

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780016465.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/5355 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
C07D 253/065 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009年6月17日

[11] 公开号 CN 101460175A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/513 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.4.6

[21] 申请号 200780016465.4

[30] 优先权

[32] 2006.5.15 [33] US [31] 60/747,258

[86] 国际申请 PCT/US2007/008699 2007.4.6

[87] 国际公布 WO2007/136465 英 2007.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2008.11.6

[71] 申请人 IRM 责任有限公司

地址 百慕大群岛(英)哈密尔顿

[72] 发明人 任平达 张国宝 游书力 沈台辅

N·格雷 谢永平 王兴 贺耘

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 12 页 说明书 74 页

[54] 发明名称

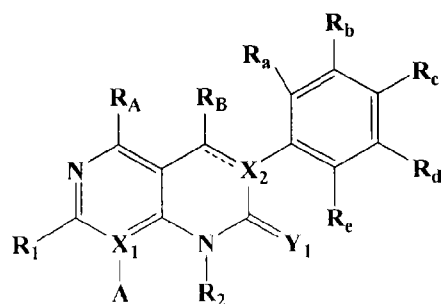
用于 FGF 受体激酶抑制剂的组合物和方法

[57] 摘要

本发明涉及化合物、包含该化合物的药物组合物，以及应用该化合物治疗或预防与异常或失调的激酶活性相关的疾病或障碍、特别是涉及激酶异常活性的疾病或障碍的方法，所述的激酶例如 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr - Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c - Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3β、IGF1R、IKKα、DCKβ、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1α1、JNK2α、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP - K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFRα、PDK1、Pim - 2、Plk3、PKA、PKBα、PKCα、PKCθ、PKD2、c - Raf、RET、

ROCK - I、ROCK - II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP - 70。

1. 具有式(I)结构的化合物及其可药用盐、可药用 N-氧化物、药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物:



式(I)

其中:

每个 R_1 、 R_2 、 R_A 和 R_B 独立地是 -H、-OH、氨基、卤素、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-S(O)_{0-2}R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR''NR'R''$ 、 $-NHCOR'$ 、脂肪族胺、芳族胺、 $-R'''OR'$ 、 $-R'''C(O)OR'$ 或 $-R'''C(O)NR'R''$;

其中 R' 选自 H、任选取代的 C_{1-8} 烷基、任选取代的 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{5-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基和 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基; R'' 是 H 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基; R''' 是键、 C_{1-6} 亚烷基或亚芳基;

其中 R' 的任何芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基, R''' , 或者 R' 和 R'' 的组合任选被一个至三个独立地选自下列的基团取代: 卤素、羟基、硝基、氰基、任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

每个 X_1 和 X_2 独立地是 C 或 N;

A 是任选的并且当存在时是 -H、-OH、氨基、 $-NR_xR_y$ 、卤素或任选取代的 C_{1-8} 烷基, 其中 R_x 选自 -H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基和 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基; R_y 是 -H 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R_x 和 R_y 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基;

Y_1 是 S、O 或 NR_z , 其中 R_z 选自 -H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳

基-C₀₋₆烷基、C₃₋₁₂杂芳基-C₀₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基-C₀₋₆烷基、C₃₋₁₂杂环烷基-C₀₋₆烷基和酰基；

每个 R_a、R_b、R_c、R_d和 R_e独立地是-H、-OH、氨基、卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、-OCO-C₁₋₈烷基、-COR_f、-COOR_f、-CONR_fR_g、-N(R_f)COR_g或-C₁₋₆烷基-NR_fR_g，

其中每个 R_f和 R_g独立地是-H、任选取代的 C₁₋₈烷基、任选取代的 C₁₋₈烷氧基、任选取代的 C₂₋₈链烯基、任选取代的 C₃₋₁₀环烷基或任选取代的 C₃₋₁₀环烷氧基；

条件是 R_a、R_b、R_c、R_d和 R_e中至少一个是 C₁₋₈烷氧基并且 R_a、R_b、R_c、R_d和 R_e中至少一个是-CONR_fR_g。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Y₁是 O 或 S。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 X₁=X₂=N。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 X₁是 N 并且 X₂是 C。

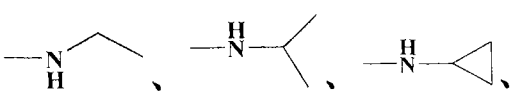
5. 权利要求 1 的化合物，其中 X₁=X₂=C。

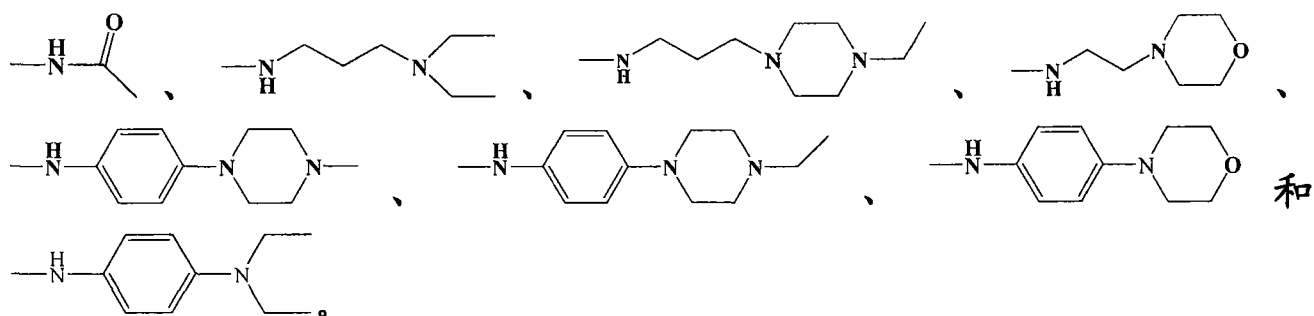
6. 权利要求 5 的化合物，其中 A 是-H、-OH、氨基或任选取代的 C₁₋₈烷基。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R₁是-H、-OH、氨基、-R'、-OR'、-NR'R''、-NR''NR'R''或-NHCOR'，

其中 R'选自-H，任选取代的 C₁₋₈烷基、任选取代的 C₂₋₈链烯基、C₅₋₁₂芳基-C₀₋₆烷基、C₅₋₁₂杂芳基-C₀₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基-C₀₋₆烷基和 C₃₋₁₂杂环烷基-C₀₋₆烷基；R''是-H 或 C₁₋₈烷基，或者 R'和 R''与氮原子一起形成 C₃₋₁₀杂环烷基或 C₅₋₁₀杂芳基；R'''是键、C₁₋₆亚烷基或亚芳基。

8. 权利要求 7 的化合物，其中 R₁是-H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺，其中 R'选自-H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₇₋₁₀芳基-C₀₋₄烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₀₋₄烷基和 C₃₋₁₀杂环烷基-C₀₋₄烷基。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R₁选自 



10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_2 是 -H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺, 其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R_2 是 -R' 或 -OR', 其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。

12. 权利要求 11 的化合物, 其中 R_2 是 -H、-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R_2 是 -H 或 C_{1-6} 烷基。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_A 是 -H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺, 其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R_A 是 -H、-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R_A 是 -H。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_B 是 -H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺, 其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。

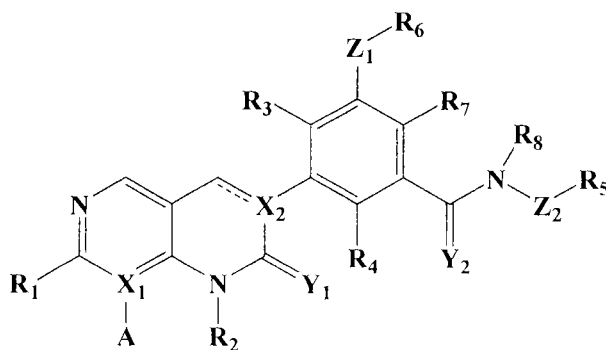
18. 权利要求 17 的化合物, 其中 R_B 是 -H、-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R_B 是 -H。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 之一是 C_{1-8} 烷氧基, 并且 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 之一是 $-\text{CONR}_f\text{R}_g$, 其中每个 R_f 和 R_g 独立地是 $-\text{H}$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{3-10} 环烷基或 C_{3-10} 环烷氧基。



22. 具有式(II)结构的化合物及其可药用盐、可药用 N-氧化物、药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物:



式(II)

其中:

每个 R_1 和 R_2 独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、氨基、卤素、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'''\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NHCOR}'$ 、脂肪族胺、芳族胺、 $-\text{R}'''\text{OR}'$ 、 $-\text{R}'''\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 或 $\text{R}'''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$,

其中 R' 选自 $-\text{H}$, 任选取代的 C_{1-8} 烷基、任选取代的 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{5-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基和 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基; R'' 是 $-\text{H}$ 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基; R''' 是键、 C_{1-6} 亚烷基或亚芳基;

其中 R' 的任何芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基, R''' , 或者 R' 和 R'' 的组合任选被一个至三个独立地选自下列的基团取代: 卤素、羟基、硝基、氰基、任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

每个 X_1 和 X_2 独立地是 C 或 N;

A 是任选的并且当存在时是 -H、-OH、氨基、 $-NR_xR_y$ 、卤素或任选取代的 C_{1-8} 烷基; 其中 R_x 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基和 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基; R_y 是 -H 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R_x 和 R_y 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基;

每个 Y_1 和 Y_2 独立地是 S、O 或 NR_z , 其中 R_z 选自 -H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基和酰基;

每个 Z_1 和 Z_2 独立地是 S 或 O;

每个 R_3 、 R_4 和 R_7 独立地是 -H、-OH、氨基、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-OCO-C_{1-8}$ 烷基、 $-COR_f$ 、 $-COOR_f$ 、 $-CONR_fR_g$ 、 $-N(R_f)COR_g$ 或 $-C_{1-6}$ 烷基- NR_fR_g ,

其中每个 R_f 和 R_g 独立地是 -H、任选取代的 C_{1-8} 烷基、任选取代的 C_{2-8} 链烯基或任选取代的 C_{3-10} 环烷基;

每个 R_5 、 R_6 和 R_8 独立地是 -H、-OH 或任选取代的 C_{1-8} 烷基。

23. 权利要求 22 的化合物, 其中 Z_1 是 O。

24. 权利要求 22 的化合物, 其中 Z_2 是 O。

25. 权利要求 22 的化合物, 其中 Y_1 是 O 或 S。

26. 权利要求 22 的化合物, 其中 Y_2 是 O 或 S。

27. 权利要求 22 的化合物, 其中 $X_1=X_2=N$ 。

28. 权利要求 22 的化合物, 其中 X_1 是 N 并且 X_2 是 C。

29. 权利要求 22 的化合物, 其中 $X_1=X_2=C$ 。

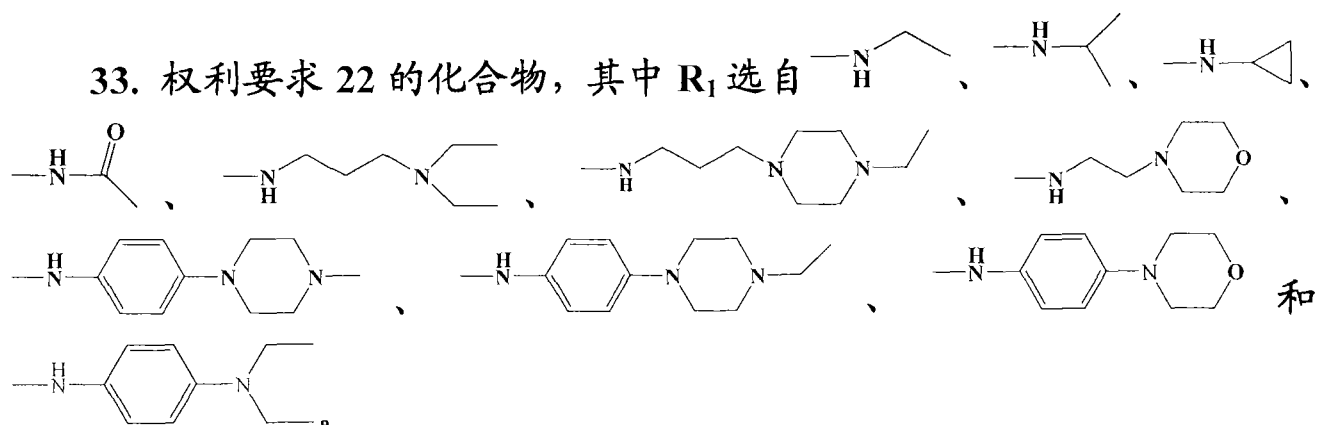
30. 权利要求 29 的化合物, 其中 A 是 -H、-OH、氨基或任选取代的 C_{1-8} 烷基。

31. 权利要求 22 的化合物, 其中 R_1 是 -H、-OH、氨基、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'''NR'R''$ 或 $-NHCOR'$,

其中 R' 选自 -H, 任选取代的 C_{1-8} 烷基、任选取代的 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{5-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基和 C_{3-12} 杂环

烷基-C₀₋₆烷基; R''是-H或 C₁₋₈烷基, 或者 R'和 R''与氮原子一起形成 C₃₋₁₀杂环烷基或 C₅₋₁₀杂芳基; R'''是键、C₁₋₆亚烷基或亚芳基。

32. 权利要求 31 的化合物, 其中 R₁是-H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺, 其中 R'选自-H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₇₋₁₀芳基-C₀₋₄烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₀₋₄烷基和 C₃₋₁₀杂环烷基-C₀₋₄烷基。



34. 权利要求 22 的化合物, 其中 R₂是-H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺, 其中 R'选自-H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₇₋₁₀芳基-C₀₋₄烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₀₋₄烷基和 C₃₋₁₀杂环烷基-C₀₋₄烷基。

35. 权利要求 34 的化合物, 其中 R₂是-R'或-OR', 其中 R'选自 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₇₋₁₀芳基-C₀₋₄烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₀₋₄烷基和 C₃₋₁₀杂环烷基-C₀₋₄烷基。

36. 权利要求 35 的化合物, 其中 R₂是-H、-OH、C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氧基。

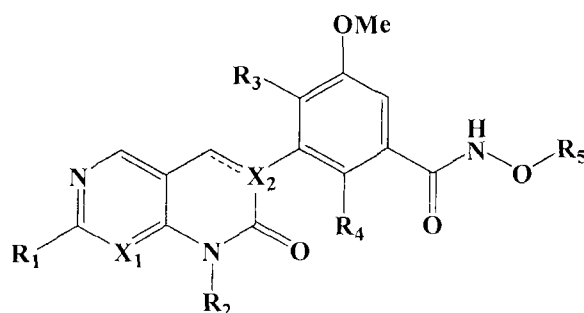
37. 权利要求 36 的化合物, 其中 R₂是-H或 C₁₋₆烷基。

38. 权利要求 22 的化合物, 其中 R₃是-H、-OH、卤素、C₁₋₈烷基或 C₁₋₈烷氧基。

39. 权利要求 38 的化合物, 其中 R₃是-H。

40. 权利要求 22 的化合物, 其中 R₄是-H、-OH、卤素、C₁₋₈烷基或 C₁₋₈烷氧基。

41. 权利要求 40 的化合物, 其中 R_4 是-H。
42. 权利要求 22 的化合物, 其中 R_5 是-H 或 C_{1-8} 烷基。
43. 权利要求 22 的化合物, 其中 R_6 是-H 或 C_{1-8} 烷基。
44. 权利要求 22 的化合物, 其中 R_7 是-H、-OH、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基。
45. 权利要求 44 的化合物, 其中 R_7 是-H。
46. 权利要求 22 的化合物, 其中 R_8 是-H 或 C_{1-8} 烷基。
47. 权利要求 22 的化合物, 相应于式(III)及其可药用盐、可药用 N-氧化物、药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物:



式(III)

其中:

R_1 是-H、- R' 、- OR' 、- $NR'R''$ 、- $NR''NR'R''$ 、- $NHCOR'$ 、脂肪族胺或芳族胺,

其中 R' 选自-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基; R'' 是-H 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基; R''' 是键、 C_{1-6} 亚烷基或亚芳基;

其中 R' 的任何芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基, R''' , 或者 R' 和 R'' 的组合任选被一个至三个独立地选自下列的基团取代: 卤素、羟基、硝基、氰基、任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R_2 是-H、-OH、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{1-6} 烷氧基;

每个 X_1 和 X_2 独立地是 C 或 N;

每个 R_3 和 R_4 独立地是-H、- CH_3 、卤素或烷氧基;

R_5 是 -H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

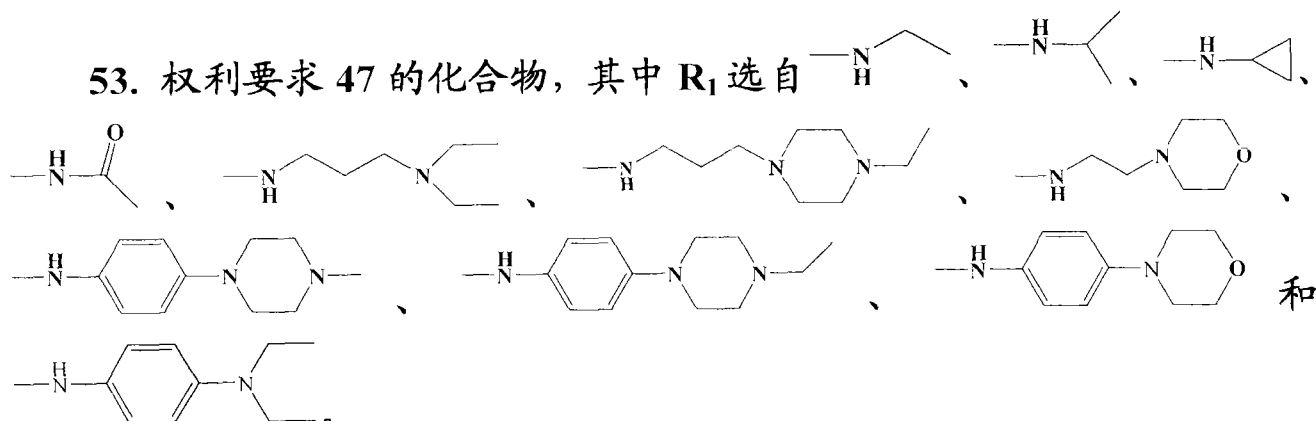
48. 权利要求 47 的化合物, 其中 $X_1=X_2=N$ 。

49. 权利要求 47 的化合物, 其中 X_1 是 N 并且 X_2 是 C。

50. 权利要求 47 的化合物, 其中 X_1 是 CH 并且 X_2 是 C。

51. 权利要求 47 的化合物, 其中 R_1 是 -H、-R'、-OR'、-NR'R''、-NR'''NR'R'' 或 -NHCOR', 其中 R' 选自 -H, C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基; R'' 是 -H 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基; R''' 是键、 C_{1-6} 亚烷基或亚芳基。

52. 权利要求 47 的化合物, 其中 R_1 是 -H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺, 其中 R' 选自 -H, C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。



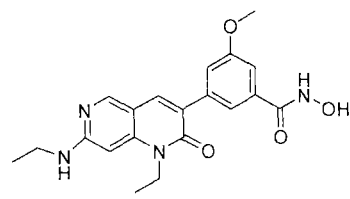
54. 权利要求 47 的化合物, 其中 R_2 是 -H 或 C_{1-6} 烷基。

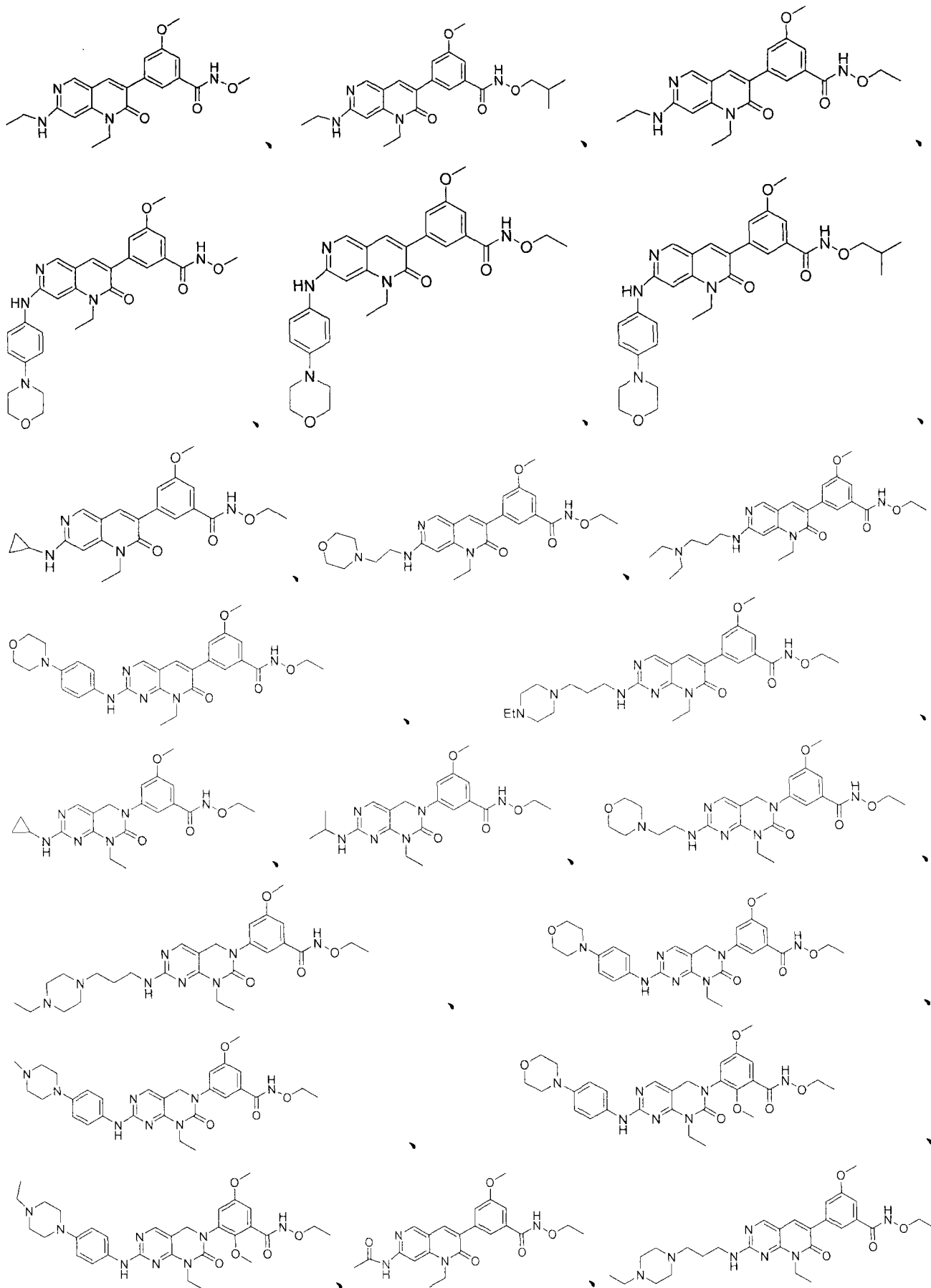
55. 权利要求 47 的化合物, 其中 R_3 是 -H 或 -CH₃。

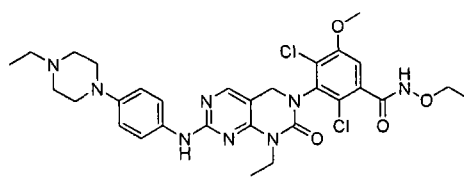
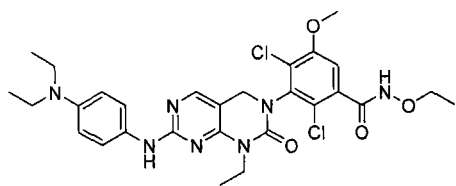
56. 权利要求 47 的化合物, 其中 R_4 是 -H 或 -CH₃。

57. 权利要求 47 的化合物, 其中 R_5 是 -H 或 C_{1-6} 烷基。

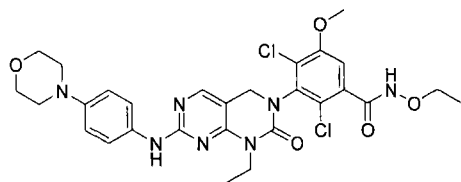
58. 权利要求 47 的化合物, 其选自







和



59. 药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)的化合物、它们各自的 N-氧化物或其它可药用衍生物或其单个异构体和异构体混合物，与至少一种可药用赋形剂混合。

60. 治疗动物疾病的方法，其中激酶活性的抑制可以预防、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学，该方法包括给动物施用治疗有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)的化合物、它们各自的 N-氧化物或其它可药用衍生物或其单个异构体和异构体混合物。

61. 权利要求 58 的方法，其中激酶选自 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70。

62. 权利要求 58 的方法，其中激酶选自 Abl、BCR-Abl、Bmx、c-Raf、Csk、Fes、FGFR、Flt3、Ikk、IR、JNK、Lck、Mkk、PKC、PKD、Rsk、SAPK、Syk、Trk、BTK、Src、EGFR、IGF、Mek、Ros 和 Tie2。

63. 式(I)、(II)或(III)的化合物在制备用于治疗其中激酶活性引起疾病的病理学和/或症状学的动物疾病的药物中的用途。

64. 权利要求 61 的用途，其中激酶选自 Abl、ALK、AMPK、Aurora、

Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70。

65. 权利要求 61 的用途，其中激酶选自 Abl、BCR-Abl、Bmx、c-Raf、Csk、Fes、FGFR、Flt3、Ikk、IR、JNK、Lck、Mkk、PKC、PKD、Rsk、SAPK、Syk、Trk、BTK、Src、EGFR、IGF、Mek、Ros 和/或 Tie2。

66. 权利要求 61 的用途，其中疾病选自慢性粒细胞白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病、纯骨髓细胞再植、动脉粥样硬化、血栓形成、神经胶质瘤、肉瘤、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌和卵巢癌、小细胞肺癌、银屑病、硬皮病、纤维化、化疗药物治疗后干细胞保护、哮喘、同种异体移植、组织排斥、闭塞性支气管炎(OB)、再狭窄、维尔姆斯瘤、神经母细胞瘤、乳房上皮癌细胞、致死性骨骼发育不良、生长停止、异常骨发育、骨髓瘤型癌、高血压、糖尿病性视网膜病变、银屑病、卡波西肉瘤、黄斑变性引起的慢性新血管形成、类风湿性关节炎、婴儿血管瘤、类风湿性关节炎、其它自身免疫病、凝血酶诱导的血小板凝集、免疫缺陷障碍、变态反应、骨质疏松、骨关节炎、神经变性疾病、肝缺血、心肌梗塞、充血性心力衰竭、其它心脏病、HTLV-1 介导的肿瘤发生、增生、肺纤维化、血管发生、狭窄、内毒素休克、肾小球肾炎、基因毒性损伤、慢性炎症以及其它炎性疾病。

67. 制备式(I)、(II)或(III)的化合物、它们各自的 N-氧化物或其它可药用衍生物例如前药衍生物或其单个异构体和异构体混合物的方法。

68. 权利要求 1 的化合物，其中每个 R_a 和 R_e 独立地是-H 或卤素。

69. 权利要求 22 的化合物，其中每个 R₃ 和 R₄ 独立地是-H 或卤素。

70. 权利要求 47 的化合物，其中每个 R_3 和 R_4 独立地是 -H 或卤素。

用于 FGF 受体激酶抑制剂的组合物和方法

交叉参考

本申请要求 2006 年 5 月 15 日提交的美国临时专利申请系列号 60/747,258 的权益, 该申请的全部内容并入本文作为参考。

发明领域

本发明描述了化合物, 制备该化合物、药物组合物和包含该化合物的药物的方法, 以及应用该化合物治疗或预防与激酶异常活性相关的疾病或病症的方法。

发明背景

蛋白激酶代表了蛋白质的一个大家族, 其在调节广泛的细胞进程和维持控制细胞功能方面发挥重要作用。一部分激酶包括但不限于受体酪氨酸激酶, 例如血小板衍生生长因子受体激酶(PDGF-R), 干细胞因子的受体激酶、c-kit、神经生长因子受体、trkB 和成纤维细胞生长因子受体、FGFR3; 非受体酪氨酸激酶(例如 Abl)和融合激酶 BCR-Abl、Fes、Lck 和 Syk; 以及丝氨酸/苏氨酸激酶, 例如 b-RAF、MAP 激酶(例如 MKK6)和 SAPK2 β 。异常的激酶活性在很多疾病中已经被发现, 这些疾病包括良性和恶性增殖障碍以及由于免疫和神经系统不适当的活化引起的疾病。

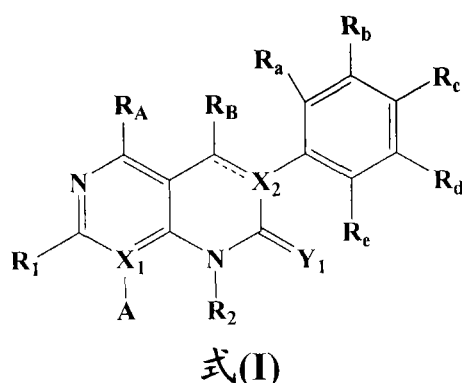
发明概述

本发明描述的是化合物、包含该化合物的药物组合物和应用该化合物治疗或预防与异常或失调的激酶活性相关的疾病或障碍, 特别是涉及激酶的异常活性的疾病或障碍的方法, 所述的激酶例如 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、

MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70。

本发明描述的是小分子化合物，其预防与异常或失调的激酶活性相关的疾病或障碍，特别是涉及 FGFR 激酶的异常活化的疾病或障碍。

一方面是具有式(I)结构的化合物及其可药用盐、可药用 N-氧化物、药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物：



其中：

每个 R_1 、 R_2 、 R_A 和 R_B 独立地是 -H、-OH、氨基、卤素、-R'、-OR'、-C(O)R'、-C(O)OR'、-S(O)₀₋₂R'、-NR'R''、-NR'''NR'R''、-NHCOR'、脂肪族胺、芳族胺、-R'''OR'、-R'''C(O)OR' 或 -R'''C(O)NR'R''，

其中 R' 选自 -H、任选取代的 C₁₋₈ 烷基、任选取代的 C₂₋₈ 链烯基、C₅₋₁₂ 芳基-C₀₋₆ 烷基、C₅₋₁₂ 杂芳基-C₀₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₀₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 杂环烷基-C₀₋₆ 烷基；R'' 是 -H 或 C₁₋₈ 烷基，或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C₃₋₁₀ 杂环烷基或 C₅₋₁₀ 杂芳基；R''' 是键、C₁₋₆ 亚烷基或亚芳基；

其中 R' 的任何芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，R'''，或者 R' 和 R'' 的组合任选被一个至三个独立地选自下列的基团取代：卤素、羟基、硝基、氰基、任选被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 链烯基、卤代 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

每个 X₁ 和 X₂ 独立地是 C 或 N；

A 是任选的并且当存在时是 -H、-OH、氨基、-NR_xR_y、卤素或任选取代的 C₁₋₈ 烷基，其中 R_x 选自 -H、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₅₋₁₂ 芳基-C₀₋₆

烷基、 C_{3-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基和 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基； R_y 是-H 或 C_{1-8} 烷基，或者 R_x 和 R_y 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基；

Y_1 是 S、O 或 NR_z ，其中 R_z 选自-H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基和酰基；

每个 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 独立地是-H、-OH、氨基、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、-OCO- C_{1-8} 烷基、-COR_f、-COOR_f、-CONR_fR_g、-N(R_f)COR_g 或- C_{1-6} 烷基-NR_fR_g，

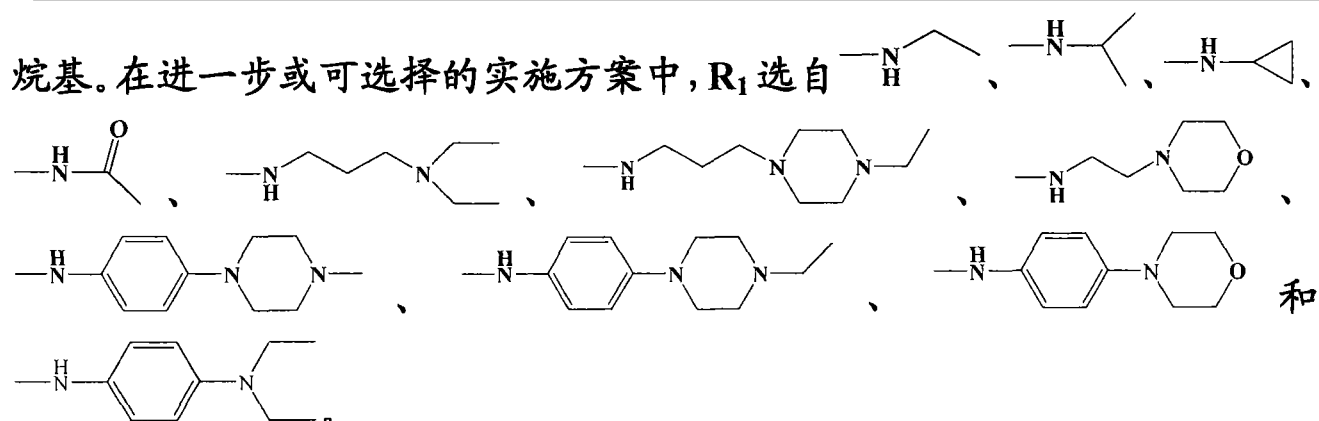
其中每个 R_f 和 R_g 独立地是-H、任选取代的 C_{1-8} 烷基、任选取代的 C_{1-8} 烷氧基、任选取代的 C_{2-8} 链烯基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基或任选取代的 C_{3-10} 环烷氧基；

条件是 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 中至少一个是 C_{1-8} 烷氧基并且 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 中至少一个是-CONR_fR_g。

在进一步或可选择的实施方案中， Y_1 是 O 或 S。在进一步或可选择的实施方案中， $X_1=X_2=N$ 。在进一步或可选择的实施方案中， X_1 是 N 并且 X_2 是 C。在进一步或可选择的实施方案中， $X_1=X_2=C$ 。当 $X_1=X_2=C$ 时，在进一步或可选择的实施方案中，A 是-H、-OH、氨基或任选取代的 C_{1-8} 烷基。

在进一步或可选择的实施方案中， R_1 是-H、-OH、氨基、-R'、-OR'、-NR'R''、-NR'''NR'R''或-NHCOR'，其中 R'选自-H、任选取代的 C_{1-8} 烷基、任选取代的 C_{2-8} 链烯基、 C_{5-12} 芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{5-12} 杂芳基- C_{0-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{0-6} 烷基和 C_{3-12} 杂环烷基- C_{0-6} 烷基；R''是-H 或 C_{1-8} 烷基，或者 R'和 R''与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基；R'''是键、 C_{1-6} 亚烷基或亚芳基。

在进一步或可选择的实施方案中， R_1 是-H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺，其中 R'选自-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4}

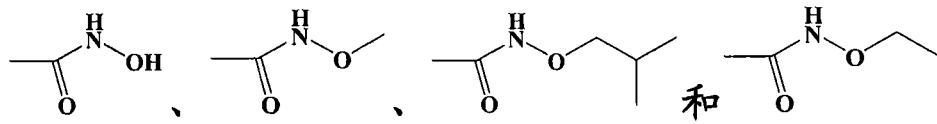


在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是-H、- R' 、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺，其中 R' 选自-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是- R' 或-OR'，其中 R' 选自-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是-H、-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是-H或 C_{1-6} 烷基。

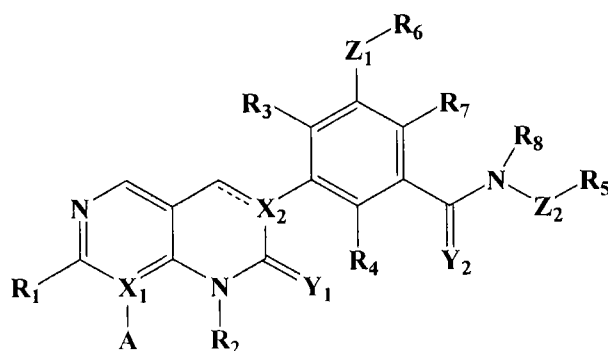
在进一步或可选择的实施方案中， R_A 是-H、- R' 、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺，其中 R' 选自-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_A 是-H、-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_A 是-H。

在进一步或可选择的实施方案中， R_B 是-H、- R' 、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺，其中 R' 选自-H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_B 是-H、-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_B 是-H。

在进一步或可选择的实施方案中， R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 之一是 C_{1-8} 烷氧基，并且 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 之一是-CONR_fR_g，其中每个 R_f 和 R_g 独立地是-H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{3-10} 环烷基或 C_{3-10} 环烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 和 R_e 之一选

自 。在进一步或可选
择的实施方案中，每个 R_a 和 R_e 独立地是 -H 或 卤素。

另一方面是具有式(II)结构的化合物及其可药用盐、可药用 N-氧化物、
药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物：



式(II)

其中：

每个 R_1 和 R_2 独立地是 -H、-OH、氨基、卤素、-R'、-OR'、-C(O)R'、
-C(O)OR'、-S(O)₀₋₂R'、-NR'R''、-NR'''NR'R''、-NHCOR'、脂肪族胺、
芳族胺、-R'''OR'、-R'''C(O)OR' 或 R'''C(O)NR'R''，

其中 R' 选自 -H，任选取代的 C₁₋₈ 烷基、任选取代的 C₂₋₈ 链烯基、C₅₋₁₂
芳基-C₀₋₆ 烷基、C₅₋₁₂ 杂芳基-C₀₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₀₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 杂环
烷基-C₀₋₆ 烷基；R'' 是 -H 或 C₁₋₈ 烷基，或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C₃₋₁₀
杂环烷基或 C₅₋₁₀ 杂芳基；R''' 是键、C₁₋₆ 亚烷基或亚芳基；

其中 R' 的任何芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，R'''，或者 R' 和 R''
的组合任选被一个至三个独立地选自下列的基团取代：卤素、羟基、硝基、
氰基、任选被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 链烯基、卤代 C₁₋₆
烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

每个 X_1 和 X_2 独立地是 C 或 N；

A 是任选的并且当存在时是 -H、-OH、氨基、-NR_xR_y、卤素或任选取
代的 C₁₋₈ 烷基；其中 R_x 选自 H、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₅₋₁₂ 芳基-C₀₋₆ 烷
基、C₃₋₁₂ 杂芳基-C₀₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₀₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 杂环烷基-C₀₋₆ 烷
基；R_y 是 -H 或 C₁₋₈ 烷基，或者 R_x 和 R_y 与氮原子一起形成 C₃₋₁₀ 杂环烷基

或 C₅₋₁₀ 杂芳基;

每个 Y₁ 和 Y₂ 独立地是 S、O 或 NR_z, 其中 R_z 选自 -H、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₅₋₁₂ 芳基-C₀₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 杂芳基-C₀₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₀₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 杂环烷基-C₀₋₆ 烷基和酰基;

每个 Z₁ 和 Z₂ 独立地是 S 或 O;

每个 R₃、R₄ 和 R₇ 独立地是 -H、-OH、氨基、卤素、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、-OCO-C₁₋₈ 烷基、-COR_f、-COOR_f、-CONR_fR_g、-N(R_f)COR_g 或 -C₁₋₆ 烷基-NR_fR_g,

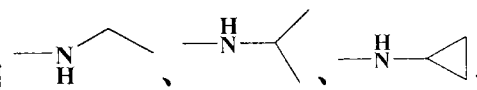
其中每个 R_f 和 R_g 独立地是 -H、任选取代的 C₁₋₈ 烷基、任选取代的 C₂₋₈ 链烯基或任选取代的 C₃₋₁₀ 环烷基;

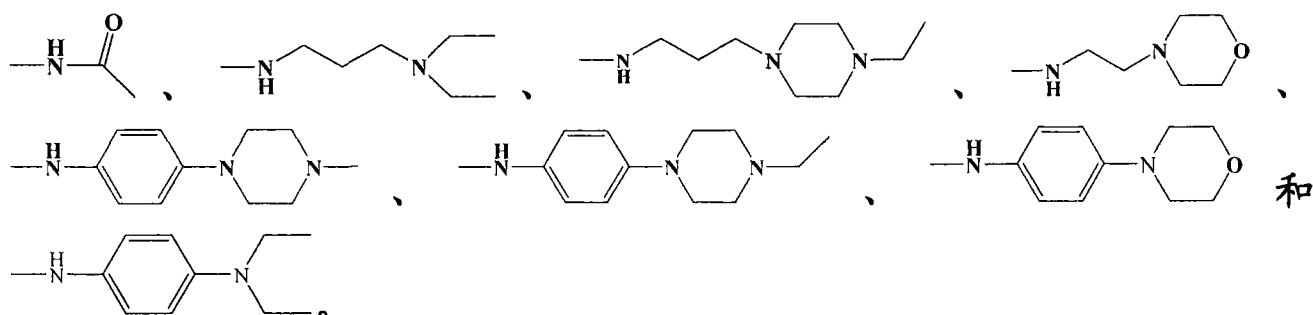
每个 R₅、R₆ 和 R₈ 独立地是 -H、-OH 或任选取代的 C₁₋₈ 烷基。

在进一步或可选择的实施方案中, Z₁ 是 O。在进一步或可选择的实施方案中, Z₂ 是 O。在进一步或可选择的实施方案中, Y₁ 是 O 或 S。在进一步或可选择的实施方案中, Y₂ 是 O 或 S。在进一步或可选择的实施方案中, X₁=X₂=N。在进一步或可选择的实施方案中, X₁ 是 N 并且 X₂ 是 C。在进一步或可选择的实施方案中, X₁=X₂=C。当 X₁=X₂=C 时, 在进一步或可选择的实施方案中, A 是 -H、-OH、氨基或任选取代的 C₁₋₈ 烷基。

在进一步或可选择的实施方案中, R₁ 是 -H、-OH、氨基、-R'、-OR'、-NR'R''、-NR'''NR'R'' 或 -NHCOR', 其中 R' 选自 -H、任选取代的 C₁₋₈ 烷基、任选取代的 C₂₋₈ 链烯基、C₅₋₁₂ 芳基-C₀₋₆ 烷基、C₅₋₁₂ 杂芳基-C₀₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₀₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 杂环烷基-C₀₋₆ 烷基; R'' 是 -H 或 C₁₋₈ 烷基, 或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C₃₋₁₀ 杂环烷基或 C₅₋₁₀ 杂芳基; R''' 是 -H 或 C₁₋₈ 烷基, 或者 R' 和 R''' 与氮原子一起形成 C₃₋₁₀ 杂环烷基或 C₅₋₁₀ 杂芳基; R''' 是键、C₁₋₆ 亚烷基或亚芳基。

在进一步或可选择的实施方案中, R₁ 是 -H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺, 其中 R' 选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₇₋₁₀ 芳基-C₀₋₄ 烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基-C₀₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基-C₀₋₄ 烷基和 C₃₋₁₀ 杂环烷基-C₀₋₄

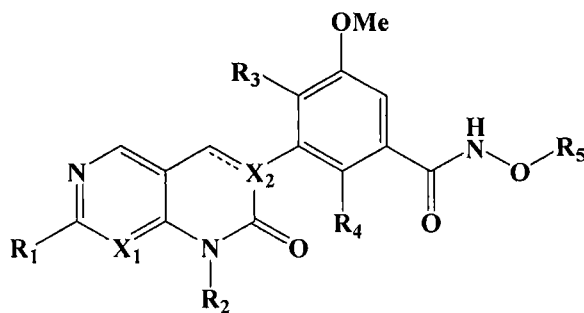
烷基。在进一步或可选择的实施方案中, R₁ 选自 



在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是 -H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺，其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是 -R' 或 -OR'，其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是 -H、-OH、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是 -H 或 C_{1-6} 烷基。

在进一步或可选择的实施方案中， R_3 是 -H、-OH、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_3 是 -H。在进一步或可选择的实施方案中， R_4 是 -H、-OH、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_4 是 -H。在进一步或可选择的实施方案中， R_5 是 -H 或 C_{1-8} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_6 是 -H 或 C_{1-8} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_7 是 -H、-OH、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基。在进一步或可选择的实施方案中， R_7 是 -H。在进一步或可选择的实施方案中， R_8 是 -H 或 C_{1-8} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中，每个 R_3 和 R_4 独立地是 -H 或 卤素。

另一方面是具有式(III)结构的化合物及其可药用盐、可药用 N-氧化物、药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物：



式(III)

其中:

R_1 是 -H、-R'、-OR'、-NR'R''、-NR'''NR'R''、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺,

其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基; R'' 是 -H 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基; R''' 是键、 C_{1-6} 亚烷基或亚芳基;

其中 R' 的任何芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基, R''', 或者 R' 和 R'' 的组合任选被一个至三个独立地选自下列的基团取代: 卤素、羟基、硝基、氰基、任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、卤代 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R_2 是 -H、-OH、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{1-6} 烷氧基;

每个 X_1 和 X_2 独立地是 C 或 N;

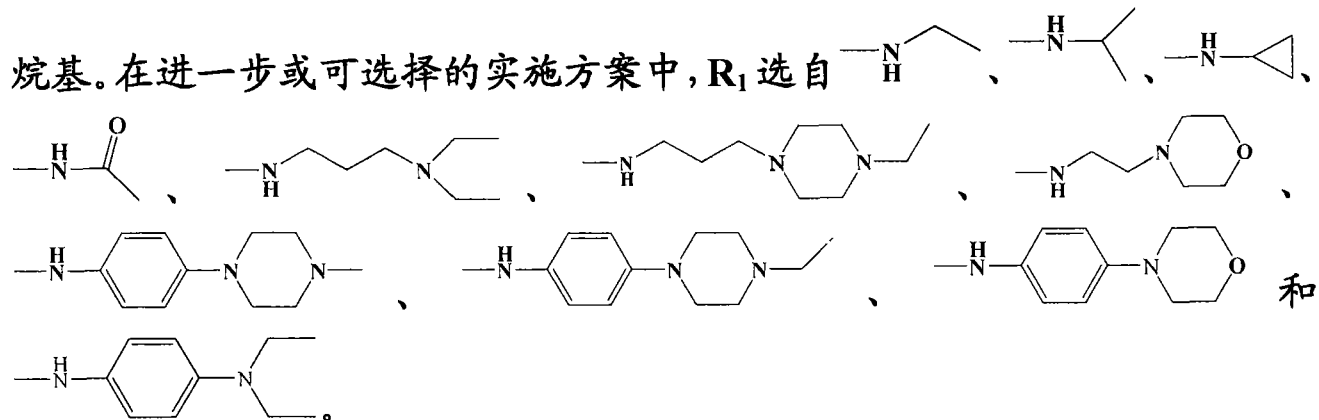
每个 R_3 和 R_4 独立地是 -H、-CH₃、卤素或烷氧基;

R_5 是 -H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

在进一步或可选择的实施方案中, 其中 $X_1=X_2=N$ 。在进一步或可选择的实施方案中, X_1 是 N 并且 X_2 是 C。在进一步或可选择的实施方案中, X_1 是 CH 并且 $X_2=C$ 。

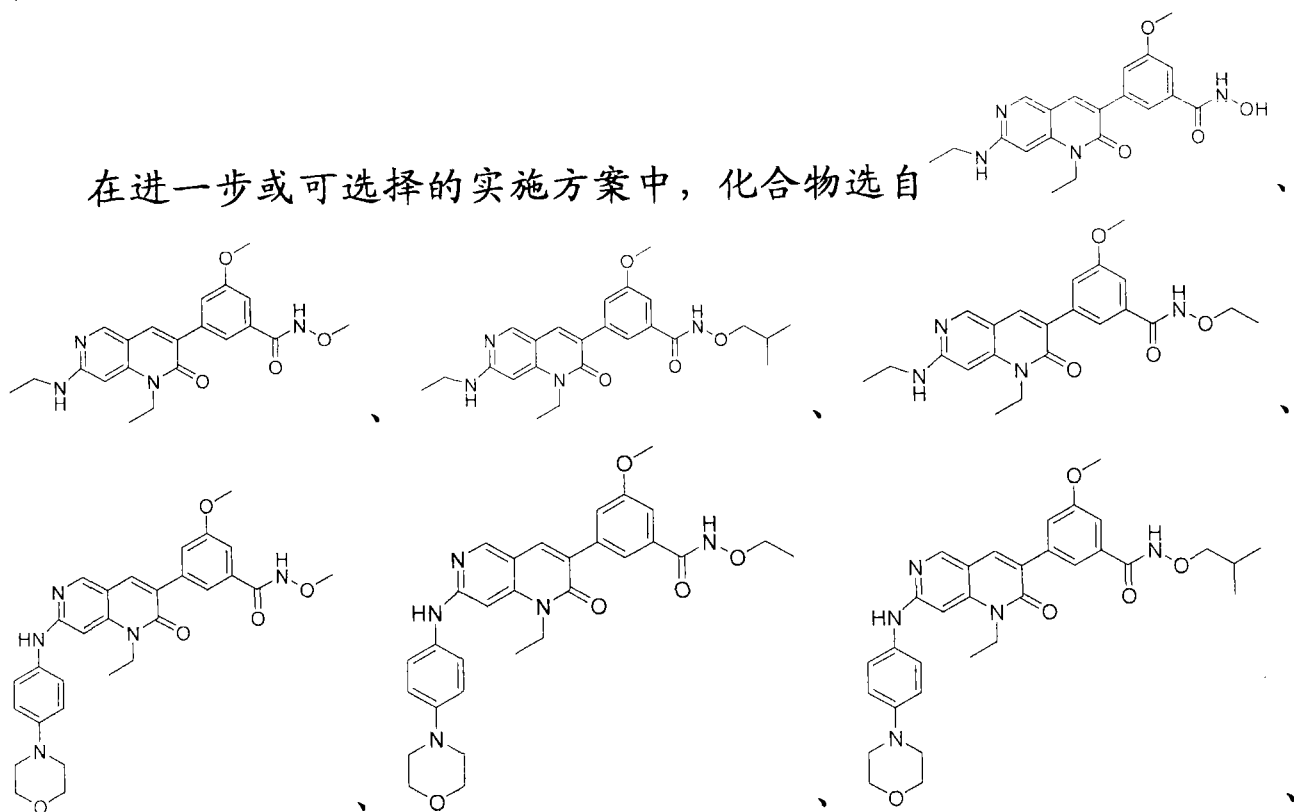
在进一步或可选择的实施方案中, R_1 是 -H、-R'、-OR'、-NR'R''、-NR'''NR'R'' 或 -NHCOR', 其中 R' 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基; R'' 是 -H 或 C_{1-8} 烷基, 或者 R' 和 R'' 与氮原子一起形成 C_{3-10} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基; R''' 是键、 C_{1-6} 亚烷基或亚芳基。

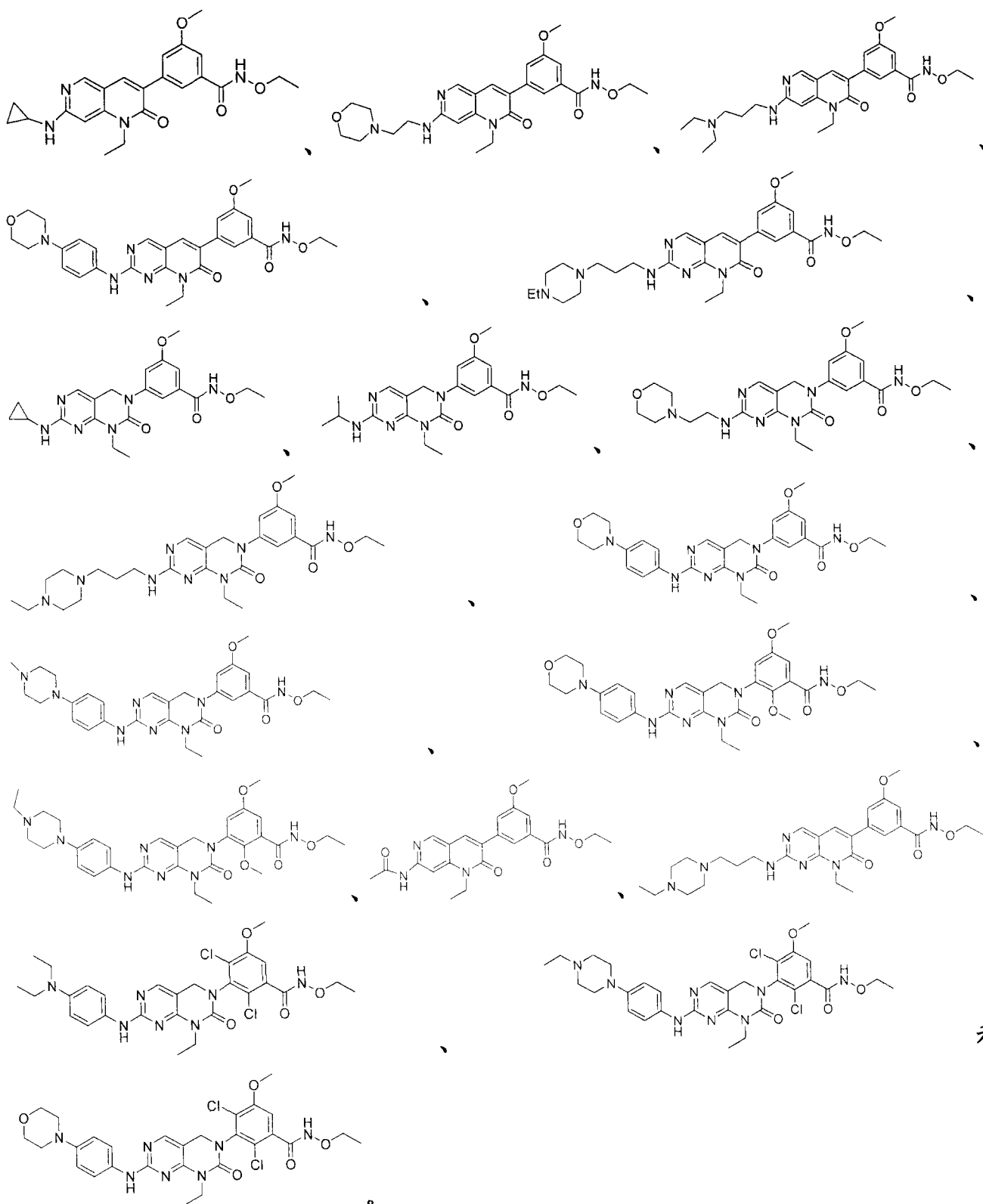
在进一步或可选择的实施方案中， R_1 是 -H、-R'、-OR'、-NHCOR'、脂肪族胺或芳族胺，其中 R' 选自 -H， C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{7-10} 芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基和 C_{3-10} 杂环烷基- C_{0-4} 烷基。



在进一步或可选择的实施方案中， R_2 是 -H 或 C_{1-6} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中， R_3 是 -H 或 -CH₃。在进一步或可选择的实施方案中， R_4 是 -H 或 -CH₃。在进一步或可选择的实施方案中， R_5 是 -H 或 C_{1-6} 烷基。在进一步或可选择的实施方案中，每个 R_3 和 R_4 独立地是 -H 或 卤素。

在进一步或可选择的实施方案中，化合物选自





和

另一方面是药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)的化合物、它们各自的 N-氧化物或其它可药用衍生物或单个异构体和异构体混合物，与至少一种可药用赋形剂组合。

另一方面是治疗动物疾病的方法，其中激酶活性的抑制可以预防、抑

制或改善疾病的病理学和/或症状学,该方法包括给动物施用治疗有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)的化合物、它们各自的 N-氧化物或其它可药用衍生物或其单个异构体和异构体混合物。

在进一步或可选择的实施方案中,激酶选自 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70。在进一步或可选择的实施方案中,激酶选自 Abl、BCR-Abl、Bmx、c-Raf、Csk、Fes、FGFR、Flt3、Ikk、IR、JNK、Lck、Mkk、PKC、PKD、Rsk、SAPK、Syk、Trk、BTK、Src、EGFR、IGF、Mek、Ros 和 Tie2。

另一方面是式(I)、(II)或(III)的化合物在制备用于治疗其中激酶活性引起疾病的病理学和/或症状学的动物疾病的药物中的用途。

在进一步或可选择的实施方案中,激酶选自 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70。在进一步或可选择的实施方案中,激酶选自 Abl、BCR-Abl、Bmx、c-Raf、Csk、

Fes、FGFR、Flt3、Ikk、IR、JNK、Lck、Mkk、PKC、PKD、Rsk、SAPK、Syk、Trk、BTK、Src、EGFR、IGF、Mek、Ros 和/或 Tie2。

在进一步或可选择的实施方案中，疾病选自慢性粒细胞白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病、纯骨髓细胞再植、动脉粥样硬化、血栓形成、神经胶质瘤、肉瘤、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌和卵巢癌、小细胞肺癌、银屑病、硬皮病、纤维化、化疗药物治疗后干细胞保护、哮喘、同种异体移植、组织排斥、闭塞性支气管炎(OB)、再狭窄、维尔姆斯瘤、神经母细胞瘤、乳房上皮癌细胞、致死性骨骼发育不良、生长停止、异常骨发育、骨髓瘤型癌、高血压、糖尿病性视网膜病变、银屑病、卡波西肉瘤、黄斑变性引起的慢性新血管形成、类风湿性关节炎、婴儿血管瘤、类风湿性关节炎、其它自身免疫病、凝血酶诱导的血小板凝集、免疫缺陷障碍、变态反应、骨质疏松、骨关节炎、神经变性疾病、肝缺血、心肌梗塞、充血性心力衰竭、其它心脏病、HTLV-1 介导的肿瘤发生、增生、肺纤维化、血管发生、狭窄、内毒素休克、肾小球肾炎、基因毒性损伤、慢性炎症以及其它炎性疾病。

另一方面是制备相应式(I)、(II)或(III)的化合物、它们各自的 N-氧化物或其它可药用衍生物例如前药衍生物或其单个异构体和异构体混合物的方法。

并入本文作为参考

除非特别说明，在本说明书中涉及的所有出版物和专利申请并入本文作为参考，相同地，将每个单独的出版物或专利申请特别地并且单独地表示并入本文作为参考。

发明详述

融合蛋白 BCR-Abl 是融合 Abl 原癌基因与 Bcr 基因的相互易位的结果。然后通过增加促有丝分裂活性而使 BCR-Abl 能够转化为 B 细胞。这种活性的增加导致对凋亡敏感性的降低，同时改变了 CML 祖细胞的粘附力和归巢。本文描述的是化合物、组合物和治疗与激酶，特别是 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、

EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70 的异常活性相关的疾病的方法。例如，与 BCR-Abl 相关的白血病和其它增殖障碍可以通过抑制野生型和突变型 Bcr-Abl 来治疗。

某些化学术语

除非特别说明，在本申请(包括说明书和权利要求)中使用的下列术语具有以下给出的定义。必须指出的是，如在说明书和附属权利要求中使用的，除非上下文明确指出，单数形式包括复数指示物。标准化学术语的定义可以在参考著作中查找，包括 Carey 和 Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed.(高等有机化学第四版)”卷 A(2000)和 B(2001), Plenum Press, New York。除非特别说明，应用在本领域技术内的常规方法：质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学。

本文所用的术语“链烯基”指的是其中含有一个或多个双键的烃链。链烯基的双键可以是非共轭的或与另外的不饱和基团共轭。适合的链烯基包括但不限于(C₂-C₈)链烯基，例如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。链烯基可以是支链的、直链的或环状的(在这种情况下，其也被称为“环烯基”)，并且可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“烷氧基”包括-O-(烷基)，其中烷基如本文所定义的。仅以实例的方式，C₁₋₆ 烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基等。烷氧基可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“烷基”指的是具有 1 至 10 个碳原子的烃基，并且可以包括直链、支链、环状、饱和的和/或不饱和的特征。无论它在本文中何时出现，数值范围(例如“1 至 10”)指的是在给定范围内的每个整数；例

如“1至10个碳原子”或“C₁₋₁₀”或“(C₁-C₁₀)”指的是烷基可以包含1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等，至多并且包括10个碳原子，尽管本定义还包括其中没有指定数值范围的术语“烷基”的事件。烷基可以是“饱和的烷基”，其指的是它不含有烯或炔基。代表性的饱和的烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基，以及更长的烷基，例如庚基和辛基。烷基还可以是“不饱和的烷基”，其指的是它含有至少一个烯或炔基。“烯基”指的是含有至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的基团，并且“炔基”指的是含有至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的基团。代表性的不饱和的烷基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基等。烷基可以是未取代的或取代的。取代的烷基包括但不限于卤代烷基，仅以实例的方式例如三氟甲基、五氟乙基等。

本文所用的术语“烷基胺”指的是-N(烷基)_xH_y基团，其中x和y选自x=1、y=1和x=2、y=0。当x=2时，烷基一起可以任选形成环系并且进一步当x=2时，烷基可以是相同的或不同的。烷基胺可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“炔基”指的是其中具有一个或多个三键的烃链。炔基的三键可以是未共轭的或与另外的不饱和基团共轭。适合的炔基包括但不限于(C₂-C₆)炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基-2-己炔基。炔基可以是支链的或直链的，并且可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“酰胺”指的是具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R的化学基团，其中R选自烷基、环烷基、芳基和杂环(通过环碳键合)。酰胺可以由本文描述的化合物上的任何胺或羧基侧链来形成。产生此类酰胺的方法和特别的基团是本领域技术人员熟知的，并且在参考来源中容易查找，例如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*(有机合成中

的保护基), 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 将其全部内容并入本文作为参考。酰胺基可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“芳族的”或“芳基”指的是闭环结构, 其至少具有一个含共轭 π 电子系的环并且包括碳环芳基和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族的”)基团。碳环或杂环芳族基团可以包含5至20个环原子。术语包括单环或稠环多环(即共享邻近碳原子对的环)基团。芳族基团可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“芳氧基”包括-O-芳基, 其中芳基如本文所定义的。芳氧基可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“键”或“单键”指的是两个原子间的共价键, 其中之一可以是更大基团的一部分。

本文所用的术语“碳环”或“环烷基”指的是包含一个或多个共价闭环结构并且形成环骨架的原子都是碳原子的化合物。此类基团可以具有3至20个环碳原子并且可以是含有碳和氢原子的饱和的、部分不饱和的或全部不饱和的单环、稠合的二环、螺环、桥连多环或多环。碳环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。碳环芳族基团包括但不限于苯基、甲苯基、萘基、茚基、茚基、茚基、萘基和萘基, 以及苯并稠合碳环, 仅以实例的方式例如二苯并环庚烯酮和二苯并环庚酮。碳环基团可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“酯”指的是具有式-COOR的化学基团, 其中R选自烷基、环烷基、芳基和杂环(通过环碳键合)。本文所描述的化合物上的任何羟基或羧基侧链可以被酯化。产生此类酯的方法和特别的基团是本领域技术人员熟知的, 并且在参考来源中容易查找, 例如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*(有机合成中的保护基), 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 将其全部内容并入本文作为参考。酯基可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“杂烷基”“杂链烯基”和“杂炔基”包括任选取代的烷基、链烯基和炔基, 并且其含有一个或多个选自非碳原子(例如氧、氮、硫、磷或它们的组合)的骨架链原子。“杂烷基”“杂链烯基”和“杂炔基”

可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“杂芳基”或可选择的术语“杂芳族的”指的是包含一个或多个选自氮、氧、硫的环杂原子的芳基。仅以实例的方式，含氮的“杂芳族的”或“杂芳基”指的是其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。多环杂芳基可以是稠合的或非稠合的。杂芳基可以是未取代的或取代的。

本文所用的术语“杂环”指的是其中环骨架含有至少一个选自氮、氧和硫的原子的环结构。杂环芳族基团的实例包括但不限于吡啶基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并异噁唑基、benzokisazolyl、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并[b]噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋唑基、呋啉基、噌啉基、呋喃基、呋喃基、呋喃并吡啶基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、indolidinyl、中氮茛基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异噁唑基、异喹啉基、异噻唑基、萘基、1,5-二氮杂萘基、噁二唑基、噁唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻基、phenoxathiynyl、噻蒎基、phenathridinyl、phenathrolinyl、2,3-二氮杂萘基、蝶啶基、嘌呤基、puteridinyl、吡唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基等。另外，杂环基团可以是未取代的或取代的。非芳族杂环基团的实例包括但不限于氮杂萘基、氮杂环庚-2-酮基、氮杂环丁烷基、二氮杂萘基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噁烷基、二氧戊环基、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基、二噻烷基、二硫戊环基、高哌啶基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、吡啶基、吗啉基、氧杂氮杂萘基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、氧杂环丁烷基、oxylanyl、哌啶子基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、吡喃基、吡啶基、吡啶基、吡咯基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、喹啉基、硫杂环丁烷基(thietanyl)、四氢呋喃基、四氢喹啉基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢吡啶基、四氢吡喃基、硫杂氮杂萘基、硫杂环庚烷基、硫代吗啉基、thioranyl、噻噁烷基等。杂环基团可以是稠合的或非稠合的。涉及基团的术语还包括所有可能的互变异

构体。

本文所用的术语“卤素”指的是氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团是氟、氯和溴。

术语“卤烷基”、“卤链烯基”、“卤炔基”和“卤烷氧基”包括被一个或多个卤素基团或被它们的组合取代的烷基、链烯基、炔基和烷氧基结构。

本文所用的术语“元环”可以包括任何环状结构。术语“元”表示组成环的骨架原子的数目。因此，例如环己基、吡啶、吡喃和噻喃是6元环，并且环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是5元环。

本文所用的术语“基团”指的是分子的特别部分或官能团。化学基团通常被认为是包含在或附属于分子上的化学实体。

本文所用的术语“保护基”指的是阻止某些或所有反应基团并且防止此类基团参与化学反应直至保护基脱去的化学基团。

本文所用的术语“反应物”指的是用于产生共价键的亲核试剂或亲电子试剂。

术语“磺酰基”指的是存在的硫原子，其任选与另外的基团例如烷基、芳基或杂环基连接。芳基或烷基磺酰基具有式-SO₂R'，其中R'是本文定义的烷基或芳基，并且包括但不限于甲磺酰基、乙磺酰基和苯磺酰基。磺酰基可以是未取代的或取代的。苯磺酰基任选被1至3个独立地选自卤素、烷基和烷氧基的取代基取代。

除非特别说明，当取代基被认为是“任选取代的”时，其指的是取代基是可以被一个或多个基团取代的基团，这些基团各自并且独立地选自例如链烯基、烷基、烷氧基、烷基胺、烷基硫代、炔基、酰胺、氨基(包括单-和二-取代的氨基)、芳基、芳氧基、芳基硫代、羰基、碳环、氰基、环烷基、卤素、杂烷基、杂链烯基、杂炔基、杂芳基、杂环、羟基、异氰氧基、异硫代氰氧基、巯基、硝基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-亚磺酰氨基、N-亚磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、全卤烷基、全氟烷基、甲硅烷基、磺酰基、硫代羰基、硫代氰氧基、三卤甲磺酰基及其保护的化合物。可以形成上述

取代基的保护的化合物的保护基是本领域技术人员熟知的并且可以在参考文献中查找, 例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*(有机合成中的保护基), 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 以及 Kocienski, *Protective Groups*(保护基), Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 将其全部内容并入本文作为参考。

某些药物术语

本文所用的关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”指的是对所治疗的个体的一般健康没有持久的有害作用。

本文所用的术语“激动剂”指的是增强另外的分子的活性或受体位点的活性的分子, 例如化合物、药物、酶活化剂或激素调节剂。

本文所用的术语“拮抗剂”指的是减小或阻断另外的分子的作用或受体位点的活性的分子, 例如化合物、药物、酶抑制剂或激素调节剂。

本文所用的术语“载体”指的是便于将化合物引入细胞或组织的相对无毒的化学化合物或试剂。

本文所用的术语“共同施用”等指的是包括给单个患者施用所选的治疗剂, 并且旨在包括治疗方案, 其中药物通过相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用。

本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”指的是所施用的药物或化合物的足够量, 其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。该结果可以是疾病的病征、症状或病因的降低和/或减轻, 或生物系统的任何其它预期的改变。例如, 用于治疗用途的“有效量”是包含本文公开的化合物的组合物的所需的量, 该量能够提供疾病的临床显著降低。在任何单个情况中适合的“有效”量可以应用技术(例如剂量递增研究)来确定。

本文所用的术语“增强”指的是在功效或持续时间上增加或延长预期的作用。因此, 关于增强治疗剂的作用, 术语“增强”指的是在功效或持续时间上增加或延长其它治疗剂对系统的作用的能力。本文所用的“增强有效量”指的是在预期的系统中增强另外的治疗剂的作用的足够量。

术语“药盒”和“产品”用作同义词。

本文所用的术语“代谢物”指的是当化合物被代谢时形成的化合物的衍生物。

本文所用的术语“活性代谢物”指的是当化合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。

本文所用的术语“代谢”指的是过程的概括(包括但不限于水解反应和酶催化的反应),通过这些过程将特别物质通过有机体来改变。因此,对于化合物酶可以产生特别结构的变化。例如,细胞色素 P450 催化多种氧化和还原反应,同时尿苷二磷酸葡萄糖苷酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸转化为芳族醇、脂肪族醇、羧酸、胺和游离巯基(sulphydryl)。关于代谢的进一步信息可以从 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*(治疗的药理学基础),第 9 版, McGraw-Hill (1996) 获得。

本文所用的术语“调节”指的是为了改变靶标的活性,直接或间接与靶标相互作用,仅以实例的方式包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

本文所用的术语“调节剂”指的是直接或间接与靶标相互作用的分子。相互作用包括但不限于激动剂和拮抗剂的相互作用。

本文所用的“可药用的”指的是例如载体或稀释剂的物质,其不消除化合物的生物活性或性质,并且是相对无毒的,即该物质可以施用于个体而不引起不希望的生物作用或不以有害方式与组合物的任何组分(其包含在组合物中)相互作用。

短语化合物的“可药用衍生物”包括其盐、酯、烯醇醚、烯醇酯、缩醛、缩酮、原酸酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂化物、水合物或前药。此类衍生物易于由本领域技术人员应用已知的方法(用于此类衍生化)制备。产生的化合物可以施用于动物或人而没有实质的毒性作用,并且具有药物活性或是前药。

本文所用的术语化合物的“可药用盐”指的是可药用的盐。

本文所用的术语“药物组合”指的是由多于一种活性成分混合或组合产生的产物,并且其包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”指的是活性成分(例如式(I)、(II)或(III)的化合物)和共同药物一起以单个实

体或剂量形式同时施用于患者。术语“非固定组合”指的是活性成分(例如式(I)、(II)或(III)的化合物)和共同药物作为分别的实体或同时、并存或依次并且没有特别间隔时间限制施用于患者,其中此类施用在患者体内提供了两种化合物的有效水平。后者还应用于鸡尾酒疗法,例如施用三种或多种活性成分。

如本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等指的是包括将所选的治疗剂施用于单个患者,并且旨在包括治疗方案,其中药物不需要以相同施用途径或在相同时间施用。

本文所用的术语“药物组合物”指的是活性化合物与其它化学组分(例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂)的混合物。

本文所用的“前药”指的是药物或化合物,其中在体内的代谢过程将药物或化合物转化为药理学活性形式。

术语“个体”或“患者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人、非人灵长类,例如黑猩猩和其它猿类以及猴类;农场动物,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;驯养动物,例如兔、狗和猫;实验动物包括啮齿类,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本文提供的方法和组合物的一个实施方案中,哺乳动物是人。

本文所用的术语“治疗”包括至少部分减轻、消除或改善疾病或病症的症状、预防其它症状、改善或预防症状的潜在代谢原因、抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、引起疾病或病症的消退、缓解由疾病或病症引起的情况或阻止疾病或病症的症状。

本文所用的术语“生物利用度”指的是物质或其活性部分由药物剂型释放出来并且在作用部位或在一般循环中变为可利用的速率和程度。生物利用度的增加指的是增加物质或其活性部分由药物剂型释放出来并且在作用部位或在一般循环中变为可利用的速率和程度。仅以实例的方式,生物利用度的增加可以表示为在血中相比其它物质或活性部分,该物质或其活性部分浓度的增加。

药理学和功效

化合物调节蛋白酪氨酸激酶的活性，并且因此用于治疗其中蛋白酪氨酸激酶、特别是 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70 激酶引起疾病的病理学和/或症状学的疾病或障碍。

埃布尔森酪氨酸激酶(即 Abl、c-Abl)涉及调节细胞周期、对基因毒性应激的细胞响应以及通过整联蛋白发送信号来传递关于细胞环境的信息。总的来说，这显示出 Abl 蛋白作为细胞组件发挥着综合作用，其整合来自多个细胞外和细胞内来源的信号并且影响关于细胞周期和凋亡的判断。埃布尔森酪氨酸激酶包括亚型衍生物，例如具有失调的酪氨酸激酶活性的嵌合体融合(癌蛋白质)BCR-Abl 或 v-Abl。BCR-Abl 在 95%的慢性粒细胞白血病(CML)和 10%的急性淋巴细胞白血病的发病机理中是至关重要的。STI-571(Gleevec)是致癌 BCR-Abl 酪氨酸激酶的抑制剂并且用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)。但是，CML 急性危险期的某些患者由于 BCR-Abl 激酶的突变而对 STI-571 产生耐受。现已报道了超过 22 种突变，最常见的是 G250E、E255V、T315I、F317L 和 M351T。

式(I)、(II)或(III)化合物能抑制 Abl 激酶，特别是 v-Abl 激酶。式(I)、(II)或(III)化合物还能抑制野生型 BCR-Abl 激酶和 BCR-Abl 激酶突变，并且因此适用于治疗 Bcr-Abl 阳性的癌症和肿瘤疾病，例如白血病(特别是慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病，其中发现了特别的凋亡作用机理)，并且还对白血病干细胞的亚群产生作用，还具有在除去所述的细胞(例

如,骨髓切除)后体外纯化这些细胞和细胞再植,一旦它们已经除去癌细胞(例如纯化的骨髓细胞再植)。

PDGF(血小板衍生生长因子)是非常常见的生长因子,其在正常的生长并且还在病态细胞增殖中发挥重要作用,例如在致癌作用中和在血管平滑肌细胞疾病中(例如在动脉粥样硬化和血栓形成中)可见。式(I)、(II)或(III)化合物能抑制 PDGF 受体(PDGFR)活性,并且因此适用于治疗肿瘤疾病,例如神经胶质瘤、肉瘤、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌和卵巢癌。

式(I)、(II)或(III)化合物不仅用作肿瘤抑制剂,例如在小细胞肺癌中,而且用作治疗非恶性增殖障碍的药物,例如动脉粥样硬化、血栓形成、银屑病、硬皮病、纤维化和在哮喘中,以及在化疗药物治疗后用于保护干细胞,例如抵抗化疗药物(例如 5-氟尿嘧啶)的血毒素作用。式(I)、(II)或(III)化合物特别可以用于治疗对抑制 PDGF 受体激酶响应的疾病。

式(I)、(II)或(III)化合物在治疗作为移植结果引起的障碍中显示出有利的作用,例如同种异体移植,特别是组织排斥,例如特别是闭塞性支气管炎(OB),即同种异体肺移植的慢性排斥。与没有 OB 的患者相反,患有 OB 的那些患者通常在支气管肺泡灌洗液中显示出升高的 PDGF 浓度。

式(I)、(II)或(III)化合物还在与血管平滑肌细胞迁移和增殖(其中 PDGF 和 PDGF-R 通常也发挥作用)相关的疾病(例如再狭窄和动脉粥样硬化)中有效。对于体外和体内血管平滑肌细胞的增殖或迁移的这些作用和结果可以通过施用式(I)、(II)或(III)化合物来证明,并且还可以通过研究体内机械性损伤后对血管内膜增厚产生的作用来证明。

式(I)、(II)或(III)化合物还可以抑制涉及干细胞因子(SCF,也称为 c-kit 配体或青灰因子)的细胞进程,例如抑制 SCF 受体(kit)自磷酸化作用和 SCF-刺激的 MAPK 激酶(促分裂原活化蛋白激酶)的活化。MO7e 细胞是人幼巨核细胞白血病细胞系,其增殖依赖于 SCF。式(I)、(II)或(III)化合物能抑制 SCF 受体的自磷酸化作用。

神经营养蛋白受体的 trk 家族(trkA、trkB、trkC)促进神经元和非神经元组织的存活、生长和分化。TrkB 蛋白在小肠和结肠中的神经内分泌型细胞中、在胰腺的 α 细胞中、在淋巴结和脾的单核细胞和巨噬细胞中以及

在表皮的颗粒层中(Shibayama 和 Koizumi, *Am J Pathol.* 1996 Jun; 148(6):1807-18)表达。TrkB 蛋白质的表达与维尔姆斯瘤和神经母细胞瘤的恶化进程相关。另外, TrkB 表达在癌性前列腺细胞中而不是在正常细胞中。trk 受体的信号传导途径下游通过 Shc、活化的 Ras、ERK-1 和 ERK-2 基因以及 PLC- γ 转导途径来参与 MAPK 活化的级联(Sugimoto 等人, *Jpn J Cancer Res.* 2001 Feb; 92(2): 152-60)。

激酶 c-Src 传递许多受体的致癌信号。例如, 肿瘤中 EGFR 或 HER2/neu 的过表达导致 c-src 的组成性活化, 其是恶性细胞的特征, 但不存在于正常细胞中。另一方面, c-src 表达缺陷的小鼠显示出骨硬化表型, 这表明 c-src 的主要参与破骨细胞功能并且可能涉及相关障碍。

Tec 家族激酶、Bmx、非受体蛋白酪氨酸激酶控制乳房上皮癌细胞的增殖。

纤维母细胞生长因子受体 3 显示出对骨生长发挥负调节作用并且抑制软骨细胞增殖。致死性骨骼发育不良是由纤维母细胞生长因子受体 3 中的不同突变引起的, 并且一个突变, TDII FGFR3 具有组成性酪氨酸激酶活性, 其活化转录因子 Stat1, 导致细胞周期抑制剂的表达、生长停止和异常骨发育(Su 等人, *Nature*, 1997, 386, 288-292)。FGFR3 还经常在多发性骨髓瘤型癌症中表达。

血清和糖皮质激素调节激酶(SGK)的活性与紊乱的离子通道活性, 特别是钠和/或钾通道的活性有关, 并且式(I)、(II)或(III)化合物能用于治疗高血压。

Lin 等人(1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 和 P. Lin (1998) *PNAS* 95, 8829-8834 显示出在乳腺肿瘤和黑素瘤异种移植模型中肿瘤生长和血管形成的抑制以及在腺病毒感染过程中或在注射 Tie-2(Tek)胞外域过程中肺转移的降低。Tie2 抑制剂可以用于不适当地发生新生血管形成(即在由于黄斑变性、类风湿性关节炎、婴儿期血管瘤和癌症引发的糖尿病性视网膜病变、慢性炎症、银屑病、卡波西肉瘤、慢性新生血管形成)的情况下。

Lck 在 T 细胞信号转导中发挥作用。缺乏 Lck 基因的小鼠产生胸腺细胞的能力很弱。Lck 作为 T 细胞信号转导的正向活化剂的功能表明 Lck 抑

制剂可以用于治疗自身免疫病，例如类风湿性关节炎。

p38 MAPK 的多种形式(α 、 β 、 γ 、 δ)(每一种由不同的基因编码)组成激酶级联的一部分，其参与细胞对多种刺激的响应，所述的刺激包括渗透性应激、UV 光和细胞因子介导的事件。p38 的这四种同种型被认为是调节细胞内信号转导的不同方面。它的活化是信号转导事件级联的一部分，其导致促炎细胞因子(如 $\text{TNF}\alpha$)的合成和产生。P38 功能是磷酸化下游底物，其包括其它激酶和转录因子。抑制 p38 激酶的药物已经显示出阻断细胞因子的产生，所述的细胞因子包括但不限于 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 IL-1 β 。当在体外用脂多糖(LPS)刺激时，外周血单核细胞(PBMCs)已经显示出表达和分泌促炎细胞因子。当 PBMCs 在用 LPS 刺激之前用这些化合物预处理时，P38 抑制剂有效地阻断该作用。P38 抑制剂在炎症疾病的动物模型中是有效的。许多疾病状态的破坏作用是由促炎细胞因子的过度产生引起的。p38 抑制剂调节该过度产生的能力使得它们能用作疾病改变剂(modifying agent)。

阻断 p38's 功能的分子在抑制骨再吸收、炎症和其它免疫和基于炎症的病理学中显示出效果。因此，安全并且有效的 p38 抑制剂能提供治疗使人虚弱的疾病的方法，这些疾病由 p38 信号转导的调变来调节，例如 RA。因此，能抑制 p38 活性的式(I)、(II)或(III)化合物用于治疗炎症、骨关节炎、类风湿性关节炎、癌症、自身免疫病，以及用于治疗其它细胞因子介导的疾病。

JNK，连同其它 MAPKs 一起涉及介导对癌症、凝血酶诱导的血小板聚集、免疫缺陷障碍、自身免疫病、细胞死亡、变态反应、骨质疏松和心脏病的细胞响应中具有作用。与 JNK 途径活化相关的治疗靶标包括慢性粒细胞白血病(CML)、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、局部缺血、癌症和神经变性疾病。由于与肝病或肝缺血事件相关的 JNK 活化的重要性，式(I)、(II)或(III)化合物还能用于治疗多种肝脏障碍。关于 JNK 在心血管疾病(例如心肌梗塞或充血性心力衰竭)中的作用也已经被报道，因为已经显示 JNK 介导对多种形式的心脏应激的肥大响应。已经显示出 JNK 级联也在 T 细胞活化、包括 IL-2 启动子的活化中发挥作用。因此，JNK 的抑制

剂在改变病态免疫响应中具有治疗价值。关于多种癌症中 JNK 的活化的作用也已经确定,这意味着 JNK 抑制剂在癌症中具有潜在用途。例如,组成性活化的 JNK 与 HTLV-1 介导的肿瘤发生有关 [Oncogene 13:135-42 (1996)]。JNK 在卡波西肉瘤(KS)中发挥作用。在 KS 增殖中涉及的其它细胞因子(例如血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6 和 TNF)的其它增殖作用也可能由 JNK 来介导。另外, p210 BCR-ABL 转化细胞中的 c-jun 基因的调节与 JNK 的活性相应,这表明 JNK 抑制剂在治疗慢性粒细胞白血病(CML)中发挥作用 [Blood 92:2450-60 (1998)]。

某些异常的增殖病症被认为与 raf 表达有关,并且因此被认为是对 raf 表达的抑制的响应。raf 蛋白异常高水平的表达还涉及转化和异常细胞增殖。这些异常增殖病症还被认为是对 raf 表达的抑制的响应。例如, c-raf 蛋白质的表达被认为是在异常细胞增殖中发挥作用,因为已经报道了 60% 的肺癌细胞系表达显著高水平的 c-raf mRNA 和蛋白质。异常增殖病症的进一步的实例是高增殖障碍,例如癌症、肿瘤、增生、肺纤维化、血管发生、银屑病、动脉粥样硬化和血管中平滑肌细胞增殖,例如血管成形术后的狭窄或再狭窄。细胞信号传导途径(raf 是其中一部分)还涉及炎症障碍,其特征在于 T 细胞增殖(T 细胞活化和生长),例如组织移植排斥、内毒素休克和肾小球肾炎。

Ras-Raf-MEK-ERK 信号传导途径介导细胞对生长信号的响应。在 15% 的人类癌症中 Ras 对致癌的乌洛托品产生突变。Raf 家族属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶并且其包括三个成员, A-Raf、B-Raf 和 c-Raf(或 Raf-1)。Raf 成为药物靶标的焦点集中在 Raf 作为 Ras 的下游效应器的关系。但是,最近数据显示 B-Raf 在某些肿瘤的形成(其无需活化的 Ras 等位基因)中可能具有重要作用(Nature 417, 949-954(01 Jul 2002))。特别是 B-Raf 突变已经在大比例的恶性黑素瘤中被发现。

现存的用于黑素瘤的医学治疗在其功效上是有限的,特别是对于晚期黑素瘤。式(I)、(II)或(III)化合物还能抑制涉及 b-Raf 激酶的细胞进程,这提供了新的治疗机遇用于治疗人类癌症,特别是黑素瘤。

应激活化蛋白激酶(SAPKs)是蛋白激酶家族,其代表信号转导途径中

的次末级步骤，这引起 c-jun 转录因子的活化和 c-jun 调节的基因的表达。特别是 c-jun 涉及编码蛋白质的基因的转录，该蛋白质涉及由于基因毒性损伤而损害的 DNA 的修复。因此，在细胞中抑制 SAPK 活性的药物阻止 DNA 修复并且使得细胞对诱导 DNA 损伤或抑制 DNA 合成以及诱导细胞凋亡或抑制细胞增殖的试剂致敏。

促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)是保守信号转导途径的成员，其活化转录因子、翻译因子和其它对多种细胞外信号响应的靶分子。MAPKs 通过促分裂原活化蛋白激酶激酶(MKKs)在双磷酸化基序(其含有序列 Thr-X-Tyr)上的磷酸化而活化。在高级真核生物中，MAPK 信号传导的生理作用已经与细胞事件(例如增殖、肿瘤发生、发育和分化)相关。因此，通过这些途径(特别是通过 MKK4 和 MKK6)来调节信号转导的能力可以导致治疗的发展并且用于与 MAPK 信号传导相关的人类疾病(例如炎症性疾病、自身免疫病和癌症)的预防治疗。

Syk 是酪氨酸激酶，其在肥大细胞脱颗粒作用和嗜酸性粒细胞活化中发挥重要作用。因此，Syk 激酶涉及多种变态反应性障碍，特别是哮喘。已经显示 Syk 通过 N-端的 SH2 域结合 FcεR1 的磷酸化的 γ 链，并且对于下游的信号传导是必需的。

抑制嗜酸性粒细胞凋亡被认为是哮喘中血液和组织嗜酸性粒细胞增多的发展的重要机理。在哮喘中 IL-5 和 GM-CSF 被上调并且被认为是通过抑制嗜酸性粒细胞凋亡而引起血液和组织嗜酸性粒细胞增多。抑制嗜酸性粒细胞凋亡被认为是哮喘中血液和组织嗜酸性粒细胞增多的发展的重要机理。已经报道 Syk 激酶对于阻止由细胞因子引起的嗜酸性粒细胞凋亡是必需的(Yousefi 等人 J. Exp. Med. 1996; 183: 1407)。

人核糖体 S6 蛋白激酶家族包括至少 8 个成员(RSK1、RSK2、RSK3、RSK4、MSK1、MSK2、p70S6K 和 p70S6 Kb)。核糖体蛋白 S6 蛋白激酶发挥重要的多种功能，其中在蛋白质生物合成中调节 mRNA 翻译是主要作用(Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1): 100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999; 151(1-2): 65-77)。S6 核糖体蛋白质通过 p70S6 的磷酸化还涉及调节细胞迁移

(Immunol. Cell Biol. 2000 August; 78(4): 447-51)和细胞生长(Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000; 65: 101-27), 并且因此其在肿瘤转移、免疫应答和组织修复以及其它疾病病症中是重要的。

Fes 在骨髓造血细胞中强烈地表达并且其在骨髓白细胞中涉及分化和生存信号传导途径。CSK 涉及癌症, 特别是结肠直肠和乳腺癌。

转化生长因子- β (TGF β)表示蛋白质超家族, 其包括例如 TGF β 1、TGF β 2 和 TGF β 3, 其是细胞生长和分化、胚胎和骨髓发育、细胞外基质形成、血细胞生成、免疫和炎症应答的多种调节剂。TGF 家族的成员启动细胞内信号传导途径, 最终引起基因的表达, 这些基因调节细胞周期、控制增殖响应或连接细胞外基质蛋白, 其介导由外向内细胞信号传导、细胞粘附、迁移和细胞间通讯。其结果是能抑制 TGF 细胞内信号传导途径的式(I)、(II)或(III)化合物用于治疗纤维增殖疾病, 包括与失调的 TGF 活性相关的肾障碍和过度纤维化, 包括肾小球肾炎(GN), 例如系膜增殖性 GN、免疫性 GN 和新月体性 GN。其它肾脏病症包括糖尿病肾病、肾间质性纤维化、在接受环孢菌素的移植患者中的肾纤维化和 HIV 相关肾病。胶原血管障碍包括进行性系统硬化症、多肌炎、硬皮病、皮炎、嗜酸性粒细胞筋膜炎、硬斑病或与雷诺氏综合征并发的某些病。由过度 TGF 活性引起的肺纤维化包括成人呼吸窘迫综合征、COPD、特发性肺纤维化和通常与自身免疫障碍(例如系统性红斑狼疮和硬皮病)、化学品接触或变态反应相关的间质性肺纤维化。其它与纤维增殖特征相关的自身免疫障碍是类风湿性关节炎。纤维增殖病症可以与外科眼手术相关。此类手术包括伴随增殖性玻璃体视网膜病变的视网膜再附外科手术、用人工晶状体植入的白内障摘出术以及快速(post)青光眼引流手术。

综上所述, 描述的是在需要该治疗的个体中预防或治疗任何上述的疾病或障碍的方法, 该方法包括给所述个体施用治疗有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或它们各自的可药用衍生物。对于任何上述用途, 所需的剂量将取决于施用方式、所治疗的特别病症和所需的疗效而不同。

制备式(I)、(II)或(III)化合物的方法

式(I)、(II)和(III)化合物可以应用本领域技术人员已知的标准合成技术

或应用本领域已知的方法与本文描述的方法组合进行合成。另外，本文出现的溶剂、温度和其它反应条件可以根据本领域技术人员而变化。

用于合成式(I)、(II)和(III)化合物的原料可以从商业来源例如奥尔德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)(Milwaukee, Wis.)、西格玛化学公司(Sigma Chemical Co.)(St. Louis, Mo.)获得，或者可以合成原料。本文所述化合物以及其它具有不同取代基的相关化合物可以使用本领域技术人员已知的技术和材料来合成，如例如 March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*(高等有机化学)第四版, (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*(高等有机化学)第四版, 卷A和B(Plenum 2000, 2001)以及 Green 和 Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS*(有机合成中的保护基)第三版,(Wiley 1999)(所有都以全部内容并入本文作为参考)中所述。制备本文公开的化合物的通用方法可以衍生自本领域已知的反应，并且这些反应可以通过使用适当的试剂和条件如技术人员意识导的进行修改，以便引入多种存在于本文提供的式中的基团。可将下列合成方法用作指导。

通过亲电子体和亲核体反应形成共价键

本文所述化合物可以通过使用多种亲电子体或亲核体形成新的官能团或取代基来进行修饰。题为“共价键及其前体的实例”的表1列出了共价键及前体官能团的选择的实例，其产生并且可以用作对于多种可用的亲电子体或亲核体组合的指导。前体官能团显示为亲电子基团和亲核基团。

表1: 共价键及其前体的实例

共价键产物	亲电子体	亲核体
酰胺	活性酯	胺/苯胺
酰胺	酰基叠氮化物	胺/苯胺
酰胺	酰卤	胺/苯胺
酯	酰卤	醇/酚
酯	酰基腈	醇/酚
酰胺	酰基腈	胺/苯胺
亚胺	醛	胺/苯胺

脞	醛或酮	胼
脟	醛或酮	羟胺
烷基胺	烷基卤	胺/苯胺
酯	烷基卤	羧酸
硫醚	烷基卤	硫醇
醚	烷基卤	醇/酚
硫醚	磺酸烷基酯	硫醇
酯	磺酸烷基酯	羧酸
醚	磺酸烷基酯	醇/酚
酯	酸酐	醇/酚
酰胺	酸酐	胺/苯胺
苯硫酚	芳基卤	硫醇
芳基胺	芳基卤	胺
硫醚	Azindines	硫醇
硼酸酯(Boronate esters)	硼酸酯(Boronates)	乙二醇
酰胺	羧酸	胺/苯胺
酯	羧酸	醇
胼	酰胼	羧酸
N-酰基脲或酸酐	碳化二亚胺	羧酸
酯	重氮烷	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤乙酰胺	硫醇
氨基三嗪 (Ammotriazines)	卤三嗪	胺/苯胺
三嗪基醚	卤三嗪	醇/酚
脞	亚氨酸酯	胺/苯胺
脲	异氰酸酯	胺/苯胺

氨基甲酸乙酯	异氰酸酯	醇/酚
硫脲	异硫氰酸酯	胺/苯胺
硫醚	马来酰亚胺	硫醇
亚磷酸酯	phosphoramidites	醇
甲硅烷基醚	甲硅烷基卤	醇
烷基胺	磺酸酯	胺/苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇
酯	磺酸酯	羧酸
醚	磺酸酯	醇
磺酰氨	磺酰卤	胺/苯胺
磺酸酯	磺酰卤	酚/醇

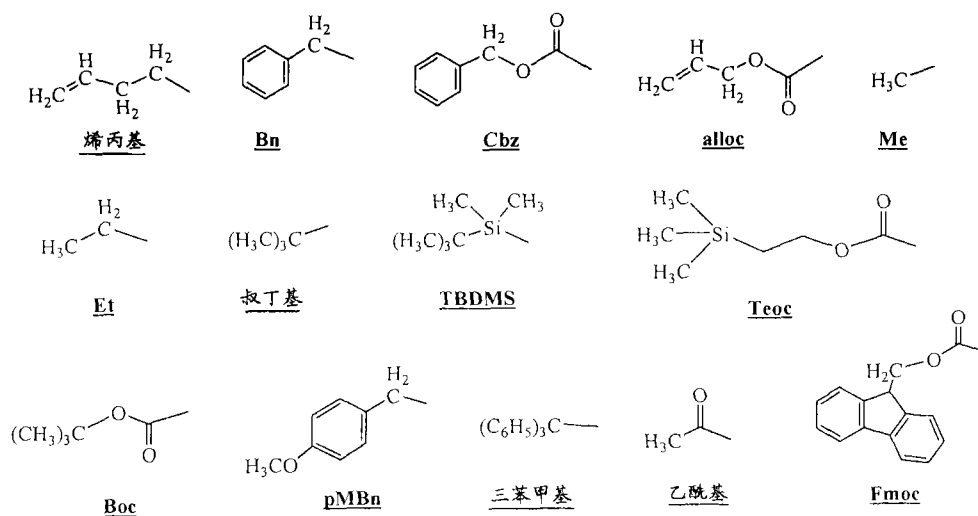
保护基的用途

在所述反应中，需要保护活性官能团以避免它们参与不希望的反应，而希望它们存在于终产物中，其中所述的活性官能团例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基。保护基用于封闭某些或所有的活性基团并且阻止此类基团参与化学反应直至除去保护基。优选每个保护基可以通过不同途径除去。在完全不同的反应条件下切下保护基以满足不同除去的需要。保护基可以通过酸、碱和氢解来除去。基团例如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基是酸不稳定的并且可以用来保护存在于用可通过氢解除去的 Cbz 基团以及碱不稳定的 Fmoc 基团保护的氨基时的羧基和羟基活性基团。羧酸和羟基活性基团可以在用酸不稳定的基团例如氨基甲酸叔丁酯或用酸和碱都稳定但可水解除去的氨基甲酸酯封闭的胺的存在下用碱不稳定的基团进行封闭，所述的碱不稳定基团例如但不限于于甲基、乙基和乙酰基。

羧酸和羟基活性基团也可以用可水解除去的保护基例如苄基来进行封闭，而能够与酸成氢键的胺可以用碱不稳定的基团例如 Fmoc 进行封闭。羧酸活性基团可以如本文例示的通过转化为简单的酯化合物进行保护，或者它们可以用可氧化除去的保护基例如 2,4-二甲氧基苄基进行封闭，而共存的氨基可以用对氟化物不稳定的氨基甲酸甲硅烷基酯进行封闭。

烯丙基封闭基在存在酸和碱保护基下有用，因为前者稳定并且随后可以通过金属或 π 酸(π -acid)催化剂除去。例如，烯丙基封闭的羧酸可以在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸胺保护基的存在下用 Pd_0 催化的反应脱保护。另外，另外的形式的保护基是化合物或中间体可以连接的树脂。只要残基与树脂连接，那么官能团就得到封闭并且不能反应。一旦从树脂上释放，官能团就能反应。

代表性的封闭/保护基可以选自：



其它的保护基以及对可应用以产生保护基及其除去的技术的详细描述在 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基), 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 和 Kocienski, *Protective Groups* (保护基), Thieme Verlag, New York, NY, 1994 中描述, 将其全部内容并入本文作为参考。

反应流程图和式(I)、(II)或(III)的代表性化合物在实施例中说明。另外, 用于不同蛋白激酶抑制剂的合成方法在 WO 2005/011597 和 WO 2005/034869 中描述, 将其全部内容并入本文作为参考。

化合物的其它形式

当将母体化合物中存在的酸性质子用金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)取代或与有机碱形成配位物, 可以将式(I)、(II)或(III)化合物制成可药用盐。另外, 盐形式的公开的化合物可以应用原料或中间体的盐进行制备。

式(I)、(II)或(III)化合物可以通过将游离碱形式的化合物与可药用无机

或有机酸反应来制备成可药用酸加成盐(一类可药用盐),其中所述的无机或有机酸包括但不限于无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;以及有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、*Q*-甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。

可选择的是,式(I)、(II)或(III)化合物可以通过将游离酸形式的化合物与可药用的无机或有机碱反应来制备成可药用碱加成盐(一类可药用盐),其中所述的无机或有机碱包括但不限于有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、*N*-甲基葡糖胺等,并且无机碱例如氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

应当理解的是,涉及可药用盐时包括其溶剂加成形式或晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量或非化学计量数量的溶剂,并且可以在与可药用溶剂例如水、乙醇等结晶过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。式(I)、(II)或(III)化合物的溶剂化物可以在本文所述方法中方便地制备或形成。仅以实例的方式,式(I)、(II)或(III)化合物的水合物可以方便地通过使用有机溶剂从含水/有机溶剂混合物中重结晶来制备,其中所述的有机溶剂包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇。另外,本文提供的化合物可以呈现为非溶剂化和溶剂化形式。通常,认为对于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

式(I)、(II)或(III)化合物包括结晶形式,其中所述的结晶形式也称为多晶型物。多晶型物包括化合物相同元件组分的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性以及溶解性。多种因素例如重结晶溶剂、结晶率以及存储温度可以导致单晶形式占优势。

未氧化形式的式(I)、(II)或(III)化合物可以通过在 0-80℃下、在适当的情性有机溶剂中用还原剂处理来从式(I)、(II)或(III)化合物的 N-氧化物制备,其中所述的还原剂例如但不限于硫、二氧化硫、三苯膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物等,其中所述的情性有机溶剂例如但不限于乙腈、乙醇、含水的二噁烷等。

式(I)、(II)或(III)化合物可以制备成前药。前药通常是在施用于个体和随后的吸收之后通过某些过程转化为活性的或更加有活性的种类的药物前体,其中所述的某些过程例如通过代谢途径的转化。某些前药在前药上具有使其更低活性和/或赋予药物可溶性或某些其它特性的化学基团。一旦将化学基团从前药上切除和/或修饰,就产生了活性药物。前药通常是有用的,因为在某些情况中它们比母体药物更容易施用。例如,它们是可以口服施用而生物可利用的,而母体不能。前药也可以在药物组合物上具有比母体药物改善的可溶性。前药的非限制性实例为式(I)、(II)或(III)化合物,其以酯(“前药”)施用来促进传送穿过细胞膜,然后其代谢水解为活性的羧酸,而对于其中所述的穿过细胞膜而言水溶性对移动有害,而一旦在细胞内部水溶性就有益了。前药进一步的实例可以是与酸性基团结合的短肽(聚氨基酸),其中肽代谢来展现活性基团。

前药可以设计为可逆的药物衍生物来用作增强药物运输至位点特异性组织的修饰剂。至今对前药的设计已经增加了靶向至水为主要溶剂的区域的 治疗化合物的有效水溶性。参见,例如 Fedorak 等人, *Am. J. Physiol.*, 269: G210-218(1995); McLoed 等人, *Gastroenterol.*, 106: 405-413(1994); Hochhaus 等人, *Biomed. Chrom.*, 6: 283-286(1992); J. Larsen 和 H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87(1987); J. Larsen 等人, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103(1988); Sinkula 等人, *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210(1975); T. Higuchi 和 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, 第 14 卷, A.C.S. Symposium Series 以及 Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 将其全部内容并入本文作为参考。

另外,式(I)、(II)或(III)化合物的前药衍生物可以通过本领域普通技术

人员已知的方法(例如,进一步的细节参见 Saulnier 等人, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第 4 卷, 第 1985 页)制备。仅以实例的方式,适当的前药可以通过将式(I)、(II)或(III)的非生化化合物与适当的氨基甲酰化试剂例如但不限于 1,1-酰基氧基烷基氨基甲酰基氯(carbanochloridate)、对硝基苯基碳酸酯等反应来制备。其中前药在体内代谢以产生如文中所述的衍生物的本文所述化合物的前药形式包括在权利要求书的范围内。的确,某些本文所述的化合物可以是另外的衍生物或活性化合物的前药。

式(I)、(II)或(III)化合物的芳族环基团上的位点可对多种代谢反应敏感,因此在芳族环结构上引入适当的取代基例如仅以实例方式的卤素可以降低、最小化或消除这个代谢途径。

本文所述的化合物可以进行同位素(例如用放射性同位素)标记或通过其它方法进行标记,其中包括但不限于使用发色团或荧光基团、生物发光标记物或化学发光标记物。式(I)、(II)或(III)化合物可以具有一个或多个手性中心,并且每个中心可以以 R 或 S 构型存在。本文给出的化合物包括所有的非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及它们的适当的混合物。式(I)、(II)或(III)化合物可以通过将化合物的外消旋混合物与旋光活性拆分剂反应来形成非对映异构化合物对、分离非对映异构体并且回收旋光纯的对映异构体来制备成其单独的立体异构体。虽然对映异构体的拆分可以用本文所述化合物共价的非对映异构体衍生物进行,但是优选可离解的络合物(例如结晶非对映异构体盐)。非对映体具有不同的物理特性(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等),并且可以通过利用这些不同简单地进行分离。非对映异构体可以通过手性色谱或优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术进行分离。然后将旋光纯的对映异构体通过任何不产生外消旋作用的实际方法与拆分剂一起回收。关于可应用于从其外消旋混合物拆分化合物立体异构体的技术更加详细的描述可以在 Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions(对映异构体、外消旋体和拆分)", John Wiley And Sons, Inc., 1981 中找到,将其全部内容并入本文作为参考。

另外, 本文提供的化合物和方法可以以几何异构体存在。本文提供的化合物和方法包括所有顺式、反式、同、反、反式(E)和顺式(Z)的异构体以及它们的适当的混合物。在某些情况中, 化合物可以以互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文所述的式中, 并且通过本文的化合物和方法提供。在本文提供的化合物和方法的其它实施方案中, 由单一的制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体混合物也可用于本文所述的应用中。

药物组合物/制剂/施用

本文所用药物组合物指的是式(I)、(II)或(III)化合物与其它化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。药物组合物有利于化合物向生物的施用。包含式(I)、(II)或(III)化合物的药物组合物可以以治疗有效量作为药物组合物通过本领域已知的任意常规形式和途径施用, 其中所述的常规形式和途径包括但不限于静脉内、口服、直肠、气雾剂、非肠道、经眼、经肺、经皮、经阴道、经耳、经鼻以及局部施用。

通常, 式(I)、(II)或(III)化合物将以治疗有效量通过本领域已知的任何常规和可接受的方式或单独或与一种或多种治疗剂组合施用。治疗有效量广泛地取决于疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康、所用的化合物功效和其它因素而不同。在某些实施方案中, 满意的结果指的是在约 0.03 至 2.5 mg/kg 体重的日剂量下全身获得。在更大的哺乳动物(例如人)中指定的日剂量范围为约 0.5 mg 至约 100 mg, 常规施用, 例如以每天施用至多四次的分份剂量或以缓释形式施用。适合口服施用的单位剂型包含约 1 至 50 mg 活性成分。

式(I)、(II)或(III)化合物可以作为药物组合物通过任何常规途径, 特别是肠内(例如口服, 例如以片剂或胶囊剂的形式)或非肠道(例如以可注射溶液剂或混悬剂形式)、局部(例如以洗剂、凝胶剂、软膏剂或乳膏剂形式, 或以鼻剂或栓剂形式)施用。包含至少一种游离形式或可药用盐形式的式(I)、(II)或(III)化合物以及至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物可以以常规方法通过混合、制粒或包衣方法来制备。例如, 口服组合物可以是

片剂或明胶胶囊剂，其包含活性成分以及 a) 稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸； b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或钙盐和/或聚乙二醇；对于片剂还包含 c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要还包含 d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾剂混合物；和/或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射的组合物可以是含水的等渗溶液剂或混悬剂，并且栓剂可以由脂肪乳剂或混悬剂来制备。组合物可以是灭菌的和/或包含佐剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外，它们还可以包含其它有治疗价值的物质。

可以以局部的而非系统的方式(例如通过将化合物直接注射到器官)、通常以储库或缓释制剂施用化合物。另外，可以以靶向药物释放系统(例如用器官特异性抗体包被的脂质体)来施用包含式(I)、(II)或(III)化合物的药物组合物。脂质体将靶向给药并且由器官选择性吸收。另外，包含式(I)、(II)或(III)化合物的药物组合物可以以速释制剂形式、以缓释制剂形式或以中间体释放制剂形式来提供。

对于口服施用，式(I)、(II)或(III)化合物可以简单地通过组合活性化合物和本领域众所周知的可药用载体或赋形剂来配制。此类载体能使本文所述化合物配制成待治疗患者口服摄取的片剂、散剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、浆剂、混悬剂等。

口服使用的药物制剂可以通过将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所述化合物混合、任选地研磨产生的混合物并且如果需要加入适当辅料后加工颗粒混合物以获得片剂或锭剂片芯来获得。特别的是，适当的赋形剂是填充剂例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制品例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；或者其它例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP 或聚维酮)或磷酸钙。如果需要可以加入崩解剂例如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或者海藻酸或其盐例如海藻酸钠。

向錠剂片芯提供适当的包衣。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和适当的有机溶剂或溶剂混合物。可以在片剂或錠剂包衣中加入染料或色素来鉴定或特征化不同组合的活性化合物剂量。

可以口服使用的药物制剂包括用明胶制备的推入配合(push-fit)胶囊剂以及用明胶和增塑剂例如丙三醇或山梨醇制备的软密封的胶囊剂。推入配合的胶囊剂可以包含混合有填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉和/或润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁以及任选稳定剂的活性成分。在软胶囊剂中,活性化合物可以溶解或悬浮在适当液体中,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。所有口服施用的制剂都应当为适合该施用的剂量。

对于口含或舌下施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、錠剂或凝胶剂的形式。非肠道注射可以包括大丸剂注射或连续输注。式(I)、(II)或(III)的药物组合物可以是适合非肠道注射的在含油或含水载体中的无菌混悬剂、溶液剂或乳剂形式,并且可以包含成剂性试剂(formulatory agent)例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。非肠道施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的含水溶液剂。另外,活性化合物的混悬剂也可以制备成适当的含油的注射混悬剂。适当的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油例如芝麻油或合成的脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。含水的注射混悬剂可以包含增加混悬剂粘稠性的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,混悬剂也可以包含适当的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂以便能制备高度浓缩的溶液。可选择的是,活性成分可以是粉末形式,用于在使用之前与适当载体例如无菌无热源的水进行重建。

式(I)、(II)或(III)化合物可以局部施用并且可以配制成多种可局部施用的组合物,例如溶液剂、混悬剂、洗剂、凝胶剂、糊剂、药物贴(medicated stick)、芳香剂、乳膏剂或软膏剂。此类药物组合物可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

用于经皮应用的适合的制剂包含有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)

化合物和载体。载体包括可吸收的可药用溶剂，以帮助通过宿主的皮肤。例如，经皮装置为绷带形式，其包含背衬膜、包含化合物和任选载体的贮库、任选速率控制屏障以将化合物历经延长的时间段以受控制并且预设的速率递送至宿主皮肤，以及确保装置至皮肤的设备。还可以应用基质经皮制剂。用于局部应用(例如用于皮肤和眼睛)的适合的制剂优选是本领域众所周知的含水溶液剂、软膏剂、乳膏剂或凝胶剂。此类制剂可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

适合经皮施用的具有式(I)、(II)或(III)结构的化合物的制剂可以采用经皮传递装置和经皮传递贴剂，并且可以是溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中的亲脂性乳剂或缓冲的含水溶液。此类贴剂可以构建为用于连续、能脉动的或根据需要的传递药剂。另外，经皮传递式(I)、(II)或(III)化合物可以通过离子电渗的贴剂等方法来完成。另外，经皮贴剂可以提供式(I)、(II)或(III)化合物的控制传递。吸收率可以通过使用速率控制膜或通过将化合物捕捉在聚合物基质或凝胶中来减慢。相反地，可以用吸收增强剂来增加吸收。吸收增强剂或载体可以包括可吸收的可药用溶剂以帮助通过宿主的皮肤。例如，经皮装置为绷带形式，其包含背衬膜、包含化合物和任选载体的贮库、任选速率控制屏障以将化合物历经延长的时间段以受控制并且预设的速率递送至宿主皮肤，以及确保装置至皮肤的设备。

对于通过吸入的施用，式(I)、(II)或(III)化合物可以是气雾剂、雾或粉末形式。式(I)、(II)或(III)的药物组合物可以方便地从加压包或雾化器中用适当的抛射剂以气雾剂喷雾呈递的方式递送，其中所述的抛射剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合气体。在加压的气雾剂的情况中，剂量单位可以通过提供递送确定量的阀来确定。在吸入器或吹入器中使用的例如仅以实例方式的明胶的胶囊和药筒可以配制成包含化合物和适当粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

式(I)、(II)或(III)化合物也可以配制于包含常规的栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯以及合成的聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等的直肠组合物例如灌肠剂、直肠凝胶剂、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、凝胶栓剂或贮留灌肠剂中。在栓剂形式的组合物中，首先熔化任选地与可可脂组合

的低熔点蜡例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物。

在实践本文提供的治疗方法或用途时，将治疗有效量的本文提供的式(I)、(II)或(III)化合物在药物组合物中施用于患有待治疗疾病或病症的哺乳动物。优选地，哺乳动物是人。治疗有效量可以广泛取决于疾病严重性、个体的年龄和相对健康、所用化合物的功效以及其它因素而变化。化合物可以单独或者与一种或多种治疗剂作为混合物组分组合使用。

药物组合物可以以常规方式用一种或多种包含促进将活性化合物加工进入可药用制剂的赋形剂和辅料的生理学可接受载体进行配制。适当的制剂取决于所选的施用途径。任何众所周知的技术、载体和赋形剂都可以适当并且按照本领域的理解加以使用。包含式(I)、(II)或(III)化合物的药物组合物可以以常规方式例如仅以实例方式的通过常规的混合、溶解、制粒、锭剂制备、磨细、乳化、装胶囊、包埋或压制过程进行制备。

药物组合物可以包含至少一种可药用载体、稀释剂或赋形剂以及游离酸或游离碱形式或可药用盐形式的作为活性成分的本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物。另外，本文所述方法和药物组合物包括使用 N-氧化物、结晶形式(也称为多晶型物)以及具有相同类型活性的这些化合物的活性代谢物。在某些情况中，化合物可以以互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文出现的化合物的范围中。另外，本文所述化合物可以以非溶剂化物以及具有可药用溶剂例如水、乙醇等的溶剂化物形式存在。也认为本文公开了本文出现的化合物的溶剂化物形式。另外，药物组合物可以包括其它医学或药学试剂、载体、佐剂例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外，药物组合物也可以包含其它在治疗上有价值的物质。

制备包含本文所述化合物的组合物的方法包括用一种或多种惰性的、可药用赋形剂或载体配制化合物以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于散剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括溶解了化合物的溶液剂、包含化合物的乳剂或包含脂质体、微粒的溶液剂或包含本文公开的化合物的纳米颗粒。半固体组合物包括但不限于凝胶剂、混悬剂和乳膏剂。组合物可以是液体溶液剂或混悬剂、在

使用前适合在液体中成为溶液剂或混悬剂的固体形式或作为乳剂。这些组合物也可以包含少量无毒的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等。

本文所述药物组合物的概述可以在例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(雷明顿: 药物科学和实践), 第 19 版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*(雷明顿药物科学), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A.和 Lachman, L.编, *Pharmaceutical Dosage Forms*(药物剂型), Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 以及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*(药物剂型和药物释放系统), 第 7 版(Lippincott Williams & Wilkins1999)中找到, 将其全部内容并入本文作为参考。

施用方法和治疗方法

式(I)、(II)或(III)化合物和/或其各自的可药用衍生物用于治疗或控制细胞增殖障碍,特别是肿瘤障碍。这些化合物和包含所述化合物的制剂特别用于治疗或控制实体瘤,例如乳腺、结肠、肺和前列腺肿瘤。因此,还描述的是治疗此类实体瘤的方法,该方法包括该需要该治疗的患者施用有效量的式(I)、(II)或(III)化合物和/或其各自的可药用衍生物。治疗有效量的确定在本领域技术范围内。

式(I)、(II)或(III)化合物可以用于制备治疗其中激酶活性引起疾病的病理学和/或症状学的疾病或病症的药物。另外,在需要该治疗的个体中治疗任何本文描述的疾病或病症的方法包括给所述个体施用治疗有效量的包含至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或其可药用盐、可药用 N-氧化物、药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物或其它可药用衍生物的药物组合物。

包含本文所述化合物的组合物可以施用来进行预防性的和/或治疗性的治疗。在治疗性应用中,给已经患有疾病或病症的患者施用足以治愈或至少部分阻止疾病或病症症状的量的组合物。这个用途的有效量取决于疾病或病症的严重性和病程、先前疗法、患者的健康状态、体重和对药物的响应以及治疗医生的判断。认为通过常规试验(包括但不限于剂量扩大临床

试验)确定该治疗有效量属本领域技术。

包含本文描述的化合物的组合物用于在需要该治疗的患者中治疗疾病状态或病症,所述的疾病状态或病症包括但不限于慢性粒细胞白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病、纯骨髓细胞再植、动脉粥样硬化、血栓形成、神经胶质瘤、肉瘤、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌和卵巢癌、小细胞肺癌、银屑病、硬皮病、纤维化、化疗药物治疗后干细胞保护、哮喘、同种异体移植、组织排斥、闭塞性支气管炎(OB)、再狭窄、维尔姆斯瘤、神经母细胞瘤、乳房上皮癌细胞、致死性骨骼发育不良、生长停止、异常骨发育、骨髓瘤型癌、高血压、糖尿病性视网膜病变、银屑病、卡波西肉瘤、黄斑变性引起的慢性新血管形成、类风湿性关节炎、婴儿血管瘤、类风湿性关节炎、其它自身免疫病、凝血酶诱导的血小板凝集、免疫缺陷障碍、变态反应、骨质疏松、骨关节炎、神经变性疾病、肝缺血、心肌梗塞、充血性心力衰竭、其它心脏病、HTLV-1介导的肿瘤发生、增生、肺纤维化、血管发生、狭窄、内毒素休克、肾小球肾炎、基因毒性损伤、慢性炎症以及其它炎性疾病,方法包括给患者施用有效量的本文描述的化合物或其互变异构体、前药、溶剂化物或盐。

在其中患者病症未改善的情况中,化合物可以基于医生考虑进行长期施用,即施用延长的时间段,其中包括遍及患者一生来改善或者控制或限制患者疾病或病症的症状。在其中患者状态得到改善的情况中,化合物可以基于医生考虑连续或暂时中止施用一段时间(即“休药期”)。

一旦患者病症出现了改善,就根据需要施用维持剂量。随后根据症状的变化将施用剂量或频率或者两者减少至维持改善的疾病或病症的水平。但是,患者可以以长期的任何复发病状为基础来需要间断治疗。

在某些情况中,适合与其它治疗剂组合施用的治疗有效量的至少一种本文所述化合物(或其可药用盐、可药用 N-氧化物、药用活性代谢物、可药用前药、可药用溶剂化物或其它可药用衍生物)。仅以实例的方式,如果接受本文所述的一种化合物的患者经历的一种副作用是炎症,那么就适合与开始的治疗剂一起组合施用抗炎剂。或者仅以实例的方式,一种本文所述化合物的治疗效果可以通过施用佐剂来增强(即佐剂自身可能仅具有极

微的治疗益处,但是组合其它治疗剂时增强了对患者的整体治疗益处)。或者仅以实例的方式,患者经历的益处可以通过与也具有治疗益处的其它治疗剂(也包括治疗方案)一起施用一种本文所述化合物来增强。

在任何情况中,不管待治疗的疾病或病症,患者经历的整体益处可以简单地是两种治疗剂的相加,或者患者可以经历协同益处。例如,协同作用可以与其它免疫调节剂或抗炎药发生,例如与以下物质组合应用时发生:环孢菌素、雷帕霉素或子囊霉素,或其免疫抑制剂类似物,例如环孢菌素 A(CsA)、环孢菌素 G、FK-506、雷帕霉素或相当的化合物、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、布喹那、来氟米特、咪唑立宾、麦考酚酸、麦考酚酸吗乙酯、15-脱氧精脒菌素、免疫抑制抗体、特别是针对白细胞受体(例如 MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD45、CD58 或它们的配体)的单克隆抗体,或其它免疫调节化合物,例如 CTLA41g。其中当式(I)、(II)或(III)化合物与其它治疗组合施用,共同施用的化合物的剂量当然将取决于所用共同药物的类型、所用的特别药物、所治疗的病症等而不同。

例如,协同作用还可以与式(I)、(II)或(III)化合物和其它用于治疗下列疾病的物质发生,所述的疾病包括低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、肾衰竭、特别是慢性肾衰竭、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖症、肾病、后心肌梗塞、冠心病、增加的胶原形成、高血压和内皮功能障碍引起的纤维化和改型。此类化合物的实例包括减肥药,例如奥利司他,抗高血压药,影响收缩力药和降血脂药包括但不限于髓祥利尿剂,例如依他尼酸、呋塞米和托塞米;血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利和群多普利; Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂,例如地高辛;中性肽链内切酶(NEP)抑制剂; ACE/NEP 抑制剂,例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲;血管紧张素 II 拮抗剂,例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦,特别是缬沙坦; β -肾上腺素能受体阻断剂,例如醋丁洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔;影响收缩力的药,例如地高辛、多巴酚丁胺和

米力农；钙通道阻断剂，例如氨氯地平、苜普地尔、地尔硫草、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米；以及 3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制剂，例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和 rivastatin。其中当本文描述的化合物与其它治疗组合施用，共同施用的化合物的剂量当然将取决于所用的共同药物的类型、所用的特别药物、所治疗的疾病或病症等而不同。另外，当与一种多种生物活性剂共同施用，本文提供的化合物可以与生物活性剂同时施用或依次施用。如果依次施用，主治医生将决定施用蛋白质与生物活性剂的适合顺序。

在任何情况中，多种治疗剂(其中之一是本文所述化合物之一)可以以任意顺序或者甚至同时施用。如果同时，那么多种治疗剂可以以单一、统一的形式或者以多种形式(仅以实例的方式，以单一丸剂或两种分开的丸剂)提供。治疗剂之一可以以多剂量给出，或者两种治疗剂都以多剂量给出。如果不同时，多剂量之间的时间在多于 0 周到少于 4 周之间变化。另外，组合方法、组合物和制剂不限于仅使用两种试剂；我们考虑了使用多种治疗组合。

另外，式(I)、(II)或(III)化合物也可以与给患者提供另外或协同益处的方法组合使用。仅以实例的方式，期望患者在本文所述方法中找到治疗和/或预防益处，其中将包含式(I)、(II)或(III)化合物的药物组合物和/或其它治疗剂的组合与遗传试验组合来确定个体是否是已知与某些疾病或病症相关的突变基因的携带者。

式(I)、(II)或(III)化合物和组合疗法可以在疾病或病症出现之前、期间或之后施用，并且施用包含化合物的组合物的时间可以变化。因此，例如化合物可以用作预防剂并且可以连续地施用于具有病症或疾病倾向的个体来预防疾病或病症的发生。化合物和组合物可以在症状期间或症状开始之后尽快地施用于个体。化合物可以在症状开始的第一个 48 小时内、优选在症状开始的第一个 48 小时内、更优选症状开始的第一个 6 小时内并且最优选症状开始的 3 小时内开始施用。初始的施用可以通过任意实践途径，例

如静脉内注射、大丸剂注射、历经5分钟至约5小时的输注、丸剂、胶囊剂、经皮贴剂、经口递送等或它们的组合。化合物优选在检测到或怀疑疾病开始之后当可实行时就尽快施用，并且进行治疗疾病所需的时间长度，例如从约1个月至约3个月。治疗长度对每个个体可以变化，并且长度可以用已知标准来确定。例如，化合物和包含化合物的制剂可以施用至少2周、优选约1个月至约5年并且更加优选从约1个月至约3年。

本文所述的药物组合物可以是适合单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中，将制剂分成包含适当数量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是包含分离数量制剂的包装形式。非限制性实例是片剂或胶囊剂以及在小瓶或安瓿中包装的散剂。含水的混悬剂组合物可以包装在单一剂量、不能再封口的容器中。可选择的是，可以使用多剂量、可再封口的容器，在这种情况下其一般在组合物中包含防腐剂。仅以实例的方式，用于非肠道注射的制剂可以存在于单位剂型中，其包括但不限于安瓿，或者存在于加入了防腐剂的多剂量容器中。

在某些实施方案中，适合本文所述的式(I)、(II)或(III)化合物的日剂量是从约0.03至2.5 mg/kg 体重。在更大型哺乳动物中指定的日剂量在从约0.5 mg 至约100 mg 的范围，其中所述的哺乳动物包括但不限于人，其可以方便地以分开的剂量或延缓的形式施用，其中所述的分开剂量包括但不限于至多每天四次。用于口服施用的适合单位剂型包含约1至50 mg 的活性成分。上述范围仅为建议性的，因为根据个体治疗方案的变量数目很大，并且与这些推荐值相当大的偏差也很常见。该剂量可以取决于许多变量进行变化，其中所述的变量不限于所用化合物的活性、所治疗的疾病或病症、施用方式、个体的需要、所治疗疾病或病症的严重性以及医生的判断。

此类治疗方案的毒性和治疗功效可以通过在细胞培养或试验动物中标准的药学方法来确定，其中所述的方法包括但不限于确定 LD₅₀(致死群体的50%的剂量)和 ED₅₀(在群体的50%中治疗有效的剂量)。毒性效果和治疗作用之间的剂量比率是治疗指数，并且其可以表达成 LD₅₀ 和 ED₅₀ 之间的比率。优选呈现高治疗指数的化合物。从细胞培养试验和动物研究中获得的数据可以用来配制用于人用途的剂量范围。此类化合物的剂量优选在

包括具有最小毒性的 ED_{50} 的循环浓度的范围内。剂量可以在这个范围内取决于所用剂型和所用施用途变化。

药盒/制成品

为了用于本文所述的治疗应用，本文也描述了药盒和制成品。此类药盒可以包含载体、包装或分开来接受一种或多种容器例如小瓶、小管等的容器，其中每个容器包含在本文所述方法中使用的一种分离成分。适合的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。容器可以用多种材料例如玻璃或塑料制成。

例如，容器可以包含一种或多种本文所述化合物，其中所述一种或多种本文所述化合物任选地在本文公开的组合物中或与其它试剂组合。容器任选地具有无菌的进入通道(例如容器可以是静脉溶液袋或具有皮下注射针可刺破的塞子的小瓶)。此类药盒任选包含化合物和具有鉴定描述或标签或涉及其在本文所述方法中的用途的说明书。

药盒一般可以包含一种或多种另外的容器，其中每个具有一种或多种从商业或使用者使用本文所述化合物的角度希望的不同物质(例如任选浓缩形式的试剂和/或装置)。此类物质的非限制性实例包括但不限于缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器、载体、包装、容器、小瓶和/或试管标签列表内容和/或使用说明书以及插入有使用说明书的包装。一般也包括说明书集。

标签可以在容器上或者与容器关联。当形成标签的字母、数字或其它字符粘贴、铸造或蚀刻进入容器本身时，标签可以在容器上；当标签出现在把持容器的容器或载体中例如包装插入物中时，其可以与容器关联。标签用来表明用作特别治疗应用的内容物。标签也可以表明使用例如在本文所述方法中的内容物的指导。

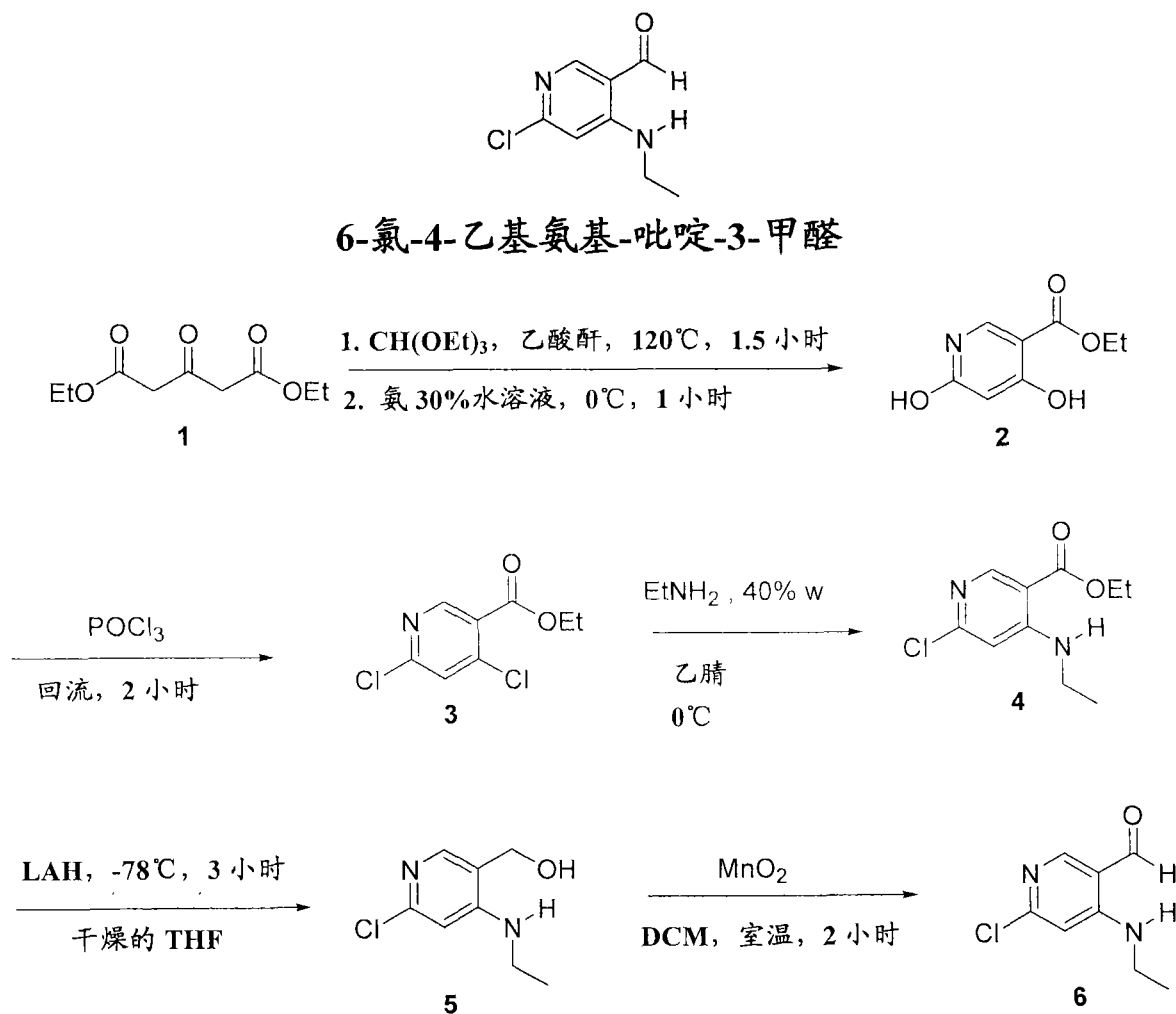
实施例

下列实施例提供了制备和试验式(I)、(II)或(III)化合物的有效性和安全性的说明性方法。提供这些实施例仅为说明目的，并不限制本文提供的权利要求的范围。本文公开和要求权利的所有方法都可以根据本公开制定和执行，而不用进行过多的试验。本领域技术人员显而易见，可以对本文所

述方法和步骤或者方法步骤的顺序进行多种改变而不脱离权利要求的观念、主旨和范围。认为所有此类本领域技术人员显而易见的类似替代和修改在所附权利要求的主旨、范围和观念之内。

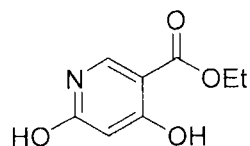
实施例 1-合成 6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-甲醛

6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-甲醛的化学结构如下, 并且流程图 1 说明了制备中间体化合物的多个步骤。



流程图 1

实施例 1a: 制备 4,6-二羟基-烟酸乙酯

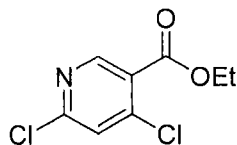


4,6-二羟基-烟酸乙酯

将 1,3-丙酮二甲酸二乙酯(10.11 g, 50 mmol)与原甲酸三乙酯(8.14 g, 55 mmol)和乙酸酐(10.20 g, 100 mmol)在 100 mL 烧瓶中混合并且加热至 120

℃达 1.5 小时。将粗产物在真空下(150-200 mmHg)、在约 90-100℃下蒸馏,将淡黄色油状溶液收集在冷凝器中。将残留物在冰上冷却并且与 30%氨(4 mL)混合。将反应在冰浴中继续 1 小时,然后用 2 N HCl 酸化至 pH<5。真空除去溶剂。将粗产物用快速色谱法纯化,使用 EA/己烷(1:1)。终产物 4,6-二羟基-烟酸乙酯是澄清的油状物, 2.85 g。

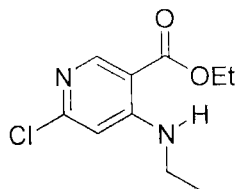
实施例 1b: 制备 4,6-二氯-烟酸乙酯



4,6-二氯-烟酸乙酯

将 4,6-二羟基-烟酸乙酯(2.85 g)与纯 POCl₃ 25mL 在 100 mL 烧瓶中混合并且加热至 110℃达 2 小时。冷却后将大部分 POCl₃ 真空除去。将粗制深色产物倾倒入少量冰-水混合物中,并且用饱和的碳酸钠溶液中和。用 200 mL 乙酸乙酯萃取产物两次。将合并的有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤并且经 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂后,将粗产物用快速色谱法纯化,使用 EA/己烷(15:85)。终产物 4,6-二氯-烟酸乙酯是白色固体, 3.05 g。

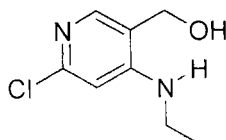
实施例 1c: 制备 6-氯-4-乙基氨基-烟酸乙酯



6-氯-4-乙基氨基-烟酸乙酯

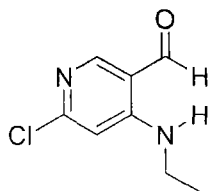
将 4,6-二氯-烟酸乙酯(2.19 g, 10 mmol)溶于 30 mL 乙腈中并且冷却至 0℃, 缓慢加入 4 mL 乙胺溶液(40%的乙胺水溶液, 50 mmol)。将反应在 0℃下搅拌 30 分钟并且温至室温达 2 小时。真空除去溶剂并且将粗产物用快速色谱法纯化,使用 EA/己烷(30:70)。终产物 6-氯-4-乙基氨基-烟酸乙酯是白色固体, 2.03 g。

实施例 1d: 制备(6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-基)-甲醇



(6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-基)-甲醇

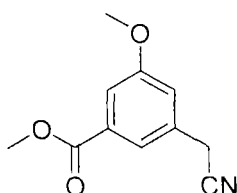
将 6-氯-4-乙基氨基-烟酸乙酯(2.03 g, 9.5 mmol)溶于 30 mL 无水 THF 中并且冷却至-78℃。缓慢加入 20 mL LAH THF 溶液(1 M THF 溶液, 20 mmol), 并且将反应在-78℃下继续 3 小时。将反应缓慢温至室温并且检查 TLC, 以确定原料无残留。缓慢加入少量 MeOH/EA(1:1)混合物以破坏过量的 LAH。将粗产物通过硅藻土填料并且用 EA 洗涤两次。真空除去溶剂后, 将粗产物用快速色谱法纯化, 使用 MeOH/DCM(5%:95%)。终产物(6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-基)-甲醇是白色固体, 1.40 g。

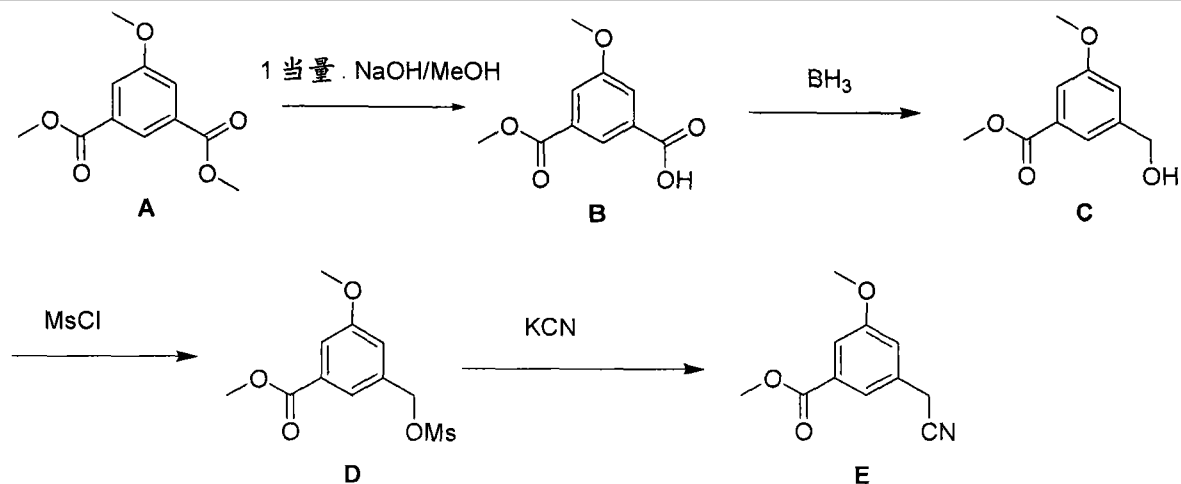
实施例 1e: 制备 6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-甲醛**6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-甲醛**

将(6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-基)-甲醇(1.40 g, 8.1 mmol)溶于 40 mL DCM 中并且加入 7.0 g MnO₂(81 mmol)。将反应在室温下搅拌 2 小时。然后将反应溶液通过硅藻土填料并且用 EA 洗涤。真空除去溶剂后, 将粗产物用快速色谱法纯化, 使用 EA/己烷(3:7)。终产物 6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-甲醛是白色固体, 1.30 g。

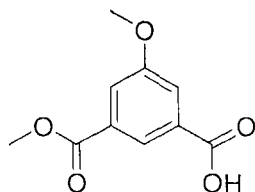
实施例 2-合成 3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯的化学结构如下, 并且流程图 2 说明了制备中间体化合物的多个步骤。

**3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯**

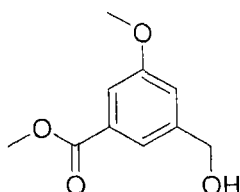


流程图 2

实施例 2a: 制备 5-甲氧基-间苯二酸一甲酯

5-甲氧基-间苯二酸一甲酯

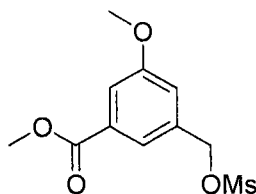
将 5-甲氧基-间苯二酸二甲酯(5 g, 22.3 mmol)和 NaOH(0.892 g, 22.3 mmol)在 50 mL 甲醇中混合并且在 80 °C 下回流过夜。将反应混合物冷却至室温并且通过旋转蒸发将溶剂除去。将固体用 HCl 处理并且通过过滤将固体收集、用水洗涤并且真空干燥, 得到 5-甲氧基-间苯二酸一甲酯, 为白色固体(4.0 g, 85%)。

实施例 2b: 制备 3-羟基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

3-羟基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

将 5-甲氧基-间苯二酸一甲酯(4 g, 19 mmol)溶于 25 mL 干燥的 THF 中, 然后在室温下滴加 25 mL 在 THF 中的 1 N 硼烷。将反应在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂通过旋转蒸发除去。将粗产物经过硅胶快速色谱法纯化, 得到 3-羟基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(2.9 g, 78%)。

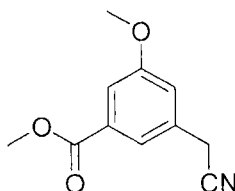
实施例 2c: 制备 3-甲磺酰基氧基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯



3-甲磺酰基氧基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

将3-羟基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(2.9 g, 14.8 mmol)溶于80 mL干燥的二氯甲烷中,冷却至0℃,随后加入1.2当量的TEA和1.15当量的MsCl。将反应在冰上搅拌30分钟,随后在室温下搅拌2小时。反应完成后,将80 mL 10%NaHCO₃溶液加入至反应混合物中。将反应混合物用80 mL二氯甲烷萃取三次。将有机相合并并且用盐水洗涤并且经Na₂SO₄干燥。粗产物无需进一步纯化而使用。

实施例 2d: 制备 3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

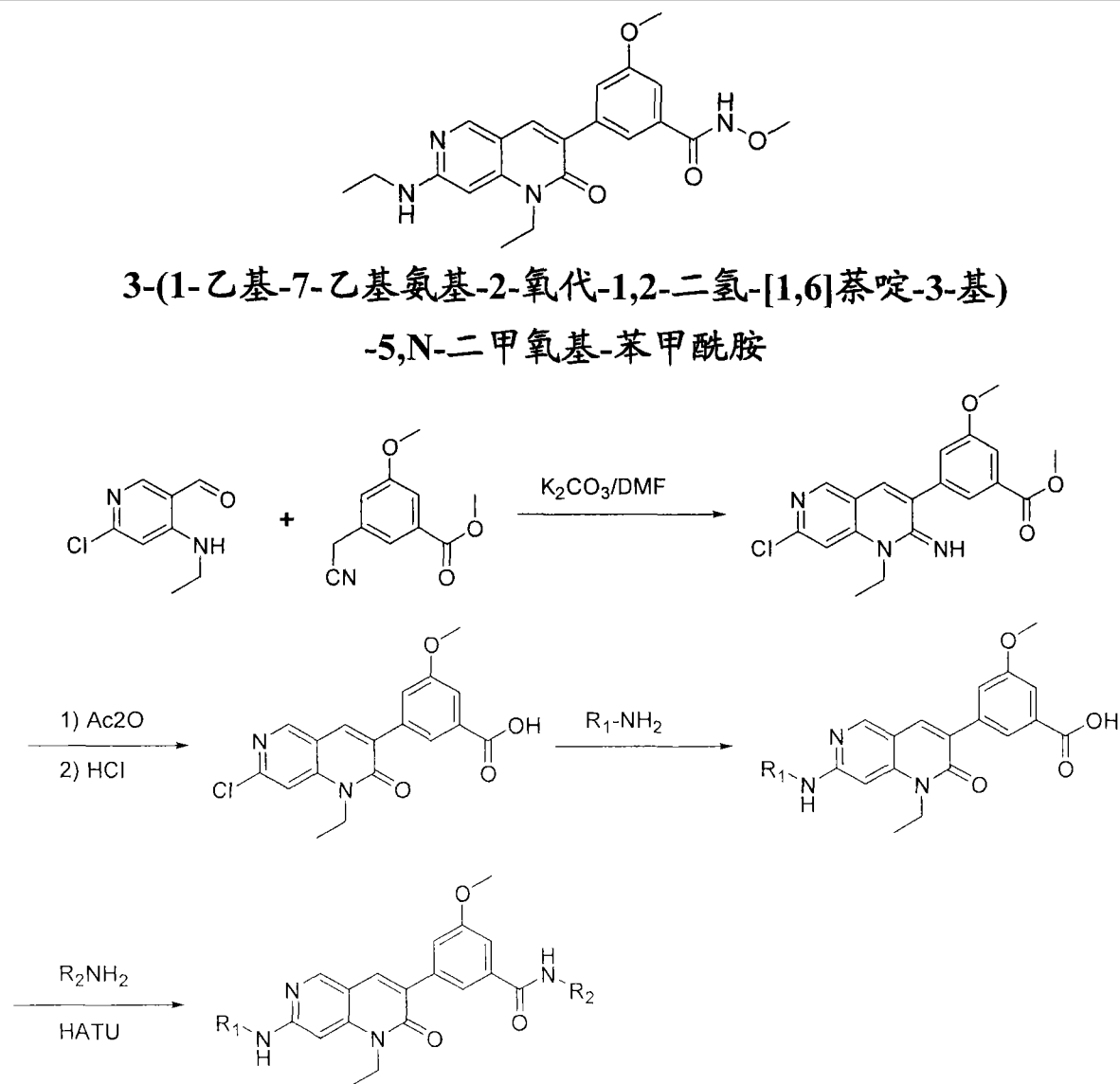


3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

将3-甲磺酰基氧基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(4 g, 14 mmol)溶于50 mL的DMF中并且在0℃下加入1.4 g KCN。将反应温至室温并且搅拌过夜。在反应完成后,加入120 mL水并且将反应混合物用100 mL醚萃取三次。将有机相合并并且用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。将粗产物经硅胶快速色谱法纯化,得到终产物(2.1 g, 71%); ¹H NMR 丙酮-d₆, δ 7.65 (s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.25(s, 1H), 4.05(s, 2H), 3.91(m, 6H)。

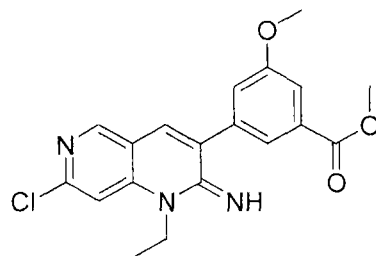
实施例 3-合成 3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5,N-二甲氧基-苯甲酰胺

3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5,N-二甲氧基-苯甲酰胺可以应用实施例 1 的 6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-甲醛和实施例 2 的 3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯作为原料来制备。流程图 3 说明了制备中间体化合物的多个步骤。



流程图 3

实施例 3a: 制备 3-(7-氯-1-乙基-2-亚氨基-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

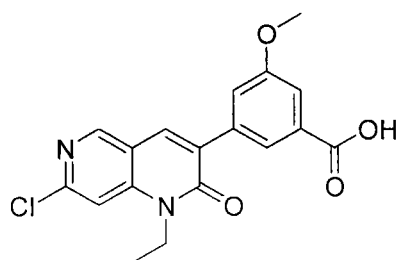


3-(7-氯-1-乙基-2-亚氨基-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)
-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

将 6-氯-4-乙基氨基-吡啶-3-甲醛(370 mg, 2 mmol)、3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(410 mg, 2 mmol)和 K_2CO_3 (0.9 g, 6 mmol)在 10 mL 干燥的

DMF 中混合并且在 100℃ 下搅拌 8 小时。将反应混合物稀释至 70 mL 水中并且用 80 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将有机相合并并且用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥。将粗产物经硅胶快速色谱法纯化, 用 40% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱, 得到 3-(7-氯-1-乙基-2-亚氨基-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(550 mg, 74%)。

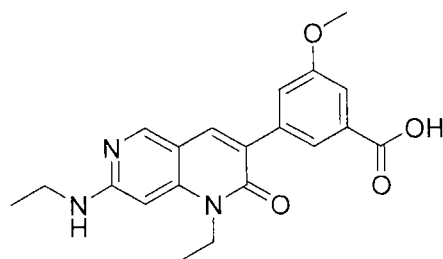
实施例 3b: 制备 3-(7-氯-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸



3-(7-氯-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸

将在 5 mL 乙酸酐中的 3-(7-氯-1-乙基-2-亚氨基-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(500 mg, 1.35 mmol)在 120℃ 下搅拌 2 小时。将乙酸酐通过旋转蒸发除去。向含有残留物的烧瓶中加入 5 mL 的 6 N HCl。将反应在 80℃ 下搅拌 8 小时。将反应冷却至 0℃, 然后加入一定量(约 15 mL)的 1 N NaOH 直至有沉淀生成。将固体通过过滤收集, 用水洗涤并且干燥, 得到 3-(7-氯-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸(420 mg, 87%)。

实施例 3c: 制备 3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸

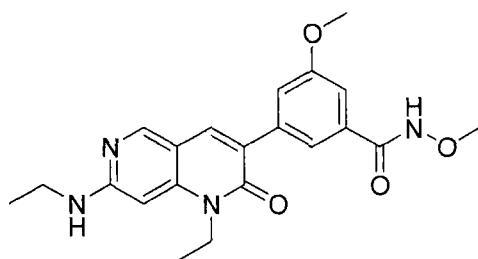


3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸

将 3-(7-氯-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸(180 mg, 0.48 mmol)、乙胺(1 mL 的 70%水溶液)和 1 mL 的 2-甲氧基乙醇加入至密封的试管中。将反应在 110℃ 下搅拌 8 小时。将溶剂通过旋转蒸

发除去。将残留物用 5 mL 0.1 N HCl 处理并且短暂超声。将固体通过过滤收集并且用水洗涤并且真空干燥，得到 3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸(140 mg, 76%)。

实施例 3d: 制备 3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5,N-二甲氧基-苯甲酰胺

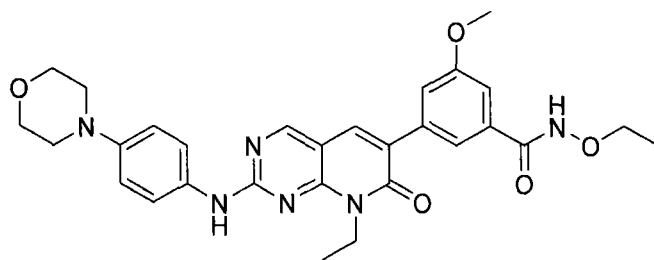


3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)
-5,N-二甲氧基-苯甲酰胺

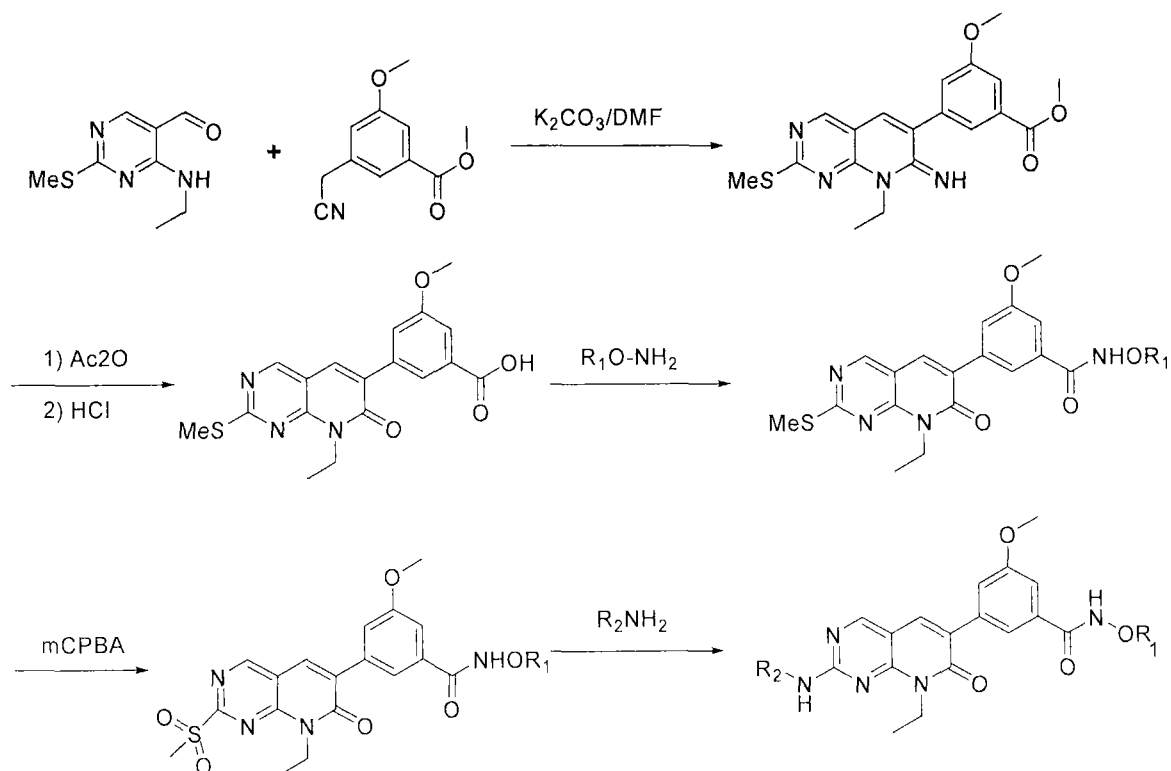
将 3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5-甲氧基-苯甲酸(15 mg, 0.04 mmol)、HATU(17 mg, 0.044 mmol)、甲氧基胺盐酸盐(10 mg, 0.12 mmol)和 DIEA(42 μ L, 0.24 mmol)在 0.5 mL DMF 中混合。将反应在室温下搅拌 2 小时。将溶剂通过旋转蒸发除去。将粗产物经 RP-HPLC 纯化，得到 3-(1-乙基-7-乙基氨基-2-氧代-1,2-二氢-[1,6]萘啶-3-基)-5,N-二甲氧基-苯甲酰胺(12 mg, 74%); ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.99(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.62(s, 1H), 4.38(q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.03(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.58(q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.37(s, 1H), 1.42(m, 6H); MS m/z 397.2 (M + 1)。

实施例 4-合成 N-乙氧基-3-[8-乙基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-5-甲氧基-苯甲酰胺

N-乙氧基-3-[8-乙基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-5-甲氧基-苯甲酰胺可以应用实施例 2 的 3-氰基甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯和 4-乙基氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-甲醛作为原料来制备。流程图 4 说明了制备中间体化合物的多个步骤。

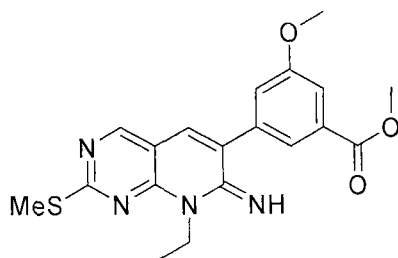


**N-乙氧基-3-[8-乙基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-7-氧代-7,8-二氢
-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-5-甲氧基-苯甲酰胺**



流程图 4

**实施例 4a: 制备 3-(8-乙基-7-亚氨基-2-甲基硫烷基-7,8-二氢-吡啶并
[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯**

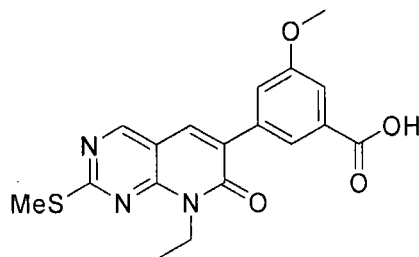


**3-(8-乙基-7-亚氨基-2-甲基硫烷基-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶
-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯**

将 4-乙基氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-甲醛(524 mg, 2.65 mmol)、3-氰基
甲基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(653 mg, 3.18 mmol)和 K_2CO_3 (0.917 g, 6.63

mmol)在 10 mL 干燥的 DMF 中混合并且在 120°C 下搅拌 3 小时。将反应混合物用水稀释至 70 mL。将固体通过过滤收集,用水洗涤,干燥,得到 3-(8-乙基-7-亚氨基-2-甲基硫烷基-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(706 mg, 70%); MS m/z 385.10 (M+1)。

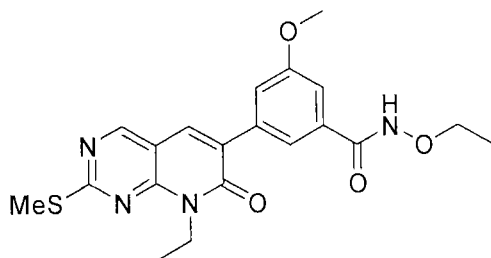
实施例 4b: 制备 3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸



3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸

将在 10 mL 乙酸酐中的 3-(8-乙基-7-亚氨基-2-甲基硫烷基-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(577 mg, 1.50 mmol)在 105°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温并且加入 10 mL 的 6 N HCl。在 105°C 下搅拌 1 小时后,将反应混合物冷却至室温并且用水稀释。将固体通过过滤收集,用水洗涤并且干燥,得到 3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸,其无需进一步纯化而用于下一步反应; MS m/z 372.10 (M+1)。

实施例 4c: 制备 N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺

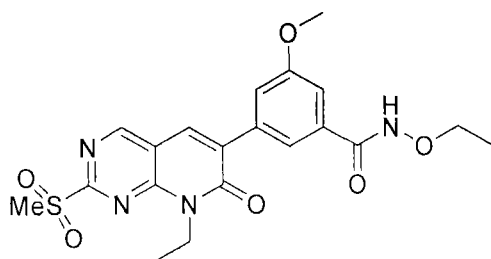


N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺

在 0°C 下,将 DIEA 加入至 3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酸(256 mg, 0.69 mmol)、HATU(288

mg, 0.757 mmol)的 DMF(10 mL)溶液中。搅拌 15 分钟后,加入乙氧基胺盐酸盐(110 mg, 1.13 mmol)。将反应在室温下搅拌 1 小时。将溶剂通过旋转蒸发除去,将饱和的 Na_2CO_3 溶液加入至残留物中。将固体通过过滤收集,用水洗涤并且干燥,得到 N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺, 276 mg(产率 97%), 其无需进一步纯化而用于下一步反应; MS m/z 415.14 (M+1)。

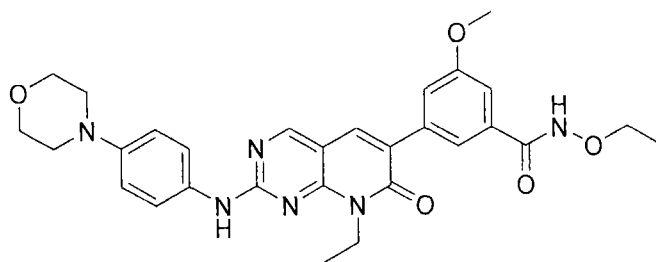
实施例 4d: 制备 N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲磺酰基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺



N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲磺酰基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺

将 N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺(136.5 mg, 0.33 mmol)的 DCM(10 mL)和 DMF(0.5 mL)的溶液冷却至 0°C ; 分批加入 mCPBA(190 mg, 0.847 mmol)。将反应混合物温至室温。搅拌过夜后,将反应混合物用 DCM 稀释并且用 20 mL 的 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液猝灭。将有机相分离并且用饱和的 Na_2CO_3 溶液、盐水洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到 N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲磺酰基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺, 123 mg(84%), 其用于下一步反应; MS m/z 447.1 (M+1)。

实施例 4e: 制备 N-乙氧基-3-[8-乙基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-5-甲氧基-苯甲酰胺

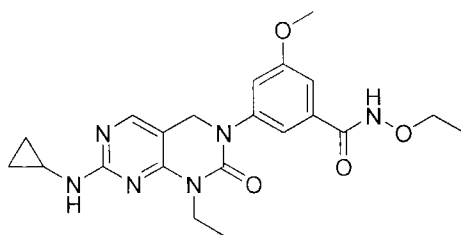


N-乙氧基-3-[8-乙基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-5-甲氧基-苯甲酰胺

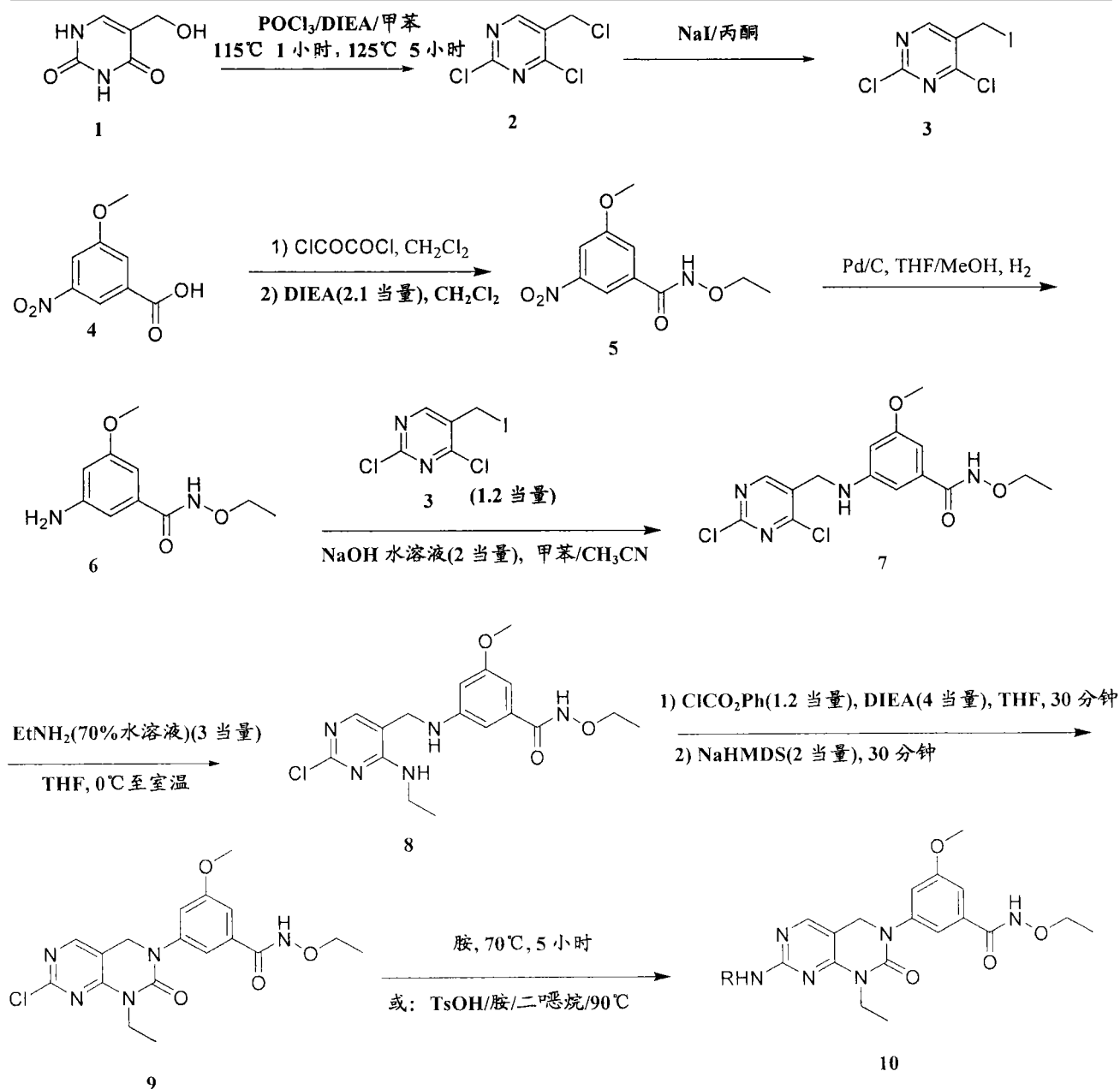
将 N-乙氧基-3-(8-乙基-2-甲磺酰基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-甲氧基-苯甲酰胺(27 mg, 0.06 mol)、吗啉-4-基-苯基胺(44 mg, 0.24 mol)在 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(0.5 mL)中的混合物在 100℃ 下加热 24 小时。将粗产物经 RP-HPLC 纯化, 得到 N-乙氧基-3-[8-乙基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-5-甲氧基-苯甲酰胺, 为游离碱; $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.69 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.40(q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.96 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 1.30(t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 6.8 Hz); MS m/z 545.2 (M + 1)。

实施例 5-合成 3-(7-环丙基氨基-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺

3-(7-环丙基氨基-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺可以应用 5-羟基甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮作为原料来制备。流程图 5 说明了制备中间体化合物的多个步骤。

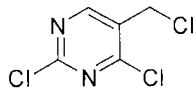


3-(7-环丙基氨基-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺



流程图 5

实施例 5a: 制备 2,4-二氯-5-氯甲基-嘧啶

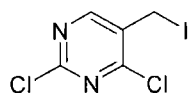


2,4-二氯-5-氯甲基-嘧啶

向含有 5-羟基甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(20 g, 140.7 mmol)的烧瓶中加入磷酸氯(65.9 mL, 282.7 mmol)和甲苯(40 mL)。将混合物用冰水浴冷却, 然后历经 5 分钟, 缓慢加入 N,N-二异丙基乙基胺(73.9 mL, 424.1 mmol)。在加入完成后, 将冷却浴移去并且将混合物在 115°C 下加热 1 小时, 然后在 125°C 下加热 5 小时。TLC 分析指示反应完成。在将反应冷却至室温后,

将混合物小心地加入至搅拌的水(120 mL)和乙酸乙酯(90 mL)的双相混合物中,使用冰水浴。在将混合物用冰水浴搅拌 60 分钟后,将混合物用甲苯(4×60 mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤,然后在减压下浓缩至干燥。进一步纯化应用短硅胶柱来进行,得到 2,4-二氯-5-氯甲基-嘧啶,为白色固体(23.06 g, 83%); $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 4.65 (s, 2H)。

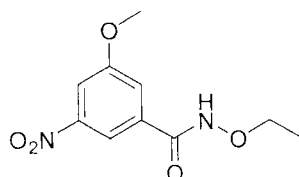
实施例 5b: 制备 2,4-二氯-5-碘甲基-嘧啶



2,4-二氯-5-碘甲基-嘧啶

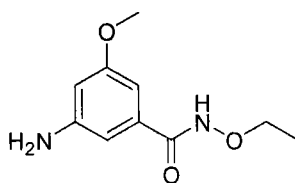
将 2,4-二氯-5-氯甲基-嘧啶(10 g, 50.6 mmol)、碘化钠(7.69 g, 51.3 mmol)在丙酮(60 mL)中的混合物在室温下搅拌 20 分钟,然后回流 15 分钟。将反应冷却至室温。然后将固体过滤并且用丙酮洗涤。将滤液浓缩,得到 2,4-二氯-5-碘甲基-嘧啶,为淡黄色固体(14.6 g, 100%); $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 4.33 (s, 2H); MS m/z 288.9 (M + 1)。

实施例 5c: 制备 N-乙氧基-3-甲氧基-5-硝基-苯甲酰胺

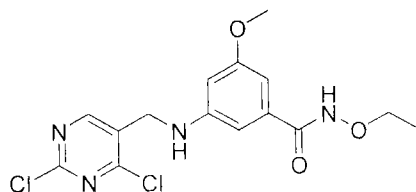


N-乙氧基-3-甲氧基-5-硝基-苯甲酰胺

向 3-甲氧基-5-硝基-苯甲酸(2.957 g, 15 mmol)的干燥二氯甲烷(70 mL)的悬浮液中加入草酰氯(2.62 mL, 30 mmol),随后加入一滴 DMF。将混合物在室温下搅拌 2 小时,产生澄清溶液。将溶剂除去。将残留物溶于二氯甲烷(70 mL)中,并且加入 O-乙基羟基胺盐酸盐(1.56 g, 16 mmol)。将混合物用冰水浴冷却并且加入三乙胺(6.27 mL, 45 mmol)。将反应混合物温至室温,在小于 1 小时内产生清洁的反应物。将反应用饱和的碳酸氢钠水溶液猝灭。将有机层分离并且用饱和的氯化钠溶液洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥。在除去溶剂后,将粗产物经快速色谱法纯化,应用 EA/己烷(50:50),为白色固体(3.42 g, 95%); $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) δ 8.94 (br, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 7.67 (m, 1H), 4.13 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.93 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J = 7.0 Hz); MS m/z 241.2 (M + 1)。

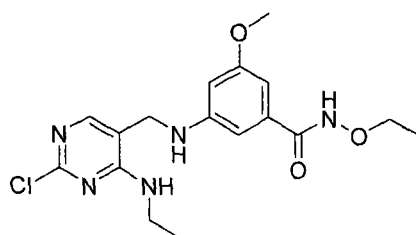
实施例 5d: 制备 3-氨基-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺**3-氨基-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺**

向 N-乙氧基-3-甲氧基-5-硝基-苯甲酰胺(3.12 g, 13 mmol)的甲醇(40 mL)溶液中加入 Pd/C(100 mg)。将混合物装上氢气球。将反应进程通过 TLC 仔细监控。在反应完成后, 将 Pd/C 过滤并且将滤液在压力下浓缩, 得到 3-氨基-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺, 为无色油状物(2.46 g, 90%); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.53 (br, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 4.00 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 1.25 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS m/z 211.2 ($M + 1$)。

实施例 5e: 制备 3-[(2,4-二氯-嘧啶-5-基甲基)-氨基]-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺**3-[(2,4-二氯-嘧啶-5-基甲基)-氨基]-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺**

将 3-氨基-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺(2.31 g, 11 mmol)加入至含有甲苯(35 mL)和乙腈(5 mL)的烧瓶中, 随后加入氢氧化钠(440 mg 在 1.6 mL 水中, 11 mmol)。然后缓慢加入 2,4-二氯-5-碘甲基-嘧啶(2.89 g, 10 mmol)的甲苯(5 mL)和乙腈(5 mL)的溶液。在加入完成后, 将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。在压力下除去所有溶剂后, 将残留物溶于乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液中。将有机层分离并且用饱和的氯化钠溶液洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥。在除去溶剂后, 将粗产物经快速色谱法纯化, 应用 EA/己烷 (60:40), 为白色固体(2.2 g, 59%); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.90 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.77 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS m/z 371.2 ($M + 1$)。

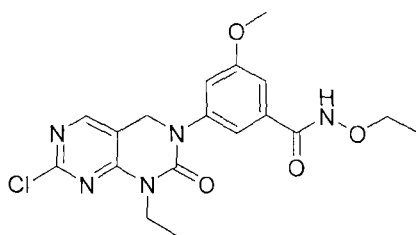
实施例 5f: 制备 3-[(2-氯-4-乙基氨基-嘧啶-5-基甲基)-氨基]-N-乙氧基

-5-甲氧基-苯甲酰胺

3-[(2-氯-4-乙基氨基-咪唑-5-基甲基)-氨基]-N-乙氧基
-5-甲氧基-苯甲酰胺

将 3-[(2,4-二氯-咪唑-5-基甲基)-氨基]-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺 (1.78 g, 4.8 mmol) 的 THF (15 mL) 溶液用冰水浴冷却, 然后加入乙基胺 (1 mL 70% 在水中, 18 mmol)。将反应混合物在 0℃ 下保持 1 小时。在压力下除去溶剂后, 将残留物溶于乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液中。将有机层分离并且用饱和的氯化钠溶液洗涤并且经 Na₂SO₄ 干燥。在除去溶剂后, 将粗产物经快速色谱法纯化, 应用 EA/己烷 (70:30), 为白色形式 (1.5 g, 82%); ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 9.59 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (br, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.0 Hz); MS m/z 380.2 (M + 1)。

实施例 5g: 制备 3-(7-氯-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-咪唑并[4,5-d]咪唑-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺

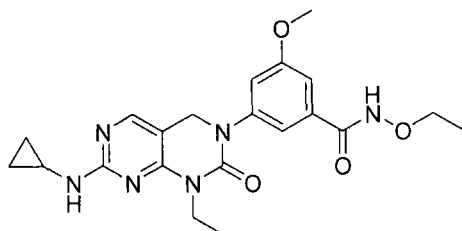


3-(7-氯-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-咪唑并[4,5-d]咪唑
-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺

将 3-[(2-氯-4-乙基氨基-咪唑-5-基甲基)-氨基]-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺 (531 mg, 1.4 mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.22 mL, 7 mmol) 的 THF (14 mL) 溶液用冰水浴冷却, 然后加入氯甲酸苯酯 (0.2 mL, 1.6 mmol)。将反应温热至室温达 1 小时。然后缓慢加入 NaHMDS (2 mL 1 M 在 THF 中, 2 mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯中稀释并

且用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层分离并且用饱和的氯化钠溶液洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥。在除去溶剂后，将粗产物经快速色谱法纯化，应用乙酸乙酯，为白色形式(300 mg, 74%); MS m/z 406.2 (M + 1)。

实施例 5h: 制备 3-(7-环丙基氨基-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺



3-(7-环丙基氨基-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺

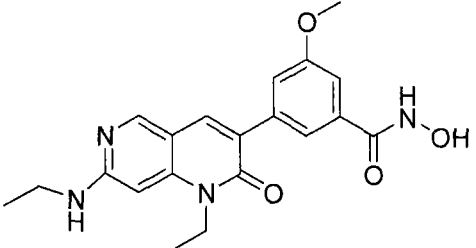
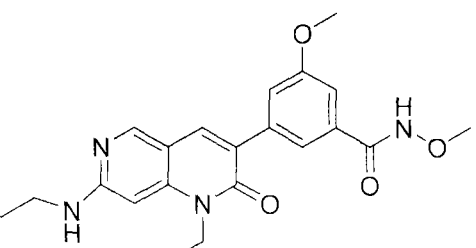
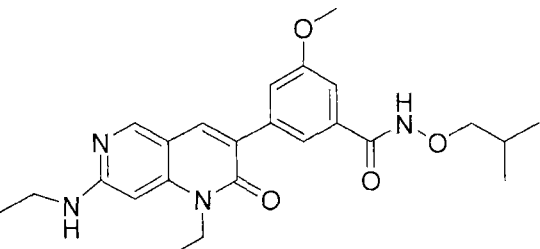
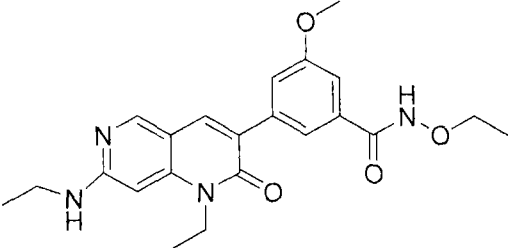
将 3-(7-氯-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺(20.3 mg, 0.05 mmol)在环丙基胺(0.2 mL)中的混合物在 70°C 下加热。反应在 5 小时内完成。将最终化合物经 LCMS 纯化，得到 3-(7-环丙基氨基-1-乙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基)-N-乙氧基-5-甲氧基-苯甲酰胺的 TFA 盐，为白色形式(21.6 mg, 80%); ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 11.51 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.81 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.80 (br, 1H), 3.74 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.50 (m, 1H), 1.02 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.61 (m, 2H), 0.41 (m, 2H); MS m/z 427.2 (M + 1)。

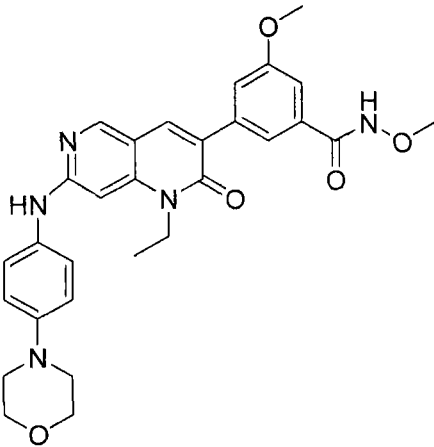
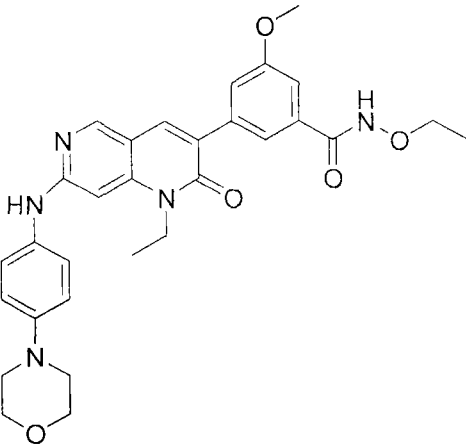
实施例 6-代表性化合物

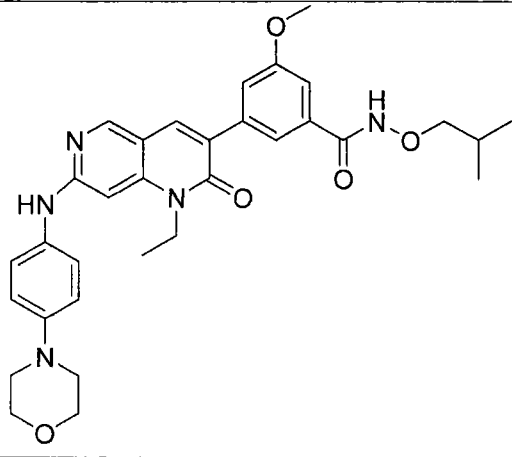
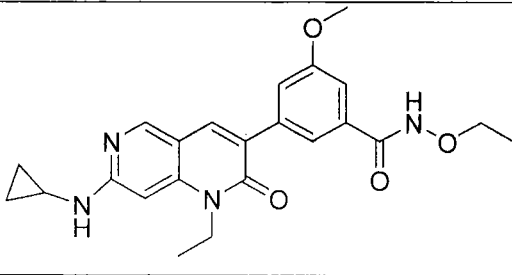
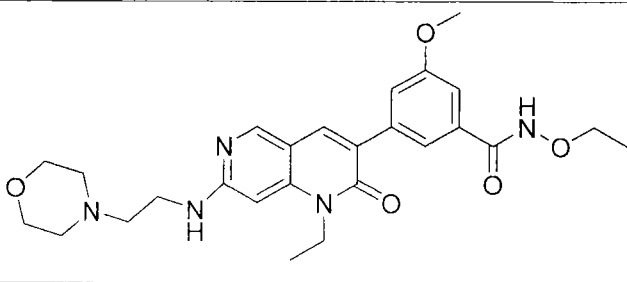
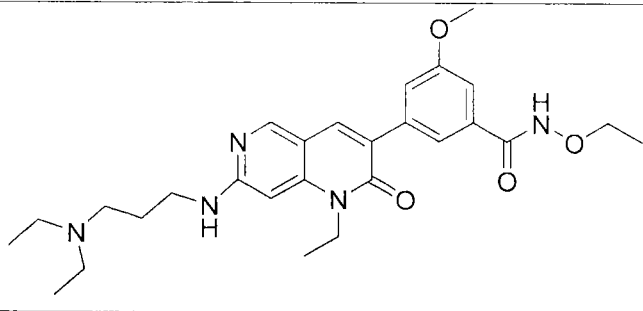
通过重复以上实施例描述的方法，应用适当的原料，获得下列式(I)、(II)或(III)化合物(见表 1)。

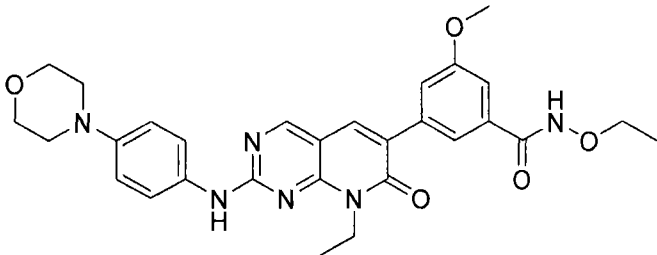
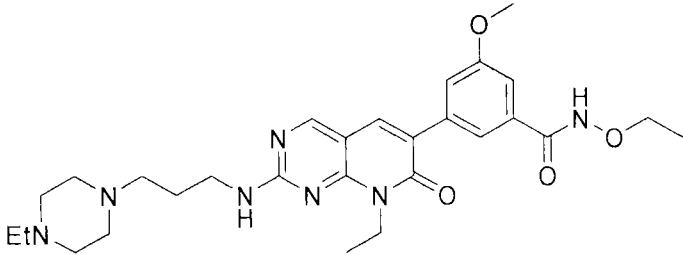
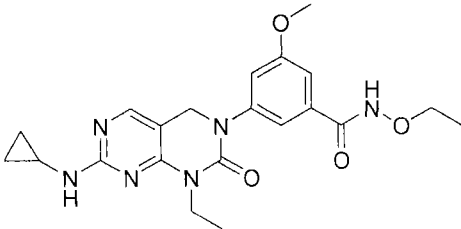
表 1. 式(I)、(II)或(III)的代表性化合物

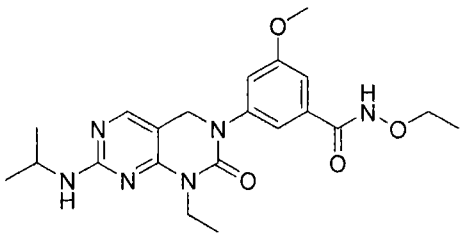
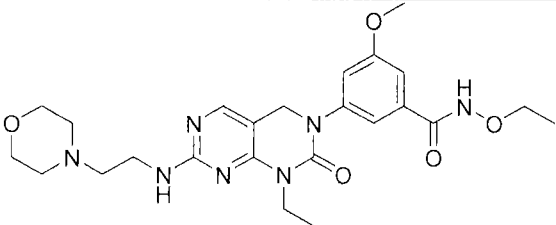
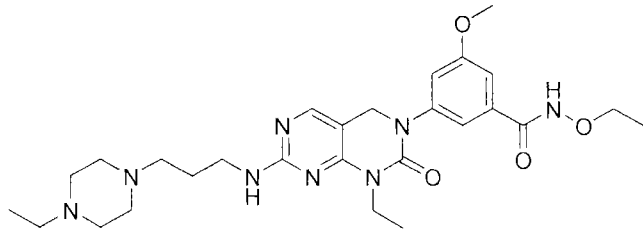
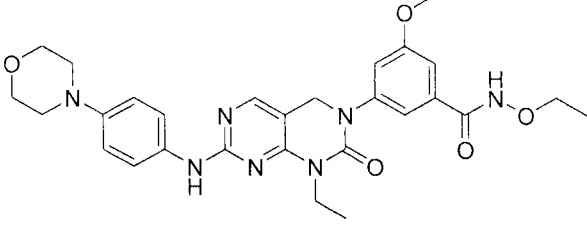
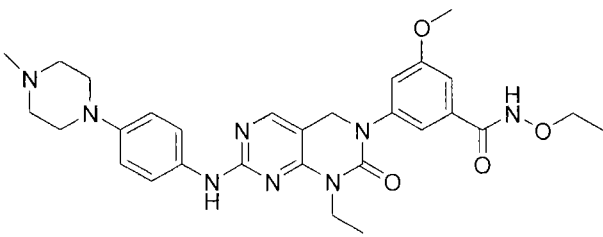
化合物编号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)和/或 MS (m/z)

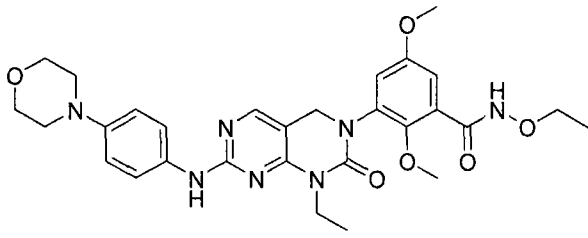
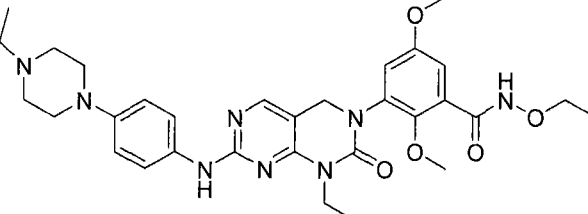
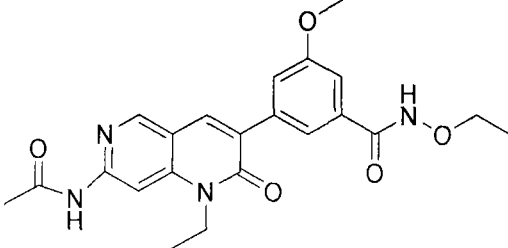
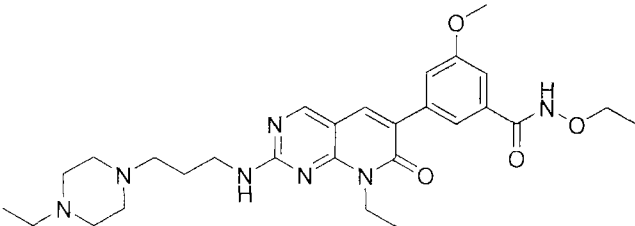
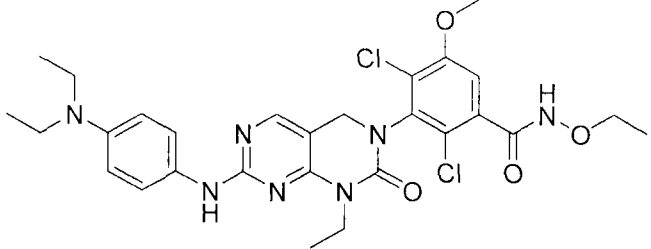
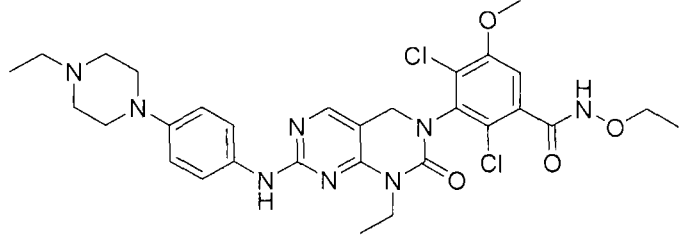
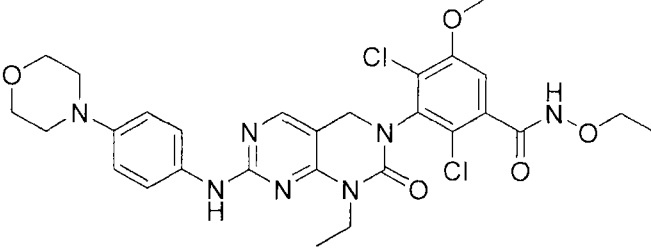
1		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 11.32(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.23(q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.89(s, 3H), 3.45(q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.24(s, 1H), 1.31(m, 6H); MS m/z 383.2 (M + 1).
2		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 11.99(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.62(s, 1H), 4.38(q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.03(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.58(q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.37(s, 1H), 1.42(m, 6H); MS m/z 397.2 (M + 1).
3		MS m/z 439.2 (M+ 1).
4		MS m/z 411.2 (M+ 1).

5		$^1\text{H NMR 400 MHz (DMSO-}d_6)$ δ 11.74(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.46(b, 2H), 7.40(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.97(b,2H), 6.59(s, 1H), 4.11(q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.77(s, 3H), 3.71(b, 4H), 3.66(s, 3H), 3.07(b, 4H), 1.21(t, 3H, $J = 7.2$ Hz); MS m/z 530.2 (M + 1).
6		$^1\text{H NMR 400 MHz (DMSO-}d_6)$ δ 11.60(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.44(b, 2H), 7.39(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.99(b,2H), 6.58(s, 1H), 4.15(q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.86(q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.77(s, 3H), 3.71(b, 4H), 3.66(s, 3H), 3.07(b, 4H), 1.17(m, 6H); MS m/z 544.2 (M + 1).

7		MS m/z 572.2 (M+ 1).
8		MS m/z 423.2 (M+ 1).
9		MS m/z 496.2 (M+ 1).
10		MS m/z 496.2 (M+ 1).

11		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 11.69 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.69 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.40(q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.96 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 1.30(t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 6.8 Hz); MS m/z 545.2 (M + 1).
12		MS m/z 538.3 (M + 1)
13		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 11.51 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.81 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.80 (br, 1H), 3.74 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.50 (m, 1H), 1.02 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.61 (m, 2H), 0.41 (m, 2H); MS m/z 427.2 (M + 1).

14		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 11.63 (br, 1H), 8.10 (br, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.93 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.87 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.40 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 7.0 Hz); MS m/z 429.2 (M + 1).
15		MS m/z 500.3 (M+ 1).
16		MS m/z 541.3 (M+ 1).
17		MS m/z 548.3 (M+ 1).
18		MS m/z 561.3 (M+ 1).

19		MS m/z 578.2 (M+ 1).
20		MS m/z 605.3 (M+ 1).
21		MS m/z 425.2 (M+ 1).
22		
23		MS m/z 603.5 (M+ 1).
24		MS m/z 644.5 (M+ 1).
25		MS m/z 617.5 (M+ 1).

尽管对于本领域普通的技术人员来说这一点是显而易见的,相应式(I)、(II)或(III)的具有 $X_1=C$ 并且 $X_2=N$ 的化合物可以应用如本文公开的不同原料来合成。

实施例 7-分析

将式(I)、(II)或(III)化合物进行分析,以测定与亲代 32D 细胞比较其选择性抑制表达 BCR-Abl 的 32D 细胞(32D-p210)的细胞增殖的能力。将选择性抑制这些 BCR-Abl 转化细胞增殖的化合物用于试验对表达野生型或突变型 Bcr-Abl 的 Ba/F3 细胞的抗增殖活性。另外,分析化合物以测定其抑制 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3 β 、IGF-1R、IKK α 、IKK β 、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1 α 1、JNK2 α 、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFR α 、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKB α 、PKC α 、PKC θ 、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70 激酶的能力。

实施例 8-抑制细胞 BCR-Abl 依赖性增殖(高通量方法)

所用的鼠细胞系是用 BCR-Abl cDNA 转化的 32D 造血祖细胞系(32D-p210)。将这些细胞维持在添加青霉素 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、链霉素 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 L-谷氨酰胺 200 mM 的 RPMI/10%胎牛血清(RPMI/FCS)中。未转化的 32D 细胞类似地通过加入 15%WEHI 条件培养基维持,作为 IL3 的来源。

将 50 μL 的 32D 或 32D-p210 细胞悬浮液以每孔 5000 个细胞的密度铺在 Greiner384 微孔板(黑色)中。将 50 nL 的试验化合物(1 mM 的 DMSO 储备溶液)加入至每孔中(STI571 包括在内,作为阳性对照)。将细胞在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 下培养 72 小时。将 10 μL 的 60% Alamar BlueTM 溶液(崔克诊断系统有限公司(Trek Diagnostics Systems, Inc.), Westlake, Ohio)加入至每孔中,并且将细胞再培养 24 小时。使用 AcquestTM 系统(分子设备公司

(Molecular Devices Corp.) Sunnyvale, CA)定量荧光强度(在 530 nm 处激发, 在 580 nm 处发射)。

实施例 9-抑制细胞 BCR-Abl 依赖性增殖

将 32D-p210 细胞以每孔 15,000 个细胞的密度铺在 96 孔 TC 板中。将 50 μ L 两倍连续稀释的试验化合物(C_{max} 为 40 μ M)加入至每孔中(STI571 包括在内, 作为阳性对照)。在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 下将细胞培养 48 小时后, 将 15 μ L 的 MTT(普洛麦格(Promega), Madison WI)加入至每孔中, 并且将细胞再培养 5 小时。在 570 nm 处通过分光光度法定量光密度, 并且由剂量响应曲线确定 IC₅₀ 值(50%抑制所需的化合物浓度)。

实施例 10-对细胞周期分布的作用

将 32D-p210 细胞以每孔 2.5×10^6 个细胞在 5 mL 培养基中铺在 6 孔 TC 板中, 并且加入 1 或 10 μ M 的试验化合物(STI571 包括在内, 作为阳性对照)。然后将细胞在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 下培养 24 或 48 小时。将 2 mL 的细胞悬浮液用 PBS 洗涤、在 70%EtOH 中固定 1 小时, 并且用 PBS/EDTA/RNase A 处理 30 分钟。加入碘化丙锭(Cf=10 μ g/mL), 并且通过在 FACScaliburTM 系统(BD 生物科学(BD Biosciences), Rockville, MD)上的流式细胞术定量荧光强度。式(I)、(II)或(III)化合物对 32D-p210 细胞显示出凋亡作用, 但是在 32D 亲代细胞中不诱导凋亡。

实施例 11-对细胞 BCR-Abl 自磷酸化的作用

BCR-Abl 自磷酸化是通过使用 c-abl 特异性捕获抗体和抗磷酸酪氨酸抗体由捕获酶联免疫吸附测定来定量的。将 32D-p210 细胞以每孔 2×10^5 个细胞在 50 μ L 培养基中铺在 96 孔 TC 板中。将 50 μ L 两倍连续稀释的试验化合物(C_{max} 为 10 μ M)加入至每孔中(STI571 包括在内, 作为阳性对照)。将细胞在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 下培养 90 分钟。然后将细胞在冰上用 150 μ L 含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解缓冲液(50 mM Tris-HCl, pH 7.4、150 mM NaCl、5 mM EDTA、1 mM EGTA 和 1%NP-40)处理 1 小时。将 50 μ L 的细胞裂解液加入至先前用抗 Abl 特异性抗体包被并且封闭的 96 孔透光板(optiplate)中。将板在 4 $^{\circ}$ C 下培养 4 小时。用 TBS-Tween 20 缓冲液洗涤后, 加入 50 μ L 碱性磷酸酶偶联的抗磷酸酪氨酸抗体并且将板进一步在 4 $^{\circ}$ C 下

培养过夜。用 TBS-Tween 20 缓冲液洗涤后, 加入 90 μL 发光底物并且用 AcquestTM 系统(分子设备公司(Molecular Devices Corp.))定量发光。抑制 BCR-Abl 表达细胞增殖的式(I)、(II)或(III)化合物以剂量依赖性方式抑制细胞 BCR-Abl 自磷酸化。

实施例 12-对表达 Bcr-Abl 突变形式的细胞增殖的作用

试验式(I)、(II)或(III)化合物对表达野生型或突变型 BCR-Abl(G250E、E255V、T315I、F317L、M351T)的 Ba/F3 细胞(赋予对 STI571 的抗性或减弱对其的敏感性)的抗增殖作用。这些化合物对突变 BCR-Abl 表达细胞和对未转化细胞的抗增殖作用如上述在 10、3.3、1.1 和 0.37 μM 下试验(介质中不含 IL3)。对未转化细胞没有毒性的化合物的 IC_{50} 值是由如上述获得的剂量响应曲线来确定的。

实施例 13-b-Raf

试验式(I)、(II)或(III)化合物抑制 b-Raf 活性的能力。该分析在具有黑色壁和透明底的 384 孔 MaxiSorpTM板(NUNC, Rochester, NY)上进行的。将底物 $\text{IkB}\alpha$ 在 DPBS(1:750)中稀释并且将 15 μL 加入至每孔中。将板在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下培养过夜, 并且使用 EMBLA 洗板机(分子设备(Molecular Devices))用 TBST(25 mM Tris, pH 8.0, 150 mM NaCl 和 0.05% Tween-20)洗涤三次。将板用 Superblock 封闭缓冲液(皮尔斯生物技术有限公司(Pierce Biotechnology, Inc.) Rockford IL; 15 $\mu\text{L}/\text{well}$)在室温下封闭 3 小时, 用 TBST 洗涤 3 次并且轻拍干(pat-dried)。将含有 20 μM ATP(10 μL)的分析缓冲液加入至每孔中, 随后加入 100 nL 或 500 nL 的化合物。将 B-Raf 在分析缓冲液(1 μL 加入至 25 μL)中稀释, 并且将 10 μL 的稀释的 b-Raf 加入至每孔中(0.4 $\mu\text{g}/\text{孔}$)。将板在室温下培养 2.5 小时。将激酶反应通过用 TBST 洗板 6 次来中止。将磷酸- $\text{IkB}\alpha$ (Ser32/36)抗体在 Superblock(1:10,000)中稀释, 并且将 15 μL 加入至每孔中。将板在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下培养过夜并且用 TBST 洗涤 6 次。将 AP-偶联的羊抗鼠 IgG 在 Superblock(1:1,500)中稀释, 并且将 15 μL 加入至每孔中。将板在室温下培养 1 小时并且用 TBST 洗涤 6 次。将 15 μL 的 Attophos AP 底物加入至每孔中, 并且将板在室温下培养 15 分钟。使用荧光强度 Nanxin BBT 阴离子(505 分色镜), 将板在 AcquestTM或

AnalystGT™ (分子设备公司 (Molecular Devices Corp.)) 上读数。

实施例 14-FGFR3(酶分析)

纯化的 FGFR3(Upstate)的激酶活性分析是在含有在激酶缓冲液(30 mM Tris-HCl pH7.5, 15 mM MgCl₂, 4.5 mM MnCl₂, 15 μM Na₃VO₄ 和 50 μg/mL BSA)中的 0.25 μg/mL 的酶和底物(5 μg/mL 生物素-聚-EY(Glu, Tyr)(CIS-US 有限公司(CIS-US, Inc.)) 和 3 μM ATP)的最终体积为 10 μL 中进行的。两种溶液配制如下: 将在激酶缓冲液中含 FGFR3 酶的 5 μL 第一种溶液首先分散于 384-形式的 Proxiplate® (铂金-埃尔默(Perkin-Elmer))中, 随后加入 50 nL 的溶于 DMSO 中的化合物, 然后将在激酶缓冲液中包含底物(聚-EY)和 ATP 的 5 μL 第二种溶液加入至每孔中。将反应在室温下培养 1 小时, 通过加入 10 μL 的 HTRF 检测混合物(其含有 30 mM Tris-HCl pH7.5、0.5 M KF、50 mM EDTA、0.2 mg/mL BSA、15 μg/mL 链霉亲和素-XL665(CIS-US 有限公司(CIS-US, Inc.)) 和 150 ng/mL 穴合物偶联的抗磷酸酪氨酸抗体(CIS-US 有限公司(CIS-US, Inc.)) 来中止反应。在室温下培养 1 小时以使链霉亲和素-生物素相互作用后, 在 AnalystGT™ (分子设备公司 (Molecular Devices Corp.)) 上读取时间分辨荧光信号。IC₅₀ 值是通过每个化合物在 12 个浓度下(从 50 μM 至 0.28 nM 以 1:3 稀释)的抑制百分率的线性回归分析进行计算的。

实施例 15-FGFR3(细胞分析)

试验式(I)、(II)或(III)化合物抑制转化的 Ba/F3-TEL-FGFR3 细胞增殖(其取决于 FGFR3 细胞激酶活性)的能力。将 Ba/F3-TEL-FGFR3 培养在悬浮液中至多含有 800,000 个细胞/mL, 将添加 10%胎牛血清的 RPMI 1640 作为培养基。将细胞以 5000 个细胞/孔在 50 μL 培养液中分散于 384 孔形式的板中。将式(I)、(II)或(III)化合物溶于并且稀释在二甲亚砜(DMSO)中。将 12 个点以 1:3 连续稀释液配制到 DMSO 中, 以获得通常在 10 mM 至 0.05 μM 的浓度梯度范围。将 50 nL 稀释的化合物加入至细胞中并且在细胞培养器中培养 48 小时。将 Alamar Blue™ (崔克诊断系统有限公司 (TREK Diagnostic Systems Inc.)) 以终浓度 10%加入至细胞中, 所述的 Alamar Blue™ 可以用于监测由增殖细胞产生的还原环境。再在 37°C 细胞培养器中

培养 4 小时后, 来自还原的 Alamar Blue™ 的荧光信号(在 530 nm 处激发, 在 580 nm 处发射)在 AnalystGT™(分子设备公司(Molecular Devices Corp.))上定量。IC₅₀ 值是通过每个化合物在 12 个浓度下的抑制百分率的线性回归分析进行计算的。

实施例 16-FLT3(细胞分析)和其它

式(I)、(II)或(III)化合物对 FLT3 的细胞活性的作用是通过使用以上在 FGFR3 细胞活性中描述的方法实施的, 除了将 Ba/F3-FLT3-ITD 用于代替 BA-F3-TEL-FGFR3。类似地, 其它细胞系(包括但不限于 Ba/F3-TEL-ALK、Ba/F3-TEL-BMX、Ba/F3-TEL-EphB、Ba/F3-TEL-JAK2、Ba/F3-TEL-InsR、Ba/F3-TEL-LckB、Ba/F3-TEL-KitQ、Ba/F3-TEL-FGFR1、Ba/F3-TEL-SRC 或 Ba/F3-TEL-PDGR)可以用于细胞分析。

实施例 17-Upstate KinaseProfiler™-放射酶滤膜结合分析

评价式(I)、(II)或(III)化合物抑制一组激酶中单个成员的能力, (一部分、非限制性列出的激酶包括 Abl、ALK、AMPK、Aurora、Axl、Bcr-Abl、BIK、Bmx、BRK、BTK、c-Kit、CSK、cSrc、CDK1、CHK2、CK1、CK2、CaMKII、CaMKIV、DYRK2、EGFR、EphB1、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、Flt1、Flt3、FMS、Fyn、GSK3β、IGF-1R、IKKα、IKKβ、IR、IRAK4、ITK、JAK2、JAK3、JNK1α1、JNK2α、KDR、Lck、LYN、MAPK1、MAPKAP-K2、MEK1、MET、MKK4、MKK6、MST2、NEK2、NLK、p70S6K、PAK2、PDGFR、PDGFRα、PDK1、Pim-2、Plk3、PKA、PKBα、PKCα、PKCθ、PKD2、c-Raf、RET、ROCK-I、ROCK-II、Ron、Ros、Rsk1、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK、SIK、Syk、Tie2、TrkB、WNK3 和 ZAP-70)。依照普通的方法, 将化合物以终浓度 10 μM 进行试验, 一式两份。注意的是激酶缓冲液组合物和底物对于包含在 Upstate KinaseProfiler™(Upstate Group LLC, Charlottesville, VA)板条中不同激酶是不同的。依照普通的方法, 将化合物以终浓度 10 μM 进行试验, 一式两份。注意的是激酶缓冲液组合物和底物对于包含在 Upstate KinaseProfiler™板条(Upstate Group LLC)中不同激

酶是不同的。将激酶缓冲液(2.5 μL , 10 \times -当需要的时候含有 MnCl_2)、活性激酶(0.001-0.01 单位; 2.5 μL)、在激酶缓冲液中的特异的或聚(Glu4-Tyr)肽(5-500 μM 或 .01 mg/mL)以及激酶缓冲液(50 μM ; 5 μL)在冰上、在 eppendorf 管中混合。加入 Mg/ATP 混合物(10 μL ; 67.5(或 33.75)mM MgCl_2 、450(或 225) μM ATP 和 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{-ATP}$ (3000 Ci/mmol)), 并且将反应在约 30 $^\circ\text{C}$ 下培养约 10 分钟。将反应混合物点到(20 μL)2 cm \times 2 cm P81(磷酸纤维素, 用于正电荷的肽底物)或 Whatman No.1(用于聚(Glu4-Tyr)肽底物)方纸上。将实验方纸用 0.75%磷酸洗涤 4 次, 每次 5 分钟, 并且用丙酮洗涤 1 次, 5 分钟。将试验方纸转移到闪烁瓶中, 加入 5 mL 闪烁液混合物, 并且将掺入肽底物中的 ^{32}P (cpm)用 Beckman 闪烁计数器定量。计算每个反应的抑制百分率。

游离形式或可药用衍生物形式的式(I)、(II)或(III)化合物能够显示出有价值的药理学性质, 例如在本申请中描述的体外试验所指出的。例如, 对于野生型 BCR-Abl 和 G250E、E255V、T315I、F317L 和 M351T BCR-Abl 突变体, 式(I)、(II)或(III)化合物优选显示出 IC_{50} 在 1×10^{-10} 至 1×10^{-5} M 范围内, 优选小于 50 nM。对于 FGFR3, 式(I)、(II)或(III)化合物优选显示出 IC_{50} 在 1×10^{-10} 至 1×10^{-5} M 范围内, 优选小于 50 nM。对于 Abl、BCR-Abl、Bmx、c-Raf、Csk、Fes、FGFR、Flt3、Ikk、IR、JNK、Lck、Mkk、PKC、PKD、Rsk、SAPK、Syk、Trk、BTK、Src、EGFR、IGF、Mek、Ros 和 Tie2 激酶, 式(I)、(II)或(III)化合物在浓度为 10 μM 时优选显示出抑制百分率大于 50%, 优选大于约 70%。

应当理解的是, 本文描述的实施例和实施方案仅用作说明目的并且根据它们的多种修改或改变将会给本领域技术人员以建议, 并且其中所述的修改或改变包括在本申请的主旨和范围以及所附权利要求书的范围之内。在本文中引用的所有出版物、专利和专利申请为了所有目的并入本文作为参考。