



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101426766 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 26

(21) 申请号 200780014073. 4

(22) 申请日 2007. 04. 18

(30) 优先权数据

60/793, 073 2006. 04. 19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008. 10. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2007/009456 2007. 04. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/123936 EN 2007. 11. 01

(73) 专利权人 默克雪兰诺有限公司

地址 瑞士科因辛斯

(72) 发明人 A · 古托普鲁斯 B · C · 小艾斯丘

X · 陈 S · 卡拉 H · 余

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

C07D 213/79 (2006. 01)

C07D 213/81 (2006. 01)

C07D 403/04 (2006. 01)

C07D 413/04 (2006. 01)

C07D 413/14 (2006. 01)

C07D 417/04 (2006. 01)

A61K 31/4427 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2004056789 A1, 2004. 07. 08,

W0 2005004818 A2, 2005. 01. 20,

W0 2006/045514 A1, 2006. 05. 04, 说明书第
3-28 页.

审查员 何奕秋

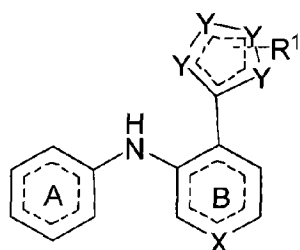
权利要求书7页 说明书56页

(54) 发明名称

用作 MEK 抑制剂的杂芳基取代的芳基氨基吡
啉衍生物

(57) 摘要

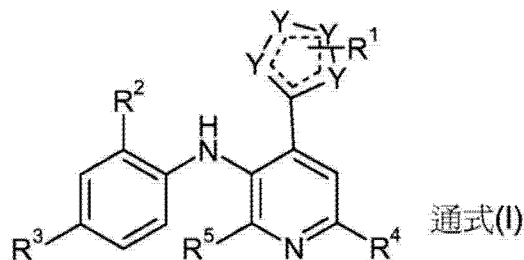
本发明提供新颖的如通式 (Ia) 所示的杂
芳基取代的芳基氨基吡啉衍生物 MEK 抑制剂,



通式 (Ia) 这些化合物是

MEK 抑制剂, 可用于治疗高增殖性疾病, 如癌症和
炎症。本发明还公开了治疗哺乳动物的高增殖性
疾病, 以及包含这些化合物的药物组合物。

1. 一种如通式 (I) 所示的化合物,



其互变异构体或药学上可接受的盐, 式中:

每个 Y 独立地选自 NR', CR'', S 或 O, 其中至少一个 Y 是 NR' ;

R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、C₁-C₆- 烷基、OR⁶、C(O)OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶、NR⁷C(O)R⁶、NR⁷C(O)NR⁷R⁶、NR⁷C(O)OR⁶、NR⁷C(O)C(O)OR⁶ 或 C₁-C₄- 烷基-杂环烷基, 所述的杂环烷基选自吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉基和四氢呋喃;

R² 是卤素;

R³ 选自 Cl、F 或 I;

R⁴ 和 R⁵ 独立地选自氢;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR', C₁-C₄ 烷基-OR' 或 C₁-C₄ 烷基-C(O)NR' R'', 其中所述的烷基是未取代的;

R⁷ 和 R⁸ 能与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂环, 其中所述的杂环是未取代的;

R' 和 R'' 独立地选自氢或 C₁-C₆- 烷基, 其中所述的烷基是未取代的。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于:

R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、OR⁶、NR⁷R⁸、NR⁷C(O)R⁶ 或 NR⁷C(O)OR⁶;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR', C₁-C₄ 烷基-C(O)NR' R''; 或者

R⁷ 和 R⁸ 与它们所结合的原子一起形成 6 元杂环, 所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子, 任选地含有 O 原子; 以及

R' 和 R'' 是氢或 C₁-C₆- 烷基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: R¹ 选自氢、C₁-C₆- 烷基、OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶、NR⁷C(O)R⁶、NR⁷C(O)NR⁷R⁶ 或 NR⁷C(O)OR⁶;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR' 或 C₁-C₄- 烷基-C(O)NR' R''。

4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于:

R¹ 选自 OR⁶、NR⁷R⁸ 或 SR⁶;

R² 选自 F、C、I 或 Br;

R³ 选自 F、Cl 或 I;

R⁴ 和 R⁵ 是氢;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR' 或 C₁-C₄ 烷基-C(O)NR' R''; 或者

R⁷ 和 R⁸ 能与它们所结合的原子一起形成未取代的 6 元杂环, 所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子, 任选地含有 O 原子。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于:

R^2 是 F；

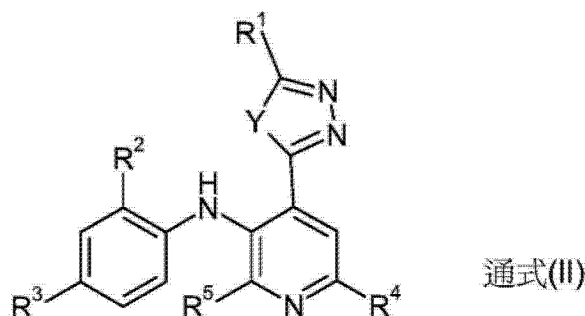
R^3 是 I；

R^4 和 R^5 是氢；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1-C_4 烷基 $-C(O)NR'R''$ ；
或者

R^7 和 R^8 形成取代的或未取代的 6 元杂环，所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子，任选地含有 O 原子。

6. 一种如通式 (II) 所示的化合物，



其互变异构体或其药学上可接受的盐，式中：

Y 是 NR' 或 O；

R^1 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、 OR^6 、 NR^7R^8 、 SR^6 、 $NR^7C(O)R^6$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^6$ 或 $NR^7C(O)OR^6$ ；

R^2 是卤素；

R^3 选自 Cl、F 或 I；

R^4 和 R^5 是氢；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1-C_4 烷基 $-C(O)NR'R''$ ，
其中所述的烷基是未取代的；或者

R^7 和 R^8 与它们所结合的原子一起形成 4-10 元杂环，其中所述的杂环是未取代的；以及
 R' 和 R'' 独立地选自氢或 C_1-C_6 -烷基，其中所述的烷基是未取代的。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于：

R^1 选自 OR^6 、 NR^7R^8 或 SR^6 ；

R^2 选自 F、Cl、I 或 Br；

R^3 选自 F、Cl 或 I；

R^4 和 R^5 独立地是氢；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1-C_4 烷基 $-C(O)NR'R''$ ；
或者

R^7 和 R^8 与它们所结合的原子一起形成未取代的 6 元杂环，所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子，任选地含有 O 原子；

R' 和 R'' 是氢或 C_1-C_6 -烷基。

8. 如权利要求 7 所述的化合物，其特征在于：

R^2 是 F；

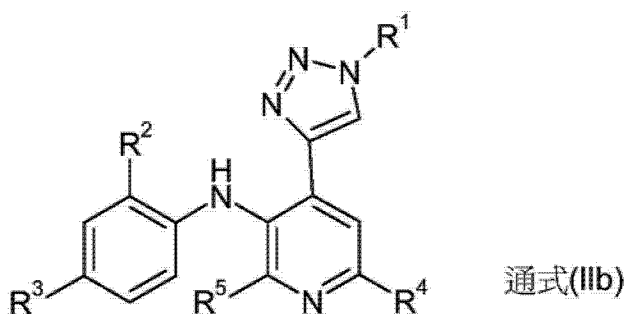
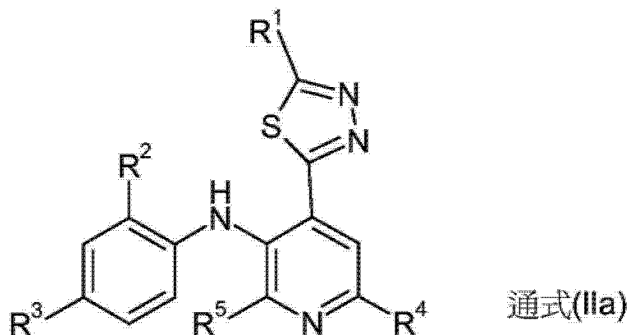
R^3 是 I；

R^4 和 R^5 是氢；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)NR'R''$ ；或者

R^7 和 R^8 形成未取代的 6 元杂环，所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子，任选地含有 O 原子。

9. 一种如通式 (IIa) 或通式 (IIb) 所示的化合物，



其互变异构体或其药学上可接受的盐，式中：

R^1 选自氢、三甲基硅烷基、 C_1 - C_6 - 烷基、 OR^6 、 NR^7R^8 、 SR^6 、 $NR^7C(O)R^6$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^6$ 、 $NR^7C(O)OR^6$ 、 $NR^7C(O)C(O)OR^6$ 或 C_1 - C_4 - 烷基 - 杂环烷基，所述的杂环烷基选自吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉基和四氢呋喃；

R^2 选自卤素；

R^3 是卤素；

R^4 和 R^5 是氢；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 、 C_1 - C_4 烷基 $-OR'$ 或 C_1 - C_4 烷基 $-NR'R''$ ；或者

R^7 和 R^8 能与它们所结合的原子一起形成 4-10 元杂环，其中所述的杂环是未取代的；

R' 和 R'' 独立地选自氢或 C_1 - C_6 - 烷基，其中所述的烷基是未取代的。

10. 如权利要求 9 所述的化合物，其特征在于，

R^1 选自氢、三甲基硅烷基、 OR^6 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(O)R^6$ 或 $NR^7C(O)OR^6$ ；

R^2 选自 F 或 Cl；

R^3 是 I；

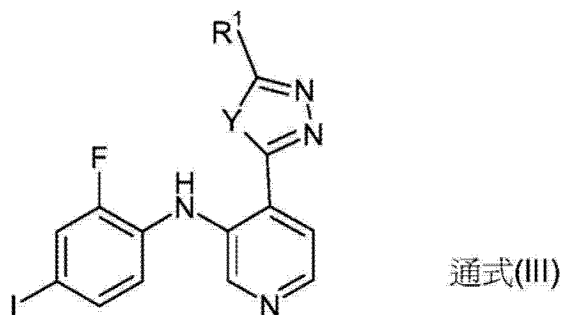
R^4 和 R^5 是氢；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1 - C_4 烷基 $-NR'R''$ ；或者

R^7 和 R^8 与它们所结合的原子一起形成未取代的 6 元杂环, 所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子, 任选地含有 O 原子; 以及

R' 和 R'' 是氢或 C_1-C_6 -烷基。

11. 一种如通式 (III) 所示的化合物,



其互变异构体或其药学上可接受的盐, 式中:

Y 是 O 或 NR' ;

R^1 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、 OR^6 、 NR^7R^8 或 SR^6 ;

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 、 C_1-C_4 烷基 $-OR'$ 或 C_1-C_4 烷基 $-NR'R''$; 或者

R^7 和 R^8 与它们所结合的原子一起形成 4-10 元杂环, 其中所述的杂环是未取代的; 以及 R' 和 R'' 独立地选自氢或 C_1-C_6 -烷基, 其中所述的烷基是未取代的。

12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于,

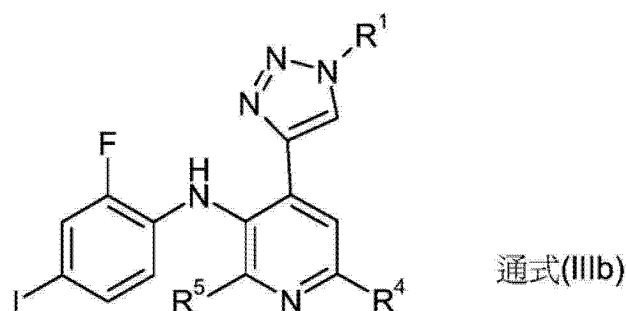
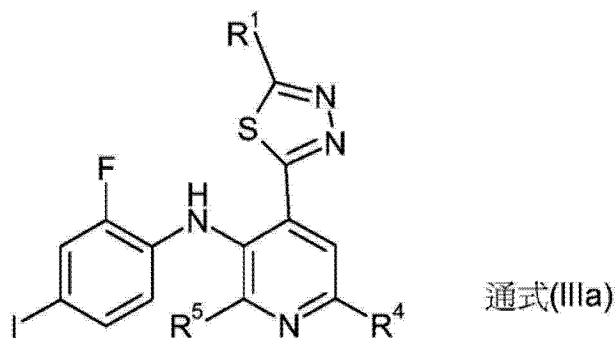
R^1 选自 OR^6 、 NR^7R^8 或 SR^6 ;

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1-C_4 烷基 $-NR'R''$; 或者

R^7 和 R^8 与它们所结合的原子一起形成未取代的 6 元杂环, 所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子, 任选地含有 O 原子; 以及

R' 和 R'' 独立地是氢或 C_1-C_6 -烷基。

13. 一种如通式 (IIIa) 或通式 (IIIb) 所示的化合物,



其互变异构体或其药学上可接受的盐,式中:

R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、C₁-C₆-烷基、OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶、NR⁷C(O)R⁶、NR⁷C(O)NR⁷R⁶、NR⁷C(O)OR⁶、NR⁷C(O)C(O)OR⁶ 或 C₁-C₄-烷基-杂环烷基,所述的杂环烷基选自吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉基和四氢呋喃;

R⁴ 和 R⁵ 是氢;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR'、C₁-C₄-烷基-NR'R''、C₁-C₄ 烷基-OR', 其中所述的烷基是未取代的;或者

R⁷ 和 R⁸ 与它们所结合的原子一起形成 4-10 元杂环,其中所述的杂环是未取代的;

R' 和 R'' 独立地选自氢或 C₁-C₆-烷基,其中所述的烷基是未取代的。

14. 如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于,

R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、OR⁶、NR⁷R⁸、NR⁷C(O)R⁶ 或 NR⁷C(O)OR⁶;

R⁴ 和 R⁵ 是氢;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR'、C₁-C₄-烷基-NR'R'';或者

R⁷ 和 R⁸ 与它们所结合的原子一起形成未取代的 6 元杂环,所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子,任选地含有 O 原子;以及

R' 和 R'' 是氢或 C₁-C₆-烷基。

15. 如权利要求 13 所述的化合物,其特征在于,

R¹ 选自氢、C₁-C₆-烷基、OR⁶、NR⁷R⁸ 或 SR⁶;

R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR' 或 C₁-C₄ 烷基-NR'R'';或者

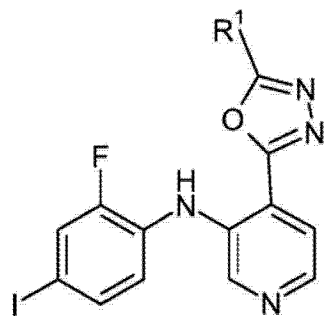
R⁷ 和 R⁸ 与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂环,其中所述的杂环是未取代的。

16. 如权利要求 15 所述的化合物,其特征在于:

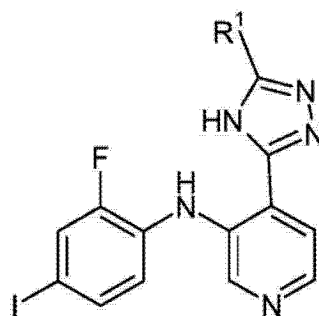
R¹ 选自 OR⁶、NR⁷R⁸ 或 SR⁶;

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1 - C_4 烷基 $-NR'R''$ ；或者 R^7 和 R^8 与它们结合的原子一起形成未取代的 6 元杂环，所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子，任选地含有 O 原子。

17. 一种如通式 (IVa) 或 (IVb) 所示的化合物，



通式(IVa)



通式(IVb)

其互变异构体或其药学上可接受的盐，式中：

R^1 选自氢、 C_1 - C_6 - 烷基、 OR^6 、 NR^7R^8 或 SR^6 ；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1 - C_4 烷基 $-NR'R''$ ，其中所述的烷基是未取代的；以及

R' 和 R'' 独立地选自氢或 C_1 - C_6 - 烷基，其中所述的烷基是未取代的。

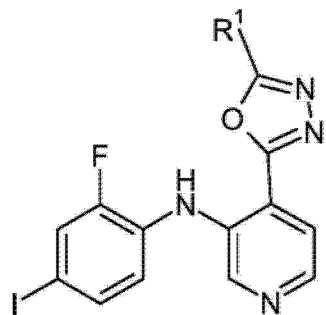
18. 如权利要求 17 所述的化合物，其特征在于，

R^1 选自 OR^6 、 NR^7R^8 或 SR^6 ；

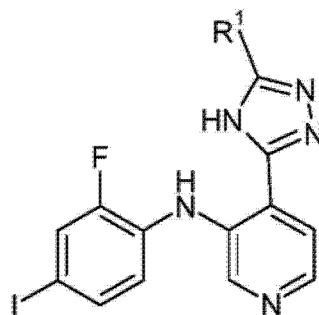
R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 或 C_1 - C_4 烷基 $-NR'R''$ ，其中所述的烷基是未取代的；或者

R^7 和 R^8 与它们结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环，所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子，任选地含有 O 原子。

19. 一种如通式 (IVa) 或 (IVb) 所示的化合物，



通式(IVa)



通式(IVb)

其互变异构体或其药学上可接受的盐，式中：

R^1 选自氢、 C_1 - C_6 - 烷基、 OR^6 、 NR^7R^8 、 SR^6 、 $NR^7C(O)R^6$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^6$ 、 $NR^7C(O)OR^6$ 、 $NR^7C(O)C(O)OR^6$ 或 C_1 - C_4 - 烷基-杂环烷基，所述的杂环烷基选自吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉基和四氢呋喃；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 、 C_1 - C_4 - 烷基 $-NR'R''$ 、 C_1 - C_4 烷基 $-OR'$ ，其中所述的烷基是未取代的；或者

R^7 和 R^8 与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂环,其中所述的杂环是未取代的;

R' 和 R'' 独立地选自氢或 C_1-C_6 -烷基,其中所述的烷基是未取代的。

20. 如权利要求 19 所述的化合物,其特征在于:

R^1 选自氢、 OR^6 、 NR^7R^8 、 $NR^7C(O)R^6$ 或 $NR^7C(O)OR^6$;

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 、 C_1-C_4 烷基 $-NR'R''$;或者

R^7 和 R^8 与它们结合的原子一起形成未取代的 6 元杂环,所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子,任选地含有 O 原子;以及

R' 和 R'' 是氢或 C_1-C_6 -烷基。

21. 一种化合物,其特征在于,所述的化合物选自以下组内:

5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮,

[4-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺,

5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4]噁二唑-2-硫酮,

5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮,

(2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基硫烷基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺,

以及

(2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-吗啉-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺。

22. 一种药物组合物,其中所述药物组合物包括如权利要求 1—21 任一所述的化合物和药学上可接受的载体。

用作 MEK 抑制剂的杂芳基取代的芳基氨基吡啶衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2006 年 4 月 19 日提交的, 申请号为 NO. 60/793, 073 的美国临时申请的优先权。上述申请的全部教导纳入本文中作为参考。

[0003] 技术领域

[0004] 本发明涉及新颖的杂芳基取代的芳基氨基吡啶衍生物 MEK 抑制剂, 用于治疗哺乳动物的高增殖性疾病, 例如癌症或炎症。本发明还涉及治疗哺乳动物患有或易感诸如癌症和炎症等高增殖性疾病的方法, 该方法包括给予治疗有效量的本发明的杂芳基取代的芳基氨基吡啶衍生物。此外, 本发明涉及含有这些 MEK 抑制剂的药物组合物。

[0005] 背景技术

[0006] Ras/Raf/MEK/MAPK 级联是将信号从细胞表面传导到细胞核的一个主要通道。G 蛋白的 Ras 家族中断从激活的生长因子受体到下游细胞内的 Raf 家族激酶的信号, 这反过来激活 MEK1 和 MEK2 胞外信号调节激酶(ERK1/ERK2) 通道。MEK 基因家族由以下五个基因组成: MEK1、MEK2、MEK3、MEK4 和 MEK5。MEK 的结构由氨基末端负调节结构域和羧基末端 MAP 激酶结合结构域组成, 这对于结合和激活这些 ERK 是必需的。MEK1 是分子量为 44kDa 的 393 个氨基酸蛋白(Crews 等人., 科学 1992, 258, 478-80)。

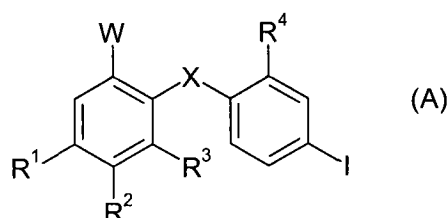
[0007] Ras/Raf/MEK/MAPK 级联的上游和下游的信号传导包括多条通道, 然而, MEK 似乎特异地使 MAPK 磷酸化。MAPK 在癌症中的作用(Reddy 等人, Cancer Metastasis Rev. 2004, 22, 395-403), 以及信号传导成分在大部分癌症类型的 MAPK 信道中的功能异常地被激活, 已引起了人们对 MEK 作为癌标靶的兴趣和对 MEK 抑制剂的研发(Chang 等人 Leukemia 2003, 17, 1263-93; Lee 等人 Exp. Mol. Med. 2006, 38, 27-35)。

[0008] 最新的 MEK 抑制剂是 Pfizer 的 PD-0325901, 它是一种二芳基胺衍生的 MEK 抑制剂, 已经进入临床试验的第 II 阶段, 测试口服治疗癌症的效果。

[0009] Array Biopharma 的 ARRY142886 是一种苯基氨基-2-吡啶酮衍生的 MEK 抑制剂, 它现在处于临床试验的第 I 阶段。

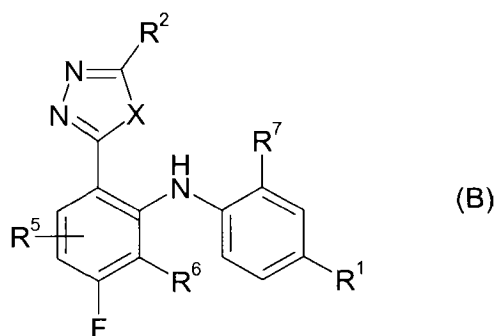
[0010] W000/42029(Warner-Lambert 公司) 进一步报道了二芳基胺(A), 它具有 MEK 抑制活性并有可能用于治疗癌症和其他增殖性疾病。

[0011]



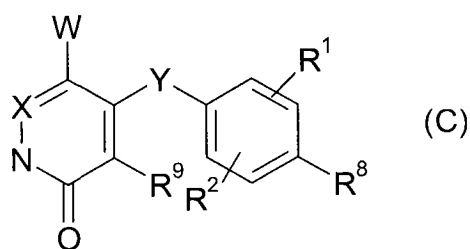
[0012] W004/056789(Warner-Lambert 公司) 报道了噁二唑-和噻二唑-苯基胺衍生物(B), 它作为 MEK 抑制剂有可能用于治疗炎症和增殖性疾病。

[0013]



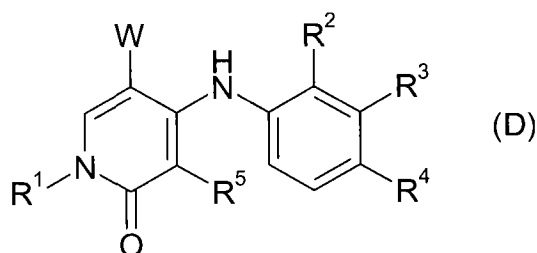
[0014] W005/051301 (Array Biopharma 公司) 涉及杂环化合物, 它们是 MEK 抑制剂并可能用于治疗高增殖性疾病。

[0015]



[0016] W005/000818 (Warner Lambert 公司) 涉及苯基氨基-2-吡啶酮衍生物, 它们作为 MEK 抑制剂可用于治疗增殖性疾病。

[0017]



发明内容

[0018] 本发明的一方面是提供一种如通式 (Ia) 所示的 MEK 抑制剂。这些化合物适合于治疗诸如癌症和炎症等高增殖性疾病。

[0019] 本发明的另一方面是提供一种如通式 (Ia) 所示的 MEK 抑制剂, 它们能下调、尤其是抑制特别是哺乳动物的 MEK 的活性或功能。

[0020] 本发明的又一方面是一种治疗哺乳动物患有或易感高增殖性疾病的方法, 所述的方法包括给予哺乳动物治疗有效量的如通式 (Ia) 所示的 MEK 抑制剂。所述的疾病包括癌症和炎症。

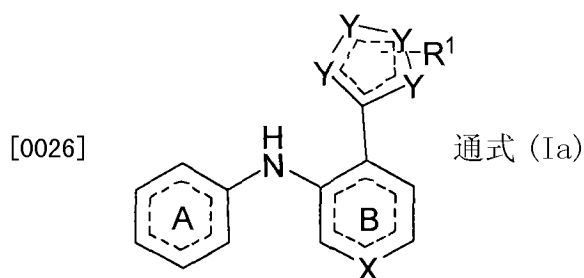
[0021] 本发明的又一方面是一种如通式 (Ia) 所示的 MEK 抑制剂, 用作药物。

[0022] 本发明的又一方面是一种如通式 (Ia) 所示的 MEK 抑制剂, 用来制备治疗高增殖性疾病的药物。

[0023] 本发明的再一方面是一种药物制剂, 该制剂包括如通式 (Ia) 所示的 MEK 抑制剂和药学上可接受的载体。

[0024] 本发明的最后一个方面是提供一种制备通式 (Ia) 所示的化合物的方法。

[0025] 本发明的 MEK 抑制剂的通式如下：



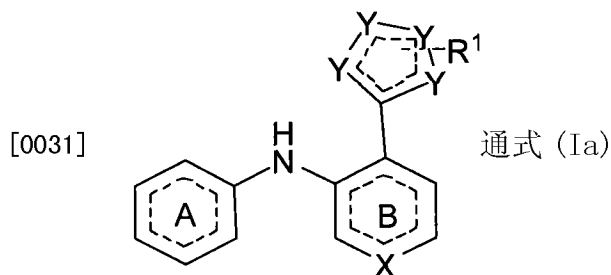
[0027] 式中, 环 A 和 B、X、Y 以及 R¹ 如下文详述中所限定。

具体实施方式

[0028] 如上所述, 本发明的一个方面是提供一种如通式 (Ia) 所示的可治疗高增殖性疾病用的新颖化合物。具体而言, 高增殖性疾病涉及哺乳动物中 MEK 的过高活性以及与 MEK 相关的疾病, 例如癌症和炎症。

[0029] 结果是, 本发明第一方面提供了新颖的化合物及其药学上可接受的盐和药学活性衍生物, 它们可用于治疗诸如癌症和炎症等高增殖性疾病。

[0030] 这些化合物由通式 (Ia) 所限定:



[0032] 及其互变异构体、药学上可接受的盐和药学活性衍生物,

[0033] 式中:

[0034] 环 A 和 B 任选地且独立地在任何一个或多个可取代的环碳原子处用以下基团取代: 卤素、三甲基硅烷基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、或苯基, 其中苯基任选地在任何一个或多个可取代的环碳原子处用以下基团取代: 卤素、三甲基硅烷基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、或 C₁-C₆ 卤代烷氧基;

[0035] X 是 N 或 N → O;

[0036] Y 独立地选自 NR', CR', S 或 O, 其中, 至少一个 Y 是 NR';

[0037] R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、C₁-C₆- 烷基、OR⁶、C(O)OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶NR⁷S(O)(O)R', NR⁷C(O)R⁶、NR⁷C(O)NR⁷R⁶、NR⁷C(O)OR⁶、NR⁷C(O)C(O)OR⁶、C₁C₄- 烷基-NR' R'', C₁-C₄- 烷基-杂环烷基或 C₁-C₄ 烷基-(OR')_n;

[0038] R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、C₁-C₄ 烷基 C(O)OR', C₁-C₄ 烷基-OR', C₁-C₄- 烷基-NR' R'', C₁-C₄- 烷基-杂环烷基、C₁C₄ 烷基-(OR')_n 或 C₁-C₄ 烷基-C(O)NR' R'', 其中所述的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和烷基-杂环烷基是取代的或未取代的; 或者

[0039] R⁷ 和 R⁸ 能与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环, 其中每一个都是取代的或未取代的;

[0040] R' 和 R'' 独立地选自氢、C₁-C₆-烷基或芳基,其中所述的烷基或芳基是取代的或未取代的;或者

[0041] R' 和 R'' 能与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环,其中每一个都是取代的或未取代的;以及

[0042] n 是 0-2。

[0043] 在优选的实施例中,各变量的含义如下:

[0044] R¹ 选自 OR⁶、NR⁷R⁸、NR⁷C(O)R⁶ 或 SR⁶;

[0045] 环 A 和 B 任选地且独立地在任何一个或多个可取代的环碳原子处被 F、Cl、I、Br 或苯基所取代;较佳的是被 F 或 I 所取代;

[0046] R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基 -C(O)OR'、C₁-C₄ 烷基 -OR'、C₁-C₄ 烷基 -(OR')_n、C₁-C₄-烷基 -NR' R''、C₁-C₄ 烷基 -C(O)NR' R'' 或者 C₁-C₄ 烷基 -C(O)NR' R'',其中所述的烷基是取代的或未取代的;或者

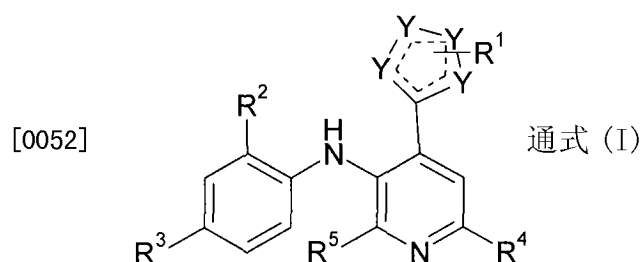
[0047] R⁷ 和 R⁸ 能与它们结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环,所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子,任选地含有 O 原子;较佳地,所述的杂环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基;

[0048] R' 和 R'' 独立地是氢或 C₁-C₆-烷基;或者

[0049] R' 和 R'' 能与它们结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环,所述 6 元杂环含 1 个或 2 个 N 原子,任选含有 O 原子。

[0050] 如上所述,每一个变量 R¹、R⁶、R⁷、R⁸、R' 和 R'' 任选地是取代的。在这种情况下,它们独立地用 1-5 个基团,较佳的是 1-3 个基团,更佳的是 1-2 基团所取代,所述的基团独立地选自:卤素、氰基、硝基、CF₃、CHF₂、CH₂F、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、SCF₃、SCHF₂、SCH₂F、叠氮基、氨基、氨基磺酰基、磺酰胺、硫烷基、磺酰基、亚磺酰基、磺酰氧基、酰基、酰氧基、羧基、烷氧基或羟基,优选的是卤素、氰基、硝基、烷氧基、羟基、CF₃、CHF₂、CH₂F、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、SCF₃、SCHF₂、SCH₂F、叠氮基,更优选的是卤素、氰基、硝基、CF₃、CHF₂、CH₂F、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、SCF₃、SCHF₂、SCH₂F、OH、甲氧基、NH₂ 或 N(甲基)₂。

[0051] 在一个实施例中,本发明提供如通式 (I) 所示的化合物:



[0053] 及其互变异构体、药学上可接受的盐和药学活性衍生物,

[0054] 式中:

[0055] 每个 Y 独立地选自 NR'、CR'' 或 O,其中至少一个 Y 是 NR';

[0056] R¹ 选自氢、C₁-C₆-烷基、OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶ 或 NR⁷S(O)(O)R'、NR⁷C(O)R⁶;NR⁷C(O)NR⁷R⁶;NR⁷C(O)OR⁶;

[0057] R² 是卤素;

[0058] R³ 选自 Cl、F 或 I;

[0059] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基,其中所述的烷基或烷氧基是取代的或未取代的;

[0060] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、 C_1 - C_4 烷基 -C(O)OR'、 C_1 - C_4 烷基 -OR' 或 C_1 - C_4 烷基 -C(O)NR' R'', 其中所述的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基是取代的或未取代的 ; 或者

[0061] R^7 和 R^8 与它们所结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环, 其中每一个都是取代的或未取代的 ; 以及

[0062] R' 和 R'' 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基或芳基, 其中所述的烷基或芳基是取代的或未取代的。

[0063] 在优选的实施例中, 各变量的含义如下 :

[0064] R^1 选自 OR^6 、 NR^7R^8 或 SR^6 ;

[0065] R^2 选自 F、Cl、I 或 Br ; 较佳地, R^2 是 F ;

[0066] R^3 选自 F、Cl、I 或 C_1 - C_6 烷基, 较佳地, R^3 是 I ;

[0067] R^4 是 R^5 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基, 较佳地, R^4 和 R^5 是氢 ;

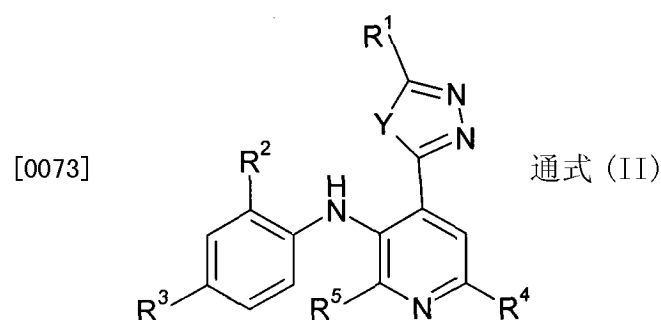
[0068] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_4 烷基 -C(O)OR'、 C_1 - C_4 烷基 -OR' 或 C_1 - C_4 烷基 -C(O)NR' R'', 其中所述的烷基是取代的或未取代的 ; 或者

[0069] R^7 和 R^8 能与它们结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环, 所述的杂环含 1 个或 2 个 N 原子, 任选地含 O 原子 ; 较佳地, 所述的杂环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基 ;

[0070] R' 和 R'' 独立地是氢或 C_1 - C_6 烷基。

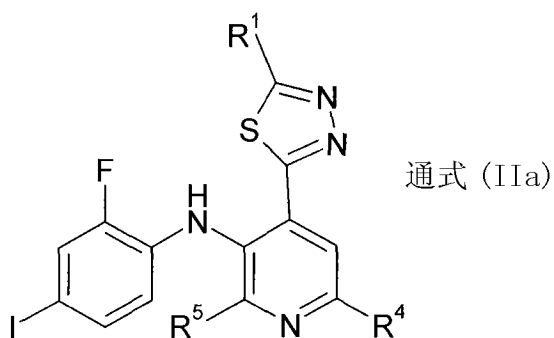
[0071] 如上所述, 每一个变量 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R' 和 R'' 任选地是取代的。在这种情况下, 它们独立地用 1-5 个基团, 较佳的是 1-3 个基团, 更加的是 1-2 个基团所取代, 所述的基团独立地选自 : 卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、叠氮基、氨基、氨基磺酰基、磺酰胺、硫烷基、磺酰基、亚磺酰基、磺酰氧基、酰基、酰氧基、羧基、烷氧基或羟基, 优选的是卤素、氰基、硝基、烷氧基、羟基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、叠氮基, 更优选的是卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、OH、甲氧基、 NH_2 或 N (甲基)₂。

[0072] 在一个实施例中, 本发明提供如通式 (II) 所示的化合物 :

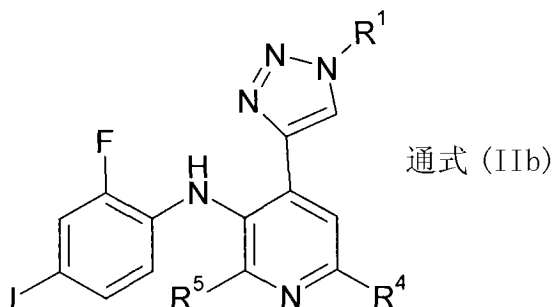


[0074] 或如通式 (IIa) 或通式 (IIb) 所示的替代化合物

[0075]



[0076]



[0077] 及其互变异构体、药学上可接受的盐和药学活性衍生物,

[0078] 通式 (II)、通式 (IIa) 和通式 (IIb) 的变量如下所限定:

[0079] 通式 (II) 中的 Y 是 NR' 或 O;

[0080] R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、C₁-C₆-烷基、OR⁶、C(O)OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶、NR⁷S(O)(O)R'、NR⁷C(O)R⁶、NR⁷C(O)NR⁷R⁶、NR⁷C(O)OR⁶、NR⁷C(O)C(O)OR⁶、C₁-C₄-烷基-NR' R'', C₁-C₄-烷基-杂环烷基或 C₁-C₄-烷基-(OR')_n;[0081] R² 选自卤素、C₁-C₆-烷基或 OR⁶;[0082] R³ 选自卤素、三甲基硅烷基、C₁-C₆-烷基或 OR⁶;[0083] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷氧基,其中所述的烷基或烷氧基是取代的或未取代的;[0084] R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、C₁-C₄-烷基-C(O)OR'、C₁-C₄-烷基-OR'、C₁-C₄-烷基-NR' R'', C₁-C₄-烷基-杂环烷基、C₁-C₄-烷基-(OR')_n 或 C₁-C₄-烷基-C(O)NR' R'',其中所述的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和烷基-杂环烷基是取代的或取代的;或者[0085] R⁷ 和 R⁸ 可与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环,其中每一个都是取代的或未取代的;[0086] R' 和 R'' 独立地选自氢、C₁-C₆-烷基或芳基,其中所述的烷基或芳基是取代的或未取代的;或者

[0087] R' 和 R'' 能与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环,其中每一个都是取代的或未取代的;以及

[0088] n 是 0-2。

[0089] 在优选的实施例中,通式 (IIa) 和通式 (IIb) 的各变量的含义如下:

[0090] R¹ 选自 OR⁶、NR⁷R⁸ 或 SR⁶;[0091] R² 选自 F、Cl、I 或 Br;较佳地, R² 是 F;[0092] R³ 选自 F、Cl 或 I,较佳地, R³ 是 I;

[0093] R^4 和 R^5 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基, 较佳地, R^4 和 R^5 是氢;

[0094] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_4 烷基 $-C(O)OR'$ 、 C_1-C_4 烷基 $-OR'$ 或 C_1-C_4 烷基 $-C(O)NR'R''$, 其中所述的烷基是取代的或未取代的; 或者

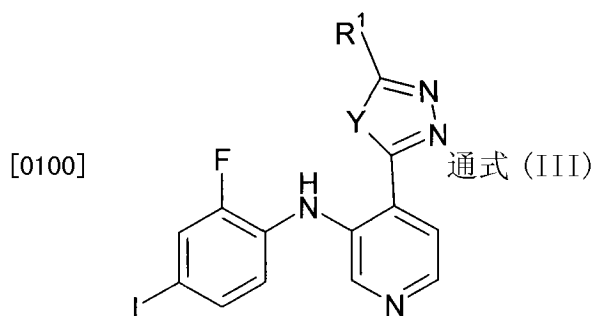
[0095] R^7 和 R^8 能与它们结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环, 所述的杂环含 1 个或 2 个 N 原子, 任选地含有 O 原子; 较佳地, 所述的杂环是吗啉基、哌啶基或派啉基;

[0096] R' 和 R'' 独立地是氢或 C_1-C_6 烷基; 或者

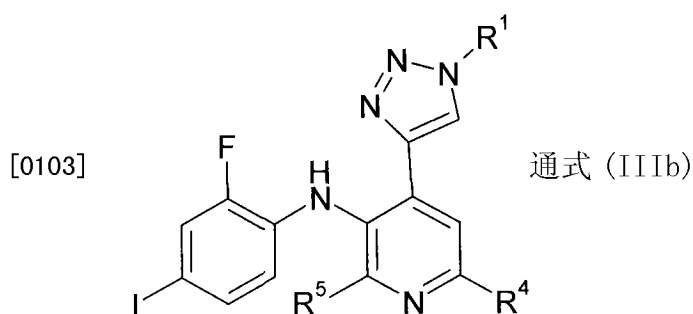
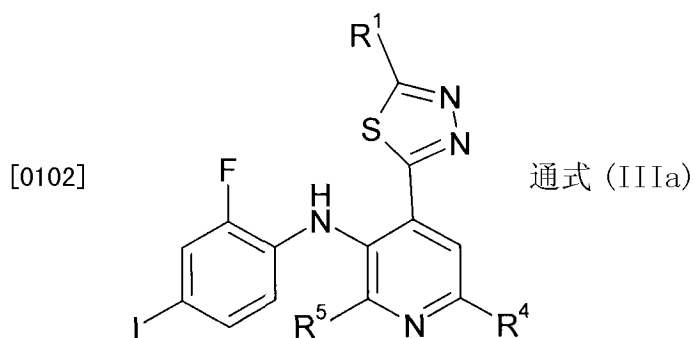
[0097] R' 和 R'' 能与它们所结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环, 所述的杂环含 1 个或 2 个 N 原子, 任选地含有 O 原子。

[0098] 如上所述, 每一个变量 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R' 和 R'' 都是任选地取代的。在这种情况下, 它们独立地用 1-5 个基团, 较佳的是 1-3 个基团, 更加的 1-2 个基团所取代, 所述的基团独立地选自: 卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、叠氮基、氨基、氨基磺酰基、磺酰胺、硫烷基、磺酰基、亚磺酰基、磺酰氧基、酰基、酰氧基、羧基、烷氧基或羟基, 优选的是卤素、氰基、硝基、烷氧基、羟基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、叠氮基, 更优选的是卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 SCF_3 、 $SCHF_2$ 、 SCH_2F 、OH、甲氧基、 NH_2 或 $N(甲基)_2$ 。

[0099] 在另一个实施例中, 本发明提供如通式 (III) 所示的化合物:



[0101] 或者如通式 (IIIa) 或通式 (IIIb) 所示的替代化合物



[0104] 以及它们的互变异构体、药学上可接受的盐和药学活性衍生物,

[0105] 在通式 (III)、通式 (IIIa) 和通式 (IIIb) 中各变量如下所限定:

[0106] 通式 (III) 中的 Y 是 O 或 NR' ;

[0107] R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、C₁-C₆- 烷基、OR⁶、C(O)OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶、NR⁷S(O)(O)R'、NR⁷C(O)R⁶、NR⁷C(O)NR⁷R⁶、NR⁷C(O)OR⁶、NR⁷C(O)C(O)OR⁶、C₁-C₄- 烷基-NR' R''、C₁-C₄- 烷基-杂环烷基或 C₁-C₄ 烷基-(OR')_n ;

[0108] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基,其中所述的烷基或烷氧基是取代的或未取代的 ;

[0109] R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR'、C₁-C₄ 烷基-OR'、C₁-C₄- 烷基-NR' R''、C₁-C₄- 烷基-杂环烷基、C₁-C₄ 烷基-(OR')_n 或 C₁-C₄ 烷基-C(O)NR' R'' ,其中所述的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和烷基-杂环烷基是取代的或未取代的 ;或者

[0110] R⁷ 和 R⁸ 能与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环,其中每一个都是取代的或未取代的 ;以及

[0111] R' 和 R'' 独立地选自氢、C₁-C₆- 烷基或芳基,其中所述的烷基或芳基是取代的或未取代的 ;或者

[0112] R' 和 R'' 能与它们所结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环,其中每一个都是取代的或未取代的 ;以及

[0113] n 为 0-2。

[0114] 在优选的实施例中,通式 (IIIa) 和通式 (IIIb) 中各变量的含义如下 :

[0115] R¹ 选自 OR⁶、NR⁷R⁸ 或 SR⁶ ;

[0116] R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地选自氢、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₄ 烷基-C(O)OR'、C₁-C₄ 烷基-OR' 或 C₁-C₄ 烷基-C(O)NR' R'' ,其中所述的烷基是取代的或未取代的 ;或者

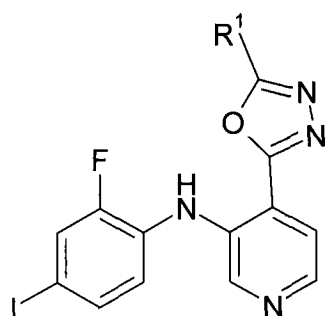
[0117] R⁷ 和 R⁸ 能与它们所结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环,所述的杂环含 1 个或 2 个 N 原子,任选地含有 O 原子 ;较佳地,所述的杂环是吗啉基、哌啶基或派啉基 ;

[0118] R' 和 R'' 独立地是氢或 C₁-C₆- 烷基。

[0119] 如上所述,R⁶、R⁷、R⁸、R' 和 R'' 任选地都是取代的。在这种情况下,它们独立地以如上所述的方式被取代。

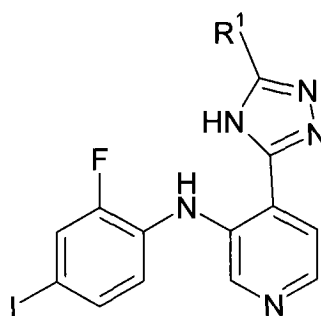
[0120] 在优选的实施例中,本发明提供如通式 (IVa) 和 (IVb) 所示的化合物 :

[0121]



[0122] 通式 (IVa)

通式 (IVb)



[0123] 及其互变异构体、药学上可接受的盐或药学活性衍生物,

[0124] 式中,

[0125] R¹ 选自氢、三甲基硅烷基、C₁-C₆- 烷基、OR⁶、C(O)OR⁶、NR⁷R⁸、SR⁶、NR⁷S(O)(O)R'、

$\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基- NR^7R^6 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-杂环烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基- $(\text{OR}^7)_n$ ；

[0126] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- OR^7 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基- NR^7R^6 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-杂环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $(\text{OR}^7)_n$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^6$ ，其中所述的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基以及烷基-杂环烷基是取代的或未取代的；或者

[0127] R^7 和 R^8 能与它们结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环，每个都是取代的或未取代的；以及

[0128] R^7 和 R^6 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基或芳基，其中所述的烷基或芳基是取代的或未取代的；或者

[0129] R^7 和 R^6 能与它们所结合的原子一起形成 4-10 元杂芳基或杂环，每一个都是取代的或未取代的；以及

[0130] n 为 0-2。

[0131] 在优选的实施例中，通式 (IVa) 和 (IVb) 的各变量的含义如下：

[0132] R^1 选自 OR^6 、 NR^7R^8 或 SR^6 ；

[0133] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- OR^7 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^6$ ，其中所述的烷基是取代的或未取代的；或者

[0134] R^7 和 R^8 能与它们所结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环，所述的杂环含 1 个或 2 个 N 原子，任选地含有 O 原子；较佳地，所述的杂环是吗啉基、哌啶基或派啶基；

[0135] R^7 和 R^6 独立地是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基；或者

[0136] R^7 和 R^6 能与它们结合的原子一起形成取代的或未取代的 6 元杂环，所述的杂环含 1 个或 2 个 N 原子，任选地含有 O 原子。

[0137] 如上所述， R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^7 和 R^6 任选地都是取代的。在这种情况下，它们独立地以如上所述的方式被取代。

[0138] 通式 (I) 所示的化合物特别地包括选自以下组的化合物：

[0139] 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-酮，

[0140] [4-(5-氨基[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺，

[0141] 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-硫酮，

[0142] 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-2,4-二氢-[1,2,4] 三唑-3-酮，

[0143] (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基硫烷基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺，以及

[0144] (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-吗啉-4-基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺。

[0145] 以下为本文所用的术语各自的含义：

[0146] 芳基中的“取代的环碳原子”是与氢原子结合的环碳原子。氢原子任选地可用合适的取代基置换。因此，术语“取代的环碳原子”不包括当两个芳环稠合时共享的环碳原子。另外，“取代的环碳原子”不包括当结构表示它们已经与其他基团而非氢原子连接时的环碳原子。因此，结构式 (II) 中与 R^2 连接的碳原子不是本文所用的该术语含义范围内的“取代的环碳原子”。

[0147] “ C_1-C_{10} -烷基”指含有 1-10 个碳原子的单价烷基基团。可以举例为：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等等。类推地，“ C_1-C_{12} -烷基”指含有 1-12 个碳原子的单价烷基基团，包括“ C_1-C_6 -烷基”和庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基，“ C_1-C_{10} -烷基”指含有 1-10 个碳原子的单价烷基基团，“ C_1-C_8 -烷基”指含有 1—8 个碳原子的单价烷基基团，“ C_1-C_5 烷基”指含有 1—5 个碳原子的价烷基基团。

[0148] “杂烷基”指 C_1-C_{12} -烷基，较佳的是 C_1-C_6 -烷基，其中至少一个碳原子已经被选自 O、N 或 S 的杂原子所置换，包括 2-甲氧基乙基。

[0149] “芳基”指含 6-14 个碳原子的不饱和的芳香碳环，可以是一个环（如苯环）或者多环（如萘环）。芳基包括苯基、萘基、菲基等等。

[0150] “ C_1-C_6 -烷基芳基”指含有 C_1-C_6 -烷基取代基的芳基基团，包括甲基苯基、乙基苯基等等。

[0151] “芳基 C_1-C_6 -烷基”指含有芳基取代基的 C_1-C_6 -烷基基团，包括苄基等等。

[0152] “杂芳基”指单环杂环芳香基团，或者二环或三环稠环杂环芳香基团。具体的杂芳基的例子包括任意取代的吡啶基、吡咯基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-氧杂二唑基、1,2,4-氧杂二唑基、1,2,5-氧杂二唑基、1,3,4-氧杂二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹啉基、喹唑啉基、菲啉基 (phthalazinyl)、喹喔啉基、噌啉基 (cinnolinyl)、1,5-二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、嘌呤基、喋啶基 (pteridinyl)、呋唑基、咕吨基或者苯并喹啉基。

[0153] “ C_2-C_6 -烯基”指烯基，优选具有 2-6 个碳原子的至少含有一个到两个不饱和位点的烯基基团，更优选的烯基基团包括乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、正-2-丙烯基（烯丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）等等。

[0154] “ C_2-C_6 -炔基”指炔基，优选具有 2-6 个碳原子的至少含有一个到两个不饱和位点的炔基基团，更优选的炔基基团包括乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、丙炔基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 等等。

[0155] “ C_3-C_8 -环烷基”指含 3-8 个碳原子饱和碳环，可以是单环（例如环己基）或者是稠环（例如冰片基）， C_3-C_8 -环烷基包括环戊基、环己基、冰片基等等。

[0156] “杂环烷基”根据上面的定义指 C_3-C_8 -环烷基，其中最多 3 个碳原子被从 O、S、NR (R 可以是氢或者甲基) 选取的杂原子取代，杂环烷基包括吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉基、四氢呋喃等等。

[0157] “酰基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 包括“ C_1-C_{12} -烷基”，优选“ C_1-C_6 -烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”、“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“ C_3-C_8 -环烷基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂环烷基 C_1-C_6 -烷基”。

[0158] “酰氧基”指 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 包括氢、“ C_1-C_6 -烷基”、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷基 C_1-C_6 -烷基”。

[0159] “烷氧基”指 $-O-R$ 基团, 其中 R 包括“ C_1-C_6 -烷基”或者“芳基”或者“杂芳基”或者“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”。优选的烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、苯氧基等。

[0160] “氨基羰基”指 $-C(O)NRR'$, 其中 R, R' 独立地包括氢或 C_1-C_6 -烷基或者芳基或者杂芳基或者“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”, 包括 N -苯基甲酰胺。

[0161] “酰基氨基”指 $-NRC(O)R'$, 其中 R, R' 独立地指氢、“ C_1-C_6 -烷基”、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷基 C_1-C_6 -烷基”。

[0162] “氨基”指 $-NRR'$ 基团, 其中 R, R' 独立地是氢、“ C_1-C_6 -烷基”或者“芳基”或者“杂芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基杂芳基”、或者“环烷基”、或者“杂环烷基”, 其中 R 与 R' , 以及它们相连的氮原子可以任意的形成 3-8 元杂环烷环。

[0163] “磺酰基氨基”指 $-NRSO_2-R'$ 基团, 其中 R, R' 独立地包括氢、“ C_1-C_6 -烷基”、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷基 C_1-C_6 -烷基”。

[0164] “氨基磺酰基”指 $-SO_2-NRR'$, 其中 R, R' 独立地包括氢、“ C_1-C_6 -烷基”、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“芳基 C_1-C_6 -烷基”或者“杂芳基 C_1-C_6 -烷基”、“芳基 C_2-C_6 -烯基”、“杂芳基 C_2-C_6 -烯基”、“芳基 C_2-C_6 -炔基”、“杂芳基 C_2-C_6 -炔基”、“环烷基 C_1-C_6 -烷基”、“杂环烷基 C_1-C_6 -烷基”。

[0165] “磺酰氧基”指 $-OSO_2-R$ 基团, 其中 R 选自氢、“ C_1-C_6 -烷基”, 卤素取代的“ C_1-C_6 -烷基”(例如 $-OSO_2-CF_3$ 基团)、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基芳基”或“ C_1-C_6 -烷基杂芳基”、“ C_2-C_6 -烯基芳基”, “ C_2-C_6 -烯基杂芳基”、“ C_2-C_6 -炔基芳基”、“ C_2-C_6 -炔基杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基环烷基”, “ C_1-C_6 -烷基杂环烷基”。

[0166] “磺酰基”指 $-SO_2-R$ 基团, 其中 R 选自氢、芳基、杂芳基、“ C_1-C_6 -烷基”、卤素取代的“ C_1-C_6 -烷基”(例如 $-SO_2-CF_3$ 基团)、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基杂芳基”、“ C_2-C_6 -烯基芳基”, “ C_2-C_6 -烯基杂芳基”、“ C_2-C_6 -炔基芳基”、“ C_2-C_6 -炔基杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基环烷基”, “ C_1-C_6 -烷基杂环烷基”。

[0167] “亚磺酰基”指 $-S(O)-R$ 基团, 其中 R 选自氢、“ C_1-C_6 -烷基”、卤素取代的“ C_1-C_6 -烷基”(例如 $-SO-CF_3$ 基团)、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基杂芳基”、“ C_2-C_6 -烯基芳基”, “ C_2-C_6 -烯基杂芳基”、“ C_2-C_6 -炔基芳基”、“ C_2-C_6 -炔基杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基环烷基”、“ C_1-C_6 -烷基杂环烷基”。

[0168] “硫烷基”指 $-S-R$, 其中 R 包括氢、“ C_1-C_6 -烷基”、卤素取代的“ C_1-C_6 -烷基”(例如 $-SO-CF_3$ 基团)、“ C_2-C_6 -烯基”、“ C_2-C_6 -炔基”、“ C_3-C_8 -环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基芳基”或者“ C_1-C_6 -烷基杂芳基”、“ C_2-C_6 -烯基芳基”、“ C_2-C_6 -烯基杂芳基”、“ C_2-C_6 -炔基芳基”、“ C_2-C_6 -炔基杂芳基”、“ C_1-C_6 -烷基环烷基”、“ C_1-C_6 -烷基杂环烷基”。优

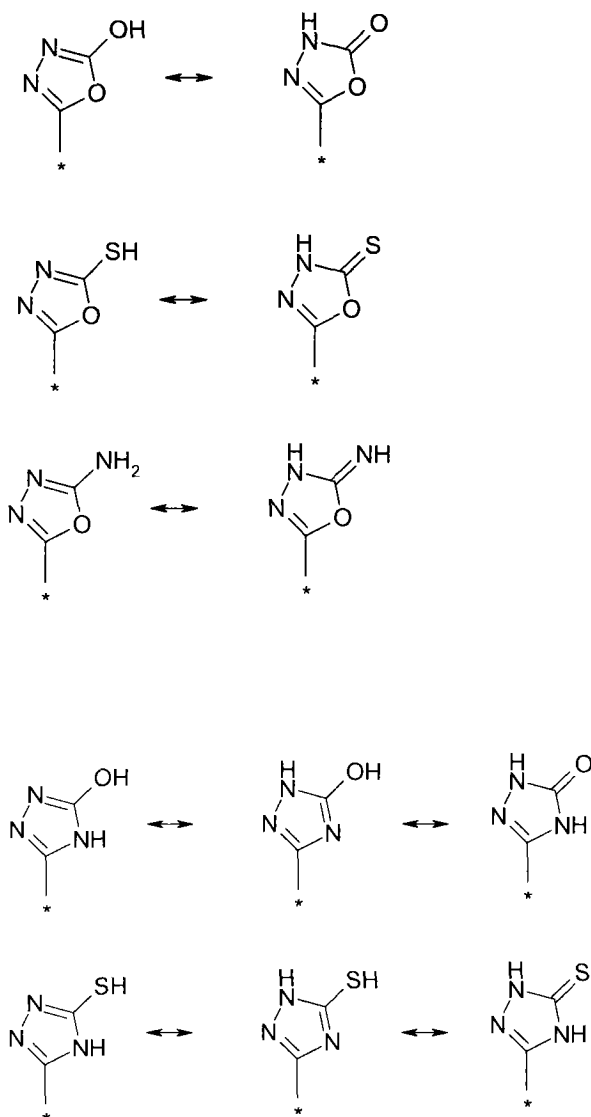
选的硫烷基基团包括甲基硫烷基、乙基硫烷基等。

[0169] “卤素”指氟、氯、溴和碘原子。

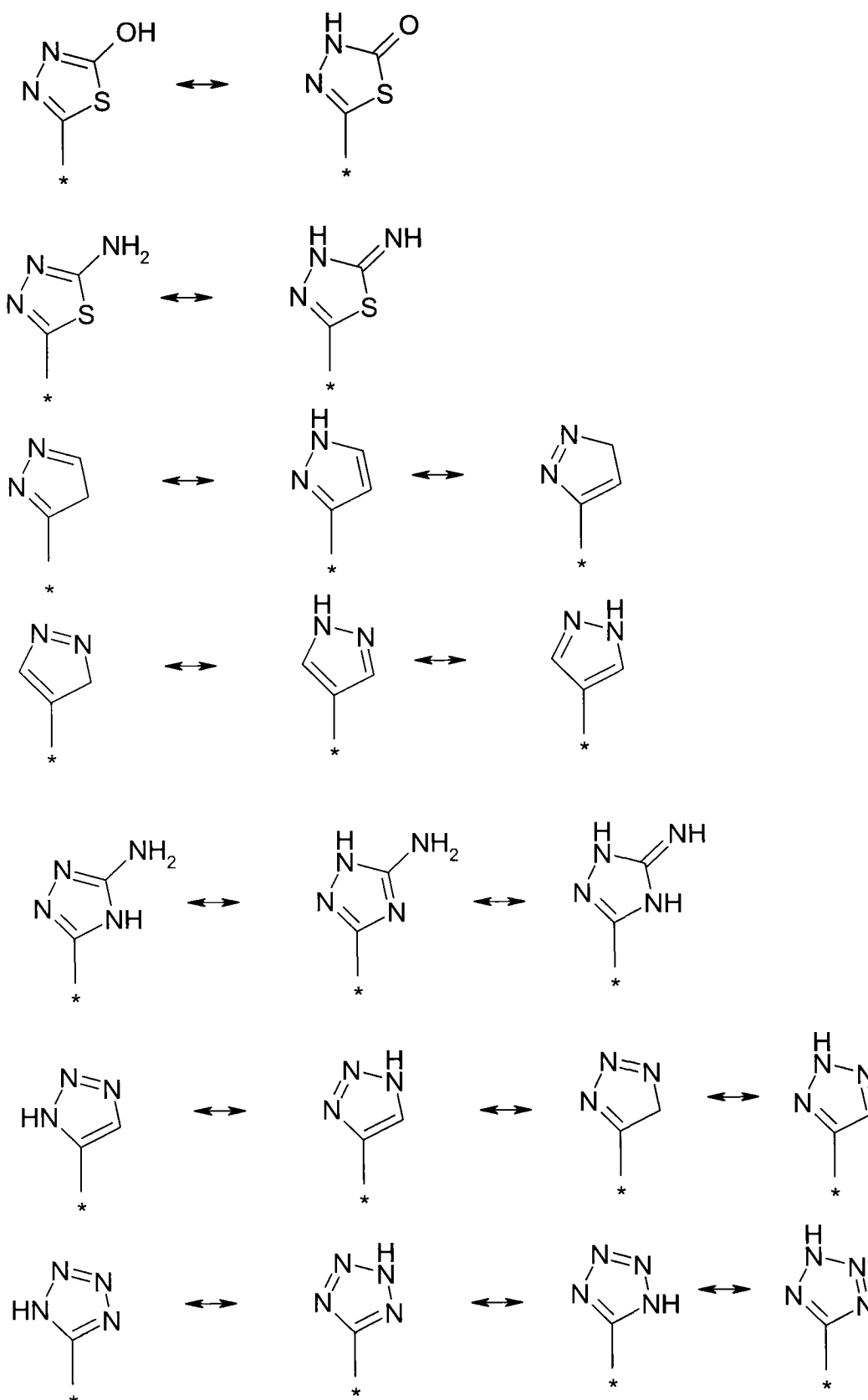
[0170] “氰基”指 $C \equiv N$ 。

[0171] 本发明的化合物或它们的前药可能存在互变异构形式，如酮-烯醇互变异构体，要求分开保护它们单独的形式（如酮和烯醇的形式）以及它们以任何比例配成的混合物。这同样适用于立体异构体，如对映体、顺/反异构体、构象异构体等等。互变异构体包括但不限于以下结构：

[0172]



[0173]



[0174] 本发明的化合物的代谢产物也在本发明的保护范围之内。

[0175] 在一个实施例中, MEK 抑制剂, 尤其是任何所引用的 MEK 抑制剂在浓度低于 $100 \mu\text{M}$ 时能抑制 MEK1 的活性。在另一个实施例中, MEK 抑制剂在浓度低于 $10 \mu\text{M}$ 时抑制 MEK1 的活性。在又一个实施例中, MEK 抑制剂在浓度低于 $1 \mu\text{M}$ 时抑制 MEK1 的活性。在再一个实

施例中, MEK 抑制剂在浓度低于 $0.1 \mu\text{M}$ 时抑制 MEK1 的活性。

[0176] 本发明的第二方面涉及治疗哺乳动物患有或易感高增殖性疾病的方法, 该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的如通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物。

[0177] 高增殖性疾病可以是癌症疾病, 包括但不限于以下类型的癌症: 脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳癌、头部癌、颈部癌、肾腺癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、大肠癌、食道癌、睾丸癌、妇科癌症或甲状腺癌, 或者是非癌症型高增殖性疾病, 如皮肤的良性增生 (如牛皮癣)、(心脏术后的) 再狭窄、或前列腺病 (良性前列腺肥大 (BDH))。

[0178] 在一个实施例中, 高增殖性疾病涉及哺乳动物中 MEK 的过高活性以及与 MEK 相关的疾病, 或者由异常细胞增殖介导的疾病, 如癌症或炎症。

[0179] 与“MEK 的过高活性”相关的疾病是指可通过使用通式 (I) 所示的化合物治疗的疾病, 包括全部需要降低 MEK 的上调和 / 或活性的、与发病原因无关的疾病。

[0180] “药学上可接受的盐或复合物”指在以下限定的通式 (I) 的化合物的盐或复合物。这种盐的例子包括但不限于通过通式 (I) 的化合物与有机或无机碱反应而制成的碱加成盐, 例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 所述的金属阳离子选自由以下组成的组: 碱金属 (钠、钾或锂)、碱土金属 (如钙或镁), 或者与有机伯烷基胺、仲烷基胺或叔烷基胺反应得到的碱加成盐。胺盐胺盐可来自甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、吗啉、N-Me-D- 葡萄糖胺、N,N'- 双 (苯甲基)-1,2- 乙二胺、氨基丁三醇、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、N- 甲基吗啉、普鲁卡因、哌啶、哌嗪等, 都包括在本发明的范围之内。本发明的盐也包括与无机酸 (举例来说, 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等) 一起形成的酸加成盐, 和与有机酸 (如醋酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、富马酸、马来酸、抗坏血酸盐、安息香酸、单宁酸、棕榈酸、褐藻酸、多谷胺酸、茶磺酸、甲烷磺酸、萘二磺酸和多-半乳糖醛酸) 形成的盐, 以及与碱性氨基酸如赖氨酸或精氨酸形成的盐。

[0181] “药物活性衍生物”指给接受者使用后, 能直接或间接提供此处所揭示的活性的任何化合物。术语“间接”也包括通过内源性酶或代谢能被转化为药物活性形式的前体药物。所述前体药物包括活性药物本身和化学掩蔽基团。例如, 醇衍生物的掩蔽基团可以选自羧酸酯 (例如乙酸酯、赖氨酸酯) 或磷酸酯 (例如磷酸单酯)。

[0182] 在优选的实施例中, 本发明涉及治疗哺乳动物患有或易感高增殖性疾病的方法, 该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的如通式 (II)、(IIIa) 或 (IIIb) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或药学衍活性生物。在一实施例中, 所述的高增殖性疾病是癌症。

[0183] 本发明还涉及治疗哺乳动物的高增殖性疾病, 包括给予所述的哺乳动物治疗有效量的通式 (I) 的化合物并联用抗癌药物, 所述的抗癌药物选自: 有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应修饰剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄性激素。与哪一种抗癌药物联用已为本领域所公知。在优选的实施例中, 通式 (II)、(III)、(IVa) 或 (IVb) 的化合物与如上所述的抗癌药物联用。

[0184] 本发明第三方面涉及如通式 (I) 所示的 MEK 抑制剂或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物作为药物的用途。

[0185] 在优选的实施例中, 本发明涉及如通式 (II)、(III)、(IVa) 或 (IVb) 所示的化合物

或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物作为药物的用途。本发明的一个实施例涉及选自以下组的化合物作为药物的用途：

[0186] 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-酮，

[0187] [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺，

[0188] 5[3(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4] 噁二唑-2-硫酮，

[0189] 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-2,4-二氢-[1,2,4] 三唑-3-酮，

[0190] (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基硫烷基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺，以及

[0191] (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-吗啉-4-基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺。

[0192] 本发明涉及实施例公开的所有化合物。

[0193] 本发明的第四方面涉及通式 (I) 的 MEK 抑制剂或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物在制备治疗高增殖性疾病的药物中的用途。在一个实施例中，所述的用途涉及制备治疗癌症的药物。

[0194] 在优选的实施例中，本发明涉及通式 (II)、(III)、(IVa) 或 (IVb) 的化合物或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物在制备治疗高增殖性疾病的药物中的用途。在一个实施例中，所述的用途涉及制备治疗癌症的药物。

[0195] 本发明第五方面涉及通式 (I) 的 MEK 或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物在治疗高增殖性疾病中的用途。在一个实施例中，所述的用途涉及治疗癌症。

[0196] 在优选的实施例中，本发明涉及根据通式 (II)、(III)、(IVa) 或 (IVb) 的化合物或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物在治疗高增殖性疾病中的用途。在一个实施例中，所述的用途涉及治疗癌症。

[0197] 此外，本发明第六发明提供药物组合物，所述药物组合物包括作为活性成分的通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物，以及药学上可接受的载体。

[0198] 在优选的实施例中，本发明涉及药物组合物，所述组合物包括作为活性成分的通式 (II)、(III)、(IVa) 或 (IVb) 的化合物或其药学上可接受的盐或药学活性衍生物，以及药学上可接受的载体。

[0199] “药物组合物”是指一或多种活性成分和组成载体的一或多种惰性成分，以及直接或间接地由任何两种或以上成分的组合、络合或聚合而得到的任何产物、或者由一或多种成分分解得到的任何产物、或者由一或多种成分的其他类型反应或相互作用而得到的任何产物。因此，本发明的药物组合物包括通过混合本发明的化合物和药学上可接受的载体而得到的任何组合物。

[0200] 本发明的药物组合物可另外包括作为活性成分的一或多种其它化合物，例如本发明的一或多种另外的化合物、或者前药化合物或其它 MEK 抑制剂。

[0201] 本发明的药物组合物包括适合口服、直肠、局部、胃肠外（包括皮下、肌内和静脉）、眼睛（眼药）、肺部（鼻或口腔吸入）或者鼻腔粘膜给药的组合物，但最适宜的给药途径取决于待治疗的患者的疾病性质和严重性以及取决于活性成分的性质。它们可以方便地配制成单位剂量形式，可由制药领域熟知的任何一种方法制备。

[0202] 在实际应用中，根据常规制药技术把通式 (I) 的化合物作为活性成分与药物载体

混合。载体可以是多种形式,这取决于所要求给予的药物形式,如口服或胃肠外给药(包括静脉)。制备口服剂形式的组合物时,可使用任何常用的药物介质,例如对于悬液、酞剂或溶液等口服液体制剂,药物介质是水、乙二醇、油、乙醇、调味剂、防腐剂、着色剂等等;或者对于粉末、硬胶囊或软胶囊以及片剂等固体制剂,使用的载体例如是淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。固体口服制剂优于液体制剂。

[0203] 由于片剂和胶囊方便给药,它们是最有利的口服剂量单位形式,显而易见可以使用固体药物载体。如有需要,片剂可用标准水溶或非水溶技术包衣。这种组合物和制剂应该含有至少 0.1% 的活性化合物。当然,活性化合物(通式(I)、(II)、(III)、(IVa)或(IVb)的化合物)在这些组合物中的百分比是可以改变的,通常为每单位大约 2% -60% (重量)之间。这种有治疗作用的组合物中的活性化合物的含量要能够得到有效剂量。活性化合物还能通过以例如液体滴剂或喷剂鼻腔给予。

[0204] 片剂、丸剂、胶囊等等还可以含有粘结剂如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂如磷酸氢钙;崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸;润滑剂如硬脂酸镁;以及甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的物质外,还可含有液体载体,如脂肪油。

[0205] 各种其它材料可作为包衣或修饰剂量单位的外形。例如,片剂可用虫胶、糖或其组合进行包衣。糖浆或酞剂除了含有活性成分之外,还可含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的羟苯基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,染料和调味剂如樱桃味或橙味。

[0206] 通式(I)、(II)、(III)、(IVa)或(IVb)的化合物也可以经胃肠外给药。这些活性化合物的溶液或悬液可以与表面活性剂如羟基-丙基纤维素在水中适当地混合而成。也可以通过甘油、液体聚乙二醇及其混合物在油中制成分散剂。这些制剂包含了防腐剂,以防止微生物在正常的储存和使用条件下生长。

[0207] 适合于注射用的药物形式包括无菌的水溶液或分散液以及即时制备无菌注射液或分散液用的无菌粉末。所有情况下药物形式都必须是无菌的,且必须有一定程度的流动性以易于注射。它在制造和储存条件下必须要稳定,而且必须作了防腐措施以防治微生物如细菌和真菌污染。载体可以是溶剂或分散介质,含有例如水、乙醇、多元醇(如丙三醇、丙二醇和液体聚乙二醇)、及其合适的混合物、以及植物油。

[0208] 对哺乳动物尤其是人可采用任何适合的给药途径,以提供有效剂量的本发明的化合物。例如,可采用口服、直肠、局部给药、肠胃外、眼内、肺部、鼻腔等等给药方式。剂量形式包括片剂、锭剂、分散剂、悬液、溶液、胶囊、乳剂、药膏、气雾剂等等。较佳地,本发明的化合物采用口服给药。

[0209] 采用的活性成分的有效剂量是可以改变的,这取决于使用的具体化合物、给药方式、待治疗的病症和病症的严重程度。本领域的技术人员可容易地确定这样的剂量。

[0210] 当通式(I)、(II)、(III)、(IVa)或(IVb)的化合物用于治疗癌症或其它高增殖性疾病并且采用日给剂量为大约 0.1 毫克到大约 100 毫克/千克动物体重,较佳的是单次剂量给药或者每日分成 2-6 次的剂量给药,或者是持续的释放形式时,通常会得到满意的效果。对大多数大型动物来说,总日剂量为大约 1.0 毫克到大约 1000 毫克,较佳的是大约 1 毫克到大约 50 毫克。对于 70kg 的成年人来说,总日剂量一般为大约 7 毫克到大约 350 毫克。可调整这种给药方案以提供最佳的治疗反应。

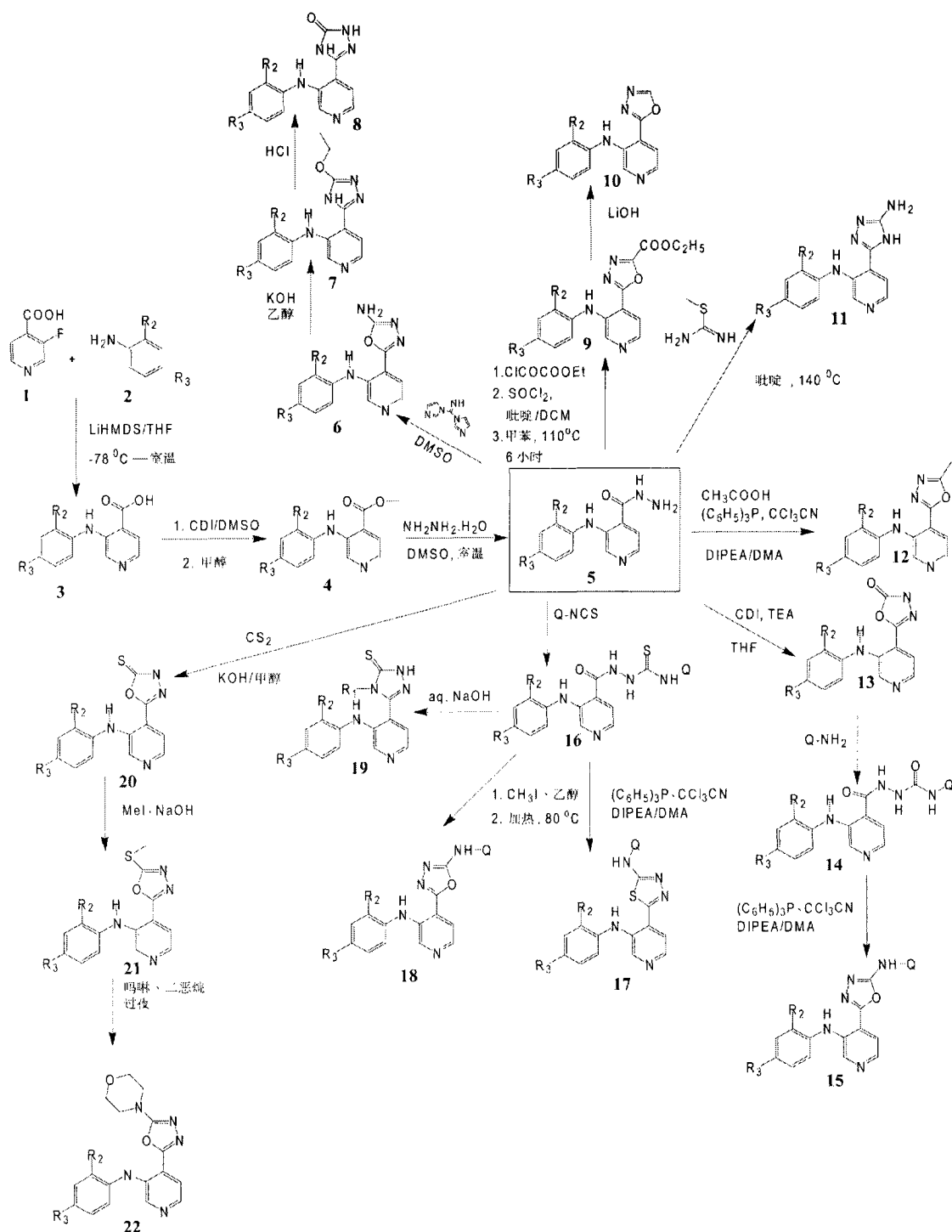
[0211] 此外,本发明第七方面提供一种制备通式 (I) 所示的化合物的方法。

[0212] 在优选的实施例中,本发明涉及一种制备通式 (II)、(III)、(IVa) 或 (IVb) 所示的化合物的方法。

[0213] 按照以下流程和实施例使用合适的材料可制备通式 (I) 的化合物,通过下列具体实施例实施了这些化合物。此外,使用本文所述的方法并结合本领域常用的技术,可轻易制备得到本发明所要求保护的其他化合物。然而,实施例中的化合物不应被解释为制备本发明所考虑的唯一类别。实施例还进一步详细地描述了通式 (I) 的化合物的制备方法。本领域的技术人员将容易理解,以常规方式改变以下制备方法的条件和步骤也可制备这些化合物。本发明的化合物通常以它们药学上可接受的盐形式分离,例如上文说描述的那些。对应于分离的盐的不含胺的碱可通过以下方法制备,首先与合适的碱(例如碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠和氢氧化钾水溶液)起中和反应,然后萃取自由的不含胺的碱到有机溶剂,接着蒸发。以这种方法分离的不含胺的碱可通过以下步骤进一步转化成另一种药学上可接受的盐:在有机溶剂中分解,接着加入适量的酸,蒸发然后沉淀或结晶。

[0214] 以下的流程图示出了通式 (Ia) 所示的化合物的制备过程。除非流程图中另有指示,图中各变量的含义与上文描述的含义相同。

[0215]

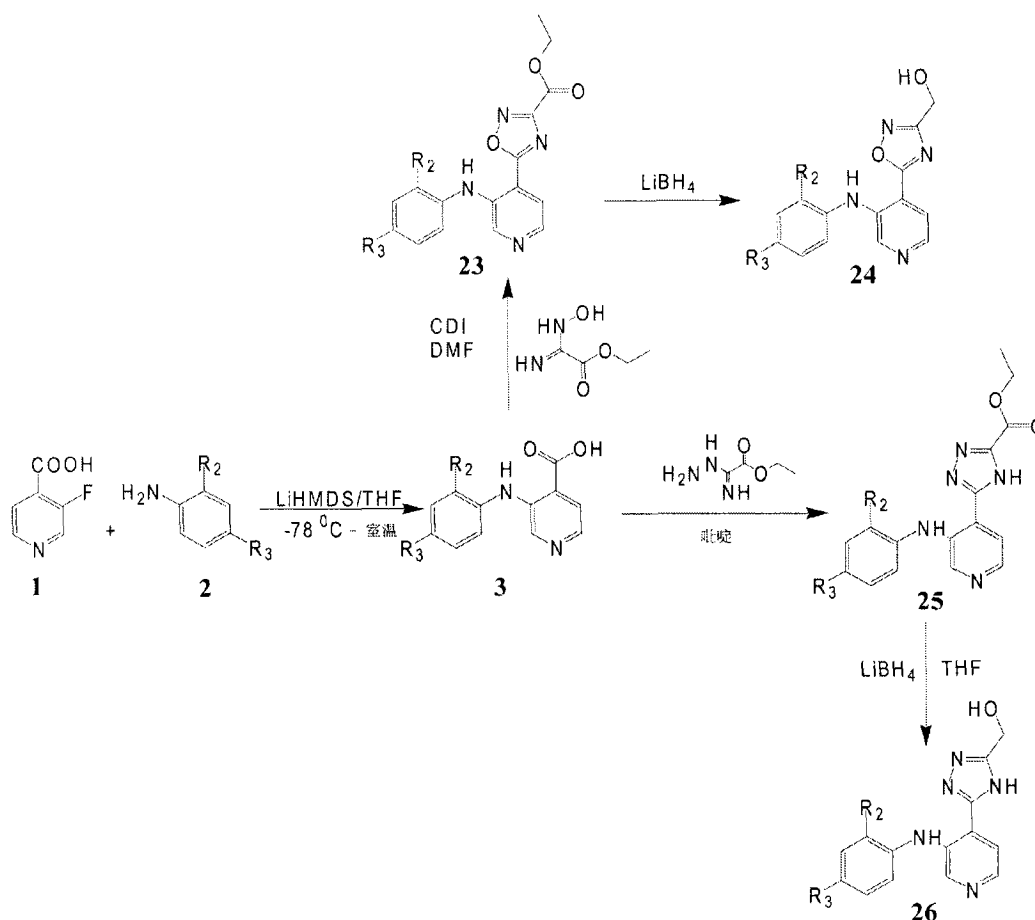


[0216] 流程图 1

[0217] 流程图 1 示出了本发明一组实施例的化合物的合成。第一步：使苯胺 (2) 与 3- 氟异烟酸 (1) 在惰性溶剂, 较佳为 THF 中与加入的碱反应, 所述的碱较佳的但又限于 LiHMDS。第二步：用偶联剂 (如 PyBOP、CDI 等) 将 3- 苯胺异烟酸 (3) 转变为简单的酯如甲酯 (4) 和简单的醇如甲醇。把得到的酯与相应的肼在相应的醇溶剂中加热, 容易地转变成酰肼 (5)。如流程图 1 所示的这些酰肼是制备各种杂环的关键中间体。例如, 用 1,1'-二-1H-咪唑-1-基-亚甲基胺一起处理后得到 [1,3,4] 噁二唑-2-胺, 如流程图 1 中的化合物 6。这些化合物在 KOH 的醇溶液中加热后重排, 变成 5- 烷氧基-[1,2,4] 三唑 (7), 其可再用酸水解转变成相应的三唑酮 (8)。酰肼 (5) 还可以与 3- 氯-2-氧-乙酸丙酯一起反

应,接着环化成 [1,3,4] 噁二唑-2-羧酸酯衍生物 (9),经氢氧化锂或氢氧化钠或者其它类似的试剂处理后,所述的羧酸酯衍生物能起脱去羧基化反应,转变成未取代的噁二唑 (10)。酰肼 (5) 与 2-氨基-硫代乙酰亚胺酸酯偶联/环化,得到 [1,2,4] 三唑-3-胺 (11)。酰肼 (5) 与酸在三苯基膦/三氯乙腈存在下缩合,得到 2-烷基-[1,3,4] 噁二唑 (12)。酰肼 (5) 与羰基二咪唑缩合,得到 [1,3,4] 噁二唑-2-酮 (13)。用胺可以使化合物 13 开环得到类似化合物如 (14),化合物 (14) 可以被环化成 N-取代的 [1,3,4] 噁二唑-2-胺 (15)。酰肼 (5) 与异硫氰酸酯反应,得到类似化合物如 (16),化合物如 (16) 可被环化变成取代的 [1,3,4] 噁二唑 (thiazodiazole)-3-胺 (17) 或者 [1,3,4] 噁二唑-2-胺 (18) 或者 [1,2,4] 三唑-3-硫酮 (19)。酰肼 (5) 与二硫化碳在碱性条件下缩合,得到 [1,3,4] 噁二唑-2-硫酮 (20),其可被 S-烷基化成化合物 (21),化合物 (21) 可与多种亲核试剂反应,得到 2-取代的 [1,3,4] 噁二唑类似物,例如化合物 (22)。

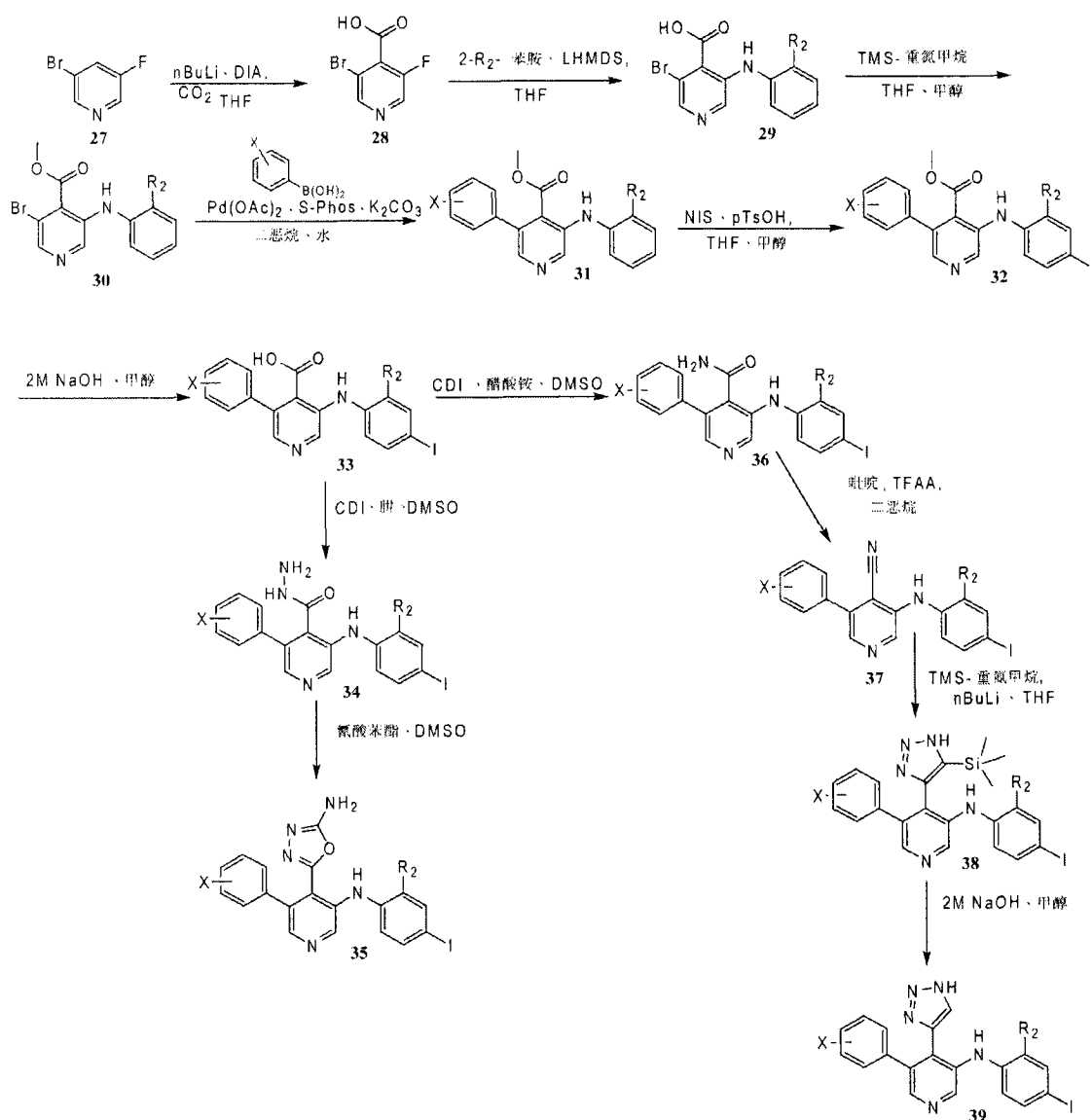
[0218]



[0219] 流程图 2

[0220] 流程图 2 所示为以中间体酸 3 取代酰肼 5 为主结构的各种杂环系统的实施例的通用合成流程。酸 3 可与羟基氨基-亚氨基-乙酸酯偶联,最终环化成 1,2,4-噁二唑-3-羧酸酯 (23),后者可还原成相应的羟基甲基衍生物 (24)。最后,中间体 3 类似于生成的化合物 23 和 24 可与肼-亚氨基-乙酸酯反应生成 1,2,4-三唑-3-羧酸酯 (25),并且用硼氢化物还原后得到对应的醇 (26)。

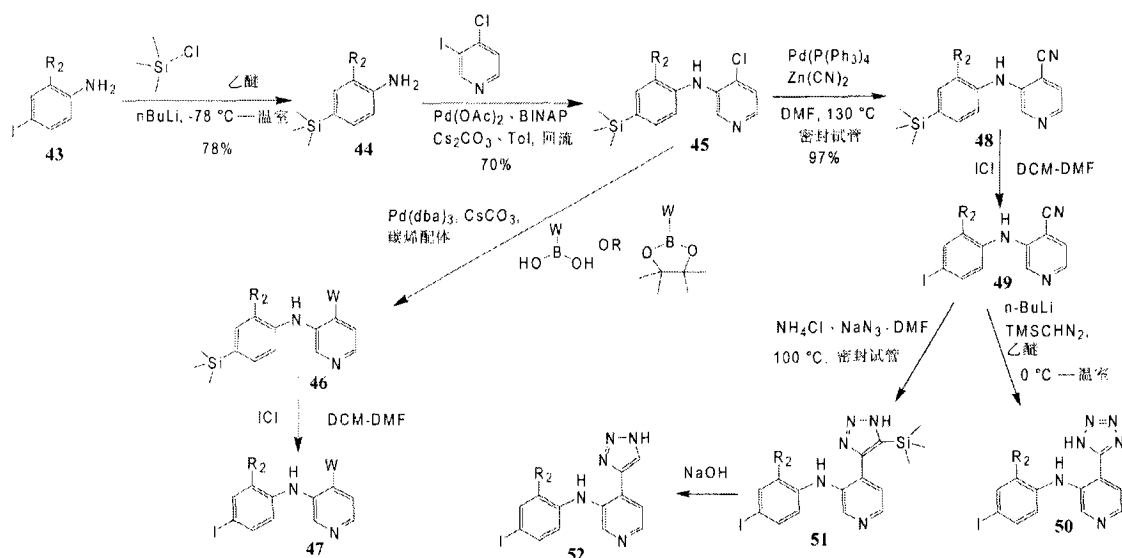
[0221]



[0222] 流程图 3

[0223] 流程图 3 示出了对吡啶核心的 5 位上取代, 尤其是苯基取代的实施例的合成。3-溴-5-氟-吡啶 (27) 首先被 4- 锂化, 接着用 CO_2 处理, 得到异烟酸 (28), 异烟酸 (28) 与各种 苯胺偶联后得到二芳基体系, 如化合物 29。酸的功能首先以简单的酯 (30) 得到保护, 然后在 Suzuki 或其它钯催化的偶联条件下反应, 得到各种 5- 取代的类似物, 包括用结构 31 所描述的那些。卤化反应, 如与 NIS 在酸性条件下进行碘化反应, 得到结构 32 所示的化合物, 这些化合物脱保护为游离酸 (33)。这些酸用典型偶联试剂如 CDI 或其它偶联试剂激活后与肼或胺反应, 分别得到酰肼 (34) 或酰胺 (36)。酰肼环化后变成类似于流程图 1 所描述的体系, 包括诸如结构 35 那样的氨基噁二唑。酰胺 36 一般可首先脱水, 变成相应的腈 (37), 腈 (37) 是用于制备各种杂环化合物的中间体。流程图 3 所示的实施例是腈 (37) 与重氮甲烷反应, 生成三唑 38 和 39。

[0224]



[0225] 流程图 4

[0226] 流程图 4 示出了各类 W 取代基的实施例的通用合成流程图。根据该流程图, 各种 4-碘-苯胺 (43) 转化成相应的 4-三甲基硅烷基衍生物 (44), 后者在钯催化的条件下与各种 4-氯-吡啶偶联, 生成关键的 (4-氯-吡啶-3-基-苯基)-胺 (45)。通过各种 Suzuki 或其它钯催化的偶联反应, 这些中间体被功能化而在 4-吡啶基的位置 (46) 上引入更多种的 W 基团。通常, 这些化合物被置换了取代三甲基硅烷基后, 转化成它们的卤化类似物 (47) (如碘化物或其它化合物)。或者, 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 存在下, 在密封试管内加热可使化合物 (45) 的 4-氯吡啶基转化成 4-氰基吡啶基。这种氰基中间体 (48) 允许到达某些杂环体系的各种化合物的 4 吡啶基位置, 例如四唑 (50)、三唑 (51, 52) 以及其它化合物。

[0227] 合适的苯胺、吡啶和其它衍生物、试剂以及起始化合物可从美国的 Alpha Aesar, Ward Hill, MA; 美国的 Sigma-Aldrich Milwaukee, WI 或美国的 Acros Organics, Morris Plains, NJ 购买得到, 或者可以根据 John Wiley & Sons 所著的 "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 第 5 版中所描述的方法制备而得。

[0228] 除非另有提及, 所有非水反应都是在氩气或氮气气氛下用商售的干溶剂完成的。化合物通常都是使用快速柱色谱法 (Merck 硅胶 60 (230-400 目)) 提纯。在某些情况下, 也使用反相制备性 HPLC 提纯。用 Joel ECP-400 (400MHz, ^1H -NMR) 记录 ^1H -NMR 光谱, 一般使用 d_6 -二甲基亚砜或 d_4 -甲醇作为溶剂。相对于四甲基硅烷记录化学移相 (ppm)。

[0229] 使用以下两种方法进行分析性 LC/MS:

[0230] 方法 A: 使用 Discovery® C¹⁸, 5 μm , 3x30mm 柱, 流速为 400 $\mu\text{L}/\text{min}$, 5 μL 的进样环路, 流动相 (A): 含 0.1% 甲酸的水, 流动相 (B): 含 0.1% 甲酸的甲醇; 停留时间以分钟表示。具体做法: (I) 流过带 ESI+modus 中 UV/Vis 二极管阵列探测器 G1315B (Agilent) 和 Finnigan LCQ Duo MS 探测器的四元泵 G1311A (Agilent), 在 254 和 280nm 处进行 UV-探测, 采用梯度为 15-95% 的流动相 (B), 3.2 分钟线性梯度; (II) 保持 95% 的 (B) 1.4 分钟; (III) 流动相 (B) 从 95% 降到 15%, 0.1 分钟线性梯度; (IV) 保持 15% 的 (B) 2.3 分钟。

[0231] 方法 B: Waters Symmetry® C¹⁸, 3.5 μm , 4.6x75mm 柱, 流速为 1mL/min, 10 μL 进样环路, 流动相 (A): 含有 0.05% TFA 的水, 流动相 (B): 含 0.05% TFA 的 ACN; 停留时间以分

钟表示。具体做法：(I) 流过带 ESI+modus 中 UV/Vis 二极管阵列探测器 G1315B(Agilent) 和 Applied Biosystems API3000MS 探测器的二元泵 G1312A(Agilent)，在 254 和 280nm 处进行 UV- 探测，采用梯度为 20-85% 的流动相 (B)，10 分钟线性梯度；(II) 保持 85% 的 (B) 1 分钟；(III) 流动相 (B) 从 85% 降到 20%，0.2 分钟线性梯度；(IV) 保持 20% 的 (B) 3.8 分钟。

[0232] 缩略语

[0233] 缩写

[0234] CDI N, N- 羰基二咪唑

[0235] DCM 二氯甲烷

[0236] DIPEA N- 乙基二异丙胺

[0237] DMF N, N- 二甲基甲酰胺

[0238] DMSO 二甲亚砷

[0239] EDC 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐

[0240] HPLC 高效液相色谱法

[0241] LC/MS 液相色谱法 / 质谱法

[0242] LiHMDS. 六甲基二硅基胺基锂

[0243] MCPBA 3- 氯过氧苯甲酸

[0244] NT 未测试的

[0245] NMR 核磁共振

[0246] PyBOP 苯并三唑 -1- 基 - 氧基 - 三吡咯烷基磷六氟磷酸盐

[0247] RT 室温

[0248] TEA 三乙胺

[0249] Tert 叔丁基

[0250] TFA 三氟乙酸

[0251] THF 四氢呋喃

[0252] TLC 薄层色谱法

[0253] 参考文献：

[0254] Crews 等人 Science1992,258,478-80；

[0255] Reddy 等人 Cancer Metastasis Rev. 2003,22,395-403；

[0256] Chang 等人 Leukemia2003,17,1263-93；

[0257] Lee 等人 Exp. Mol. Med. 2006,38,27-35；

[0258] W000/42029；

[0259] W004/056789；

[0260] W005/051301；

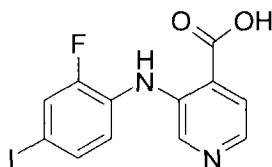
[0261] W005/000818。

[0262] 实施例

[0263] 以下所述的实施例旨在阐明本发明的具体实施方式，并不以任何方式限制说明书或权利要求书的范围。该部分的实施例和中间体的编号独立于流程图 1-4 所使用的编号。

[0264] 中间体 1：3-(2- 氟 -4- 碘 - 苯基氨基)- 异烟酸

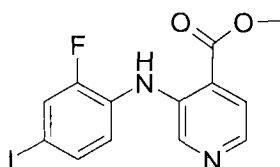
[0265]



[0266] 在惰性气体下,把 4-碘-2-氟苯胺 (20.0g, 84.38mmol) 与无水四氢呋喃 (80mL) 的混合物冷却到 -65°C , 在此之前以保持内部温度低于 -55°C 的速率缓慢加入 1.0M 二(三甲基硅烷基)氨基锂 (255mL, 255mmol)。加完之后,搅拌稠的浆液 30 分钟,接着用 3-氟-异烟酸 (8.0g, 56.69mmol) 进行处理。把混合物在室温下搅拌 4 天,接着倒入 2.0N 氢氧化钠 (1000mL) 和乙酸乙酯 (250mL) 的水溶液中。液体分层,有机层用氢氧化钠水溶液 (2x1000mL) 萃取。合并后水相的 pH 值用浓盐酸调整到 2,析出固体。滤出固体,用水 (300mL) 清洗后在高真空下 40°C 干燥 18 小时,得到 1 (19.05g, 53.19mmol, 94%), 呈黄色固体。MS[359(M+1)]. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.3565 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.5509 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.7521 (m, 2H), 8.1175 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 8.4472 (s, 1H), 9.2184 (s, 1H)。

[0267] 中间体 2: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸甲酯

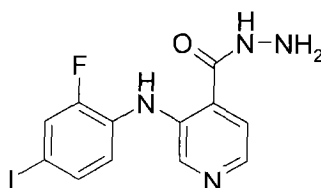
[0268]



[0269] 先加入甲醇 (15.0g, 468.15mmol), 然后将 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 (12.0g, 33.51mmol) 和 CDI (7.0g, 43.17mmol) 在无水二甲基亚砜 (120mL) 中的悬液室温搅拌 16 小时。室温下搅拌深黄色溶液 2 小时,接着缓慢倒入水 (900mL) 中。滤出得到沉淀物,用水 (2x300mL) 清洗滤饼,高真空 40°C 干燥 16 小时,得到 2 (12.11g, 32.54mmol, 97%), 呈浅红色固体。 ^1H -NMR: δ 3.88 (s, 3H); 7.30 (dd, 1H); 7.54 (ddd, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.74 (dd, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.41 (d, 1H); 8.88 (br s, 1H)。

[0270] 中间体 3: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼

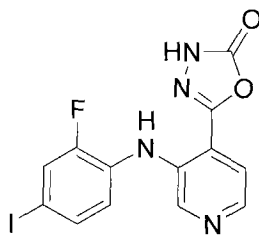
[0271]



[0272] 把 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸甲酯 (11.50g, 30.90mmol) 在异丙醇 (200mL) 中的悬液用水合肼 (6mL) 处理,并把混合物加热缓慢回流 17 小时。滤出得到的沉淀物,再用异丙醇 (50mL) 清洗,接着在高真空下干燥 14 小时后得到 3 (9.46g, 25.42mmol, 82%), 呈黄色的结晶固体。 ^1H -NMR: δ 4.65 (br s, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.68 (dd, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.52 (s, 1H); 9.34 (br s, 1H); 10.22 (br s, 1H)。

[0273] 实施例 1: 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮

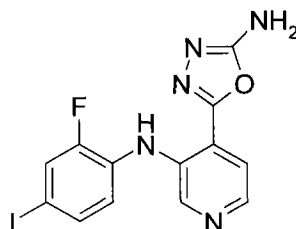
[0274]



[0275] 在 0℃时,将二-咪唑-1-基-甲酮 (95mg, 0.57mmol) 加入 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酐 (152mg, 0.41mmol) 在含有 TEA (60 μ l, 0.43mmol) 的 THF (6mL) 中的溶液中。把反应混合物加热到室温后搅拌 5 小时,再加入另外的 TEA (40 μ l) 和 CDI (50mg),接着使反应混合物室温搅拌过夜。滤出沉淀物,固体用甲醇清洗。产物:123mg 的黄色固体。LC-MS (方法 A) [5.50 分钟;399 (M+1)]。

[0276] 实施例 2:[4-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

[0277]



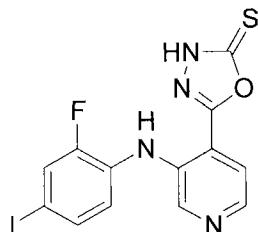
[0278] 把 1,1-二-1H-咪唑-1-基-亚甲胺 (864mg, 5.36mmol) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酐 (1g, 2.68mmol) 在 DMSO (6mL) 中的溶液中。使反应混合物在室温下搅拌 18 小时。加水 (60mL) 进行淬灭反应。析出固体。滤出固体后,用水和冷甲醇清洗。产物:1.0g 的白色固体。LC-MS (方法 A) [4.66 分钟;398 (M+1)]。

[0279] 1,1-二-1H-咪唑-1-基亚甲胺的合成

[0280] 向 1H-咪唑 (3.52g, 51.6mmol) 在 DCM (250mL) 中的溶液加入溴化氰 (1.82g, 17.2mmol)。反应混合物在 40℃搅拌 30 分钟。蒸发部分溶剂后,剩余约 30mL,接着在 0℃冷却 1 小时,析出白色沉淀物,过滤后得到预期的产物 3.3g。

[0281] 实施例 3:5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4]噁二唑-2-硫酮

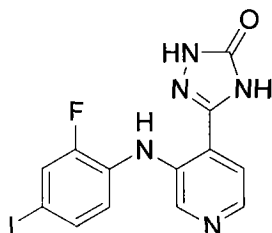
[0282]



[0283] 把二硫甲烷 (0.22mL, 4.66mmol) 加入在甲醇 (15mL) 中的 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酐 (744mg, 2.0mmol) 的溶液中,接着加入氢氧化钾 (2.51mL, 2.13mmol)。使反应混合物在 60℃搅拌 7 小时。蒸发溶剂后,把残余物溶解于乙酸乙酯 (50mL) 中,用盐水 (15mLX3) 清洗后,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,去除溶剂。残余物用硅胶柱 (乙酸乙酯:正己烷=1:1) 层析后,收集到 210mg 的产物。LC-MS (方法 A) [5.71 分钟;415 (M+1)]。

[0284] 实施例 4: 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮

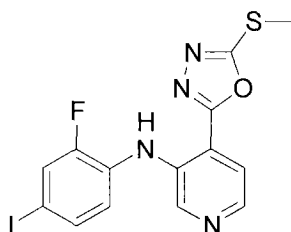
[0285]



[0286] 向 [4-(5-乙氧基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺 (80mg) 加入浓盐酸 (4mL)。反应混合物在 90℃ 搅拌 4 小时, 冷却后过滤, 固体物用水和甲醇清洗。产物: 30mg 的白色固体。LC-MS (方法 A) [5.23 分钟; 398 (M+1)]。

[0287] 实施例 5: (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基硫烷基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺

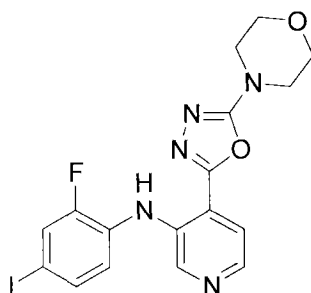
[0288]



[0289] 把 5[3(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-3H-[1,3,4]噁二唑-2-硫酮 (600mg, 1.45mmol)、碘甲烷 (216mg, 1.52mmol) 和 1 当量 NaOH (1.45mL) 在乙醇 (10mL) 中的反应混合物搅拌过夜。除去溶剂, 残余物中加入乙酸乙酯 (50mL), 再用盐水 (20mLx3) 清洗。加入无水 MgSO₄ 干燥后, 过滤, 蒸发溶液。残余物用硅胶柱 (乙酸乙酯: 正己烷 = 1:1) 层析, 产物: 245mg。LC-MS (方法 A) [5.72 分钟; 426 (M+1)]。

[0290] 实施例 6: (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-吗啉-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺

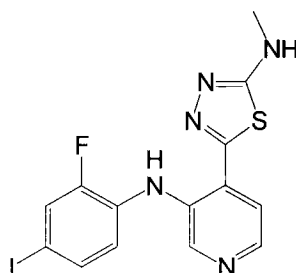
[0291]



[0292] 把吗啉 (101mg, 1.17mmol) 加入到 (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基硫烷基-[1,3,4]噁二唑-2-基)吡啶-3-基]-胺 (100mg, 0.23mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液中。反应混合物在 120℃ 下搅拌 8 小时。蒸发溶剂后, 残余物用 prep 板 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1, 5% 的 TEA) 提纯, 收集到的产物为 24mg。LC-MS (方法 A) [5.20 分钟; 468 (M+1)]。

[0293] 实施例 7: (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺

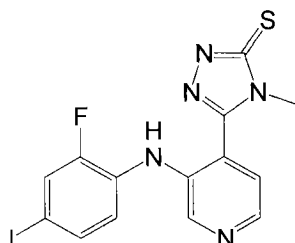
[0294]



[0295] 把PS-三苯基膦 (353mg, 1.35mmol)、三氯乙腈 (97mg, 0.67mmol) 和 DIEPA (0.17mL, 1.01mmol) 加入到肼硫代羧酸 N-甲酰胺 (150mg, 0.34mmol) 的 N'-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基] 在 DMA (2mL) 中的溶液中。反应混合物在 100°C 搅拌 4 小时, 接着过滤, 蒸发挥发物。粗产物经制备性 HPLC 提纯后得到 8mg 所希望的产物。LC/MS (方法 A) [5.03 分钟; 428 (M+1)]。

[0296] 实施例 8: 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-4-甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

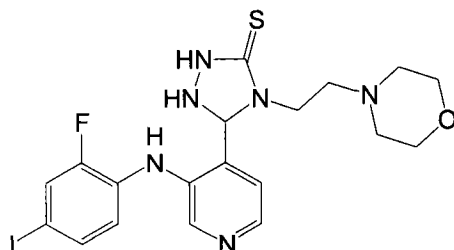
[0297]



[0298] 把肼硫代羧酸 N-甲酰胺 (100mg, 0.22mmol) 的 N'-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基] 加入到 1N NaOH 水溶液 (1mL) 中, 回流 1 小时。用 1N HCl 把 pH 调整到 7。中和反应后, 析出白色固体物。从混合物中经过滤分离得到所希望的产物 (40mg)。LC/MS (方法 A) [5.69 分钟; 428 (M+1)]。

[0299] 实施例 9: 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-[1,2,4]三唑烷-3-硫酮

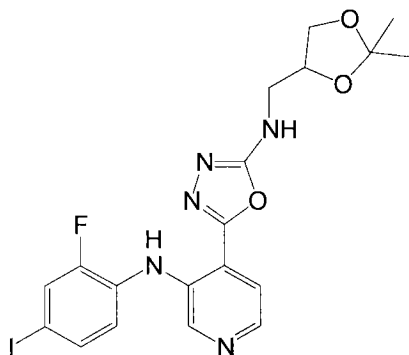
[0300]



[0301] 将 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-(2-吗啉-4-基-乙基)-硫脲-酰肼 (100mg, 0.22mmol) 加入 1N NaOH 水溶液 (1mL) 中, 回流 1 小时。用 1N HCl 把 pH 调整到 7。中和反应后, 析出白色固体。从混合物中经过滤分离得到所希望的产物 (45mg)。LC/MS (方法 A) [5.13 分钟; 527 (M+1)]。

[0302] 实施例 10: (4-{5-[3-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-氨基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶-3-基)-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

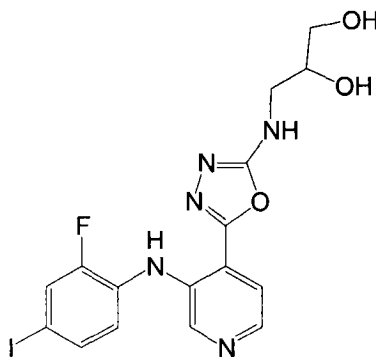
[0303]



[0304] 把 PS-三苯基膦 (375mg, 1.43mmol)、三氯乙腈 (104mg, 0.72mmol) 以及 DIEPA (0.19mL, 1.43mmol) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基) 异烟酸 N-(2,2-二甲基-[1,3] 二氧戊环-4-基)-甲酰胺酰肼 (189mg, 0.36mmol) 在 DMA (2mL) 中的溶液中。反应混合物在 100°C 搅拌 4 小时。过滤之后, 溶液直接用制备性 HPLC 提纯, 得到产物 (130mg)。LC/MS (方法 A) [5.25 分钟; 512 (M+1)]。

[0305] 实施例 11: 3-[5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基]-丙烷-1,2-二醇

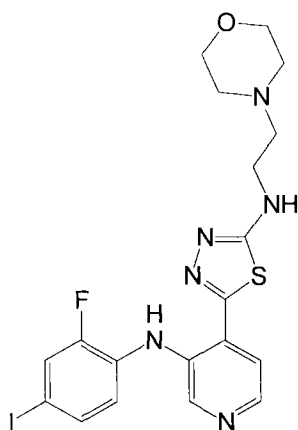
[0306]



[0307] 把 (4-{5-[(2,2-二甲基-[1,3] 二氧戊环-4-基甲基)-氨基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-吡啶-3-基)-(2-氟-4-碘-苯基)-胺 (100mg, 0.2mmol) 溶解于二氯甲烷 (5mL) 中, 并加入 TFA (3mL)。反应混合物在室温搅拌 4 小时。蒸发溶剂后, 残余物溶解于乙酸乙酯, 再用 1N NaOH 水溶液清洗。蒸发溶剂后收集残余物, 用甲醇溶解残余物。在甲醇溶液中结晶后过滤得到产物 (63mg)。LC/MS (方法 A) [6.61 分钟; 472 (M+1)]。

[0308] 实施例 12: (2-氟-4-碘-苯基)-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-吡啶-3-基}-胺

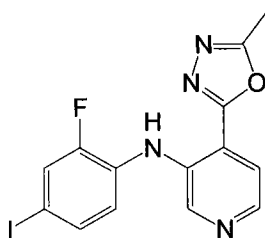
[0309]



[0310] 把 PS-三苯基膦 (385mmol, 1.47mmol)、三氯乙腈 (106mg, 0.73mmol) 和 DIEPA (0.19mL, 0.76mmol) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-(2-吗啉-4-基-乙基)-硫脲酰肼 (200mg, 0.34mmol) 在 DMA (2mL) 中的溶液中。反应化合物在 100℃ 搅拌 4 小时。接着过滤, 去除溶剂。粗产物经制备性 HPLC 提纯之后得到 51mg 纯产物。LC/MS (方法 A) [6.06 分钟; 527 (M+1)]。

[0311] 实施例 13: (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺

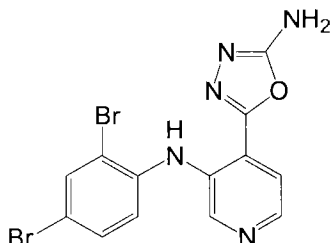
[0312]



[0313] 在 100℃, 把 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 (200mg, 0.54mmol)、乙酸 (32mg, 0.54mmol)、PS-三苯基膦 (845mg, 3.22mmol)、三氯乙腈 (155mg, 1.07mmol) 以及 DIEPA (0.23mL, 1.34mmol) 与乙腈的混合物在密封试管内搅拌 6 小时。接着过滤混合物, 滤液直接用制备性 HPLC 提纯, 得到 55mg 所希望的产物。LC/MS (方法 A) [6.63 分钟; 397 (M+1)]。

[0314] 实施例 14: [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2,4-二溴苯基)-胺

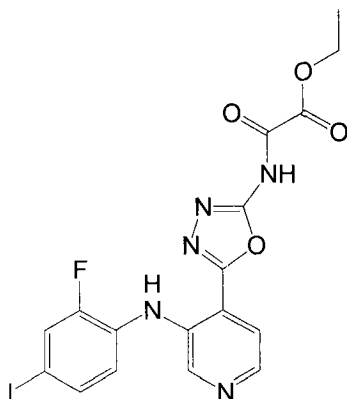
[0315]



[0316] 把 C-(二-咪唑-1-基)-亚甲酰胺 (167mg, 1.04mmol) 加入到 3-(2,4-二溴苯基氨基)-异烟酸酰肼 (200mg, 0.52mmol) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌过夜, 接着倒入水中。析出固体, 过滤后用甲醇清洗, 得到所希望的产物 (100mg)。LC/MS (方法 A) [5.23 分钟; 412 (M+1)]。

[0317] 实施例 15 : N-{5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-草酰胺酸乙酯

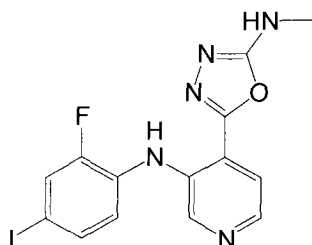
[0318]



[0319] 把乙基-二异丙基-胺 (0.72mL ; 4.14mmol ; 3.5eq) 加入到 [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺 (470mg, 1.18mmol, 1.00eq) 在 DCM(50mL) 中的溶液中, 接着在 0℃ 和氩气气氛下逐滴加入氯(氧)乙酸乙酯 (0.2mL ; 1.78mmol, 1.50eq)。使反应混合物升至室温, 搅拌过夜。混合物用 DMC(50mL) 稀释, 接着首先用 5% 的 NaHCO₃ 水溶液清洗, 再用盐水清洗。有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 蒸发溶剂后得到残余物, 残余物经用 DCM: 甲醇 50:1 作为洗脱液的硅胶柱色谱法层析后, 得到 220mg 所希望的产物。LC/MS(方法 A) [5.41 分钟 ; 498(M+1)]。

[0320] 实施例 16 : (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(5-甲基氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-胺

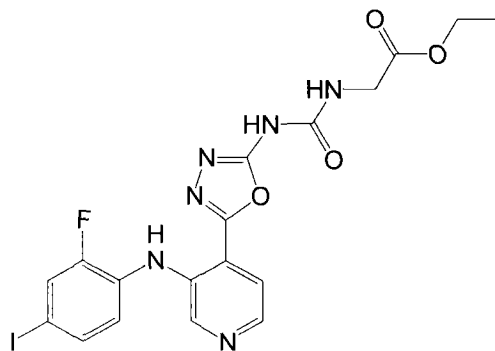
[0321]



[0322] 把 PS-三苯基膦 (1.22g ; 4.66mmol ; 5eq)、三氯乙腈 (269mg ; 1.86mmol ; 2eq) 和 DIEPA(0.49mL ; 2.8mmol ; 3eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-乙酰基-酰肼 (400mg ; 0.93mmol ; 1eq) 在 DMA(5mL) 中的溶液中。反应混合物在 100℃ 搅拌 4 小时。过滤混合物, 溶液经制备性 HPLC 后得到产物 (98mg)。LC/MS(方法 A) [5.03 分钟 ; 412(M+1)]。

[0323] 实施例 17 : (3-[5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-脲基)-乙酸乙酯

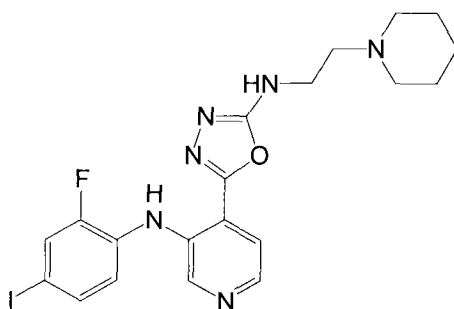
[0324]



[0325] 用异氰酰乙酸乙酯 (0.077g, 0.596mmol) 处理 [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺 (0.200g, 0.504mmol) 在干 THF (3mL) 中的悬液。反应混合物在室温搅拌过夜。加入更多的异氰酰乙酸酯 (0.083g, 0.643mmol), 搅拌混合物 72 小时。反应物用二乙醚 (2mL) 稀释, 过滤后在高真空干燥 2 小时, 得到黄色固体产物 (0.144g, 0.274mmol, 54%)。LC/MS (方法 A) [5.53 分钟; 527 (M+1)]。

[0326] 实施例 18: (2-氟-4-碘-苯基)-{4-[5-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-吡啶-3-基}-胺

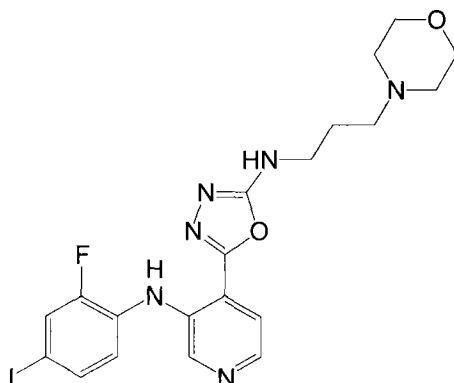
[0327]



[0328] 把 1-(2-异硫代氰酰基-乙基)-哌啶 (192mg; 1.13mmol; 1.4eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (300mg; 0.81mmol; 1eq) 在 DCM (5mL) 中的溶液中。反应混合物在氩气气氛下回流 4 小时。析出黄色固体, 过滤后得到悬于乙醇 (5mL) 的中间体。在反应混合物中加入碘甲烷 (148mg; 1.05mmol; 1.3eq), 室温下搅拌过夜, 接着加热到 80°C, 再继续搅拌 2 小时。过滤混合物得到黄色固体产物 40mg。LC/MS (方法 A) [3.89 分钟; 509 (M+1)]。

[0329] 实施例 19: (2-氟-4-碘-苯基)-{4-[5-(3-吗啉-4-基-丙基氨基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-吡啶-3-基}-胺

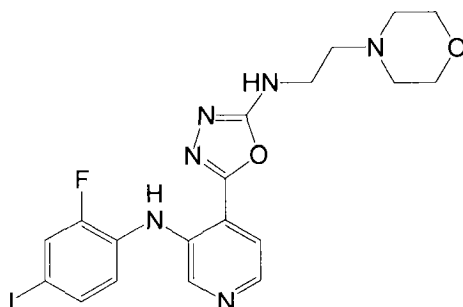
[0330]



[0331] 把 4-(3-异硫代氰酰基-丙基)-吗啉 (300mg ;1.61mmol ;1.2eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (500mg ;1.34mmol ;1eq) 在 DCM(5mL) 中的溶液中。反应混合物在氩气气氛下回流 4 小时。析出黄色固体,过滤后得到悬于乙醇 (5mL) 的中间体。接着加入碘甲烷 (190mg ;1.34mmol ;1.0eq), 再把反应混合物在室温下搅拌过夜。加热到 80℃,再继续搅拌 2 小时。过滤得到黄色固体产物 (128mg)。LC/MS(方法 A) [3.73 分钟 ;525(M+1)]。

[0332] 实施例 20 : (2-氟-4-碘-苯基)-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶-3-基}-胺

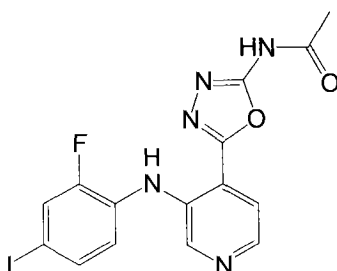
[0333]



[0334] 把 4-(3-异硫代氰酰基乙基)-吗啉 (255mg ;1.61mmol ;1.2eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (500mg ;1.34mmol ;1eq) 在 DCM(5mL) 中的溶液中。反应混合物在氩气气氛下回流 4 小时。析出黄色固体,过滤后得到悬于乙醇 (5mL) 的中间体。接着加入碘甲烷 (190mg ;1.34mmol ;1.0eq), 反应混合物在室温下搅拌过夜。接着加热到 80℃并继续搅拌 2 小时。过滤得到黄色固体产物 153mg。LC/MS(方法 A) [0.41 分钟 ;511(M+1)]。

[0335] 实施例 21 : N-{5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-乙酰胺

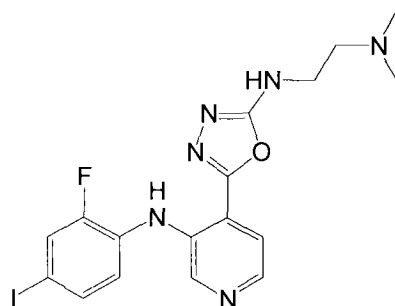
[0336]



[0337] 把异硫代氰酸乙酯 (80mg ;0.8mmol ;1.2eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (250mg ;0.67mmol ;1eq) 在 DCM(5mL) 的溶液中。反应混合物在氩气气氛下回流 4 小时。析出黄色固体,过滤后得到悬于乙醇 (5mL) 的中间体。接着加入碘甲烷 (95mg ;0.67mmol ;1.0eq), 反应混合物在室温下搅拌过夜,再继续搅拌 2 小时。过滤后得到黄色固体产物 89mg。LC/MS(方法 A) [5.30 分钟 ;440(M+1)]。

[0338] 实施例 22 : N-{5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺

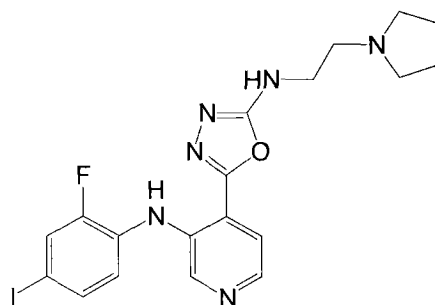
[0339]



[0340] 将 3-(2 氟 -4- 碘 - 苯基氨基) - 异烟酸 N' - (3- 二甲基氨基 - 丙酰基) - 酰肼 (130mg, 0.27mmol) 溶于 DMA (2mL) 中, 接着加入 PS- 三苯基膦 (420mg, 1.6mmol, 6eq)、三氯乙腈 (77mg, 0.53mmol, 2eq) 和 DIEPA (0.19mL, 1.07mmol, 4eq)。反应混合物在 100℃ 搅拌过夜, 接着过滤。滤液直接经制备性 HPLC 提纯后, 得到 32mg 所希望的产物。LC/MS (方法 A) [3.63 分钟; 467 (M+1)]。

[0341] 实施例 23: (2- 氟 -4- 碘 - 苯基) - {4-[5-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基氨基) - [1,3,4] 噁二唑 -2- 基] - 吡啶 -3- 基} - 胺

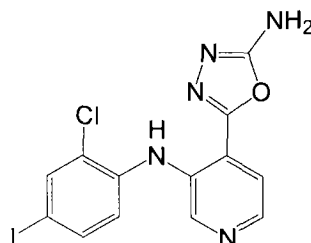
[0342]



[0343] 把 3-(2 氟 -4- 碘 - 苯基氨基) - 异烟酸 N' - (3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙酰基) - 酰肼 (138mg, 0.27mmol) 溶解于 DMA (2mL) 中, 接着加入 PS- 三苯基膦 (424mg, 1.62mmol, 6eq)、三氯乙腈 (78mg, 0.54mmol, 2eq) 和 DIEPA (0.19mL, 1.08mmol, 4eq)。反应混合物在 100℃ 搅拌过夜, 再过滤。滤液直接经制备性 HPLC 提纯后得到 26mg 所希望的产物。LC/MS (方法 A) [4.20 分钟; 495 (M+1)]。

[0344] 实施例 24: [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑 -2- 基) - 吡啶 -3- 基] - (2- 氯 -4- 碘 - 苯基) - 胺

[0345]

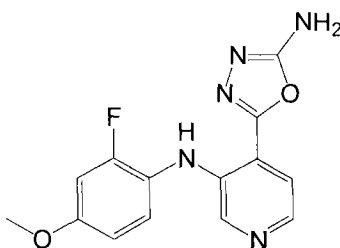


[0346] 把 C-(2 咪唑 -1- 基) - 亚甲胺 (124mg, 0.77mmol, 2eq) 加入到 3-(2 氯 -4- 碘 - 苯基氨基) 异烟酸酰肼 (150mg, 0.39mmol, 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌过夜, 接着再倒入水中。过滤分离出产物 (135mg)。LC/MS (方法 A) [5.22 分钟; 414 (M+1)]。

[0347] 实施例 25: [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑 -2- 基) - 吡啶 -3- 基] - (2- 氟 -4- 甲氧

基-苯基)-胺

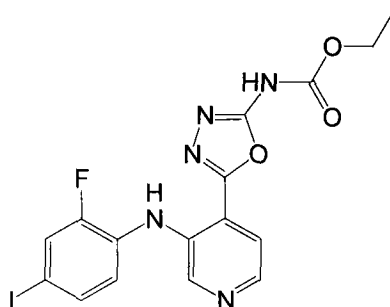
[0348]



[0349] 把 C-(二-咪唑-1-基)-亚甲胺 (175mg, 1.09mmol, 2eq) 加入到 3-(2-氟-4-甲氧基-苯基氨基) 异烟酸酰肼 (150mg, 0.54mmol, 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌过夜, 接着倒入水中。过滤分离出产物 (89mg)。LC/MS (方法 A) [0.52 分钟; 302 (M+1)]。

[0350] 实施例 26: {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-氨基甲酸乙酯

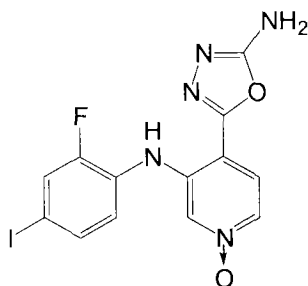
[0351]



[0352] 向 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (500mg; 1.34mmol; 1eq) 在 DCM (5mL) 中的溶液加入异硫代氰酸乙酯 (2.0g; 5.37mmol; 1.1eq)。反应混合物在氩气气氛下回流 4 小时。析出黄色固体物, 过滤后悬于乙醇 (20mL) 中。加入碘甲烷 (0.35mL; 5.64mmol; 1.05eq), 反应混合物先在室温搅拌过夜, 接着加热到 80°C, 同时搅拌 2 小时。从混合物中过滤得到产物 (1.1g)。LC/MS (方法 A) [5.33 分钟; 470 (M+1)]。

[0353] 实施例 27: [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-1-氧基-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

[0354]

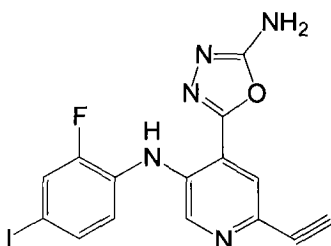


[0355] 把 C-(二-咪唑-1-基)-亚甲胺 (124mg, 0.78mmol, 2eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-1-氧基-异烟酸酰肼 (150mg; 0.39mmol; 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物室温和氩气气氛下搅拌过夜, 接着倒入水中。过滤分离出产物 (80mg)。LC/MS (方法 A) [4.68 分钟; 414 (M+1)]。

[0356] 实施例 28: [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-6-乙炔基-吡

啉-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

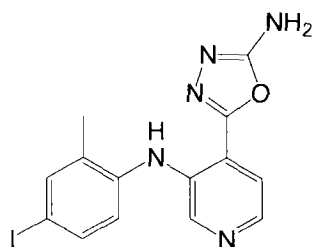
[0357]



[0358] 把 C-(二-咪唑-1-基)-亚甲胺 (101mg, 0.63mmol, 2eq) 加入到 2-乙炔基-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-异烟酸酰肼 (124mg, 0.31mmol, 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物室温和氩气气氛下搅拌过夜。过滤分离出形成的固体, 用甲醇清洗, 得到产物 (30mg)。LC/MS (方法 A) [5.15 分钟; 422 (M+1)]。

[0359] 实施例 29: [4-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啉-3-基]-(4-碘-2-甲基-苯基)-胺

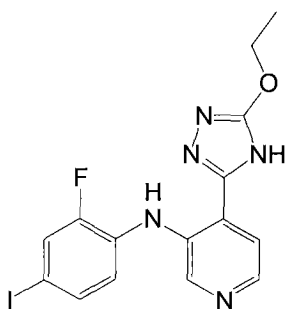
[0360]



[0361] 将 C-(二-咪唑-1-基)亚甲胺 (175mg, 1.09mmol, 2eq) 加入到 3-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (200mg, 0.54mmol, 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物室温和氩气气氛下搅拌过夜, 接着倒入水中。过滤分离出形成的固体, 用甲醇清洗, 得到产物 1 (45mg)。LC/MS (方法 A) [4.90 分钟; 394 (M+1)]。

[0362] 实施例 30: [4-(5-乙氧基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啉-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

[0363]

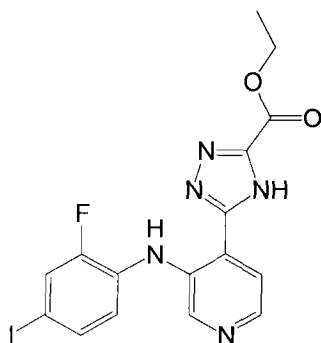


[0364] 将 KOH (212mg, 3.78mmol) 加入 [4-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啉-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺 (150mg, 0.38mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中。反应混合物回流 3 小时。接着加入乙酸调 pH 为 5。除去挥发物后把残余物溶解于乙酸乙酯中, 用 5% Na₂CO₃ 和盐水清洗, 接着用无水 MgSO₄ 干燥。过滤, 去除溶剂后, 粗产物经硅胶色谱法 (洗脱液: 正己烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 层析后得到所希望的产物 (45mg)。[5.08 分钟; 394 (M+1)]。

[0365] 实施例 31: 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啉-4-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-甲

酸乙酯

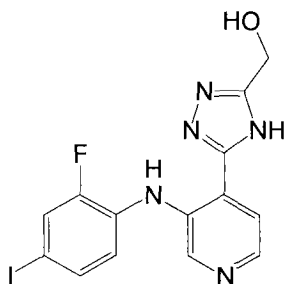
[0366]



[0367] 氨基 -{[3-(2 氟 4 碘 - 苯基氨基) - 吡啶 4 羰基] - 亚肼基} - 乙酸乙酯 (1.6g, 3.4mmol) 在吡啶 (10mL) 中的溶液 140℃ 搅拌 3 小时。冷却后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用盐水清洗, 再用 MgSO_4 干燥, 过滤并去除溶剂, 得到粗产物, 经硅胶柱 (正乙烷 : 乙酸乙酯 = 1:1) 层析后, 收集到最终产物 1.02g。[5.23 分钟, 454 (M+1)]。

[0368] 实施例 32 : {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-甲醇

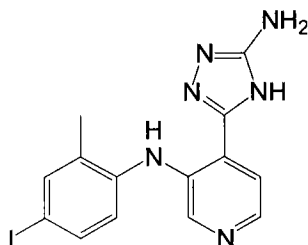
[0369]



[0370] 把 LiBH_4 (10.8mg, 0.5mmol, 1.5eq) 加入到 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸乙酯 (150mg, 0.33mmol, 1eq) 在 THF (3mL) 中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂后, 将残余物溶解于乙酸乙酯中, 用盐水清洗, 接着用 MgSO_4 干燥。过滤并去除溶剂后, 粗产物经制备性 HPLC 提纯, 得到所希望的产物 (41mg)。[5.57 分钟; 454 (M+1)]。

[0371] 实施例 33 : [4-(5-氨基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶-3-基]-(4-碘-2-甲基-苯基)-胺

[0372]

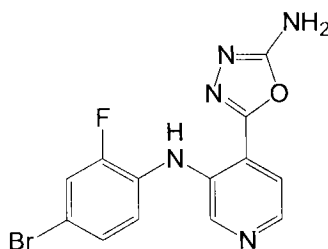


[0373] 把 3-(4-碘-2-甲基-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (120mg, 0.33mmol, 1eq) 和 C-甲基硫烷基-甲烷二胺氢碘酸盐 (104mg, 0.47mL, 1.45eq) 在吡啶 (2mL) 中的反应混合物在密封试管内加热到 140℃, 搅拌 4 小时。冷却后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用无水 MgSO_4 干燥。在过滤和去除溶剂之后, 把残留的粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱液 : 正己烷 :

乙酸乙酯=1:1) 层析后,得到所希望的产物 (35mg)。[4.26 分钟;393(M+1)]。

[0374] 实施例 34:[4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(4-溴-2-氟-苯基)-胺

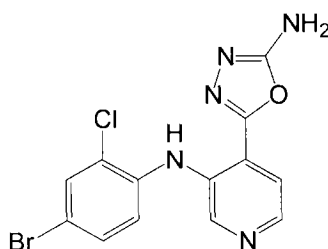
[0375]



[0376] 把 C-(二咪唑-1-基)-亚甲胺 (198mg, 1.23mmol, 2eq) 加入到 3-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (200mg, 0.62mmol, 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌过夜。然后倒入水中,滤出析出的固体物,用甲醇清洗,得到所希望的产物 (195mg)。LC/MS (方法 A) [0.62 分钟;351 (M+1)]。

[0377] 实施例 35:[4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(4-溴-2-氯-苯基)-胺

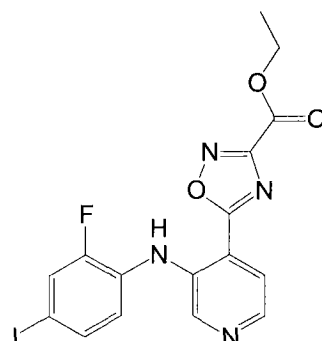
[0378]



[0379] 把 C-(二咪唑-1-基)-亚甲胺 (188mg, 1.17mmol, 2eq) 加入到 3-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (200mg, 0.59mmol, 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌过夜,接着倒入水中,过滤析出的固体物并用甲醇清洗,得到所希望的产物 (125mg)。LC/MS (方法 A) [4.77 分钟;367 (M+1)]。

[0380] 实施例 36:5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,2,4] 噁二唑-3-甲酸乙酯

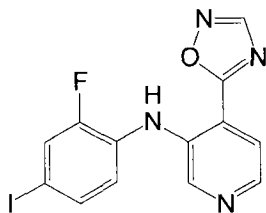
[0381]



[0382] 将 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 (1000mg, 2.79mmol, 1.00eq) 和二咪唑-1-基-甲酮 ((543mg, 3.35mmol, 1.20eq) 在 DMF 中的反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌 4 小时。接着加入羟基氨基-亚氨基乙酸乙酯 (612mg, 4.19mmol, 1.5eq.), 使反应混合物搅拌过夜,接着用水稀释。析出黄色沉淀物,过滤后得到产物 (785mg)。[5.46 分钟;

455 (M+1)]。

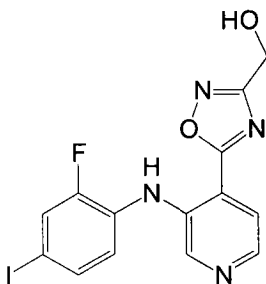
[0383] 实施例 37 : (2-氟-4-碘-苯基)-(4-[1,2,4] 噁二唑-5-基-吡啶-3-基)-胺
[0384]



[0385] 把 LiOH(0.19g, 7.93mmol) 加入到 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,2,4] 噁二唑-3-甲酸乙酯 (1.8g, 3.96mmol) 在 THF-H₂O(1:1) (20mL) 中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。用 1N HCl 把 pH 调到 5, 混合物再用水稀释。析出固体沉淀后, 过滤, 得到产物 (1.4g)。LC/MS(方法 A) [4.39 分钟; 383 (M+1)]。

[0386] 实施例 38 : {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,2,4] 噁二唑-3-基}-甲醇

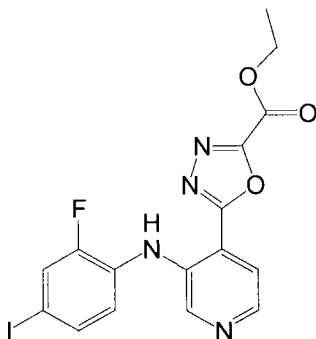
[0387]



[0388] 把 LiBH₄(55mg, 2.54mmol, 1.5eq) 加入到 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,2,4] 噁二唑-3-甲酸乙酯 (768mg, 1.69mmol, 1eq) 在 THF (6mL) 中的溶液中。使反应的混合物搅拌过夜, 蒸发溶剂。残余物溶解于乙酸乙酯中, 用盐水清洗, 无水 MgSO₄ 干燥。过滤并去除溶剂后, 得到粗产物, 其经硅胶柱色谱法 (洗脱液: CH₂Cl₂: 甲醇 70:1) 提纯后得到纯产物 (497mg)。[5.01 分钟; 413 (M+1)]。

[0389] 实施例 39 : 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-甲酸乙酯

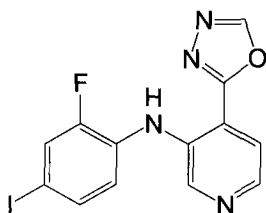
[0390]



[0391] 在 0℃, 把亚硫酸二氯 (0.26mL, 3.5mmol; 1.30eq) 加入到 {N'-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-羰基]-胍基}-氧-乙酸乙酯 (1.27g, 2.69mmol, 1.0eq.) 在含有吡啶 (0.55g, 6.99mmol, 2.66eq.) 的 DCM (20mL) 中的溶液中。反应混合物在 0℃ 搅拌 2 小时。蒸发溶剂后, 加入甲苯, 将反应混合物在 110℃ 搅拌 6 小时。去除溶剂后, 得到残余物, 经

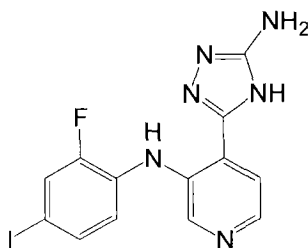
硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯:Hex = 1:2) 提纯后得到所希望的产物 (0.50g)。[5.32 分钟; 455 (M+1)]。

[0392] 实施例 40: (2-氟-4-碘-苯基)-(4-[1,3,4] 噁二唑-2-基-吡啶-3-基)-胺
[0393]



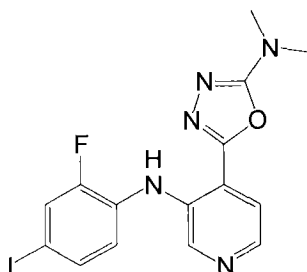
[0394] 把 LiOH (32mg, 1.32mmol) 加入到 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-甲酸乙酯 (200mg, 0.44mmol) 在 THF-H₂O (1:1) (5mL) 中的溶液中。反应混合物搅拌 2 小时后, 用 1N HCl 把 pH 调为 5。用水稀释后析出固体。过滤后得到所希望的产物 (89mg)。LC/MS (方法 A) [0.48 分钟; 383 (M+1)]。

[0395] 实施例 41: [4-(5-氨基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺
[0396]



[0397] 把密封试管内的 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酞肼 (100mg, 0.27mmol, 1eq) 和 C-甲基硫烷基-甲烷二胺氢碘酸盐 (86mg, 0.39mmol, 1.45eq) 在吡啶 (2mL) 中的反应混合物在 140°C 加热 4 小时。混合物冷却后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用无水 MgSO₄ 干燥。过滤, 蒸发溶剂, 用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯:Hex = 1:1) 提纯残余物, 得到所希望的产物 (46mg)。[4.99 分钟; 397 (M+1)]。

[0398] 实施例 42: [4-(5-二甲基氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺
[0399]

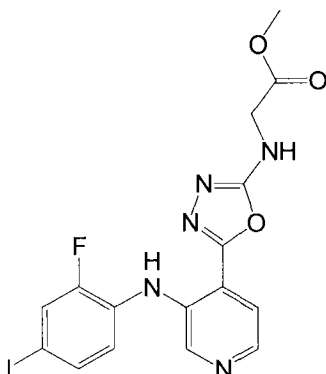


[0400] 把 PS-三苯基膦 (236mg, 0.9mmol, 4eq)、三氯乙腈 (0.09mL, 0.9mmol, 4eq) 和 DIEPA (0.16mL, 0.9mmol, 4eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-甲酰胺-酞肼 (100mg, 0.23mmol, 1eq) 在乙腈中的溶液中。反应混合物在 100°C 搅拌 4 小时。过滤, 把得到的溶液直接用制备性 HPLC 提纯, 得到所希望的产物 (45mg)。LC/MS (方法 A) [4.70 分

钟;426(M+1)]。

[0401] 实施例 43: {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基}-乙酸甲酯

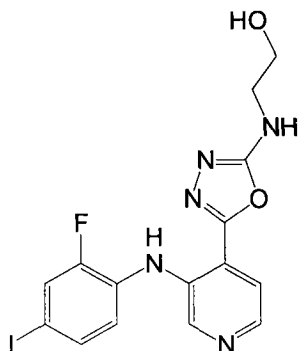
[0402]



[0403] 把异硫代氰酸乙酯 (0.58g; 4.43mmol; 1.1eq) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (1.50g; 4.03mmol; 1eq) 在 DCM (20mL) 的溶液中。反应混合物在氩气气氛下回流 4 小时。析出黄色固体物, 过滤后得到 2.05g 的中间体。把 1.0g (1.99mmol; 1eq) 所述的中间体悬于乙醇 (20mL) 中并加入碘甲烷 (0.13mL; 2.09mmol; 1.05eq)。反应混合物在室温下搅拌过夜, 过滤分离固体。使 100mg (0.19mmol) 所述的固体悬于乙醇 (3mL) 中, 在 80℃ 加热 2 小时。过滤后得到所希望的产物 (20mg)。LC/MS (方法 A) [5.09 分钟; 470(M+1)]。

[0404] 实施例 44: 2-{5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基}-乙醇

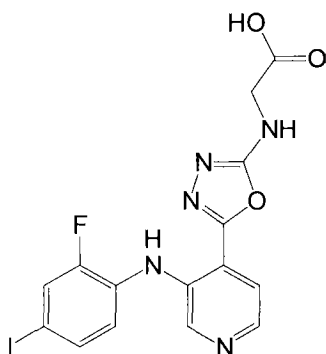
[0405]



[0406] 把 LiBH_4 (37mg, 1.7mmol, 2eq) 加入到 {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基}-乙酸甲酯 (400mg, 0.85mmol, 1eq) 在 THF (5mL) 的溶液中。反应混合物室温下搅拌 20 小时, 接着用甲醇淬灭, 再加水。去除部分溶剂后加入乙酸乙酯。析出固体物, 过滤得到所希望的产物 (190mg)。LC/MS (方法 A) [4.48 分钟; 442(M+1)]。

[0407] 实施例 45: {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基}-乙酸

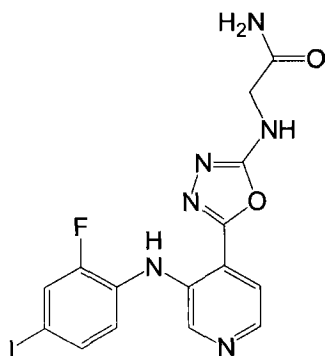
[0408]



[0409] 把 LiOH(27mg, 1.12mmol, 2eq) 加入到 {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基}-乙酸甲酯 (262mg, 0.56mmol, 1eq) 在 THF-H₂O(1:1) (2mL) 的溶液中。反应混合物室温下搅拌 2 小时。去除部分溶剂后, 加入更多的水。混合物用乙醚清洗, 水层的 pH 用 1N HCl 调到 3。析出固体, 过滤后得到所希望的产物 (190mg)。LC/MS(方法 A) [4.83 分钟; 456 (M+1)]。

[0410] 实施例 46: 2-{5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基}-乙酰胺

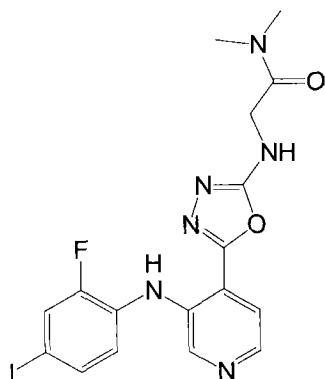
[0411]



[0412] 把 CDI(35mg, 0.21mmol, 1.3eq) 加入到 {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基}-乙酸 (75mg, 0.16mmol, 1eq) 在 DMF 的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌 3 小时, 接着加入乙酸铵 (30mg, 0.41mmol, 2.5eq)。混合物再搅拌 2 小时。把得到的溶液直接用制备性 HPLC 提纯, 得到所希望的产物 (35mg)。LC/MS(方法 A) [4.57 分钟; 455 (M+1)]。

[0413] 实施例 47: 2-{5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基}-N,N-二甲基-乙酰胺

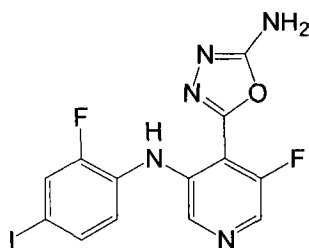
[0414]



[0415] 把 CDI (35mg, 0.21mmol, 1.3eq) 加入到 {5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基氨基}-乙酸 (75mg, 0.16mmol, 1eq) 在 DMF 中的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌 3 小时。接着加入二异丙基乙胺 (352mg, 0.41mmol, 2.5eq) 和二甲胺盐酸盐 (40mg, 0.41mmol, 2.5eq), 混合物搅拌 2 小时。接着直接用反相制备性 HPLC 提纯, 得到所希望的产物 (35mg)。LC/MS (方法 A) [4.87 分钟; 483 (M+1)]。

[0416] 实施例 48: [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-5-氟-吡啶-3-基]-碘-苯基)-胺

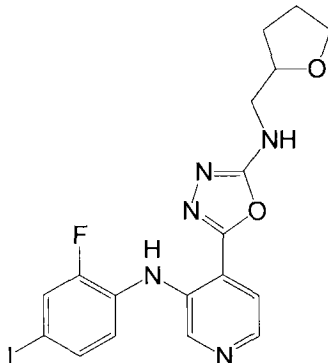
[0417]



[0418] 把 C(二-咪唑-1-基)-亚甲胺 (123mg, 0.77mmol, 3eq) 加入到 3-氟-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (100mg, 0.26mmol, 1eq) 在 DMSO (2mL) 中的溶液中。反应混合物在室温和氩气气氛下搅拌过夜, 接着倒入水中。析出固体物, 过滤后用甲醇清洗固体物, 得到所希望的产物 (65mg)。LC/MS (方法 A) [5.19 分钟; 416 (M+1)]。

[0419] 实施例 49: (2-氟-4-碘-苯基)-(4-{5-[(四氢-呋喃-2-基甲基)-氨基]--[1,3,4] 噁二唑-2-基}-吡啶-3-基)-胺

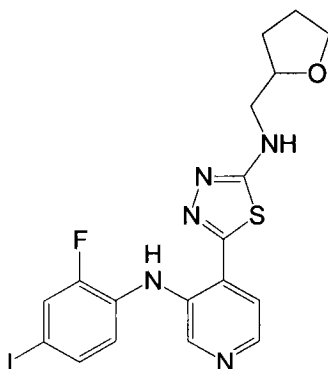
[0420]



[0421] 将 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N' (四氢-呋喃-2-基甲基) 硫脲-酰肼 (200mg, 0.39mmol, 1eq)、碘甲烷 (0.03mL, 0.5mmol, 1.3eq) 和 DIEPA (0.2mL, 0.58mmol, 1.5eq) 的反应混合物室温搅拌过夜。接着在 85°C 加热 2 小时。去除部分溶剂后, 析出固体。过滤后得到所希望的产物 (105mg)。LC/MS (方法 A) [5.27 分钟; 482 (M+1)]。

[0422] 实施例 50: (2-氟-4-碘-苯基)-(4-{5-[(四氢-呋喃-2-基甲基)-氨基]--[1,3,4] 噁二唑-2-基}-吡啶-3-基)-胺

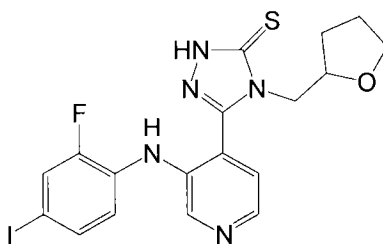
[0423]



[0424] 把 PS-三苯基膦 (794mg, 3.03mmol)、三氯乙腈 (146mg, 1.01mmol) 和 DIEPA (0.26mL, 1.51mmol) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-(四氢-咪喃-2-基甲基)-硫脲-酰肼 (260mg, 0.50mmol) 在 DMA (2mL) 中的溶液中。使反应混合物在 80℃ 搅拌 4 小时, 过滤, 去除溶剂。用甲醇清洗残余物, 得到产物 (97mg)。LC/MS (方法 A) [5.31 分钟; 498 (M+1)]。

[0425] 实施例 51: 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-4-(四氢-咪喃-3-基甲基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

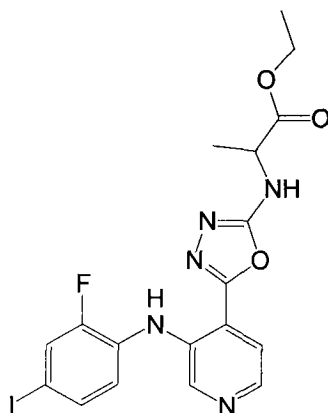
[0426]



[0427] 用 1N NaOH (1mL) 处理 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-(四氢-咪喃-2-基甲基)-硫脲-酰肼 (100mg, 0.19mmol)。把密封试管内的反应混合物加热到 110℃, 继续加热 2 小时。接着用 1N HCl 中和混合物, 过滤后用甲醇清洗得到的固体物, 最后得到所希望的产物 (17mg)。LC/MS (方法 A) [5.01 分钟; 498 (M+1)]。

[0428] 实施例 52: 2-[5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基]-丙酸乙酯

[0429]

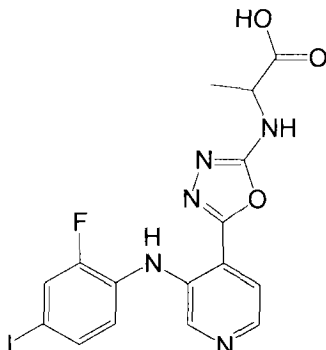


[0430] 把 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 N'-硫代氨基甲酸乙酯 (600mg, 1.13mmol, 1eq)、碘甲烷 (0.09mL, 1.47mmol, 1.3eq) 和 DIEPA (0.3mL, 1.69mmol, 1.5eq) 的混合物在室

温下搅拌过夜。接着在 85℃ 加热 2 小时。去除部分溶剂后得到固体沉淀物,滤出沉淀,得到产物 (75mg)。LC/MS(方法 A) [5.22 分钟;498 (M+1)]。

[0431] 实施例 53:2-[5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基]-丙酸

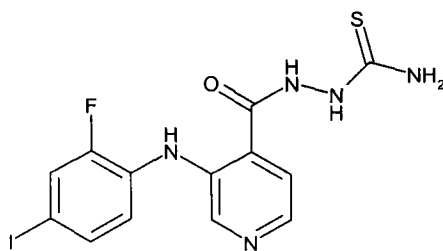
[0432]



[0433] 把 2-[5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基]-丙酸乙酯 (45mg, 0.09mmol, 1.0eq) 和 LiOH (5mg, 0.18mmol, 2eq) 在 THF-H₂O (1:1) (0.5mL) 中的混合物室温下搅拌 2 小时。用 1N HCl 把 pH 调到 5, 混合物再用乙酸乙酯稀释, 用盐水清洗后, 无水 MgSO₄ 干燥。过滤并去除溶剂后得到残余物, 用乙醚清洗所述的残余物, 得到所希望的产物 (41mg)。LC/MS(方法 A) [5.04 分钟;470 (M+1)]。

[0434] 中间体 4:2-(3-(2-氟-4-碘苯基氨基)异烟酰基)硫代氨基脲

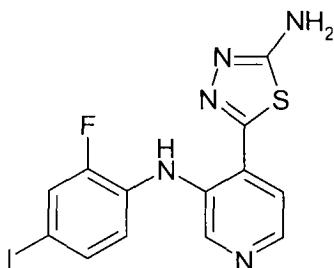
[0435]



[0436] 把 1,1'-羰基二(1H-咪唑) (196mg; 1.21mmol) 加入到 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酸 (360mg; 1.01mmol) 的溶液中。混合物搅拌过夜。用硫代氨基脲 (110mg; 1.21mmol) 处理深黄色的溶液。反应混合物在室温搅拌过夜。加入水 (10mL), 再用乙酸乙酯萃取。用 Flashmaster 浓缩并提纯, 得到 2-[3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基]硫代氨基脲 (300mg, 69%)。MS m/z: 432M+1。

[0437] 实施例 54:[4-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

[0438]

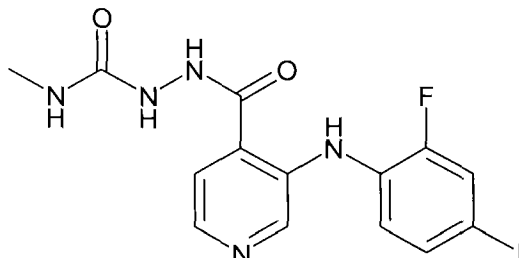


[0439] 把结合树脂的三苯基膦 (401mg; 1.53mmol)、四溴化碳四溴甲烷 (508mg;

1.53mmol) 以及三乙胺 (180mg ;1.53mmol) 加入到 2-[3-(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}硫代氨基脲 (220mg ;0.51mmol) 在 DMF (5.00mL) 的溶液中。混合物在 50℃ 加热 5 小时。过滤并用 Agilent 制备性 HPLC 系统提纯,得到 10mg 的 [4-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺。MS m/z :414M+1。

[0440] 中间体 5 :2-(3-(2-氟-4-碘苯基氨基)异烟酰基)-N-甲基氨基脲

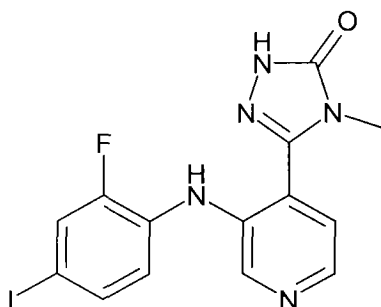
[0441]



[0442] 把 (甲基亚氨基)(氧)甲烷 (61mg ;1.07mmol) (异氰酸甲酯) 加入到 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰肼 (200mg ;0.54mmol) 在甲醇 (10mL) 中的悬液中。几分钟后,反应混合物变成匀质,接着有黄色固体 2-[3-(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}-N-甲基氨基脲 (50mg) 分离出来。浓缩后得到纯的滤液 158mg。(208mg,90%) MS m/z :429M+1。

[0443] 实施例 55 :5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-4-甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮

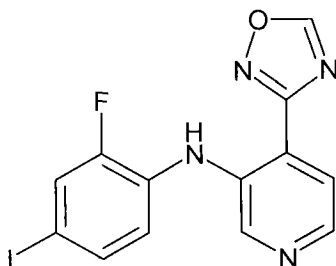
[0444]



[0445] 把 1N NaOH (3mL) 加入到 2-[3-(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟酰基}-N-甲基氨基脲 (165mg ;0.38mmol) 在水 (3mL) 中的悬液中。混合物变成匀质。反应混合物在 120℃ 加热 3 天。通过 LCMS 监测反应进程。浓缩溶剂并反复提纯,得到 10mg 的 5-[3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-吡啶-4-基]-4-甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮。质谱:MS m/z :412M+1。

[0446] 实施例 56 : (2-氟-4-碘-苯基)-(4-[1,2,4]噻二唑-3-基-吡啶-3-基)-胺

[0447]

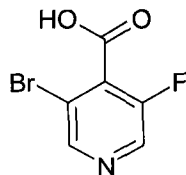


[0448] 把氢氧化锂 (0.19g ;7.93mmol) 加入到 3-[3-(2-氟-4-碘苯基)氨基]吡

啉-4-基}-1,2,4-噁二唑-5-乙酸甲酯 (1.80g ;3.96mmol ;1.00eq.) 在 THF-H₂O(1:1) 中的溶液中。溶液室温下搅拌 2 小时。搅拌完成之后得到 1.42g 的 (2-氟-4-碘-苯基)-(4-[1,2,4]噁二唑-3-基吡啶-3-基)-胺,得率为 92%。MS m/z :383M+1。

[0449] 中间体 6 :3-溴-5-氟-异烟酸

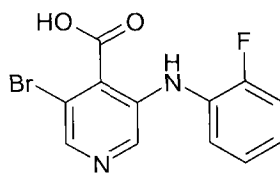
[0450]



[0451] 在 0℃ 把正丁基锂 (12.5mL, 2.5M 在 THF 中, 31.3mmol) 缓慢加入到二异丙胺 (4.4mL, 31.3mmol) 在 THF (200mL) 中的溶液中, 搅拌 15 分钟, 冷却到 -78℃。再加入固体状的 3-溴-5-氟吡啶 (5.0g, 28.4mmol), 使得到的溶液在 -78℃ 搅拌 10 分钟。通过导管向溶液充入二氧化碳气体 30 分钟, 接着搅拌得到的溶液 2 小时, 使溶液的温度从 -78℃ 升至室温。通过旋转蒸发浓缩反应的溶液, 用 2M NaOH 稀释, 用乙酸乙酯清洗。水溶液用 1M HCl 酸化, 再用乙酸乙酯萃取。用盐水清洗有机萃取物, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得到所希望的固体产物 (4.75g, 76%)。

[0452] 中间体 7 :3-溴-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸

[0453]

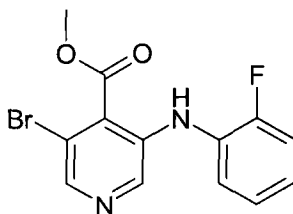


[0454] -78℃ 把在 THF (54.6mmol) 中的二(三甲基硅烷基)酰胺锂 (54.6mL, 1.0M) 加入到 2-氟苯胺 (3.5mL, 36.4mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液中。得到的溶液在 -78℃ 搅拌 1 小时。加入固体状 3-溴-5-氟-异烟酸 (1) (4.0g, 18.2mmol), 反应溶液在室温下搅拌 48 小时。通过旋转蒸发浓缩溶液, 用饱和 NaHCO₃ 稀释, 接着用乙酸乙酯清洗。水溶液用浓盐酸酸化。滤出得到的沉淀, 用水清洗, 接着真空干燥, 得到所希望的产物 (4.2g, 74%), 呈黄色固体。

[0455] 中间体 8 :3-溴-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸

[0456] 3-溴-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸甲酯

[0457]

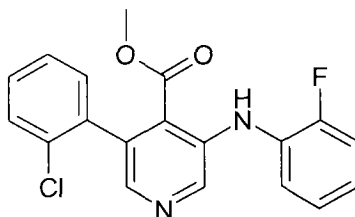


[0458] 把在 THF (16.2mmol) 中的 (三甲基硅基) 重氮甲烷 (8.1mL, 2M) 加入到 3-溴-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸 (4.2g, 13.5mmol) 在 THF/ 甲醇 (72mL, 9/1, v/v) 中的溶液中, 室温下搅拌 2 小时。用乙酸淬灭反应, 浓缩溶液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-50% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (4.1g, 94%), 呈黄色

固体。

[0459] 中间体 9 :3-(2-氯-苯基)-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸甲酯

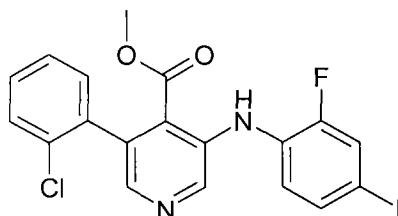
[0460]



[0461] 把 3-溴-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸甲酯 (250mg, 0.77mmol)、2-氯苯基硼酸 (0.18g, 1.2mmol)、Pd(OAc)₂ (10mg, 0.025mmol)、S-Phos (20mg, 0.05mmol) 以及 K₂CO₃ (0.32g, 2.3mmol) 悬于二噁烷/水 (1.65mL, 9/1, v/v) 中, 在 100℃ 搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 再经 Extrelut 柱过滤。用乙酸乙酯清洗柱, 并浓缩滤液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-50% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (220mg, 80%), 呈黄色的油。LC-MS (M+H = 357, obsd. = 357)。

[0462] 中间体 10 :3-(2-氯-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸甲酯

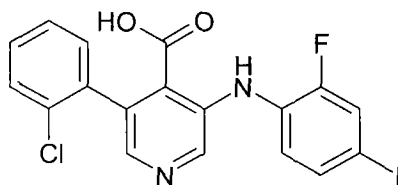
[0463]



[0464] 把 N-碘琥珀亚酰胺 (236mg, 1.05mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (400mg, 2.1mmol) 加入到 3-(2-氯苯基)-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸甲酯 (300mg, 0.84mmol) 溶液中, 在 60℃ 搅拌过夜。用 Na₂S₂O₃ (1mL, 10% 水溶液) 淬灭反应混合物, 用 CH₂Cl₂ 稀释, 再用 Extrelut 柱过滤。用 CH₂Cl₂ 清洗所述的柱, 并浓缩滤液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-55% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (343mg, 85%)。LC-MS (M+H = 483, obsd. = 483)。

[0465] 中间体 11 :3-(2-氯-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸

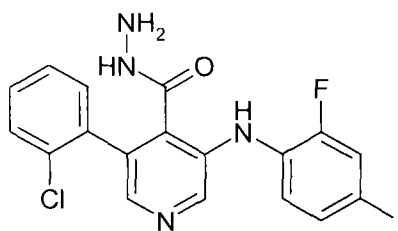
[0466]



[0467] 把 NaOH (3.6mL, 2M 水溶液, 7.2mmol) 加入到 3-(2-氯-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸甲酯 (343mg, 0.71mmol) 在甲醇 (3mL) 中的溶液中, 在 60℃ 搅拌过夜。除去甲醇, 水溶液用浓盐酸酸化。滤出得到的沉淀物, 用水清洗, 在真空下干燥, 得到所希望的产物 (253mg, 76%)。LC MS (M+H = 469, obsd. = 469)。

[0468] 中间体 12 :3-(2-氯-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰胺

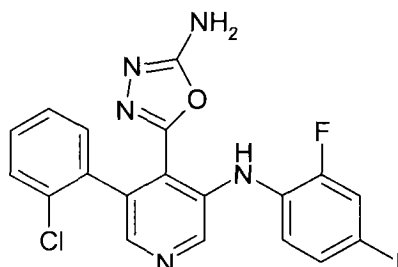
[0469]



[0470] 把上述的 1,1'-羰基二咪唑 (21mg, 0.13mmol) 加入 3-(2-氯-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 (40mg, 0.09mmol) 在 DMSO (1mL) 中的溶液中, 并在 60℃ 搅拌过夜。加入水合肼 (13mg, 0.27mmol), 并在 60℃ 再搅拌反应溶液 4 小时。用水淬灭反应溶液, 再用乙酸乙酯稀释溶液, 接着经 Extrelut 柱过滤。用乙酸乙酯清洗所述的柱, 并浓缩滤液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-70% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (17mg, 41%)。LC-MS (M+H = 483, obsd. = 438)。

[0471] 实施例 57: [4-(5-氨基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-5-(2-氯-苯基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

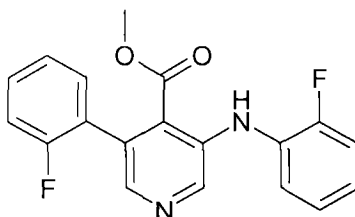
[0472]



[0473] 把氰酸苯酯 (5mg, 0.04mmol) 加入到 3-(2-氯-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰肼 (7) (17mg, 0.04mmol) 在 DMSO (1mL) 中的溶液中, 在室温搅拌过夜。用水淬灭反应溶液。滤出析出的固体物, 用水清洗, 接着在真空干燥, 得到所希望的产物 (5mg, 28%)。LC MS (M+H = 508, obsd. = 508)。¹H NMR: 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.11 (s, 2H)。

[0474] 中间体 13: 3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸甲酯

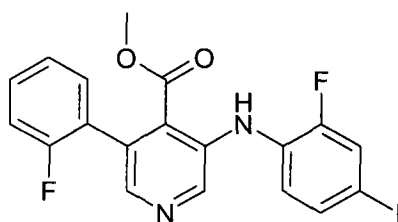
[0475]



[0476] 把 3-溴-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸甲酯 (1.25g, 3.84mmol)、2-氟苯基硼酸 (0.81g, 5.77mmol)、Pd(OAc)₂ (30mg, 0.12mmol)、S-Phos (90mg, 0.24mmol) 以及 K₂CO₃ (1.6g, 11.5mmol) 悬于二噁烷/水 (9mL, 9/1, v/v) 中, 在 100℃ 搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应溶液, 并用 Extrelut 柱过滤。用乙酸乙酯清洗所述的柱, 并浓缩滤液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-50% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (680mg, 52%), 呈黄色固体。LC-MS (M+H = 341, obsd. = 341)。

[0477] 中间体 14: 3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸甲酯

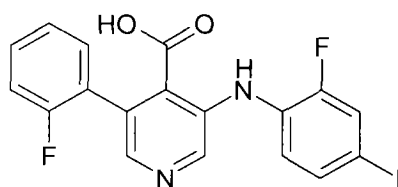
[0478]



[0479] 把N-碘琥珀酰亚胺(400mg, 1.76mmol) 和對甲苯磺酸一水合物(670mg, 3.53mmol) 加入到3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-苯基氨基)-异烟酸甲酯(480mg, 1.41mmol), 在60℃搅拌过夜。用Na₂S₂O₃(1mL, 10%水溶液) 淬灭反应混合物, 再用CH₂Cl₂ 稀释溶液, 经Extrelut柱过滤。用CH₂Cl₂ 清洗所述的柱, 并浓缩滤液。粗产物用Biotage 仪器提纯, 洗脱液为0-55%的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物(516mg, 78%)。LC-MS(M+H = 467, obsd. = 467)。

[0480] 中间体 15 : 3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸

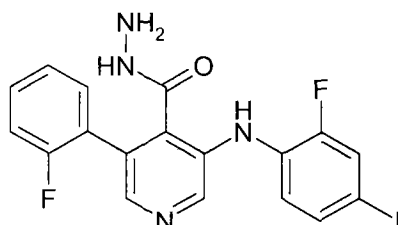
[0481]



[0482] 把NaOH(3.2mL, 2M水溶液, 6.4mmol) 加入到3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸甲酯(300mg, 0.64mmol) 在甲醇(3mL) 中的溶液中, 在60℃搅拌过夜。去除甲醇, 用浓盐酸酸化水溶液。滤出得到的沉淀物, 用水清洗, 再在真空干燥, 得到所希望的产物(215mg, 74%)。LC-MS(M+H = 453, obsd. = 453)。

[0483] 中间体 16 : 3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸酰胺

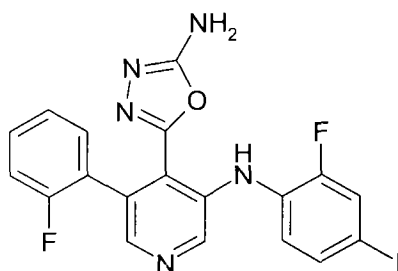
[0484]



[0485] 把1,1'-羰基二咪唑(21mg, 0.13mmol) 加入到3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸(40mg, 0.09mmol) 在DMSO(1mL) 中的溶液中, 在60℃搅拌过夜。再加入水合肼(13mg, 0.27mmol), 反应溶液继续在60℃搅拌4小时。用水淬灭反应溶液, 再用乙酸乙酯稀释, 经Extrelut柱过滤。用乙酸乙酯清洗所述的柱, 并浓缩滤液。粗产物用Biotage 仪器提纯, 洗脱液为0-70%的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物(22mg, 53%)。LC-MS(M+H = 467, obsd. = 467)。

[0486] 实施例 58 : [4-(5-氨基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-(2-氟-苯基)-吡啶-3-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺

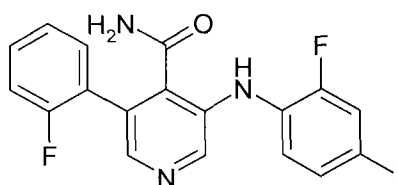
[0487]



[0488] 把氰酸苯酯 (6mg, 0.05mmol) 加入到 3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-异烟酸酰胺 (22mg, 0.05mmol) 在 DMSO (1mL) 中的溶液中, 室温下搅拌过夜。用水淬灭反应溶液。滤出得到的沉淀物, 用水清洗, 真空下干燥, 得到所希望的产物 (15mg, 65%)。LC-MS ($M+H = 492$, obsd. = 492). 1H NMR: 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.14 (s, 2H)。

[0489] 中间体 17: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-5-(2-氟-苯基)-异烟酰胺

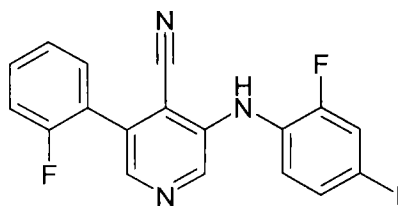
[0490]



[0491] 把 1,1'-羰基二咪唑 (70mg, 0.43mmol) 加入到 3-(2-氟-苯基)-5-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-异烟酸 (130mg, 0.29mmol) 在 DMSO (1mL) 中的溶液中, 在 60°C 搅拌溶液过夜。再加入醋酸铵 (89mg, 1.15mmol), 反应溶液在 60°C 搅拌 4 小时。用水淬灭反应溶液, 再用乙酸乙酯稀释, 经 Extrelut 柱过滤。用乙酸乙酯清洗所述的柱, 并浓缩滤液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-70% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (78mg, 60%)。LC-MS ($M+H = 452$, obsd. = 452)。

[0492] 中间体 18: 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-5-(2-氟-苯基)-异烟腈

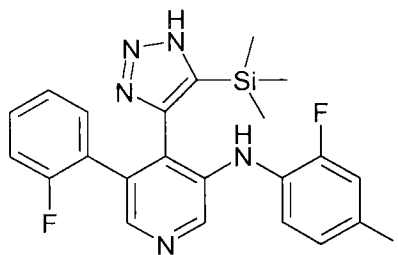
[0493]



[0494] 0 °C 下把吡啶 (28 μ L, .35mmol) 和三氟乙酸酐 (27 μ L, 0.19mmol) 加入到 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-5-(2-氟-苯基)-异烟酰胺 (78mg, 0.17mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液中。室温下搅拌得到的溶液 3 小时。用 2M NaOH 淬灭反应, 再搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯和饱和 NH_4Cl 溶液稀释反应溶液, 并用 Extrelut 柱进行过滤。用乙酸乙酯清洗所述的柱, 浓缩滤液, 得到沉淀物。用甲醇清洗得到的沉淀, 真空下干燥, 得到所希望的产物 (60mg, 80%)。LC-MS ($M+H = 434$, obsd. = 434)。

[0495] 实施例 59: (2-氟-4-碘-苯基)-[5-(2-氟-苯基)-4-(5-三甲基硅烷基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)]-吡啶-3-基]-胺

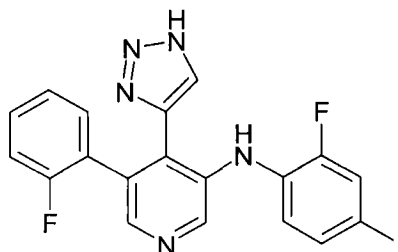
[0496]



[0497] 0℃下把在 THF (0.07mmol) 中的正丁基锂 (28 μL, 2.5M) 加入到 (三甲基硅烷基) 重氮甲烷 (35 μL, 2.0M, 溶于 THF, 0.07mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液中, 搅拌 20 分钟。再加入 3-(2-氟-4-碘-苯基氨基)-5-(2-氟-苯基)-异烟肼 (20mg, 0.05mmol), 得到的溶液在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯和饱和 NH₄Cl 溶液稀释反应溶液, 经 Extrelut 柱过滤。用乙酸乙酯清洗所述的柱, 浓缩滤液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-75% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (10mg, 40%)。LC-MS (M+H = 548, obsd. = 548)。

[0498] 实施例 60: (2-氟-4-碘-苯基)-[5-(2-氟-苯基)-4-(1H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基]-胺

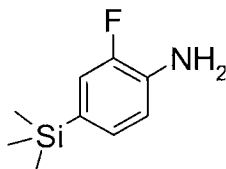
[0499]



[0500] 把 NaOH (50 μL, 2.0M 水溶液, 0.09mmol) 加入到 (2-氟-4-碘-苯基)-[5-(2-氟-苯基)-4-(5-三甲基硅烷基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基]-胺 (10mg, 0.02mmol) 在甲醇 (1mL) 中的溶液中, 在 50℃ 搅拌过夜。用饱和 NH₄Cl 淬灭反应, 再用乙酸乙酯稀释溶液, Extrelut 柱过滤。用乙酸乙酯清洗所述的柱, 浓缩滤液。粗产物用 Biotage 仪器提纯, 洗脱液为 0-75% 的在正己烷中的乙酸乙酯梯度, 得到所希望的产物 (6mg, 69%), 黄色固体。LC-MS (M+H = 476, obsd. = 476)。¹H NMR: 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.99 (s, 1H)。

[0501] 中间体 19: 2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯胺

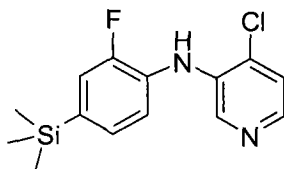
[0502]



[0503] 在搅拌和氮气气氛下把丁基锂 (2.5M, 在正己烷中, 25mL) 滴入 -78℃ 的 2-氟-4-碘苯胺 (5g, 21.1mmol) 在干乙醚 (20mL) 中的溶液中。混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时。在混合物中加入液体 TMSCl (13.8mL, 105.5mmol) 和 DMAP。在 5 小时内使反应的温度上升至室温。接着缓慢加入 Et₃N (4mL) 和甲醇 (8mL) 淬灭反应。混合物用乙醚稀释后再用水、盐水清洗, Na₂SO₄ 干燥。100℃ 真空蒸馏 (1-2mmHg) 得到纯产物 (3.0g, 得率: 78%)。LC/MS [方法 A: 室温: 5.75 分钟; m/z: 184 (M+1)]。

[0504] 中间体 20: 4-氯-N-[2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯基]吡啶-3-胺

[0505]



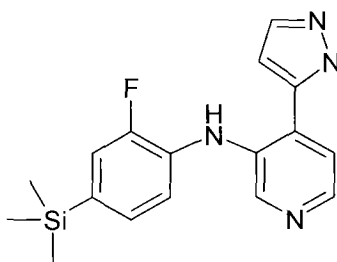
[0506] 依次把 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (122.5mg, 0.55mmol)、*rac*-BINAP (0.34g, 0.55mmol)、 Cs_2CO_3 (8.9g, 27.3mmol) 以及 2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯胺 (1g, 5.45mmol) 加入到 4-氯-3-碘吡啶 (1.37g, 5.73mmol) 在干甲苯 (25mL) 中的溶液中。混合物用氮气脱气 2 次, 混合物再在氮气气氛和 130℃ 下回流 3 天。过滤混合物, 用乙酸乙酯稀释滤液并用水和盐水清洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机相, 得到的残余物用快速色谱柱提纯, 洗脱液为 20% 乙酸乙酯-正己烷 (0.3% 三乙胺在正己烷中), 得到所希望的加成物 (1.14g, 70.1%)。LC/MS [方法 A: 室温; 6.14 分钟; m/z : 295 (M+1)]。

[0507] Suzuki 偶联的通用方法:

[0508] (Ding, S.; Gray, N. S.; Wu, X.; Ding, Q.; Schultz, P. G. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1594-1596.)

[0509] 中间体 21: (2-氟-4-三甲基硅烷基-苯基)-[4-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-3-基]-胺

[0510]

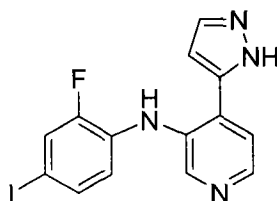


[0511] 把 4-氯-N-[2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯基]吡啶-3-胺 (70mg, 0.24mmol)、(0.95g, 6.8mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (21.7mg, 0.02mmol)、1,3-二苯基-1H-咪唑-3-鎓氯化物 (16.2mg, 0.05mmol) 和碳酸铯 (2.76g, 8.5mmol) 装入带有搅拌棒的密封试管中。向密封试管通入氮气脱气后, 加入无水二噁烷 (14mL)。混合物在 130℃ 加热过夜。混合物再与硅胶一起旋转蒸发, 经硅胶色谱法提纯。最后得到所希望的纯产物 (63.2mg, 63%)。MS: m/z : 327 (M+1)。

[0512] 碘化反应的通用方法

[0513] 实施例 61: (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-3-基]-胺

[0514]

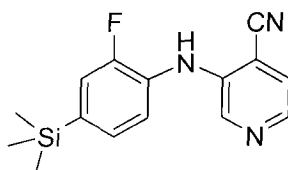


[0515] 把 ICI (2M, 0.21mL, 0.41mmol) 滴入 (2-氟-4-三甲基硅烷基-苯基)-[4-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-3-基]-胺 (45mg, 0.14mmol) 在 DCM (0.5mL) 中的溶液中。混合物室温搅拌过夜。用 DCM 稀释混合物, 接着用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%)、水、盐水清洗, Na_2SO_4 干燥。浓缩有

机相,用硅胶色谱法提纯得到的残余物,得到产物(52.4mg),得率为39%。LC/MS[方法A:室温:5.43分钟;m/z:381(M+1)]。

[0516] 中间体 22:3-[(2-氟-4-(三甲基硅基)苯基)氨基]异烟腈

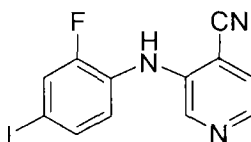
[0517]



[0518] 把4-氯-N-[2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯基]吡啶3-胺(122mg,0.41mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (49mg,0.41mmol)和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (48mg,0.04mmol)装入带搅拌棒的密封试管中。密封试管抽真空脱气再充入氮气3次,然后加入无水DMF(2mL)。混合物在130℃加热12小时(Alterman, M; Hallberg, A. J. Org. Chem. 2000, 65, 7984-7989)。用乙酸乙酯稀释混合物,用水清洗, Na_2SO_4 干燥。浓缩有机相。得到的残余物用硅胶色谱法提纯,得到产物(118mg),得率为97%。LC/MS[方法B:室温:6.71分钟;m/z:286(M+1)]。

[0519] 中间体 23:3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟腈

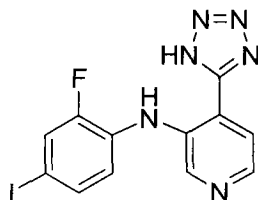
[0520]



[0521] 按照上面提到的碘化反应的通用方法从3-[(2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯基)氨基]异烟腈制备得到标题化合物。LC/MS[方法A:室温:5.00分钟;m/z:340(M+1)]。

[0522] 实施例 62:N-(2-氟-4-碘苯基)-4-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-胺

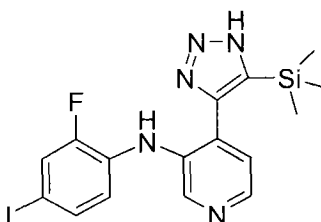
[0523]



[0524] 把3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟腈(100mg,0.29mmol)、氯化铵(28mg,0.52mmol)和叠氮化钠(35mg,0.54mmol)装入带有搅拌棒的密封试管内。密封试管抽真空脱气,充入氮气3次,然后加入无水DMF(3mL)。混合物在100℃加热3天。混合物用饱和 NaHCO_3 溶液稀释,乙酸乙酯清洗。水相用浓盐酸酸化至pH<1,再用乙酸乙酯清洗。水层干燥后得到所希望的产物。LC/MS[方法B:室温:6.008分钟;m/z:383(M+1)]。

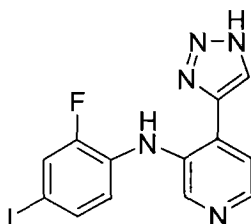
[0525] 实施例 63:N-(2-氟-4-碘-苯基)-4-[5-(三甲基硅基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-3-胺

[0526]



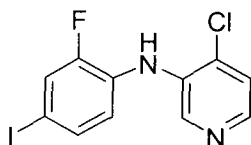
[0527] 0℃下把丁基锂 (2.5M, 72 μ L, 0.18mmol) 滴入 TMS 重氮甲烷 (2M, 90 μ L, 0.18mmol) 在乙醚 (2mL) 中的溶液中。混合物在 0℃搅拌 20 分钟。在溶液中加入 3-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]异烟腈 (50mg, 0.15mmol)。使反应温度上升至室温, 继续加热 3 天。用乙醚稀释混合物, 饱和氯化铵溶液和水清洗, 固体 Na_2SO_4 干燥。有机相浓缩, 用硅胶色谱法提纯得到的残余物, 得到所希望的产物 (27mg), 得率为 40%。LC/MS[方法 A: 室温: 0.40 分钟; m/z : 454 (M+1)]。

[0528] 实施例 64: N-(2-氟-4-碘苯基)-4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-胺
[0529]



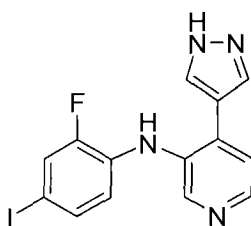
[0530] 把 N-(2-氟-4-碘苯基)-4-[5-(三甲基硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]吡啶-3-胺 (20mg, 0.044mmol) 加入 NaOH (3.5mg, 0.088mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液中。反应进行 5 天。用甲醇稀释混合物, 用酸性树脂 (Dowex) 把溶液中和至 pH7。过滤, 浓缩滤液, 得到纯产物 (11.5mg, 69%)。LC/MS[方法 A: 室温: 0.40 分钟; m/z : 381 (M+1)]。

[0531] 中间体 24: 4-氯-N-(2-氟-4-碘苯基)吡啶-3-胺
[0532]



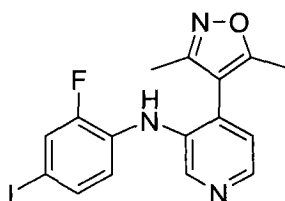
[0533] 按照上面提到的碘化反应的通用方法从 4-氯-N-[2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯基]吡啶-3-胺制备标题化合物。LC/MS[方法 B: 室温: 6.28 分钟; m/z : 349 (M+1)]。

[0534] 实施例 65: (2-氟-4-碘-苯基)-[4-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-基]-胺
[0535]



[0536] 按照上面提到的 Suzuki 偶合条件从 4-氯-N-[2-氟-4-(三甲基硅烷基)苯基]吡啶-3-胺制备标题化合物。得到的三甲基硅烷化的化合物再进行碘化反应 (参见上述的通用方法), 得到标题化合物。LC/MS[方法 A: 室温: 4.48 分钟; m/z : 381 (M+1)]。

[0537] 实施例 66: 4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-吡啶-3-基)-(2-氟-4-碘-苯基)-胺
[0538]



[0539] 按照上述同样的方法制备标题化合物。LC/MS[方法A:室温:0.51分钟;m/z:410(M+1)]。

[0540] 功能性分析试验

[0541] 试验1:MEK-1酶分析(LANCE-HTRF)

[0542] 在均相荧光标记的试验中监测人MEK1激酶活性的抑制。试验采用时间分辨的荧光共振能量转移来探测MEK1所引起的ERK1磷酸化。详细的方法描述如下:

[0543] 具有组成型活性的MEK-1EE(150ng/孔)和ERK-2K52A(110ng/孔)在黑色的384孔Optiplates板(Perkin Elmer)中在室温和增加抑制剂浓度条件下培养1.5小时。反应总体积为50 μ L。抑制剂用激酶缓冲液(9 μ M ATP, 50mM Tris-HCl pH8.0, 10mM MgCl₂, 1mM DTT和100 μ M Na₃VO₄)连续稀释,直到DMSO的终浓度为1%。培养结束时,加入50mL试验缓冲液淬灭酶反应,所述试验缓冲液含有50mM Tris-HCl、50mM EDTA、0.1% BSA以及由1.25 μ g/mL带有铕标记的抗磷酸化酪氨酸mAb(Perkin Elmer)和5 μ g/mL带有别藻蓝蛋白标记的抗-GST抗体(CIS-US)组成的混合物。孔板在板振动筛上搅动30分钟,通过均相时间分辨荧光(HTRF)测量ERK-2K52A底物的磷酸化,用VICTORV荧光板阅读器数在340nm激发处和665nm(铕)/615nm(PAC)发射滤波处读数。磷酸化以665nm信号x10,000/615nm信号之比率表示。为评价化合物的抑制能力,测定IC₅₀值。结果示于表1第2列,其中符号“+++”表示IC₅₀值小于或等于3 μ M,“++”表示IC₅₀值小于或等于25 μ M但大于3 μ M,“+”表示IC₅₀值大于25 μ M。

[0544] 试验2:肿瘤细胞增殖试验(ATP Lite)

[0545] 把小鼠结肠C26(1500个细胞/孔)、人黑色素瘤A375(2000个细胞/孔)或者人胰腺MiaPaCa2细胞(2000个细胞/孔)放入白色的装有生长培养基(对于C26和MiaPaCa-2,生长培养基为含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的DMEM;对于A375,生长培养基为含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI)的96孔板(Corning)内,在37℃和含5%潮湿二氧化碳的培养器中培养过夜。抑制剂用100% DMSO连续稀释,然后加入到在生长培养基中的细胞内,得到终浓度为0.25% DMSO。细胞在测试化合物存在下培养4天,用ATP-lite细胞增殖试剂盒(Packard)定量分析增殖情况。细胞增殖试验的结果示于表1第3-5列,其中符号“+++”表示IC₅₀值小于或等于3 μ M,“++”表示IC₅₀值小于或等于25 μ M但大于3 μ M,“+”表示IC₅₀值大于25 μ M。

[0546] 表1:MEK酶试验和肿瘤细胞增殖试验的结果

[0547]

实施例	MEK1	C26	A375	MiaPaCa2
实施例1	+++	++	+++	++
实施例2	+++	+++	+++	+++
实施例3	+++	++	+++	+++
实施例4	+++	+++	+++	+++
实施例5	+++	+++	+++	+++

实施例 6	+++	+++	+++	+++
实施例 7	+++	+++	+++	+++
实施例 8	+++	+++	+++	+++
实施例 9	++	+++	+++	+++
实施例 10	+++	+++	+++	+++
实施例 11	+++	+++	+++	+++
实施例 12	+++	+++	+++	+++
实施例 13	+++	+++	+++	+++
实施例 14	+++	+++	+++	+++
实施例 15	+++	+++	+++	+++
实施例 16	+++	+++	+++	+++
实施例 17	+++	+	++	++
实施例 18	+++	+++	+++	+++
实施例 19	+++	+++	+++	+++
实施例 20	+++	+++	+++	+++
实施例 21	+++	+++	+++	+++
实施例 22	+++	+++	+++	+++
实施例 23	+++	+++	+++	+++
实施例 24	+++	+++	+++	+++
实施例 25	+++	+++	+++	+++
实施例 26	+++	+++	+++	+++
实施例 27	+++	+++	+++	+++
实施例 28	+++	NT	NT	NT
实施例 29	+++	+++	+++	+++
实施例 30	+++	NT	NT	NT
实施例 31	+++	++	+++	++
实施例 32	+++	+++	+++	+++
实施例 33	+++	+++	+++	+++
实施例 34	+++	+++	+++	+++
实施例 35	+++	+++	+++	+++
实施例 36	+++	NT	NT	NT
实施例 37	+++	+++	+++	+++
实施例 38	+++	+++	+++	++
实施例 39	+++	+	+++	+
实施例 40	+++	+++	+++	+++
实施例 41	+++	+++	+++	+++
实施例 42	+++	+++	+++	+++
实施例 43	+++	+++	+++	++
实施例 44	+++	+++	+++	+++
实施例 45	+++	++	+++	++
实施例 46	+++	+++	+++	+++
实施例 47	+++	+++	+++	+++
实施例 48	+++	+++	+++	+++
实施例 49	+++	+++	+++	+++
实施例 50	+++	+++	+++	+++
实施例 51	+++	++	+++	++
实施例 52	+++	+++	+++	+++
实施例 53	+++	+++	+++	++
实施例 54	+++	+++	+++	+++
实施例 55	+++	+++	+++	+++
实施例 56	+++	+	++	++
实施例 57	+++	+++	+++	+++

实施例 58	+++	+++	+++	+++
实施例 60	+++	+++	+++	+++
实施例 61	+++	++	+++	+++
实施例 62	+++	+	+	+
实施例 63	+++	+++	+++	+++
实施例 64	+++	+++	+++	+++
实施例 65	+++	+++	+++	+++
实施例 66	+++	NT	NT	NT
实施例 67	++	NT	NT	NT
实施例 68	+++	NT	NT	NT
实施例 69	+++	NT	NT	NT
实施例 70	+	+	++	+

[0548] 体内功效评价：在 A375 异种移植研究（恶性黑色素瘤模型）中肿瘤生长的抑制

[0549] 从 Charles River 实验室购买雄性裸 (nu/nu) 小鼠（共 100 只，体重 24-26g）。在动物的右侧前肢上面皮下注射在 100 μ L PBS 中的 5×10^6 A375 细胞。植入细胞后第 4、7、11 和 14 天用卡尺测量肿瘤大小。测量肿瘤的长度 (I) 和宽度 (W)，用公式 $I \times W^2 / 2$ 计算出肿瘤的体积。植入癌细胞后 16 天，肿瘤的平均体积达到 93mm³，此时，把动物分成 6 组，每一组的平均肿瘤体积是相同的。用于给予化合物悬液的载体是在水中的 10% Tween80。

[0550] 植入癌细胞后第 16 天的下午开始治疗，把该天定为治疗的第 0 天。每周测量每只动物的肿瘤体积和体重 3 次，直至第 14 天。在第 14 天，处死所有的动物，切除肿瘤并称重。

[0551] 当实施例 2 的化合物以 10mg/kg 的剂量给予后，肿瘤出现消退，当剂量为 0.5mg/kg 时，明显抑制肿瘤的生长。

[0552] 本文引用的所有文献的全部教导纳入本文作为参考。