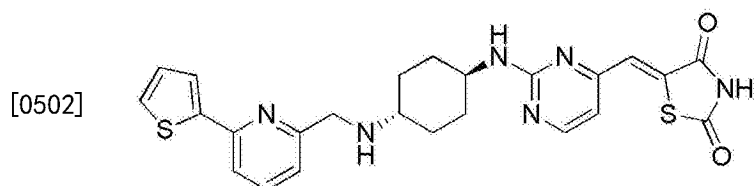
[0497] 使用一般还原胺化方法2和1-(6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)乙酮, 制备 (Z)-5-((2-((反式-4-((1-(6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)乙基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (3.4mg, 36.5mg理论产量, 9%)。LC-MS m/z 507 (M+1)。

[0498] 实施例19



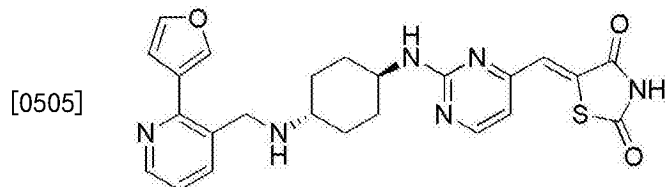
[0500] 使用一般还原胺化方法1和6-(噻吩-3-基)吡啶甲醛, 制备 (Z)-5-((2-((顺式-4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (4.5mg, 35.5mg理论产量, 12.7%)。LC-MS m/z 493 (M+1)。

[0501] 实施例20



[0503] 使用一般还原胺化方法1和6-(噻吩-2-基)吡啶甲醛, 制备 (Z)-5-((2-((反式-4-((6-(噻吩-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (16.9mg, 35.5mg理论产量, 47%)。LC-MS m/z 493 (M+1)。

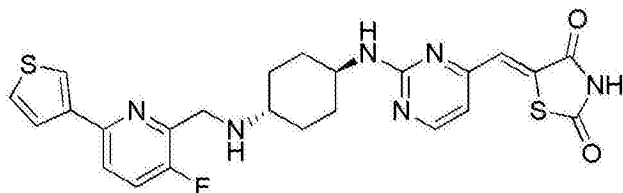
[0504] 实施例21



[0506] 使用一般还原胺化方法1和2-(呋喃-3-基)烟醛, 制备 (Z)-5-((2-((反式-4-((2-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (4.3mg, 34.3mg理论产量, 12.5%)。LC-MS m/z 477 (M+1)。

[0507] 实施例22

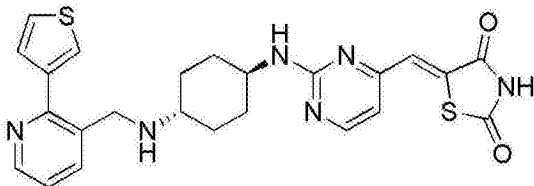
[0508]



[0509] 使用一般还原胺化方法1和6-(噻吩-3-基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(4.5mg,35.5mg理论产量,12.7%)。LC-MS m/z 493 (M+1)。

[0510] 实施例23

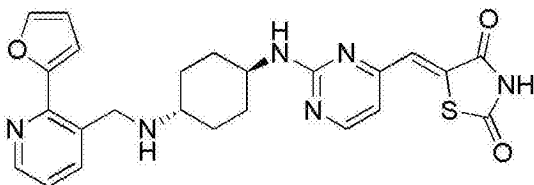
[0511]



[0512] 使用一般还原胺化方法1和2-(噻吩-3-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.8mg,35.5mg理论产量,19.2%)。LC-MS m/z 473 (M+1)。

[0513] 实施例24

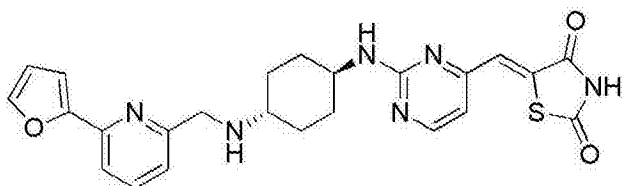
[0514]



[0515] 使用一般还原胺化方法1和2-(呋喃-2-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(呋喃-2-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5.6mg,34.3mg理论产量,16.3%)。LC-MS m/z 477 (M+1)。

[0516] 实施例25

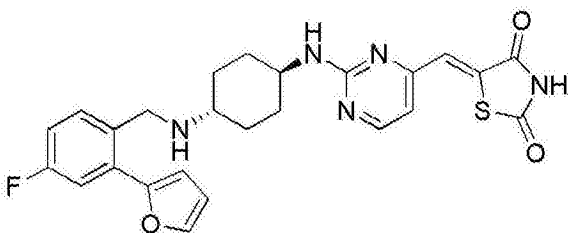
[0517]



[0518] 使用一般还原胺化方法1和6-(呋喃-2-基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((6-(呋喃-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.5mg,34.3mg理论产量,18.9%)。LC-MS m/z 477 (M+1)。

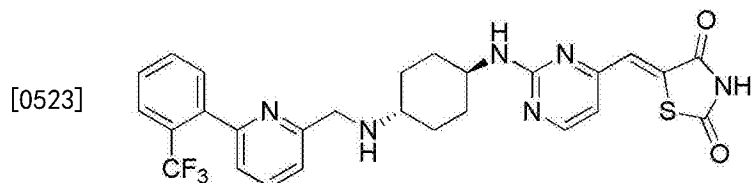
[0519] 实施例26

[0520]



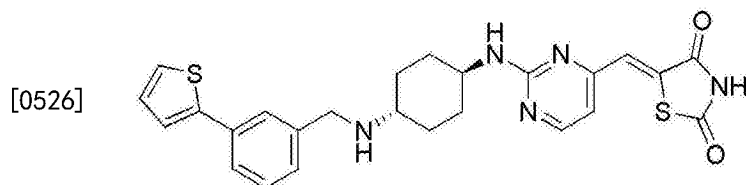
[0521] 使用一般还原胺化方法1和4-氟-2-(呋喃-2-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((4-氟-2-(呋喃-2-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(1mg,35.5mg理论产量,2.8%)。LC-MS m/z 494 (M+1)。

[0522] 实施例27



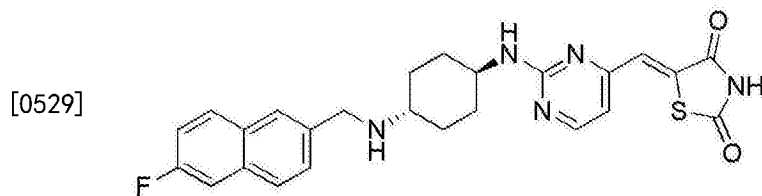
[0524] 使用一般还原胺化方法1和6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((6-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.6mg,39.9mg理论产量,16.5%)。LC-MS m/z 555 (M+1)。

[0525] 实施例28



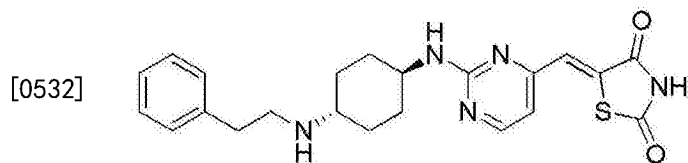
[0527] 使用一般还原胺化方法1和3-(噻吩-2-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((3-(噻吩-2-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(8.6mg,35.4mg理论产量,24.3%)。LC-MS m/z 492 (M+1)。

[0528] 实施例29



[0530] 使用一般还原胺化方法1和6-氟-2-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((6-氟萘-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.8mg,34.4mg理论产量,19.8%)。LC-MS m/z 478 (M+1)。

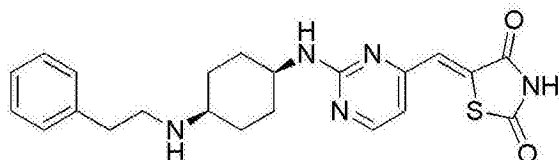
[0531] 实施例30



[0533] 使用一般还原胺化方法1和2-苯基乙醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(苯乙基氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(4.2mg,30.5mg理论产量,13.8%)。LC-MS m/z 424 (M+1)。

[0534] 实施例31

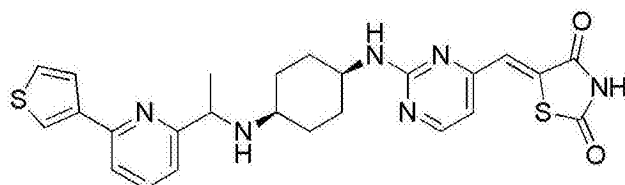
[0535]



[0536] 使用一般还原胺化方法1和2-苯基乙醛,制备(Z)-5-((2-((顺式-4-(苯乙基氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(9.5mg,30.5mg理论产量,31%)。LC-MS m/z 424 (M+1)。

[0537] 实施例32

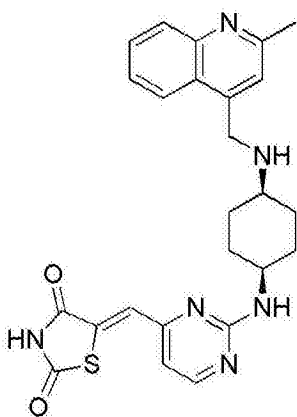
[0538]



[0539] 使用一般还原胺化方法2和1-(6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)乙酮,制备(Z)-5-((2-((顺式-4-((1-(6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)乙基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.3mg,36.5mg理论产量,6%)。LC-MS m/z 507 (M+1)。

[0540] 实施例33

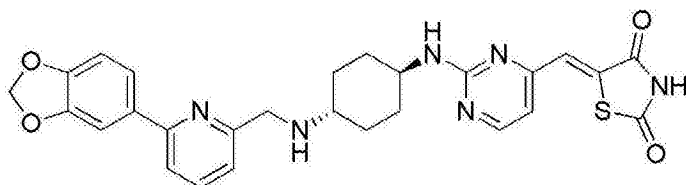
[0541]



[0542] 使用一般还原胺化方法1和2-甲基喹啉-4-甲醛,制备(Z)-5-((2-((顺式-4-((2-甲基喹啉-4-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.1mg,34.2mg理论产量,9%)。LC-MS m/z 475 (M+1)。

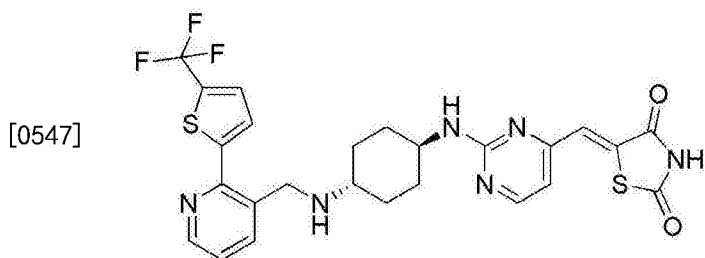
[0543] 实施例34

[0544]



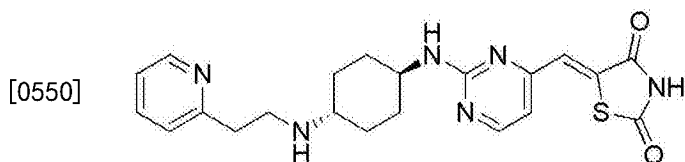
[0545] 使用一般还原胺化方法1和6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(11.3mg,38.2mg理论产量,30%)。LC-MS m/z 531 (M+1)。

[0546] 实施例35



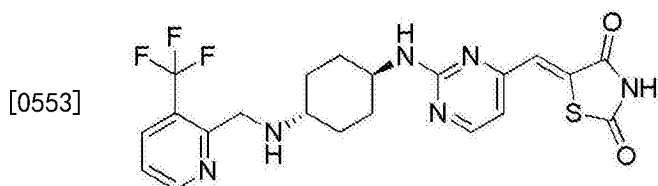
[0548] 使用一般还原胺化方法1和2-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((2-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.4mg,40.4mg理论产量,7%)。LC-MS m/z 561 (M+1)。

[0549] 实施例36



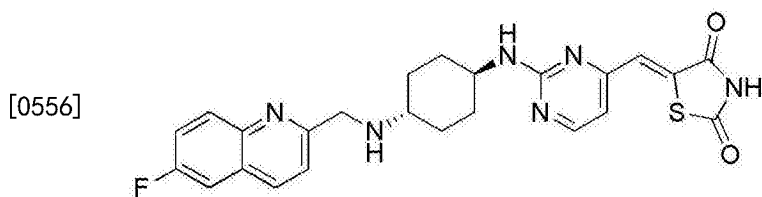
[0551] 使用一般还原胺化方法1和2-(吡啶-2-基)乙醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(吡啶-2-基)乙基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.5mg,44.6mg理论产量,1%)。LC-MS m/z 425 (M+1)。

[0552] 实施例37



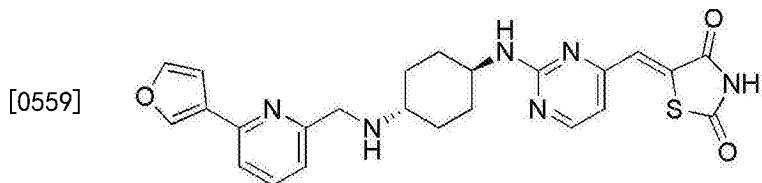
[0554] 使用一般还原胺化方法1和3-(三氟甲基)吡啶甲醛,制备(2)-5-((2-((反式-4-(((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(31.8mg,62.7mg理论产量,50.7%)。LC-MS m/z 479.5 (M+1)。

[0555] 实施例38



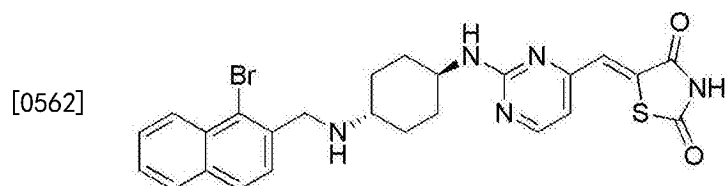
[0557] 使用一般还原胺化方法1和6-氟喹啉-2-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((6-氟喹啉-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(4.3mg,34.5mg理论产量,12.5%)。LC-MS m/z 479.5 (M+1)。

[0558] 实施例39



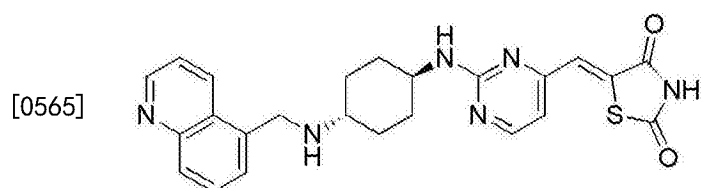
[0560] 使用一般还原胺化方法1和6-(呋喃-3-基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((6-(呋喃-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.1mg,35.4mg理论产量,17%)。LC-MS m/z 492 (M+1)。

[0561] 实施例40



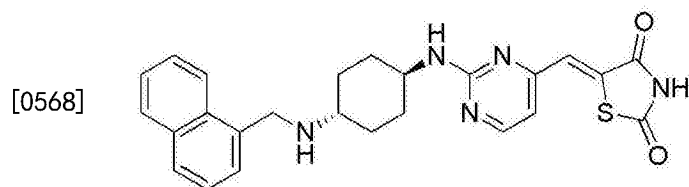
[0563] 使用一般还原胺化方法1和1-溴-2-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((1-溴萘-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(1.1mg,38.8mg理论产量,2.8%)。LC-MS m/z 539.5 (M+1)。

[0564] 实施例41



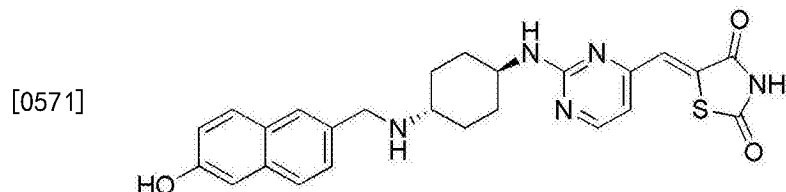
[0566] 使用一般还原胺化方法1和喹啉-5-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((喹啉-5-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(1.1mg,33.2mg理论产量,3.3%)。LC-MS m/z 461.5 (M+1)。

[0567] 实施例42



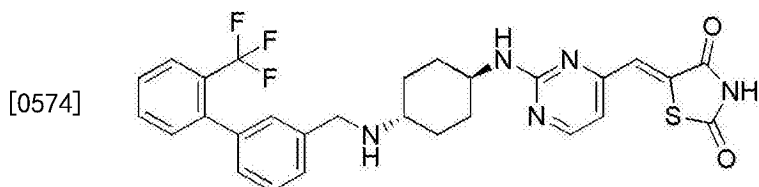
[0569] 使用一般还原胺化方法1和1-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((萘-1-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(4mg,33.1mg理论产量,12.1%)。LC-MS m/z 460.5 (M+1)。

[0570] 实施例43



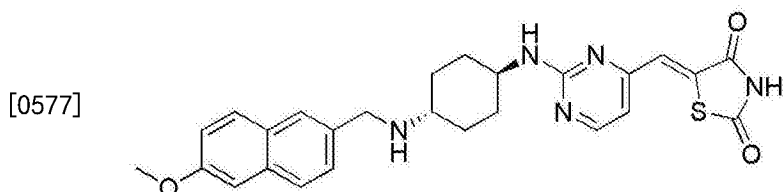
[0572] 使用一般还原胺化方法1和6-羟基-2-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((6-羟基萘-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.3mg,34.2mg理论产量,9.6%)。LC-MS m/z 476.5 (M+1)。

[0573] 实施例44



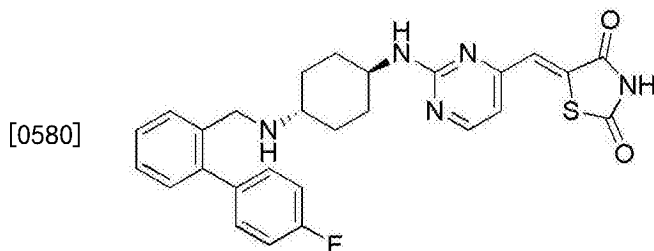
[0575] 使用一般还原胺化方法1和2'-三氟甲基-[1,1'-联苯基]-3-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((2'-三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(8.4mg,39.9mg理论产量,21%)。LC-MS m/z 554.5 (M+1)。

[0576] 实施例45



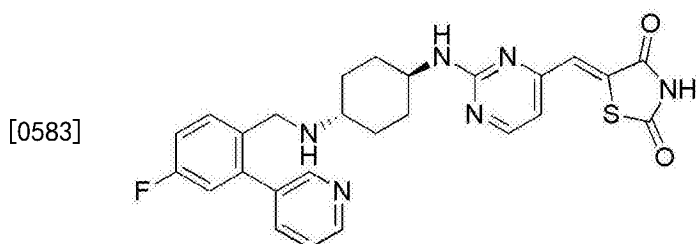
[0578] 使用一般还原胺化方法1和6-甲氧基-2-萆甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((6-甲氧基萆-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.3mg,35.3mg理论产量,9.4%)。LC-MS m/z 490.5 (M+1)。

[0579] 实施例46



[0581] 使用一般还原胺化方法1和4'-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((4'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(8mg,36.3mg理论产量,22.1%)。LC-MS m/z 504.5 (M+1)。

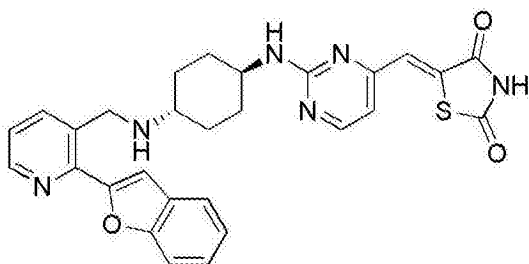
[0582] 实施例47



[0584] 使用一般还原胺化方法1和4-氟-2-(吡啶-3-基)苄甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((4-氟-2-(吡啶-3-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(11.3mg,36.3mg理论产量,31.1%)。LC-MS m/z 505.5 (M+1)。

[0585] 实施例48

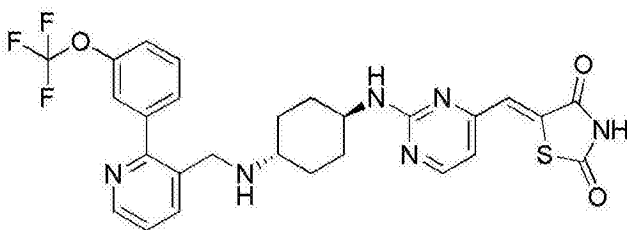
[0586]



[0587] 使用一般还原胺化方法1和2-(苯并呋喃-2-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(苯并呋喃-2-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(7.9mg,37.9mg理论产量,20.8%)。LC-MS m/z 527.6 (M+1)。

[0588] 实施例49

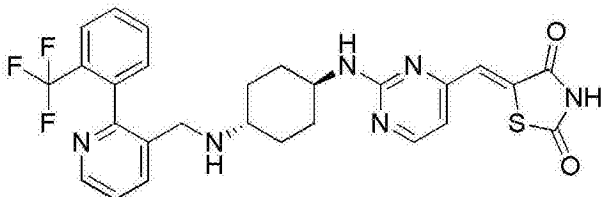
[0589]



[0590] 使用一般还原胺化方法1和2-(3-(三氟甲氧基)苯基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.6mg,41.1mg理论产量,6.3%)。LC-MS m/z 571.5 (M+1)。

[0591] 实施例50

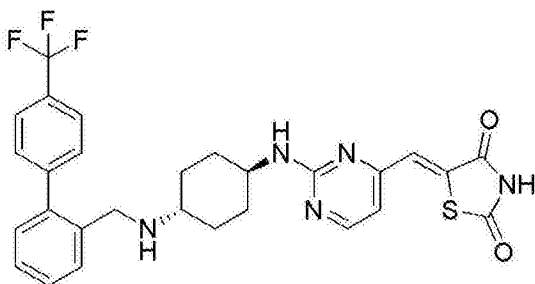
[0592]



[0593] 使用一般还原胺化方法1和2-(2-(三氟甲基)苯基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2mg,39.9mg理论产量,5%)。LC-MS m/z 555.5 (M+1)。

[0594] 实施例51

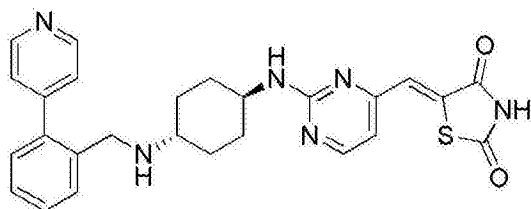
[0595]



[0596] 使用一般还原胺化方法1和4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(22.7mg,39.9mg理论产量,50%)。LC-MS m/z 554.6 (M+1)。

[0597] 实施例52

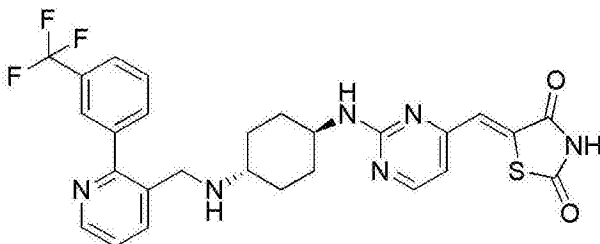
[0598]



[0599] 使用一般还原胺化方法1和2-(吡啶-4-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(吡啶-4-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(10.2mg, 35mg理论产量,29.1%)。LC-MS m/z 487.5 (M+1)。

[0600] 实施例53

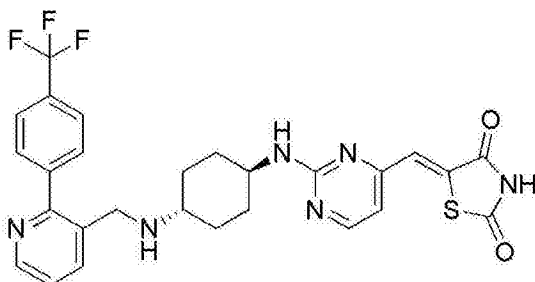
[0601]



[0602] 使用一般还原胺化方法1和2-(3-(三氟甲基)苯基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.4mg,39.9mg理论产量,16%)。LC-MS m/z 555.5 (M+1)。

[0603] 实施例54

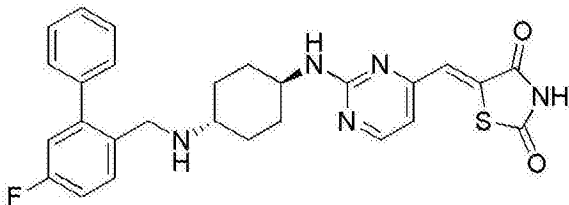
[0604]



[0605] 使用一般还原胺化方法1和2-(4-(三氟甲基)苯基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5.9mg,39.9mg理论产量,14.8%)。LC-MS m/z 555.5 (M+1)。

[0606] 实施例55

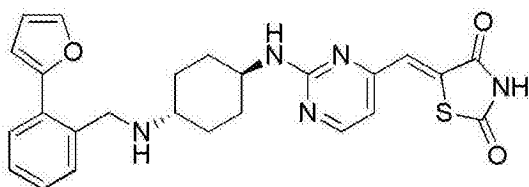
[0607]



[0608] 使用一般还原胺化方法1和5-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((5-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.9mg,36.3mg理论产量,19%)。LC-MS m/z 504.6 (M+1)。

[0609] 实施例56

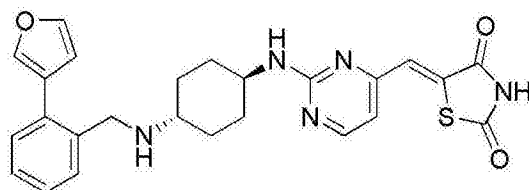
[0610]



[0611] 使用一般还原胺化方法1和2-(呋喃-2-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(呋喃-2-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5.4mg, 34.2mg理论产量,15.8%)。LC-MS m/z 476.5 (M+1)。

[0612] 实施例57

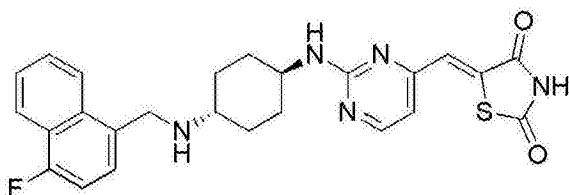
[0613]



[0614] 使用一般还原胺化方法1和2-(呋喃-3-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(呋喃-3-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(7.2mg, 34.2mg理论产量,21%)。LC-MS m/z 476.5 (M+1)。

[0615] 实施例58

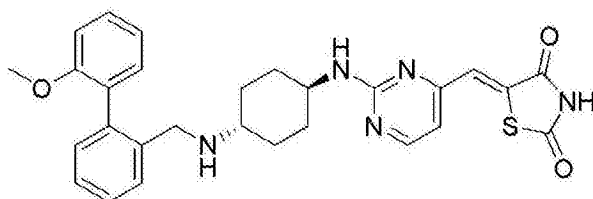
[0616]



[0617] 使用一般还原胺化方法1和4-氟-1-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((4-氟萘-1-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.5mg,34.4mg理论产量,18.8%)。LC-MS m/z 478.3 (M+1)。

[0618] 实施例59

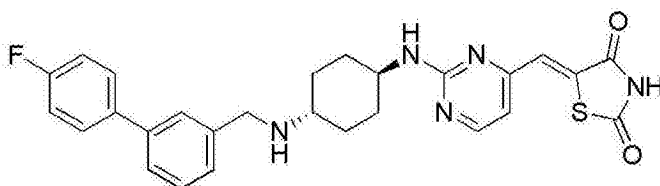
[0619]



[0620] 使用一般还原胺化方法1和2'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(12.9mg,37.1mg理论产量,34.7%)。LC-MS m/z 516.6 (M+1)。

[0621] 实施例60

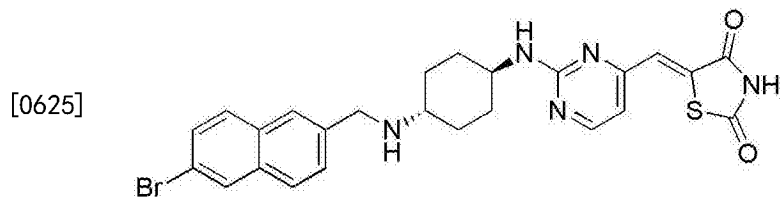
[0622]



[0623] 使用一般还原胺化方法1和4'-氟-[1,1'-联苯基]-3-甲醛,制备(Z)-5-((2-((反

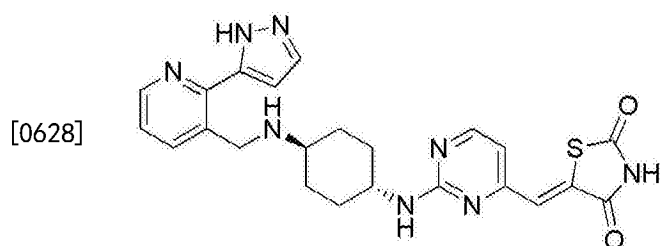
式-4-(((4'-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.3mg,36.3mg理论产量,6.3%)。LC-MS m/z 504.5 (M+1)。

[0624] 实施例61



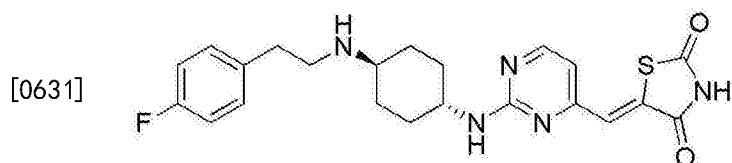
[0626] 使用一般还原胺化方法1和6-溴-2-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((6-溴萘-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.8mg,38.8mg理论产量,7.2%)。LC-MS m/z 539.5 (M+1)。

[0627] 实施例62



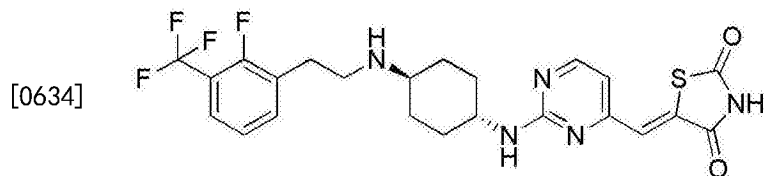
[0629] 使用一般还原胺化方法1和2-(1H-吡唑-5-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((2-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.3mg,33mg理论产量,7%)。LC-MS m/z 477.5 (M+1)。

[0630] 实施例63



[0632] 使用一般还原胺化方法1和2-(4-氟苯基)乙醛,制备()-5-((2-((反式-4-((4-氟苯乙基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.5mg,30.6mg理论产量,8.2%)。LC-MS m/z 442.5 (M+1)。

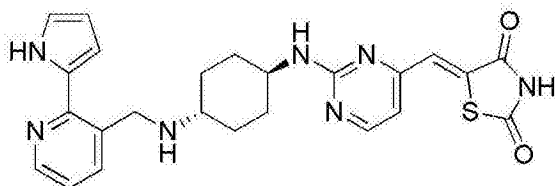
[0633] 实施例64



[0635] 使用一般还原胺化方法1和2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-氟-3-(三氟甲基)苯乙基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5.4mg,36.7mg理论产量,15%)。LC-MS m/z 510 (M+1)。

[0636] 实施例65

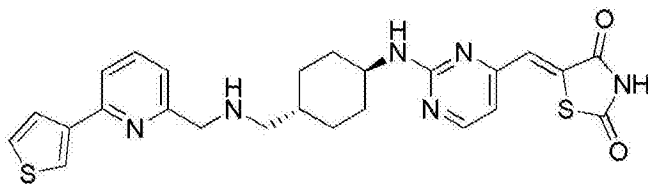
[0637]



[0638] 使用一般还原胺化方法1和2-(1H-吡咯-2-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((2-(1H-吡咯-2-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)噻唑烷-2,4-二酮(2.1mg,32.9mg理论产量,6.4%)。LC-MS m/z 476.5 (M+1)。

[0639] 实施例66

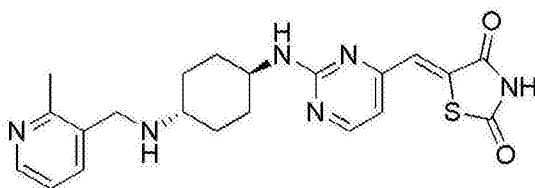
[0640]



[0641] 使用一般还原胺化方法1和6-(噻吩-3-基)吡啶甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)环己基)氨基)噻唑烷-2,4-二酮(5.0mg,35.0mg理论产量,14%)。LC-MS m/z 507 (M+1)。

[0642] 实施例67

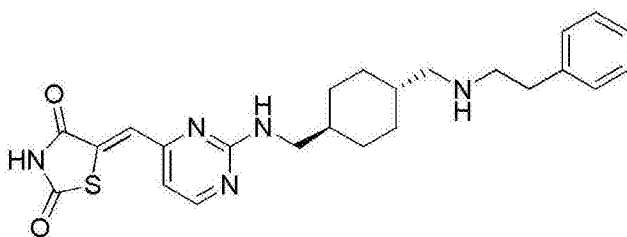
[0643]



[0644] 使用一般还原胺化方法1和2-甲基烟醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-(((2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)噻唑烷-2,4-二酮(7.2mg,29.4mg理论产量,24.5%)。LC-MS m/z 425.5 (M+1)。

[0645] 实施例68

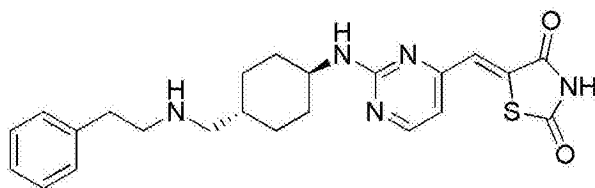
[0646]



[0647] 使用一般还原胺化方法1和2-苯基乙醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((苯乙基氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)噻唑烷-2,4-二酮(2.3mg,30.3mg理论产量,8%)。LC-MS m/z 452 (M+1)。

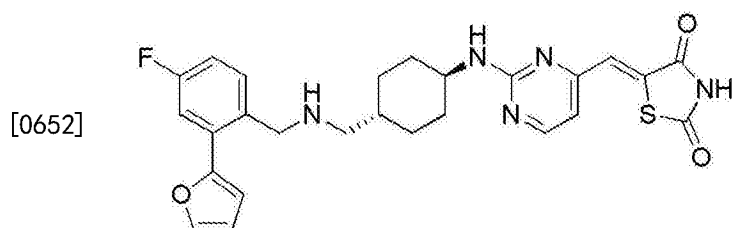
[0648] 实施例69

[0649]



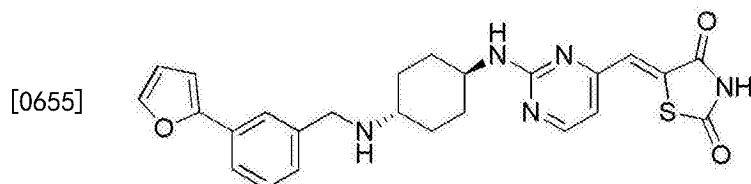
[0650] 使用一般还原胺化方法1和2-苯基乙醛,制备(Z)-5-(2-((反式-4-((苯乙基氨基)甲基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(1.6mg,30.2mg理论产量,5%)。LC-MS m/z 438 (M+1)。

[0651] 实施例70



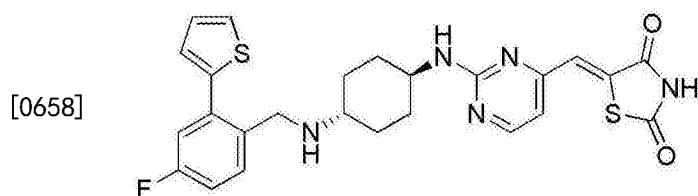
[0653] 使用一般还原胺化方法1和4-氟-2-(呋喃-2-基)苯甲醛,制备(Z)-5-(2-((反式-4-((4-氟-2-(呋喃-2-基)苄基)氨基)甲基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(1.3mg,35mg理论产量,3%)。LC-MS m/z 508 (M+1)。

[0654] 实施例71



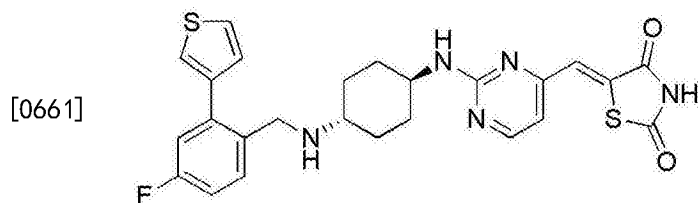
[0656] 使用一般还原胺化方法1和3-(呋喃-2-基)苯甲醛,制备(Z)-5-(2-((反式-4-((3-(呋喃-2-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(11.6mg,32.9mg理论产量,35.2%)。LC-MS m/z 476.5 (M+1)。

[0657] 实施例72



[0659] 使用一般还原胺化方法1和4-氟-2-(噻吩-2-基)苯甲醛,制备(Z)-5-(2-((反式-4-((4-氟-2-(噻吩-2-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(13mg,35.5mg理论产量,37%)。LC-MS m/z 510.6 (M+1)。

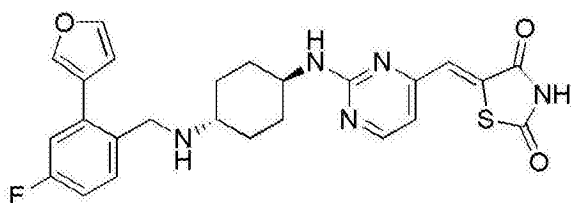
[0660] 实施例73



[0662] 使用一般还原胺化方法1和4-氟-2-(噻吩-3-基)苯甲醛,制备(Z)-5-(2-((反式-4-((4-氟-2-(噻吩-3-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(17.2mg,35.5mg理论产量,48.8%)。LC-MS m/z 510.6 (M+1)。

[0663] 实施例74

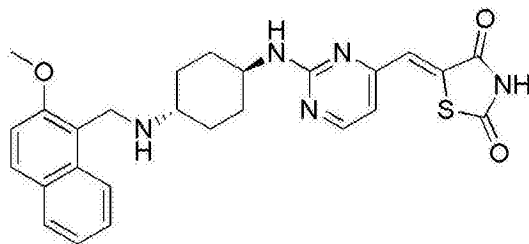
[0664]



[0665] 使用一般还原胺化方法1和4-氟-2-(呋喃-3-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((4-氟-2-(呋喃-3-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(10.2mg,20.7mg理论产量,49.1%)。LC-MS m/z 494.5 (M+1)。

[0666] 实施例75

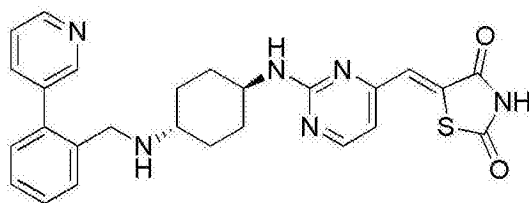
[0667]



[0668] 使用一般还原胺化方法1和2-甲氧基-1-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(11mg,33.9mg理论产量,32.5%)。LC-MS m/z 490.5 (M+1)。

[0669] 实施例76

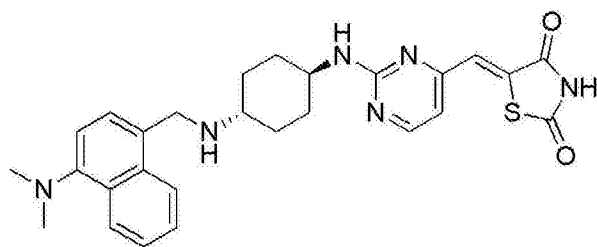
[0670]



[0671] 使用一般还原胺化方法1和2-(吡啶-3-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(吡啶-3-基)苄基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(9mg,33.7mg理论产量,26.7%)。LC-MS m/z 487.5 (M+1)。

[0672] 实施例77

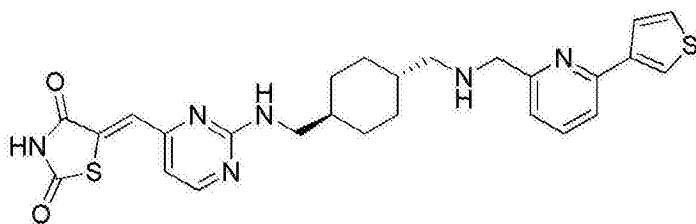
[0673]



[0674] 使用一般还原胺化方法1和4-(二甲基氨基)-1-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-((反式-4-((4-(二甲基氨基)萘-1-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(14.4mg,34.8mg理论产量,41.4%)。LC-MS m/z 503.6 (M+1)。

[0675] 实施例78

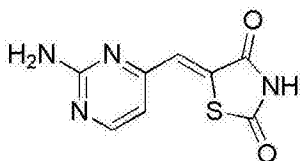
[0676]



[0677] 使用一般还原胺化方法1和3-(噻吩-3-基)苯甲醛,制备(Z)-5-((2-(((反式-4-(((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.9mg,34.9mg理论产量,11%)。LC-MS m/z 521 (M+1)。

[0678] 实施例79

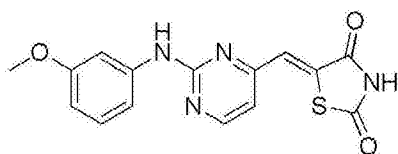
[0679]



[0680] 如下制备(Z)-5-((2-氨基噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮。给40mL圆底瓶装入(Z)-5-((2-(甲基磺酰基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(203mg,0.712mmol)、DMSO(3mL)、乙酸铵(543mg,7.04mmol,10当量)、并在100℃加热2h。使用Genevac在减压下浓缩反应物。将残余物在3mLDCE和3mL H₂O之间分配,并用DCE(3x3mL)反萃取水层。将合并的有机层在减压下浓缩,得到期望产物(114mg,0.477mmol,67.0%收率)。LC-MS m/z 223 (M+1)。

[0681] 实施例80

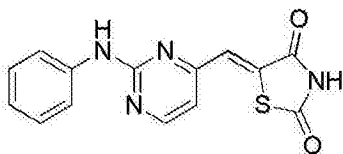
[0682]



[0683] 使用一般置换方法和3-甲氧基苯胺,制备(Z)-5-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.1mg,28.8mg理论产量,10.8%)。LC-MS m/z 329 (M+1)。

[0684] 实施例81

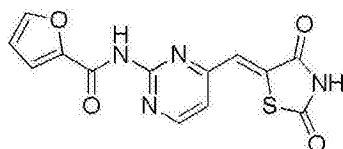
[0685]



[0686] 使用一般置换方法和苯胺,制备(Z)-5-((2-(苯基氨基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.2mg,26.1mg理论产量,12%)。LC-MS m/z 299 (M+1)。

[0687] 实施例82

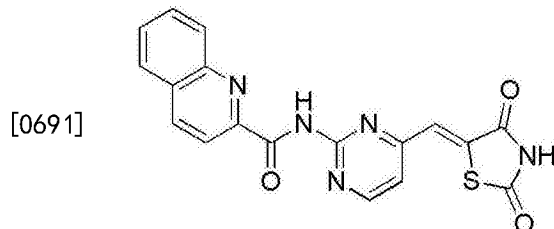
[0688]



[0689] 如下制备(Z)-N-(4-((2,4-二氧代噻唑-5-亚基)甲基)噻唑-2-基)呋喃-2-甲酰

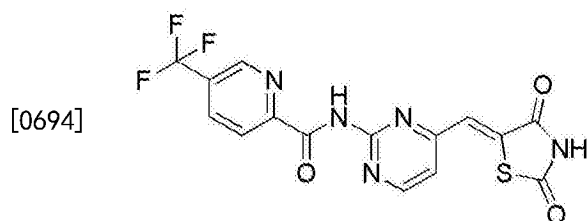
胺。给2-打兰瓶装入(Z)-5-((2-氨基嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(30.4mg, 0.137mmol)、吡啶(1.1mL)、呋喃-2-碳酰氯(107mg, 0.821mmol, 6当量)、三乙胺(83mg, 0.821mmol, 6当量)、并在室温摇动。16h以后,将反应物用饱和碳酸氢钠(3mL)处理,并用DCE(3x3mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并使用反相HPLC纯化残余物,得到期望产物(14mg, 43.3mg理论产量, 32.4%)。LC-MS m/z 317.3 (M+1)。

[0690] 实施例83



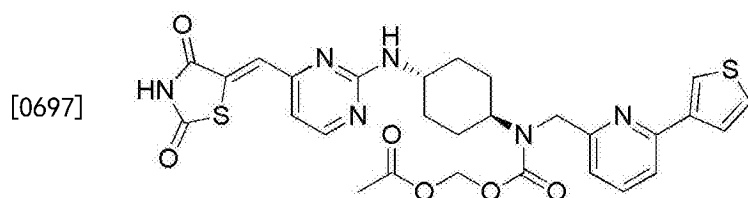
[0692] 如下制备(Z)-N-(4-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)喹啉-2-甲酰胺。给2-打兰瓶装入(Z)-5-((2-氨基嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(22.2mg, 0.100mmol)、吡啶(1mL)、喹啉-2-碳酰氯(74.6mg, 0.389mmol, 3.8当量)、三乙胺(60.7mg, 0.599mmol, 5.9当量)、并将反应物在室温摇动。16h以后,将反应物用饱和碳酸氢钠(3mL)处理,并用DCE(3x3mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并使用反相HPLC纯化残余物,得到期望产物(3mg, 37.7mg理论产量, 8%)。LC-MS m/z 378.4 (M+1)。

[0693] 实施例84

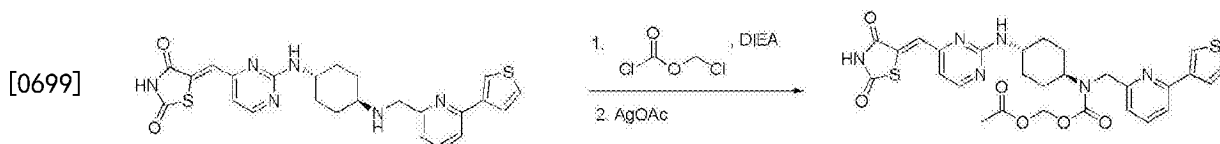


[0695] 如下制备(Z)-N-(4-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。给2-打兰瓶装入(Z)-5-((2-氨基嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(22.2mg, 0.100mmol)、吡啶(1mL)、5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰基氯(63mg, 0.301mmol, 3当量)、三乙胺(60.7mg, 0.599mmol, 5.9当量)、并将反应物在室温摇动。16h以后,将反应物用饱和碳酸氢钠(3mL)处理,并用DCE(3x3mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并使用反相HPLC纯化残余物,得到期望产物(4mg, 39.5mg理论产量, 10%)。LC-MS m/z 396.3 (M+1)。

[0696] 实施例85

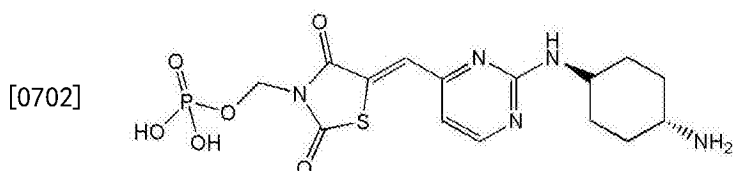


[0698] 乙酸(((反式-4-((4-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)氧基)甲酯



[0700] 将(Z)-5-((2-((反式-4-(((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)噻啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐(73.6mg, 0.12mmol, 1当量)溶解在DMF(2mL)中,并一次性加入DIEA(63μL, 0.36mmol, 3当量)。一次性加入氯甲酸氯甲酯(10.7μL, 0.12mmol, 1.0当量),并将反应混合物在室温搅拌1h。一次性加入乙酸银(61mg, 0.36mmol, 3当量),并将反应混合物在85℃摇动1h。通过制备型HPLC(TFA方法)纯化期望的氨基甲酸酯。将最纯的级分合并和蒸发。将残余物再溶解于甲醇/1%NH₄OH水溶液的1:1混合物中,并在减压下蒸发溶剂。在硅胶(CH₂Cl₂/MeOH95:5)上纯化游离碱,得到作为黄色固体的期望产物(1.1mg, 73.7mg理论产量, 1.5%)。LC-MS m/z609(M+1)。

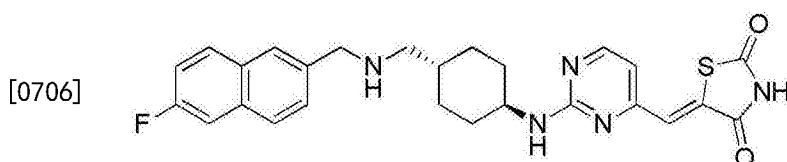
[0701] 实施例86



[0703] 磷酸二氢((Z)-5-((2-(((1s,4s)-4-氨基环己基)氨基)噻啶-4-基)亚甲基)-2,4-二氧代噻唑烷-3-基)甲酯

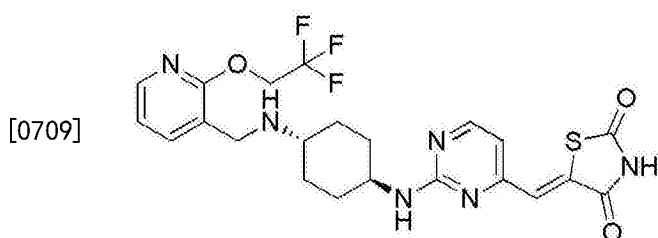
[0704] 给8mL圆底瓶装入boc-保护的胺[sad123-119](34.5mg, 46μmol, 1当量)、CH₂Cl₂(0.5mL)和TFA(175μL, 2.28mmol, 50当量)。将溶液在室温搅拌15min。LC-MS表明反应结束。在减压下浓缩溶剂。将残余物溶解在DMSO中,并通过反相HPLC(0-50, 12min, 2次注射)进行纯化,得到18.3mg(73.8%, 1TFA盐)作为白色固体的期望产物。LC-MS: 0.58min, M+1=430。

[0705] 实施例87



[0707] 使用一般还原胺化方法1和6-氟-2-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((6-氟萘-2-基)甲基)氨基)甲基)环己基)氨基)噻啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.4mg, 23.9mg理论产量, 7%)。LC-MS m/z492.5(M+1)。

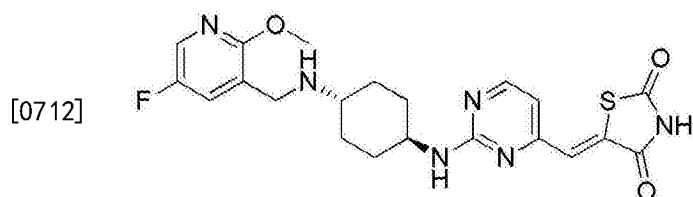
[0708] 实施例88



[0710] 使用一般还原胺化方法1和2-(2,2,2-三氟乙氧基)烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)噻啶-4-基)亚甲

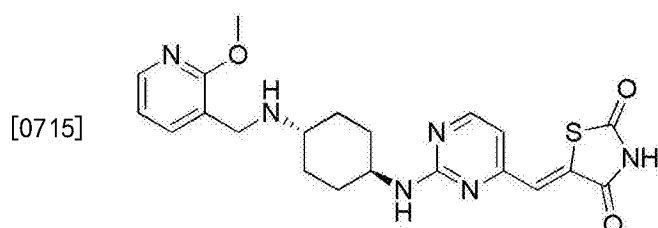
基)噻唑烷-2,4-二酮(6.7mg,35.5mg理论产量,19%)。LC-MS m/z 509.5 (M+1)。

[0711] 实施例89



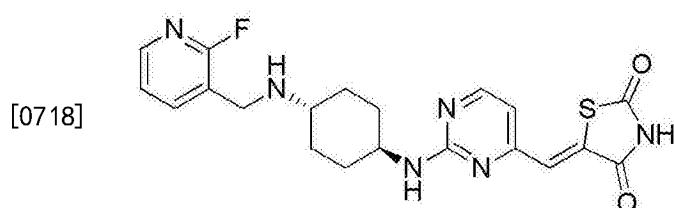
[0713] 使用一般还原胺化方法1和5-氟-2-甲氧基烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(4.3mg,31.7mg理论产量,13.5%)。LC-MS m/z 459.5 (M+1)。

[0714] 实施例90



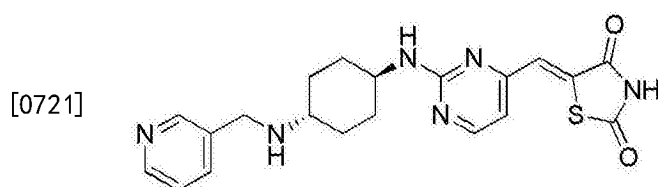
[0716] 使用一般还原胺化方法1和2-甲氧基烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(9.3mg,30.5mg理论产量,30.5%)。LC-MS m/z 441.5 (M+1)。

[0717] 实施例91



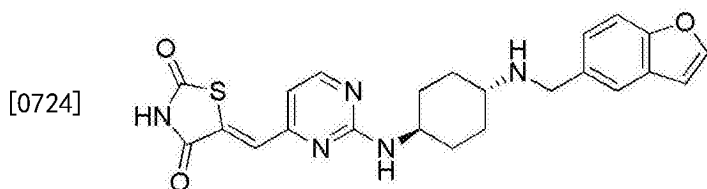
[0719] 使用一般还原胺化方法1和2-氟烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((2-氟吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(13.1mg,29.7mg理论产量,44%)。LC-MS m/z 429.5 (M+1)。

[0720] 实施例92



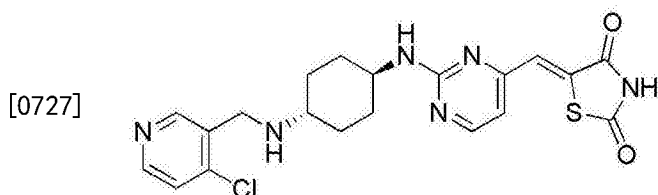
[0722] 使用一般还原胺化方法1和烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)环己基)氨基)噻唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3.7mg,38.6mg理论产量,10%)。LC-MS m/z 411 (M+1)。

[0723] 实施例93



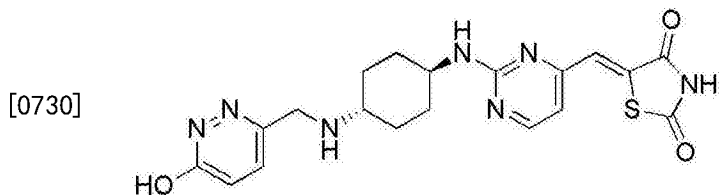
[0725] 使用一般还原胺化方法1和苯并呋喃-5-甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((苯并呋喃-5-基甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(4.6mg, 42.2mg理论产量,10%)。LC-MS m/z 450.5 (M+1)。

[0726] 实施例94



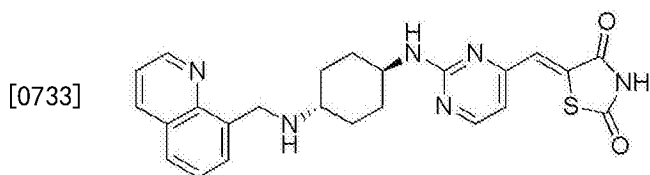
[0728] 使用一般还原胺化方法1和4-氯烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((4-氯吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(3mg,42mg理论产量,7%)。LC-MS m/z 446 (M+1)。

[0729] 实施例95



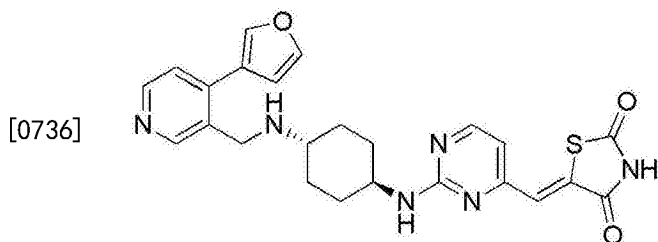
[0731] 使用一般还原胺化方法1和6-羟基吡啶-3-甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((6-羟基吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.8mg,40.2mg理论产量,17%)。LC-MS m/z 428 (M+1)。

[0732] 实施例96



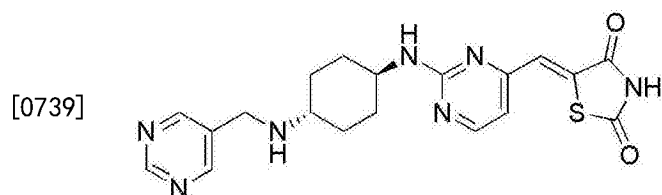
[0734] 使用一般还原胺化方法1和喹啉-8-甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((喹啉-8-基甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.1mg,43.3mg理论产量,4.8%)。LC-MS m/z 461 (M+1)。

[0735] 实施例97



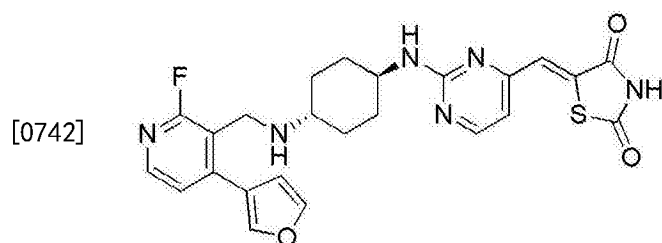
[0737] 使用一般还原胺化方法1和4-(呋喃-3-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-(((4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(14.6mg,44.8mg理论产量,32%)。LC-MS m/z477 (M+1)。

[0738] 实施例98



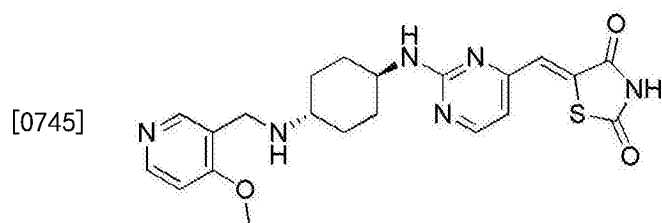
[0740] 使用一般还原胺化方法1和嘧啶-5-甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((嘧啶-5-基甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(23.3mg,48.7mg理论产量,60%)。LC-MS m/z412 (M+1)。

[0741] 实施例99



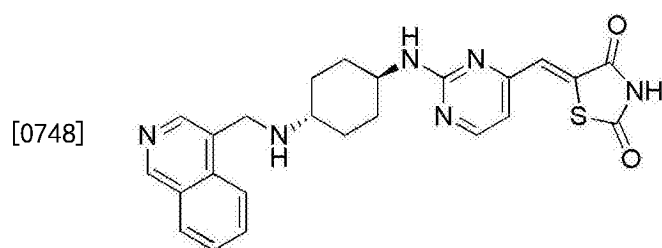
[0743] 使用一般还原胺化方法1和2-氟-4-(呋喃-3-基)烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((2-氟-4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(17mg,46.5mg理论产量,37%)。LC-MS m/z495 (M+1)。

[0744] 实施例100



[0746] 使用一般还原胺化方法1和4-甲氧基烟醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((4-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(21mg,41.4mg理论产量,51%)。LC-MS m/z441 (M+1)。

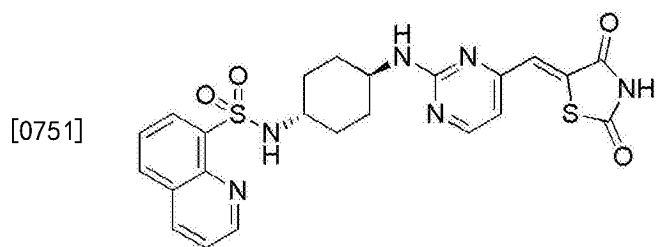
[0747] 实施例101



[0749] 使用一般还原胺化方法1和异喹啉-4-甲醛,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-((异喹啉-4-基甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(27.9mg,44.3mg理

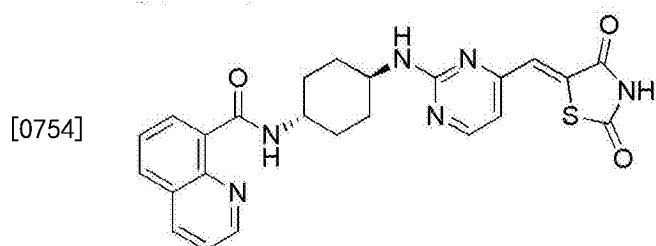
论产量,64.5%)。LC-MS m/z 461 (M+1)。

[0750] 实施例102



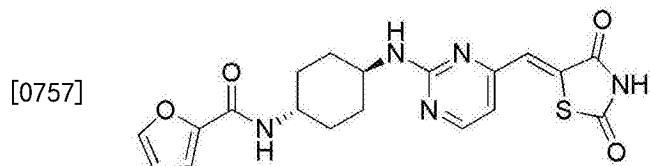
[0752] 使用用于制备磺酰胺/酰胺的一般方法和喹啉-8-磺酰氯,制备N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)喹啉-8-磺酰胺(6.6mg,80mg理论产量,8.3%)。LC-MS m/z 511.5 (M+1)。

[0753] 实施例103



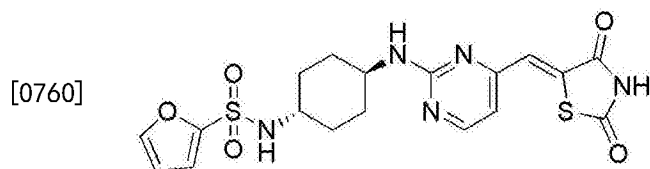
[0755] 使用用于制备磺酰胺/酰胺的一般方法和喹啉-8-磺酰氯,制备N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)喹啉-8-甲酰胺(6.8mg,44.6mg理论产量,15.3%)。LC-MS m/z 475.5 (M+1)。

[0756] 实施例104



[0758] 使用用于制备磺酰胺/酰胺的一般方法和呋喃-2-磺酰氯,制备N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)呋喃-2-磺酰胺(8.9mg,38.8mg理论产量,23%)。LC-MS m/z 414 (M+1)。

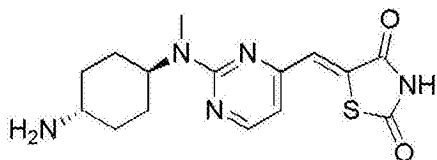
[0759] 实施例105



[0761] 使用用于制备磺酰胺/酰胺的一般方法和呋喃-2-磺酰氯,制备N-((1r,4r)-4-((4-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)呋喃-2-磺酰胺(7mg,70.7mg理论产量,10%)。LC-MS m/z 450.5 (M+1)。

[0762] 实施例106

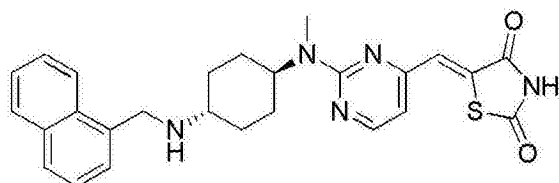
[0763]



[0764] 使用一般置换方法和((1r,4r)-4-(甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯以及随后的一般去保护方法,制备(Z)-5-((2-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2.5mg,23.3mg理论产量,10%)。LC-MS m/z 334 (M+1)。

[0765] 实施例107

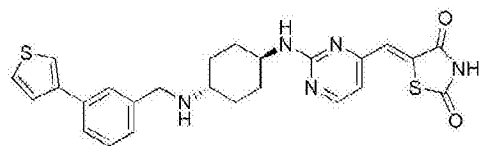
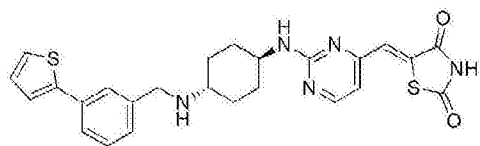
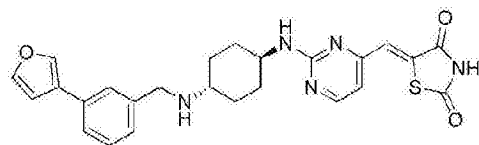
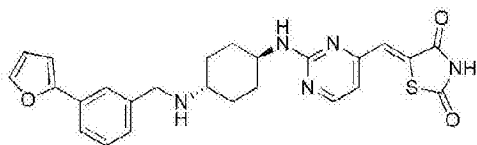
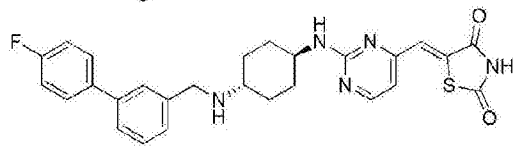
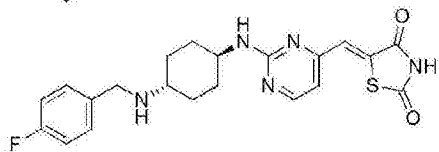
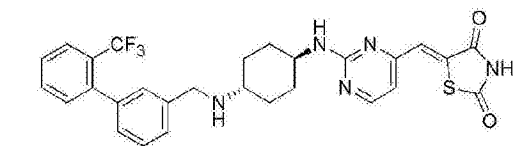
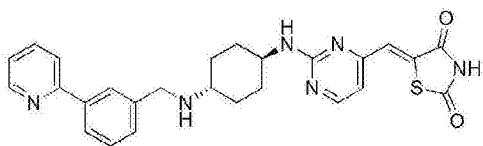
[0766]



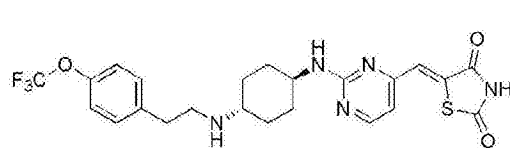
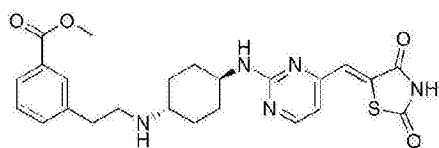
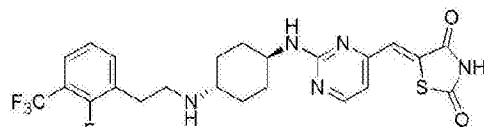
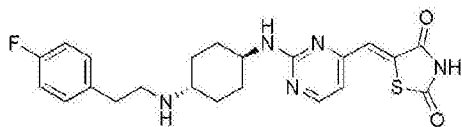
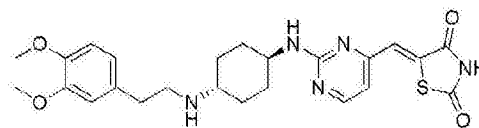
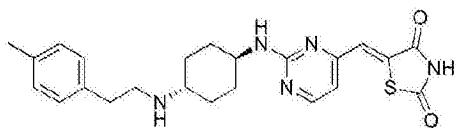
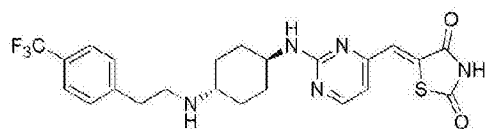
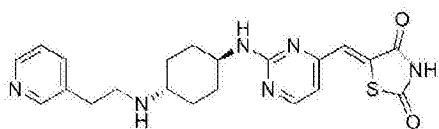
[0767] 使用一般还原胺化方法1和1-萘甲醛,制备(Z)-5-((2-(甲基((1r,4r)-4-((萘-1-基甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5.4mg,42.3mg理论产量,13%)。LC-MS m/z 474.5 (M+1)。

[0768] 预示的还原胺化类似物(完成了一些合成)

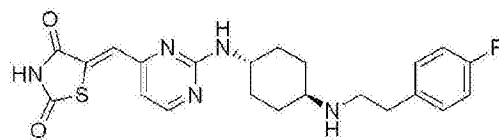
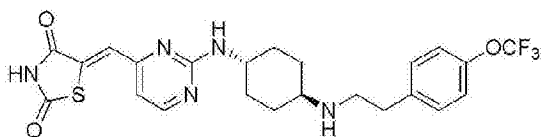
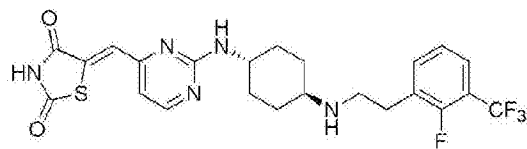
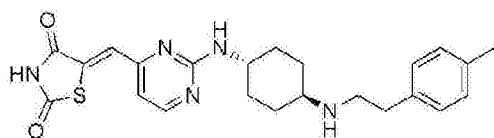
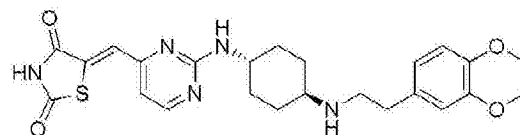
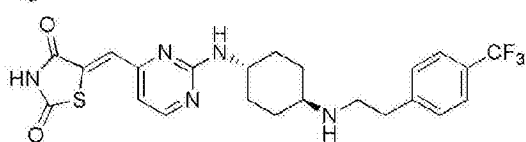
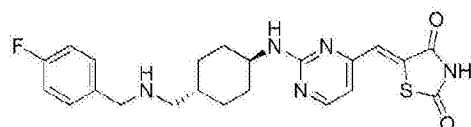
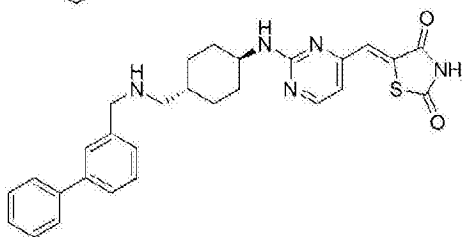
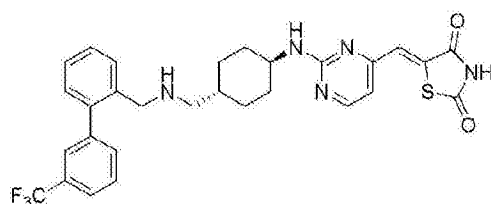
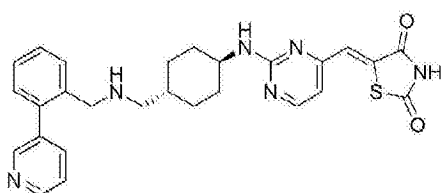
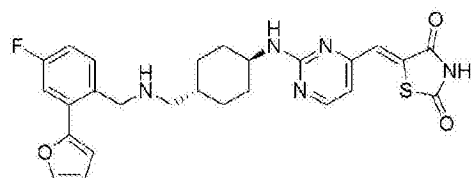
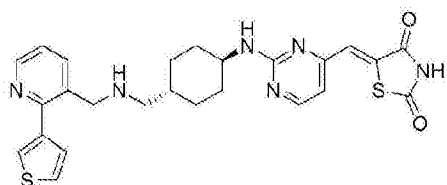
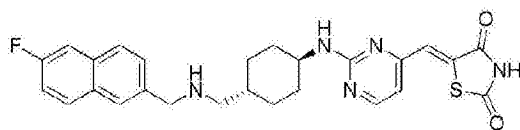
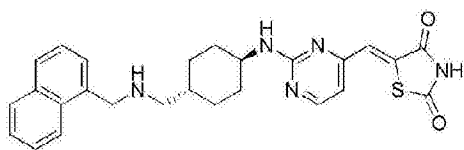
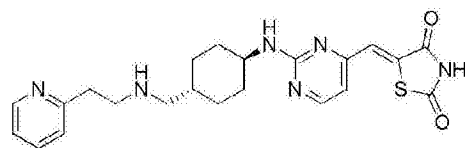
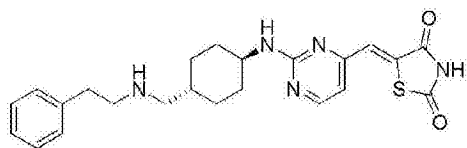


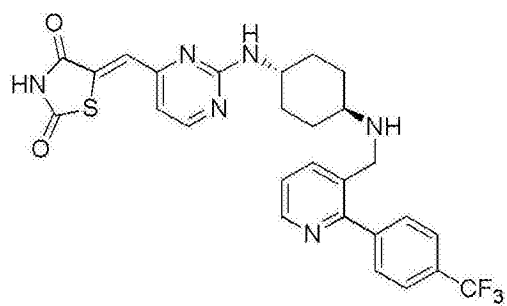
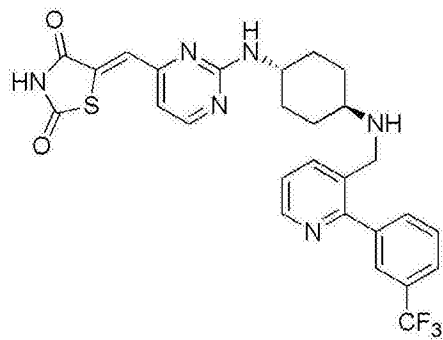
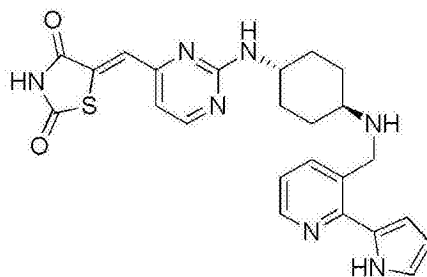
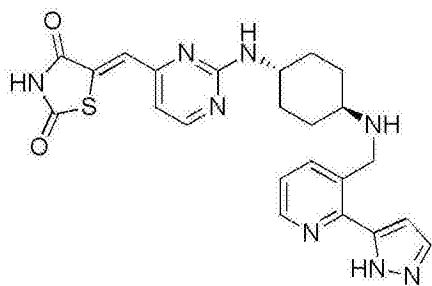


[0771]

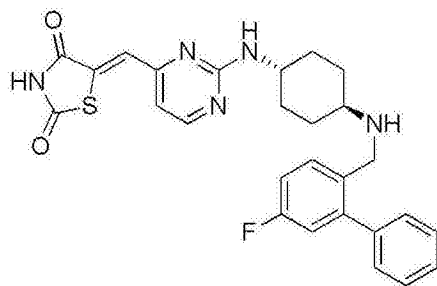
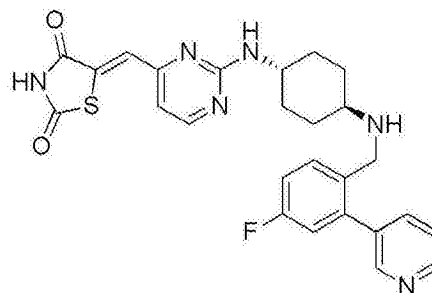
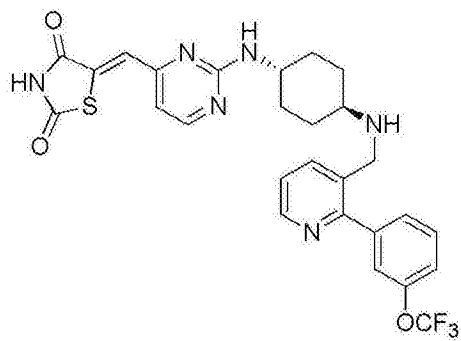
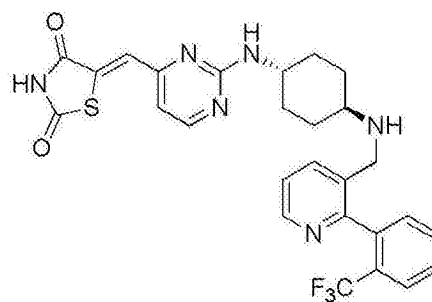
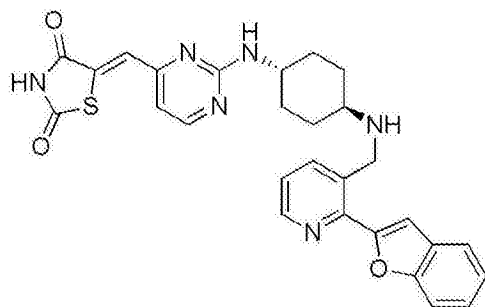


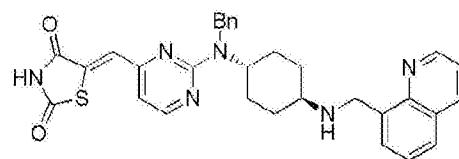
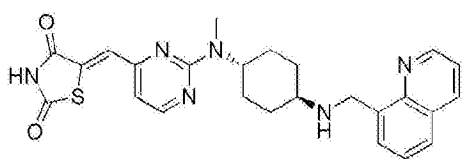
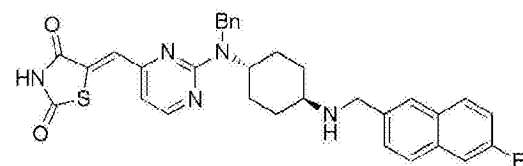
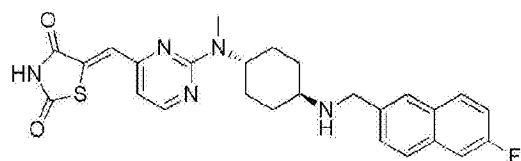
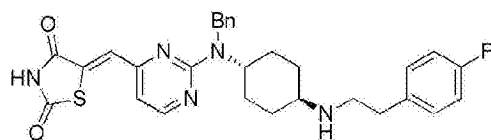
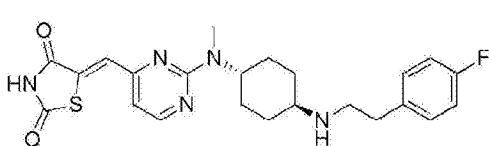
[0773]



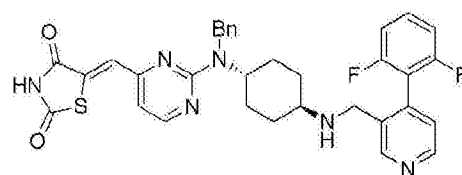
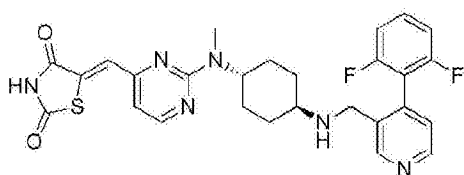
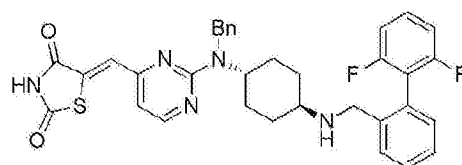
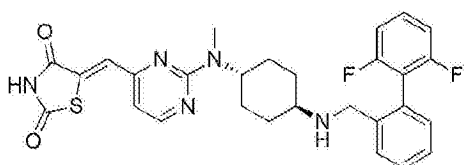
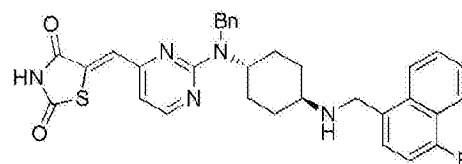
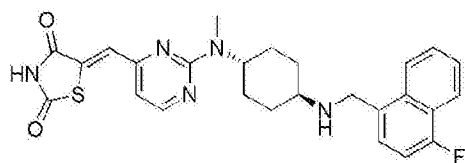


[0774]



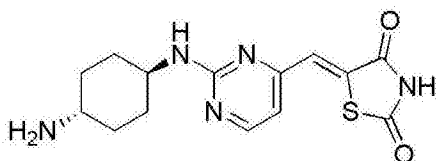


[0775]



[0776] 实施例108

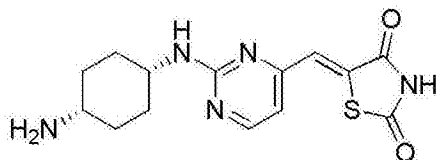
[0777]



[0778] 使用一般置换方法和(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯以及随后的一般去保护方法,制备(Z)-5-((2-((反式-4-氨基环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(6.3mg,8.9mg理论产量,70%)。LC-MS m/z 320 (M+1)。

[0779] 实施例109

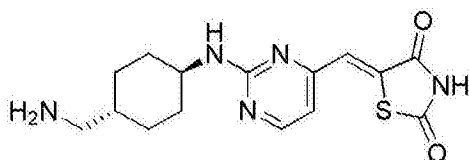
[0780]



[0781] 使用一般置换方法和(顺式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯以及随后的一般去保护方法,制备(Z)-5-((2-((顺式-4-氨基环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(17mg,15.2mg理论产量,112%)。LC-MS m/z 320 (M+1)。

[0782] 实施例110

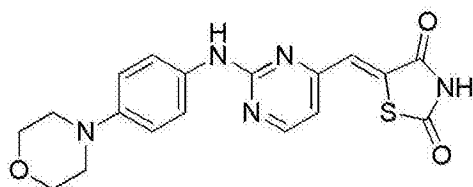
[0783]



[0784] 使用一般置换方法和((反式-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯以及随后的一般去保护方法,制备(Z)-5-((2-((反式-4-氨基环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(5.6mg,6.15mg理论产量,91%)。LC-MS m/z 334 (M+1)。

[0785] 实施例111

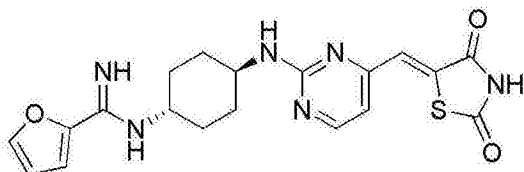
[0786]



[0787] 使用一般置换方法和4-吗啉代苯胺,制备(Z)-5-((2-((4-吗啉代苯基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(2mg,33.6mg理论产量,6%)。LC-MS m/z 384 (M+1)。

[0788] 实施例112

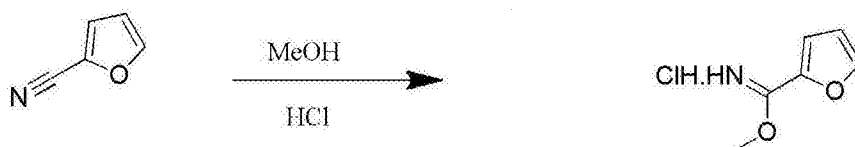
[0789]



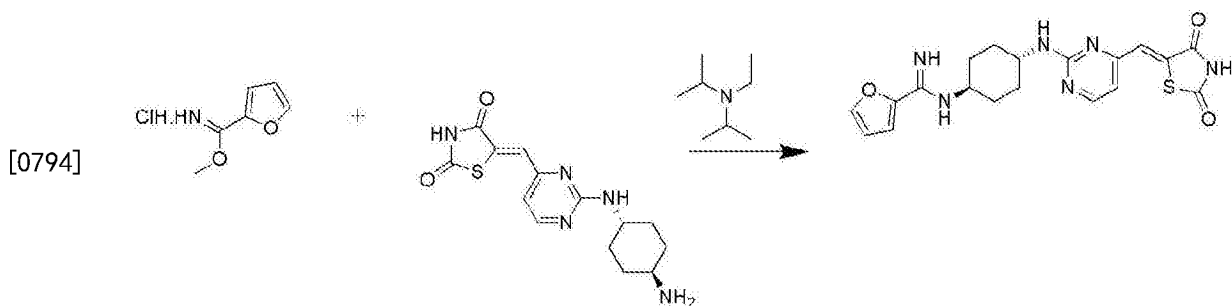
[0790] 如下制备N-(反式-4-((4-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)呋喃-2-甲脒。

[0791] 呋喃-2-甲亚氨酸(carbimide)甲酯盐酸盐的制备。

[0792]

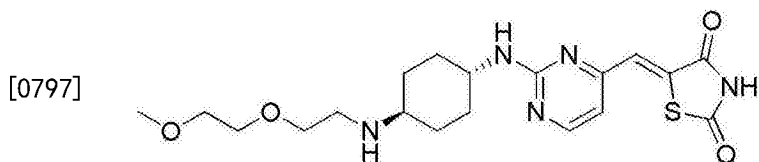


[0793] 给30mL闪烁瓶装入呋喃-2-甲脒(107mg,1.15mmol)、甲醇(1mL),和4.0M的HCl在二噁烷中的溶液(2mL,8.00mmol,6.95当量)。将反应物在室温摇动过夜。LCMS表明以下优势峰: $M+1=126$,呋喃-2-甲亚氨酸甲酯。在减压下蒸发溶剂,并将所述物质不经进一步纯化直接用于下一步。



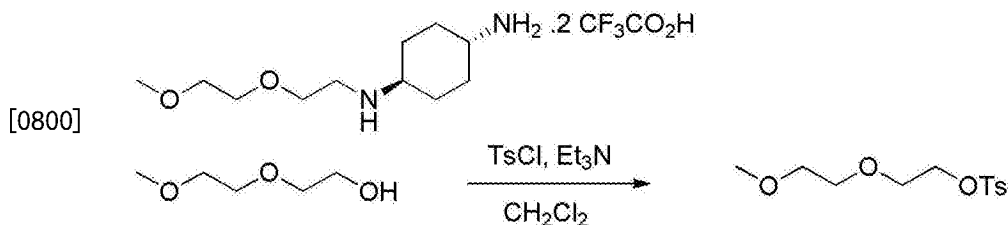
[0795] 给2-打兰圆底瓶装入呋喃-2-甲亚氨酸甲酯盐酸盐(14.5mg, 0.090mmol)、DMSO(0.5mL)、(Z)-5-((2-((反式-4-氨基环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮(27.2mg, 0.085mmol)(使用一般置换方法和((1R,4R)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯以及随后的一般去保护方法制备),然后加入MeOH(0.25mL),并将混合物摇动至均匀。然后将该溶液用N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(250mg, 1.934mmol, 21.5当量)处理,用Ar净化,盖帽,并在室温摇动过夜(8.4mg, 35.1mg理论产量, 23.9%)。LC-MS m/z 413 (M+1)。

[0796] 实施例113

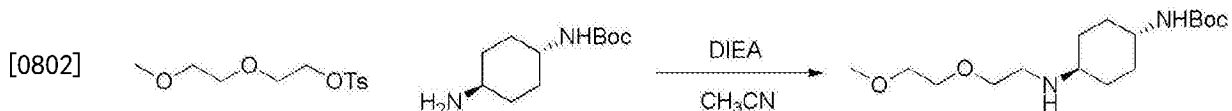


[0798] 如下制备(Z)-5-((2-((反式-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮。

[0799] 反式-N1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)环己烷-1,4-二胺双三氟乙酸盐的合成

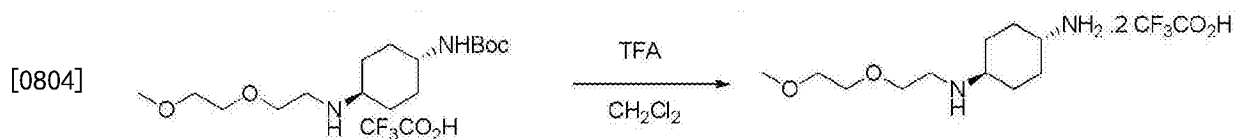


[0801] 4-甲基苯磺酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯:将2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇(200mg, 1.67mmol, 1当量)、三乙胺(232μL, 1.67mmol, 1.0当量)和甲苯磺酰氯(317mg, 1.67mmol, 1当量)在二氯甲烷(5mL, 0.29M)中的溶液在室温搅拌50小时。在减压下除去溶剂以后,通过硅胶上的色谱法(10g, 己烷类/EtOAc9:1至1:1)纯化残余物,得到作为无色油的4-甲基苯磺酸-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(260mg, 457mg理论产量, 56.9%)。LC-MS m/z 275 (M+1)。

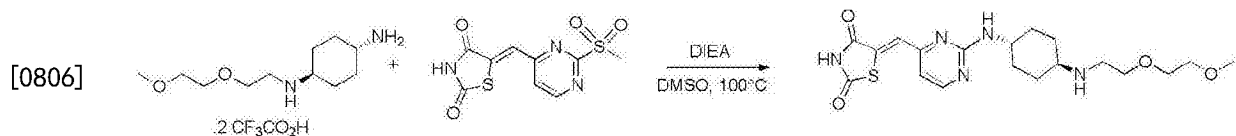


[0803] (反式-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯:将4-甲基苯磺酸-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(160mg, 0.58mmol, 1当量)、DIEA(102μL, 0.58mmol, 1.0当量)和(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(125mg, 0.58mmol, 1当量)在乙腈(2.5mL, 0.23M)中的溶液在85℃搅拌50分钟。在减压下除去溶剂以后,通过制备型HPLC(H₂O/MeOH0.1% TFA)纯化残余物,得到作为无色油的(反式-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)环己基)

氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐 (114mg, 251mg 理论产量, 45.4%)。LC-MS m/z 317 (M+1), 275 (M+1-异丁烯)。



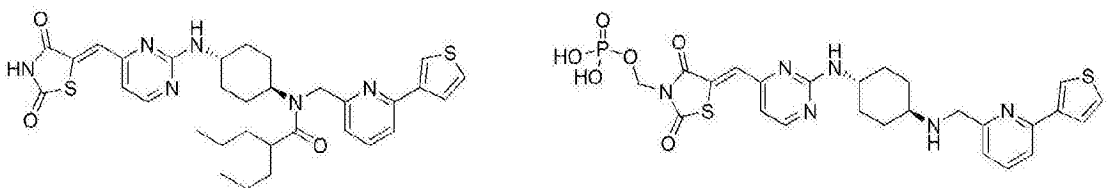
[0805] 反式-N1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)环己烷-1,4-二胺双三氟乙酸盐的合成: 将(反式-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐 (114mg, 0.27mmol, 1当量) 在TFA (1.38mL, 18.0mmol, 68.0当量) 和二氯甲烷 (1.5mL, 0.09M) 中的溶液在室温搅拌1小时。在减压下除去溶剂以后, 将残余物在乙醚中研磨, 得到作为白色固体的反式-N1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)环己烷-1,4-二胺双三氟乙酸盐 (77.7mg, 118mg 理论产量, 66.0%)。LC-MS m/z 217 (M+1)。



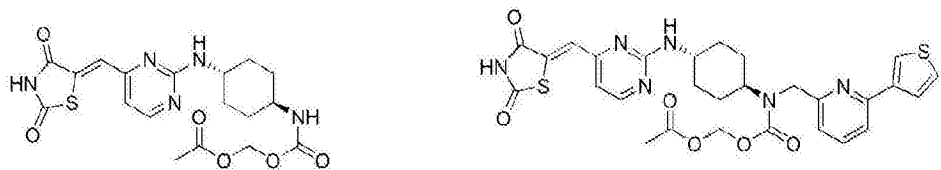
[0807] 使用一般置换方法和反式-N1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)环己烷-1,4-二胺双三氟乙酸盐, 制备 (Z)-5-((2-((反式-4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (4.1mg, 56.3mg 理论产量, 7.3%)。LC-MS m/z 422 (M+1)。

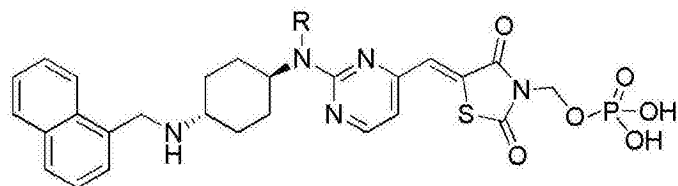
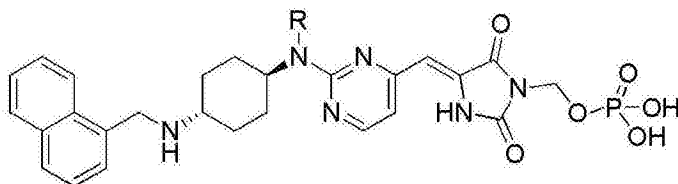
[0808] 实施例114

[0809] 预示的前药类似物

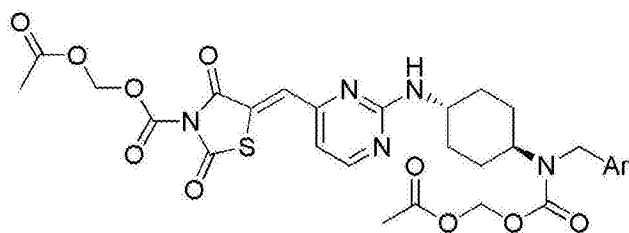
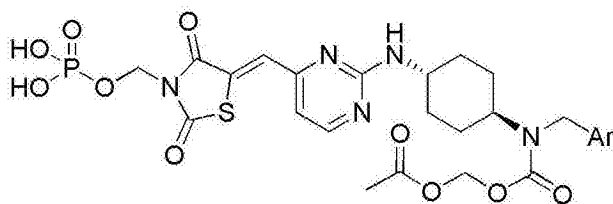
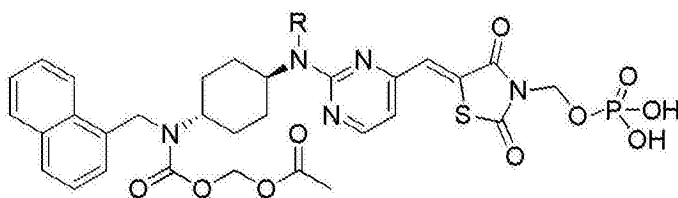
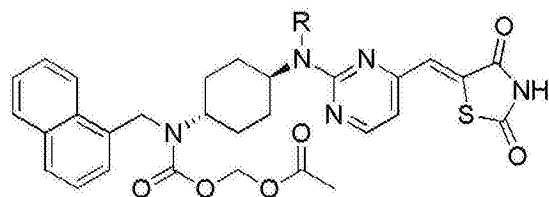


[0810]

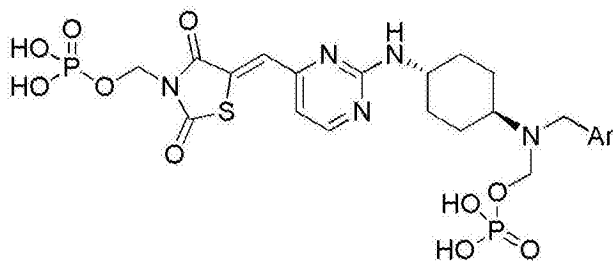




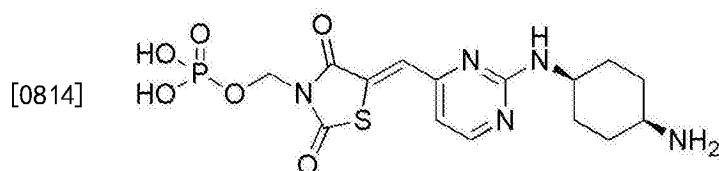
[0811]



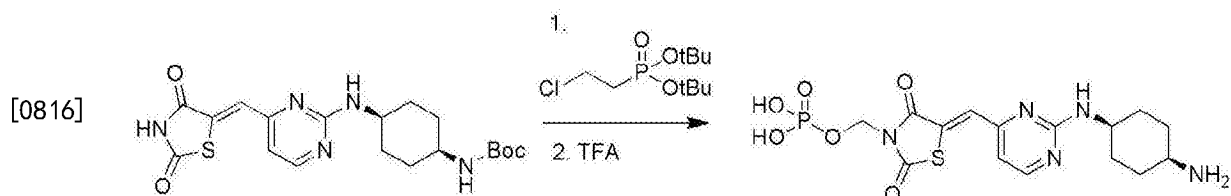
[0812]



[0813] 实施例115

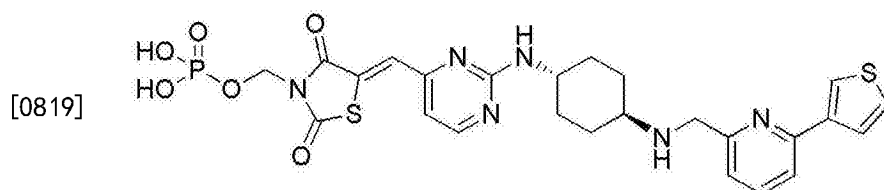


[0815] 磷酸二氢((Z)-5-((2-(((1s,4s)-4-氨基环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)-2,4-二氧代噻唑烷-3-基)甲酯

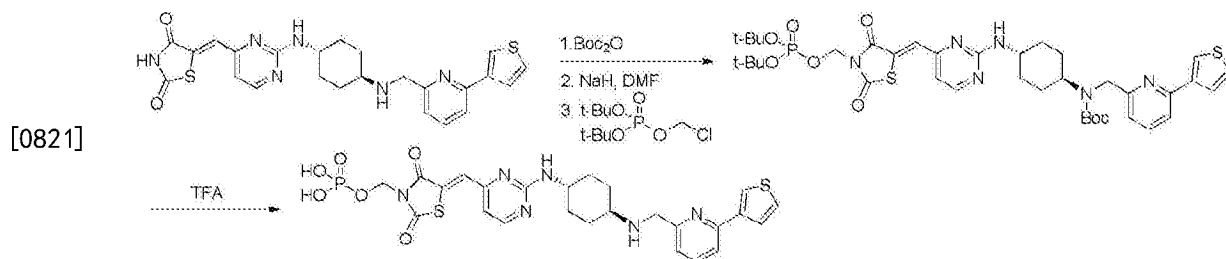


[0817] 将(反式-4-((4-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(70.8mg,0.13mmol,1当量)溶解在DMF(1mL)中,并一次性加入在矿物油中的60%的氢化钠(63μL,0.36mmol,3当量)。一次性加入氯甲酸氯甲酯(10.6mg,0.26mmol,2.0当量),并将反应混合物在室温搅拌45min。一次性加入(氯甲基)磷酸二叔丁酯(31μL,0.13mmol,1当量)、并将反应混合物在室温摇动1h。然后在50℃摇动反应混合物。蒸发溶剂,并将残余物悬浮于CH₂Cl₂中,并用三氟乙酸(0.26mL,3.33mmol,25当量)处理。通过制备型HPLC(基础方法)纯化期望的磷酸酯。

[0818] 实施例116



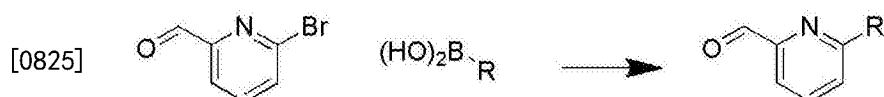
[0820] 磷酸二氢((Z)-2,4-二氧代-5-((2-((反式-4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-3-基)甲酯



[0822] 如下制备磷酸二氢((Z)-2,4-二氧代-5-((2-((反式-4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-3-基)甲酯:将(Z)-5-((2-((反式-4-((6-(噻吩-3-基)吡啶-2-基)甲基)氨基)环己基)氨基)嘧啶-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮的仲胺进行boc-保护,随后用氯甲基磷酸二叔丁酯将乙内酰脲烷基化,并用TFA将叔丁基和boc基去保护。

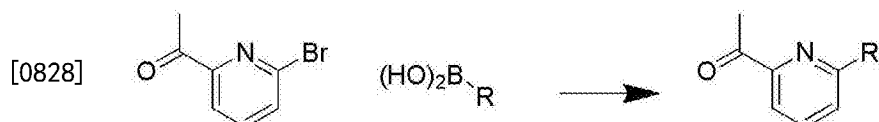
[0823] 实施例117

[0824] 用于合成定制醛的一般硼酸偶联方法



[0826] 给2-打兰圆底瓶装入6-溴吡啶甲醛(100mg, 0.538mmol), 并加入在THF (2mL) 中的硼酸(0.538mmol, 1当量)。然后加入2M Na₂CO₃ (0.403mL, 0.806mmol, 1.5当量) 和Pd (Ph₃P)₄ (31.0mg, 0.027mmol, 0.05当量), 并在85℃摇动过夜。在genevac中除去溶剂, 并用饱和的NaHCO₃ (1mL) 洗涤残余物。用EtOAc (3x1mL) 萃取水层。在genevac上干燥合并的有机层, 并使用快速纯化, 使用5-40% EtOAc在己烷中的梯度, 纯化粗制物。

[0827] 用于合成定制酮的一般硼酸偶联方法



[0829] 给40mL圆底瓶装入1-(6-溴吡啶-2-基) 乙酮(780mg, 3.9mmol)、THF (96mL, 0.48M)、硼酸(3.9mmol, 1.0当量)、2M Na₂CO₃ (3.9mL, 7.8mmol, 2.0当量)、Pd (Ph₃P)₄ (225mg, 0.195mmol, 0.05当量), 用Ar净化, 并在85℃摇动36h。在genevac中除去溶剂, 并将残余物在饱和的NaHCO₃ (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。用EtOAc (3x20mL) 萃取水层。将合并的有机层层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。在Biotage (SiO₂, 50g, 2-50% EtOAc/己烷类, 经历30个柱体积) 上纯化粗制物质, 得到期望的偶联产物。

[0830] 实施例118-测定

[0831] 选择的细胞增殖抑制数据

[0832] 表1:

人癌症	细胞系	培养基	阳性药物	温育时间
[0833] 多发性骨髓瘤	MV4-11	IMDM	顺铂	72 小时
	RPMI-8226	RPMI-1640		
	NCI-H929	RPMI-1640+0.05 mM 2-巯基乙醇		

[0834] 除了特别地销售的那些以外, 在补充了10% FBS的培养基中, 在37℃的温度、5% CO₂和95%湿度下培养所有细胞。所有培养基购自GIBCO (USA, IMDM目录号12200-036; RPMI培养基1640目录号31800-022; 2-巯基乙醇目录号21985-023)。

[0835] 试剂:

[0836] CellTiter**96®**Aqueous MTS试剂粉(目录号: G1112, Promega。在4℃避光储存干燥的MTS试剂粉)

[0837] 吩嗪甲硫酸酯(PMS) (产品号: P9625, SIGMA。在4℃避光储存干燥的PMS粉)

[0838] PMS溶液的制备:

[0839] 通过0.2μm过滤器, 将在DPBS中的0.92mg/mL PMS过滤除菌到无菌的、避光的容器中。在-20℃储存。

[0840] MTS溶液的制备:

[0841] 推荐下述方案, 用于制备21mL MTS溶液(足够10个96-孔平板)。

- [0842] a. 选择避光的容器,或用箔包裹容器。
- [0843] b. 将21mL DPBS加入容器中。
- [0844] c. 称出42mg MTS试剂粉,并加入DPBS中。
- [0845] d. 在磁力搅拌板上在中等速度混合15分钟,或直到MTS完全溶解。
- [0846] e. 测量MTS溶液的pH。最佳pH是在pH6.0至6.5之间。如果溶液高于pH6.5,用1N HCl调节至pH6.5。
- [0847] f. 通过0.2μm过滤器,将MTS溶液过滤除菌到无菌的、避光的容器中。
- [0848] g. 在-20℃避光储存MTS溶液。
- [0849] MTS/PMS的混合物的制备:
- [0850] a. 为了制备足够1个96-孔板(其含有在100μL体积中培养的细胞)的试剂,融化MTS溶液和PMS溶液。完全融化20mL大小的MTS溶液,在室温需要大约90分钟,或在37℃水浴中需要10分钟。(注:为了方便,在第一次融化产物时,可以将1mL试管的PMS溶液的整个内容物转移至20mL瓶子的MTS溶液中。该混合物在使用之间应当在-20℃保存。如果在4℃储存PMS和MTS溶液,在即将加入试验板之前才混合这些溶液。)
- [0851] b. 使用无菌技术,从琥珀色试剂瓶子取出2.0mL MTS溶液,并转移至试管中。
- [0852] c. 将100μL PMS溶液加入2.0mL MTS溶液,然后立即加入含有细胞的培养板中。
- [0853] d. 轻轻涡旋试管,以确保合并的MTS/PMS溶液的完全混合。
- [0854] 装置:
- [0855] SpectraMAX plus微量培养板分光光度计3011型,Molecular Devices Corp. (美国加利福尼亚州);CO₂水夹套培养箱,Therma (USA)。倒置显微镜,Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp. (中国重庆)。
- [0856] 细胞毒性和IC₅₀测定:
- [0857] 1. 在对数生长期中,分别收获细胞,并用血球计数器计数。通过锥虫蓝排除测得细胞存活率超过98%。
- [0858] 2. 用各种培养基将细胞浓度调节至 2.22×10^3 或 1.11×10^3 或 5.56×10^4 个细胞/mL。
- [0859] 3. 将90μL细胞悬浮液加入96-孔平板(对于每个细胞浓度,一式三份)中,最终的细胞密度是 2×10^4 或 1×10^4 或 5×10^3 细胞/孔。使用 5×10^3 细胞/孔的密度进行第一个实验。测定适当的细胞密度,并根据第一个实验的结果进行调节。
- [0860] 4. 次日,用DMSO溶解实验物或阳性药物,作为在20mM浓度的储备溶液。
- [0861] 5. 将10μL药物溶液分配在每个孔中(对于每个药物浓度,一式三份)。
- [0862] 6. 将平板培养另外72小时,然后借助于MTS试验进行测量。
- [0863] 7. 在即将使用前,制备MTS/PMS溶液。将20μL混合物导入含有100μL培养基的96-孔试验板的每个孔中。(最终的反应体积是120μL)。
- [0864] 8. 在37℃在控湿的5%CO₂气氛下温育平板1-4小时。
- [0865] 9. 使用SpectraMAX Plus微量培养板分光光度计,记录在490nm的吸光度。
- [0866] 数据分析:
- [0867] 使用GraphPad Prism第5版软件来计算IC₅₀。使用具有S形剂量的非线性回归模型,拟合图形曲线。

[0868] 结果

[0869] 结果显示在表2中。

[0870] 表2: IC₅₀值 (μM)

[0871]

化合物	Panc-1	RPMI-8226	KU812	NCI-H929	MV4-11
11219	>50	18	>50	17.1	
11231	32	21.4	>50	10.8	
11233	27	14.1	6.7	35	
11238	11.5	3.2	11.8	2.1	
11239	18.1	2.2	23.5	3.2	
11252	>50	>50	>50	27.4	
11253	>50	41	>50	16.2	
11254	>50	>50	>50	33.4	
11255	5.3	2.6	2.1	0.55	0.42
11256	15.7	8.6	19.4	7.2	

[0872]

化合物	Panc-1	RPMI-8226	KU812	NCI-H929	MV4-11
11270	5.6	1.8	2.5	0.64	0.7
11292				>50	>50
11294				27	28
11302				36.9	14.3
11305				2.7	1.2
11353				7.4	10.4
11405				0.91	1
11407				1	1.1
11408				1.5	1.4
11409				0.93	1.2
11410				1.9	2.3
11412				1.1	1.2
11413		0.73	0.55	0.59	0.54
11414				0.58	0.29
11415				1.1	1.4
11416		0.11	0.13	0.23	0.085
11417				3.4	1.8
11421				4.3	1.9
11422				5.1	3.3
11423				15.3	4.1
11406				2.9	7.4
11411				2.6	18.8

11533				29.1	>50
11534				1.1	10.2
11535				0.67	5.3
11536				1.4	2.7
11432				0.92	3.2
11644		0.062	0.11	0.086	0.037
11645				2.7	1.7
11646				0.091	0.031
11647				1.4	2.3
11648				4.8	3.6
11649				2.1	1.9
11650				0.66	1.5
11651				>50	6.8
11652				0.35	0.34
11653				>50	7.6
11654				1.6	6.3
11655				5.2	4.7
11656					2.3
11657				1.3	5.3
11658				0.3	1
11659				7	4.7
11660		0.77		0.4	0.24
11661				1.5	1.1
11662		0.082	0.14	0.084	0.1
11663				2.4	2.1
11664				3.7	4.5
11665				4	0.98
11669				18.2	18.4
11670				10.3	9.8
11671				0.8	1.4
11672				1.2	1.4

[0873]

化合物	Panc-1	RPMI-8226	KU812	NCI-H929	MV4-11
11673				0.2	0.33
11674				3.5	3.3
11675				4.6	1.6
11676				0.93	1.2
11677				1.2	1.7
11678				0.69	0.76

11723				21	14
11712				4.2	4
11717				0.55	1.1
11739				3.4	3.9
11740				5.5	4.4
11741				4.6	4.2
11801				3.9	3.5
11802		0.49		0.16	0.097
11816		3.4		0.34	0.38
11834		>50		>50	
11835		4.7		1.3	
11836		10.1		0.65	
11837		>50		3	
11838		>50		4.6	
11839		>50		11.8	
11840		1.5		0.37	

[0874] 表3: 当用300nM化合物处理时酶的活性百分比 (ATP存在于酶的K_m)

[0875]

化合物	CK1 γ 2 (h)	CK1 (y)	CK2 (h)	Pim-1 (h)	Pim-2 (h)	Pim-3 (h)
11219	64	63	10	23	3	5
11231	113	92	10	50	58	42
11233	97	64	80	100	99	91
11238	48	61	14	52	42	32
11239	52	91	21	56	37	33
11252	96	96	20	86	110	83
11253	101	93	68	99	55	96
11254	96	107	86	113	97	113
11255	14	46	16	15	1	7
11256	44	58	30	26	2	4
11270	25	59	32	19	1	5
11292	45	77	11	14	-1	3
11294	87	72	32	35	4	5
11302	98	82	12	12	3	3
11305	71	86	11	22	6	8
11353	43	50	12	18	-1	4
11405	-6	18	-1	8	-2	0
11407	53	48	-7	10	-1	0
11408	7	43	5	12	1	3
11409	54	41	-11	11	0	2

11410	77	74	-12	21	-1	0
11412	22	49	14	11	-1	0
11413	38	62	-16	7	0	2
11414	25	42	20	18	0	1
11415	6	35	-5	11	-1	1

[0876]

化合物	CK1 γ 2 (h)	CK1 (y)	CK2 (h)	Pim-1 (h)	Pim-2 (h)	Pim-3 (h)
11416	19	48	-9	7	-1	0
11417	57	55	6	14	0	0
11421	98	97	8	32	3	2
11422	79	97	49	78	15	25
11423	98	99	46	49	8	8
11406	-10	44	25	14	5	3
11411	43	52	76	28	0	12
11533	109	80	63	46	7	6
11534	72	59	21	14	-1	2
11535	35	51	14	14	-1	1
11536	31	84	64	44	2	9
11432	12	47	16	16	1	6
11644	13	57	-3	10	1	5
11645	29	45	-19	3	0	2
11646	22	56	-15	7	1	2
11647	9	35	-18	7	1	6
11648	-2	41	15	28	2	21
11649	5	37	-15	5	0	1
11650	9	51	-3	14	0	4
11651	55	71	1	22	-1	3
11652	17	50	-6	16	0	5
11653	33	52	26	21	1	5
11654	63	67	-10	19	3	2
11655	14	67	54	34	1	16
11656	65	75	-6	20	-1	1
11657	23	39	29	35	2	2
11658	6	30	19	13	1	1
11659	9	37	-6	9	-2	1
11660	40	58	-14	11	-2	2
11661	-3	32	-17	9	-3	-1
11662	16	52	-14	9	-2	-2
11663	25	54	1	12	-2	-1

11664	5	39	1	19	-2	-1
11665	14	52	9	20	-2	3
11669	77	80	-6	16	1	3
11670	74	86	46	48	7	10
11671	28	50	23	16	2	4
11672	31	40	-6	14	0	3
11673	5	19	-2	11	1	2
11674	72	65	-12	10	0	2
11675	82	77	-11	18	18	11
11676	32	49	-10	11	2	3
11677	21	47	0	20	4	6
11678	-4	41	-18	6	-1	2
11679	27	43	-6	9	0	3
11680	24	35	-11	7	0	2
11681	23	44	-13	10	-1	4
11682	29	54	-18	10	-1	1
11683	50	62	-6	12	-1	2

[0877]

化合物	CK1 γ 2 (h)	CK1 (y)	CK2 (h)	Pim-1 (h)	Pim-2 (h)	Pim-3 (h)
11684	41	58	-12	5	-1	2
11685	98	95	95	119	103	89
11686	46	68	38	17	12	22
11536	31	84	64	44	2	9
11723	63	78	-15	23	0	4
11712	-1	25	-6	11	2	4
11717	43	50	-16	15	0	2
11739	63	78	-15	23	0	4
11740	62	67	-17	18	-2	6
11741	48	68	-14	17	0	6
11801	72	66	1	19	-2	3
11802	27	56	-3	7	-2	3
11816	38	46	-4	8	-2	1
11834	76	70	11	20	-3	2
11835	49	73	2	13	-6	2
11836	41	56	7	14	-5	2
11837	71	57	16	19	-6	2
11838	32	55	5	20	-6	1
11839	69	55	-1	16	-6	-1
11840	37	48	-5	11	-8	-1

12040				-3	-1	0
12054				-2	-3	0
12078				19	-1	2

[0878] 表4: IC₅₀ (nM) (ATP存在于酶的K_m)

[0879]

化合物	CK1 γ 2 (h)	CK1 (y)	CK2 (h)	Pim-1 (h)	Pim-2 (h)	Pim-3 (h)
11219				204	7	27
11231			72			
11233						
11238			69			
11239			87			
11252			61			
11255				12	0.5	4
11256				123	1	15
11270				187	3	32
11292			69	78	1	9
11294				247	18	113
11407				33	0.6	3
11409				103	1	4
11410				108	1	9
11413			9	38	0.6	9
11414				85	2	5
11416			29	36	1	6
11417				42	2	4
11644			45	32	0.7	6
11646			6	24	0.5	1
11650			29	68	2	12
11652			24	67	0.7	16
11660			11	42	2	4

[0880]

化合物	CK1 γ 2 (h)	CK1 (y)	CK2 (h)	Pim-1 (h)	Pim-2 (h)	Pim-3 (h)
11662			6	50	9	4
11673			28	96	4	18
11674			11	79	0.7	5
11923				377	160	205
11932				1231	6	260
11933				330	11	26
11934				118	10	14
12054			82	29	1	7

[0881] 通过引用并入本文

[0882] 在本文中引用的所有美国专利和公开的美国专利申请都通过引用并入本文。

[0883] 等效方案

[0884] 尽管在本文中已经描述和例证本发明的几个实施方案,本领域普通技术人员将容易地设想许多其它的手段和/或结构,用以实现所述功能和/或获得本文所描述的结果和/或一项或多项优点,并且每种这样的变化和/或改进都被认为是在本申请的范围内。更一般地,本领域技术人员容易认识到,本文所描述的所有参数、尺寸、材料和构型都是示例性的,因此实际的参数、尺寸、材料和/或构型将取决于本发明的教导所应用的具体用途。本领域技术人员只需通过常规实验就可认识到或能够确定本文描述的本发明的具体实施方案的许多等效方案。因此,应该理解,前述实施方案仅作为实施例示出,并且在所附权利要求及其等价描述的范围内,本发明可利用本文具体描述的和要求保护的方式之外的其它方式实施。本发明涉及本文所述的每个单独的部件、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法。另外,只要这样的部件、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法不是相互矛盾的,则任意两个或多个这样的部件、系统、制品、材料、试剂盒和/或方法的组合都包含在本发明的范围内。