



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103180320 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201180053259. 7

A61K 31/437(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 10. 12

A61P 35/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

102010050558. 7 2010. 11. 05 DE

(56) 对比文件

WO 2010000364 A1, 2010. 01. 07, 第 1-120 页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 03

审查员 高义

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/005127 2011. 10. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/059172 DE 2012. 05. 10

(73) 专利权人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 T. 海因里希

M. 武赫雷尔 - 普利特克

H-P. 布克施塔勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 石克虎 林森

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

权利要求书12页 说明书46页

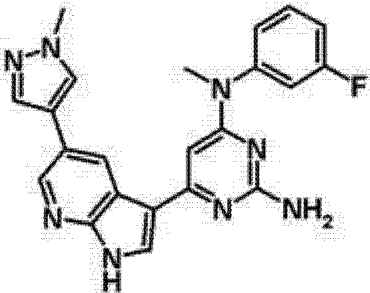
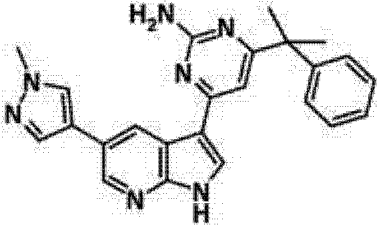
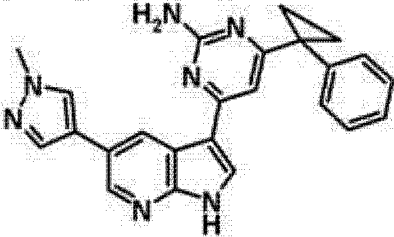
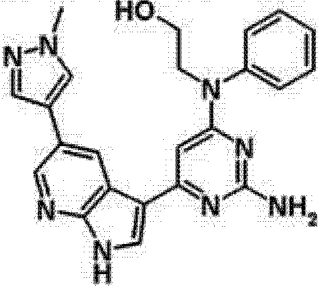
(54) 发明名称

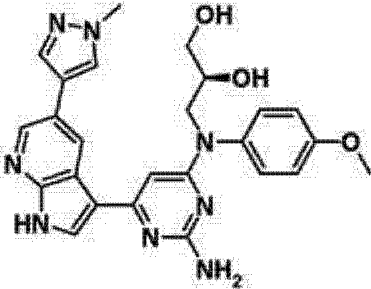
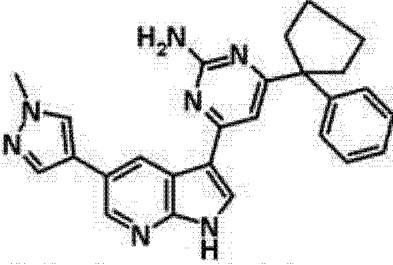
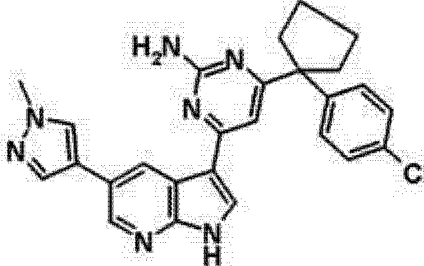
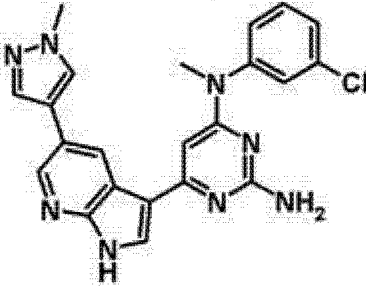
1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶衍生物

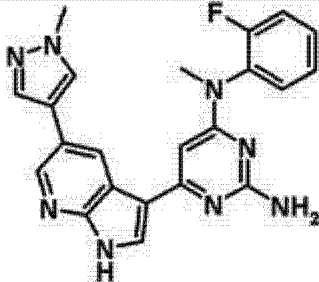
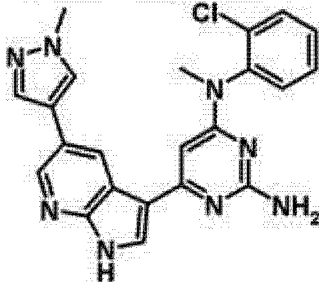
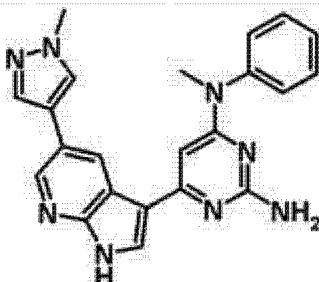
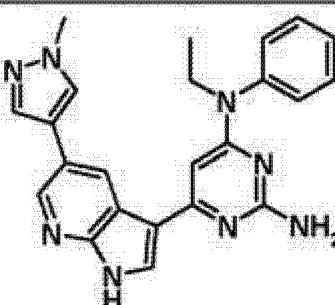
(57) 摘要

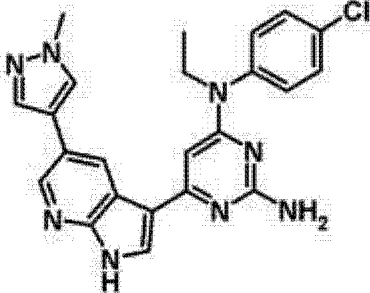
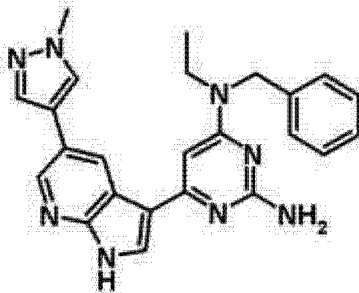
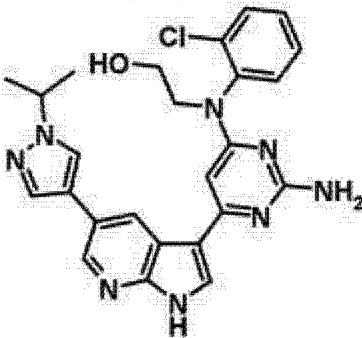
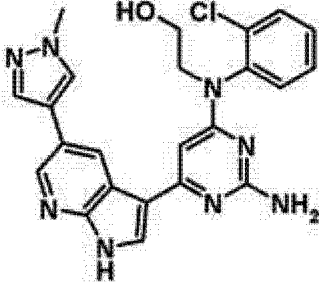
1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶化合物是细胞增殖 / 细胞活力的抑制剂, 且可以用于治疗肿瘤。

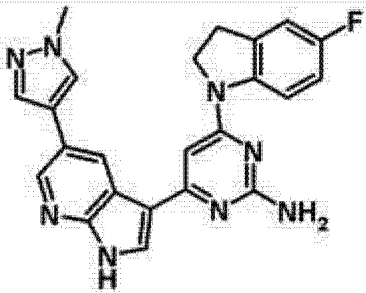
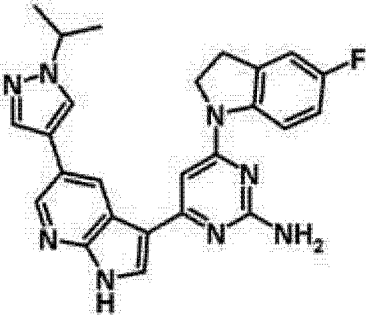
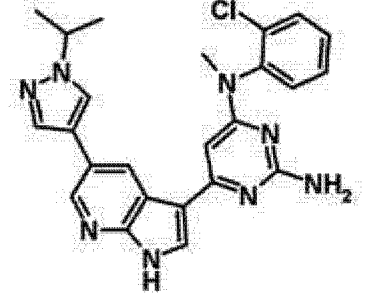
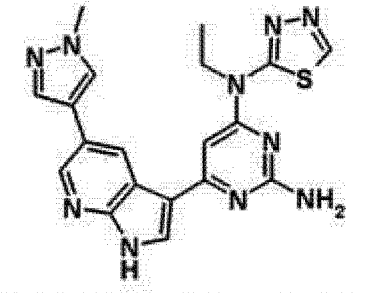
1. 选自下述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体、以及它们以所有比例的混合物：

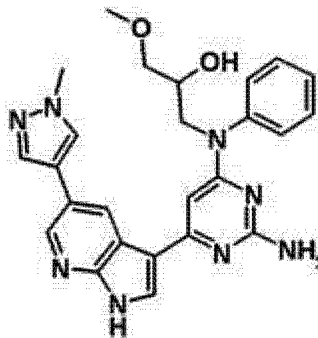
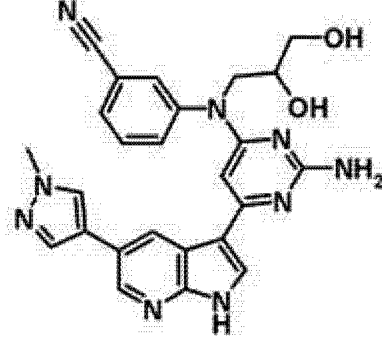
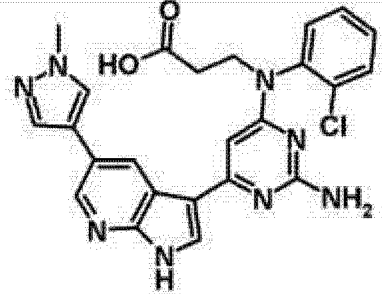
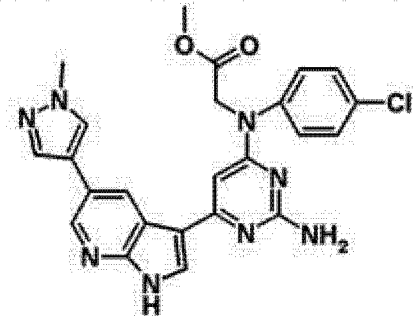
编号	结构/名称
“A1”	 N4-(3-氟苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A2”	 4-(1-甲基-1-苯基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A3”	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-(1-苯基环丙基)-嘧啶-2-基胺
“A4”	 2-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)乙醇

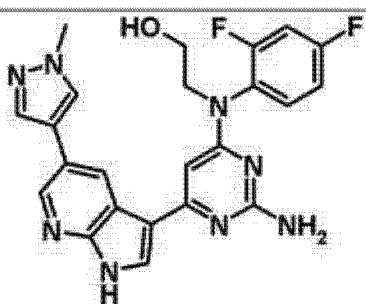
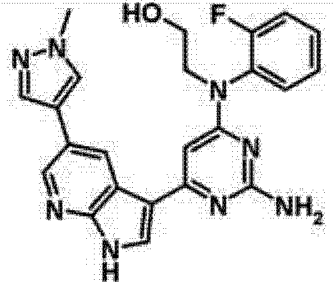
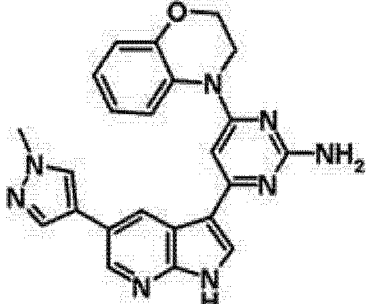
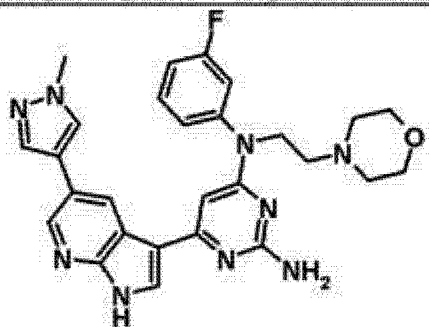
“A5”	 (S)-3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(4-甲氧基苯基)氨基]丙烷-1,2-二醇
“A6”	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-(1-苯基环戊基)-嘧啶-2-基胺
“A7”	 4-[1-(4-氯苯基)环戊基]-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A8”	 N4-(3-氯苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺

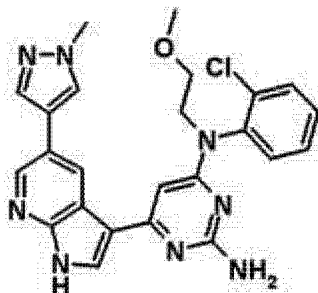
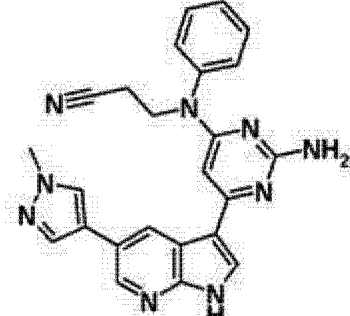
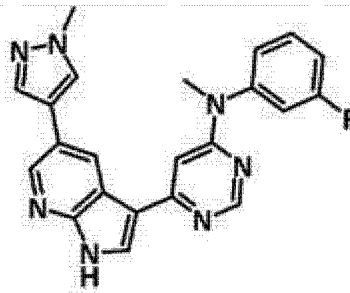
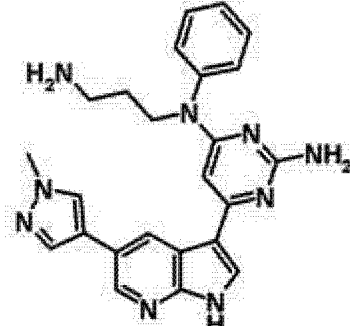
“A9”	 N4-(2-氟苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A10”	 N4-(2-氯苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A11”	 N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺
“A12”	 N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺

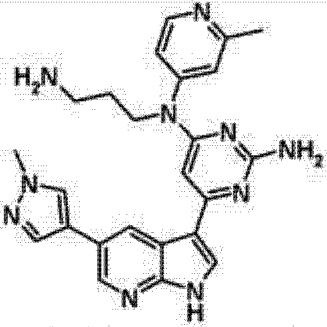
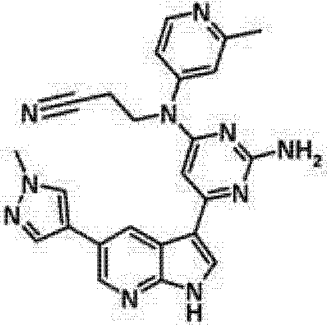
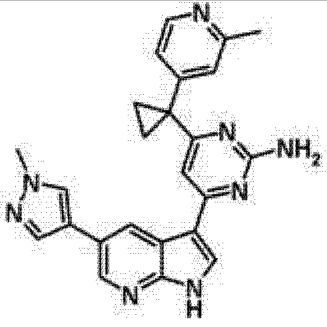
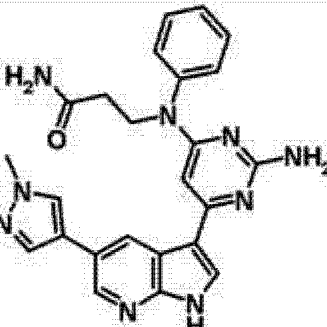
"A13"	 N4-(4-氯苯基)-N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
"A14"	 N4-苄基-N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
"A15"	 2-[(2-氨基-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]乙醇
"A16"	 2-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]乙醇

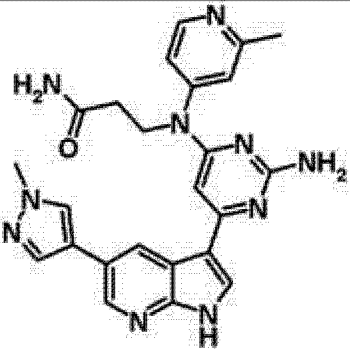
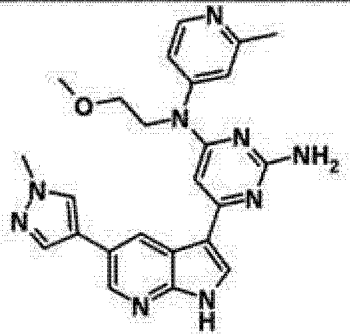
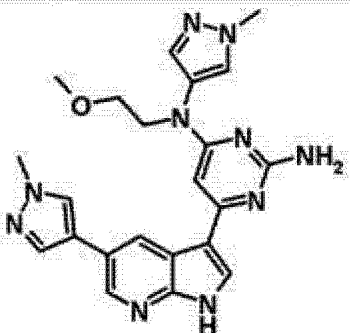
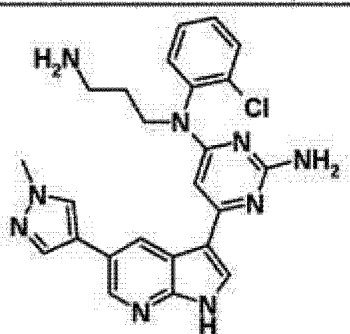
“A17”	 4-(5-氟-2,3-二氢咪唑-1-基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A18”	 4-(5-氟-2,3-二氢咪唑-1-基)-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A19”	 N4-(2-氯苯基)-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺
“A20”	 N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-[1,3,4]噻二唑-2-基嘧啶-2,4-二胺

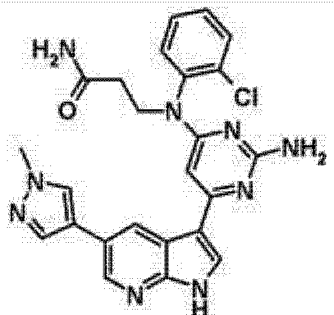
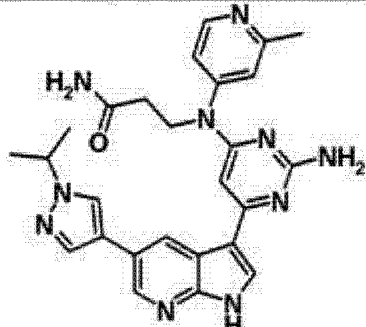
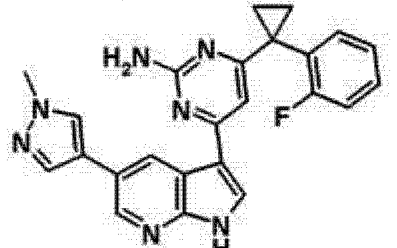
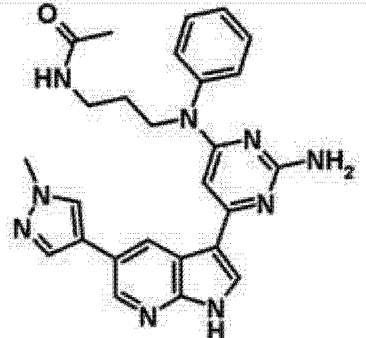
“A21”	 1-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)-3-甲氧基丙烷-2-醇
“A22”	 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2,3-二羟基丙基)氨基]苄腈
“A23”	 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2-氯苯基)氨基]丙酸
“A24”	 [{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-氯苯基)氨基]乙酸甲酯

“A25”	 2-[[2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基]-(2,4-二氟苯基)氨基]乙醇
“A26”	 2-[[2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基]-(2-氟苯基)氨基]乙醇
“A27”	 4-(2,3-二氢苯并[1,4]噁嗪-4-基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A28”	 N4-(3-氟苯基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-吗啉-4-基乙基)-嘧啶-2,4-二胺

“A29”	 N4-(2-氯苯基)-N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A30”	 3-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)丙腈
“A30a”	 (3-氟苯基)甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺
“A31”	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺

“A32”	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-甲基吡啶-4-基)-嘧啶-2,4-二胺
“A33”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙腈
“A34”	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-[1-(2-甲基吡啶-4-基)环丙基]-嘧啶-2-基胺
“A35”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)苯基氨基]丙酰胺

“A36”	 3-[[2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基]-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙酰胺
“A37”	 N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-甲基吡啶-4-基)-嘧啶-2,4-二胺
“A38”	 N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(1-甲基吡唑-4-基)-嘧啶-2,4-二胺
“A39”	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-氯苯基)-嘧啶-2,4-二胺

“A40”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]丙酰胺
“A41”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙酰胺
“A42”	 4-[1-(2-氟苯基)环丙基]-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A43”	 N-[3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)苯基氨基]丙基]乙酰胺。

。

2. 药剂,其包含至少一种根据权利要求1所述的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体、以及它们以所有比例的混合物、以及任选的赋形剂和/或辅助剂。

3. 根据权利要求1所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体、以及它们

以所有比例的混合物在制备用于治疗肿瘤和 / 或 AIDS 的药物中的用途。

4. 根据权利要求 3 所述的用途, 其中所述的肿瘤是肿瘤生长、肿瘤转移灶。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的用途, 其中所述肿瘤源自 : 鳞状上皮、膀胱、胃、肾脏、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝脏、脑、前列腺、淋巴系统、喉和 / 或肺的肿瘤。

6. 根据权利要求 3 或 4 所述的用途, 其中所述肿瘤源自 : 头颈和 / 或泌尿生殖道的肿瘤。

7. 根据权利要求 3 或 4 所述的用途, 其中所述肿瘤源自 : 单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、结肠癌、胶质母细胞瘤和 / 或乳腺癌。

8. 根据权利要求 3 或 4 所述的用途, 其中所述肿瘤是血液 - 和免疫系统的肿瘤。

9. 根据权利要求 3 或 4 所述的用途, 其中所述肿瘤源自 : 急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病和 / 或慢性淋巴性白血病。

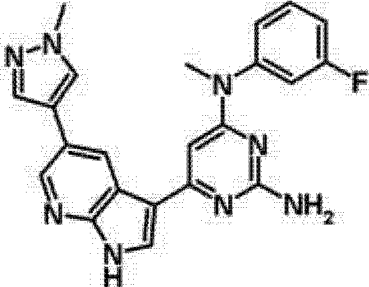
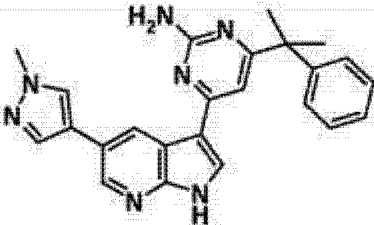
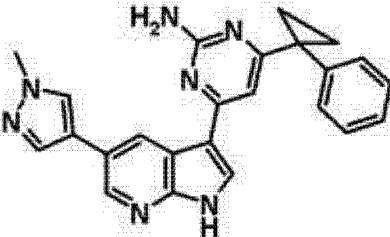
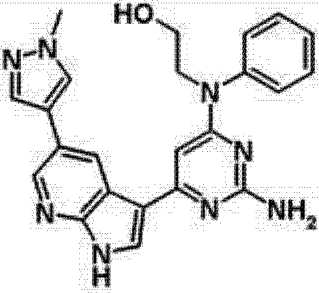
10. 根据权利要求 1 所述的化合物和 / 或其生理上可接受的盐以治疗有效量与选自下述的化合物联合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途 : 1) 雌激素受体调节剂、2) 雄激素受体调节剂、3) 类视色素受体调节剂、4) 细胞毒性剂、5) 抗增殖剂、6) 异戊二烯蛋白转移酶抑制剂、7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、8) HIV 蛋白酶抑制剂、9) 逆转录酶抑制剂和 10) 另外的血管生成抑制剂。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物和 / 或其生理上可接受的盐以治疗有效量与选自下述的化合物联合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途 : 1) 雌激素受体调节剂、2) 雄激素受体调节剂、3) 类视色素受体调节剂、4) 细胞毒性剂、5) 抗增殖剂、6) 异戊二烯蛋白转移酶抑制剂、7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、8) HIV 蛋白酶抑制剂、9) 逆转录酶抑制剂和 10) 另外的血管生成抑制剂, 其中所述的药物与放射疗法联合施用。

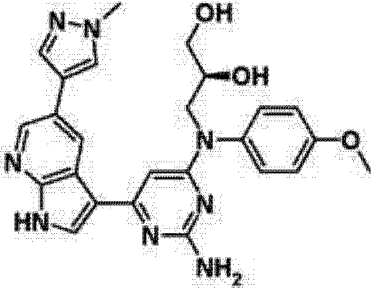
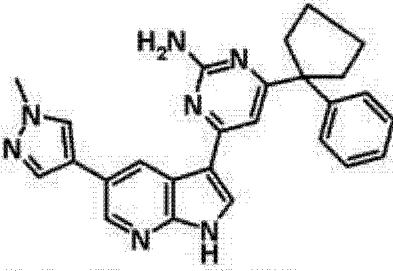
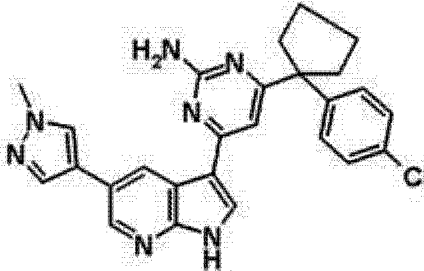
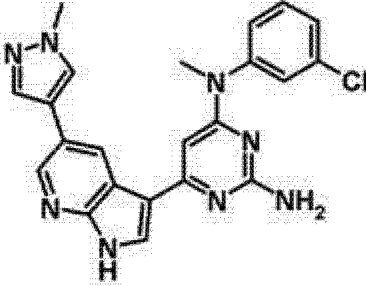
1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物

[0001] 本发明涉及选自下述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括它们以所有比例的混合物：

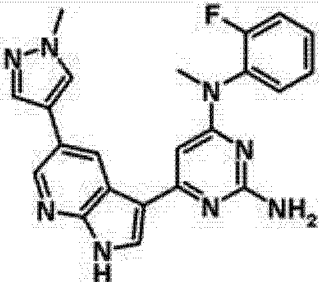
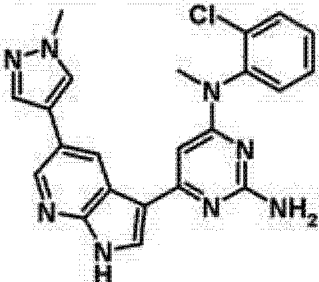
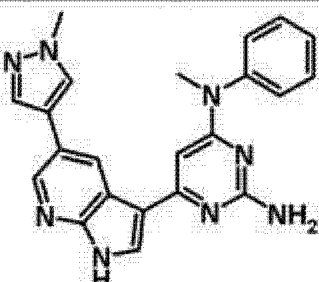
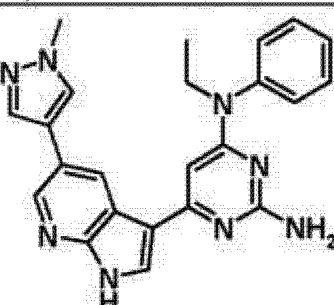
[0002]

编号	结构/名称
"A1"	 N4-(3-氟苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
"A2"	 4-(1-甲基-1-苯基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
"A3"	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-(1-苯基环丙基)-嘧啶-2-基胺
"A4"	 2-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)乙醇

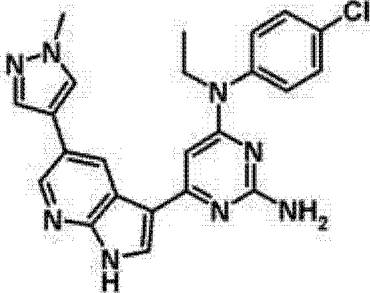
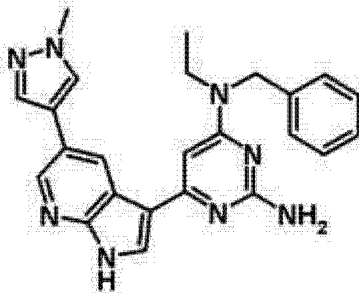
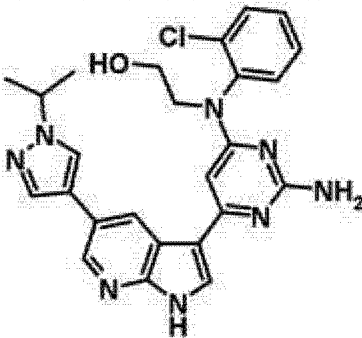
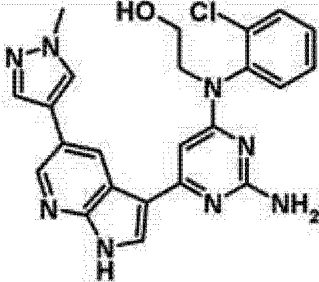
[0003]

“A5”	 (S)-3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-咪唑-4-基)-(4-甲氧基苯基)氨基]丙烷-1,2-二醇
“A6”	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-(1-苯基环戊基)-咪唑-2-基胺
“A7”	 4-[1-(4-氯苯基)环戊基]-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-咪唑-2-基胺
“A8”	 N4-(3-氯苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-咪唑-2,4-二胺

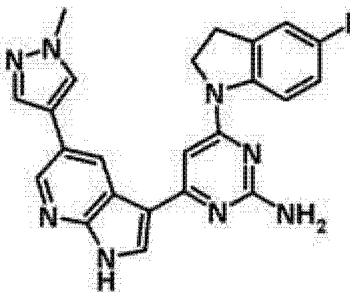
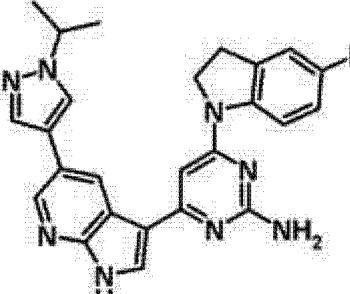
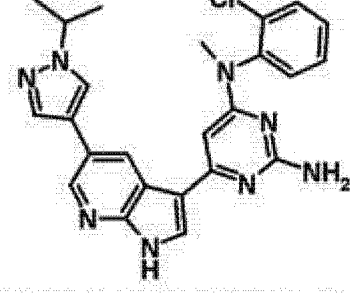
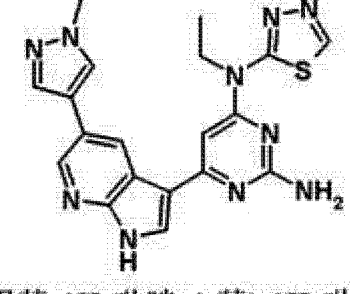
[0004]

“A9”	 N4-(2-氟苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A10”	 N4-(2-氯苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A11”	 N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺
“A12”	 N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺

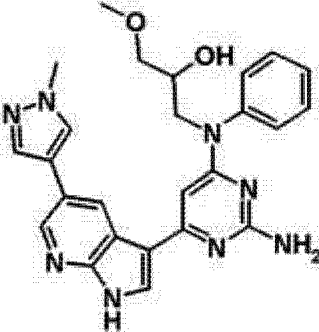
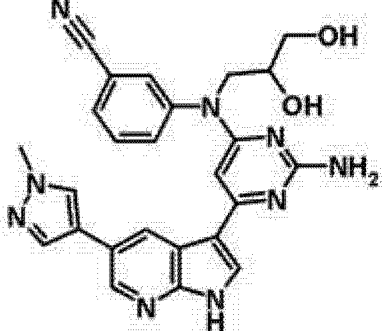
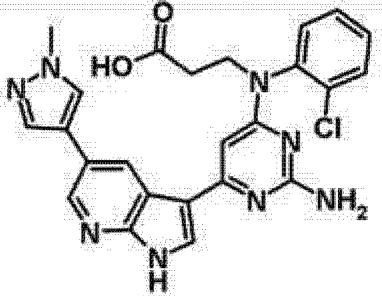
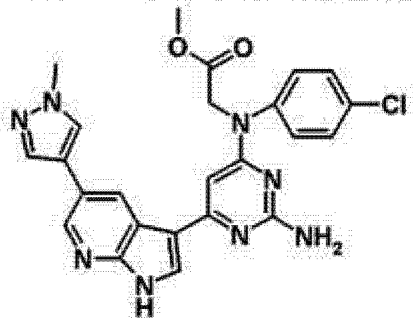
[0005]

“A13”	 N4-(4-氯苯基)-N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A14”	 N4-苄基-N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A15”	 2-[[2-氨基-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基]-(2-氯苯基)氨基]乙醇
“A16”	 2-[[2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基]-(2-氯苯基)氨基]乙醇

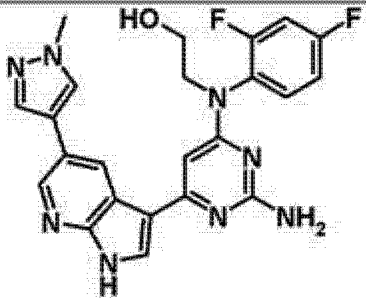
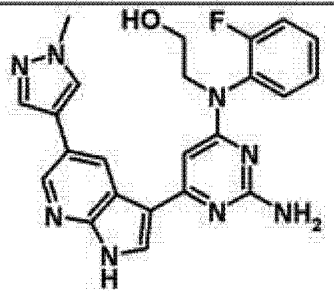
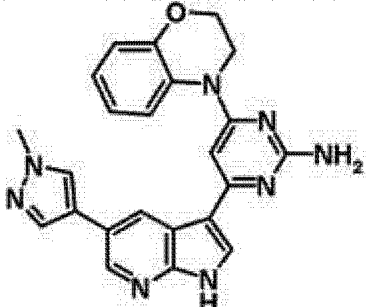
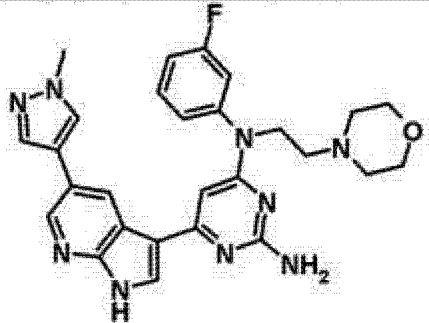
[0006]

“A17”	 4-(5-氟-2,3-二氢吡啶-1-基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A18”	 4-(5-氟-2,3-二氢吡啶-1-基)-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A19”	 N4-(2-氯苯基)-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺
“A20”	 N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-[1,3,4]噻二唑-2-基嘧啶-2,4-二胺

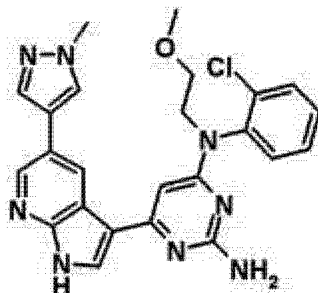
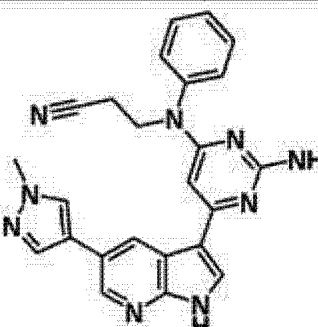
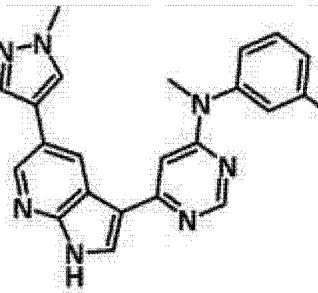
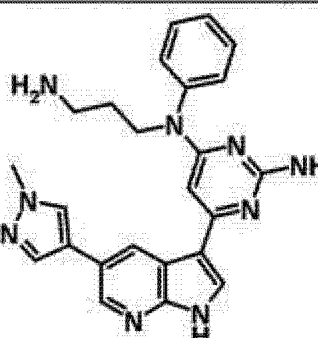
[0007]

“A21”	 1-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)-3-甲氧基丙烷-2-醇
“A22”	 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2,3-二羟基丙基)氨基]苄腈
“A23”	 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2-氯苯基)氨基]丙酸
“A24”	 [{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-氯苯基)氨基]乙酸甲酯

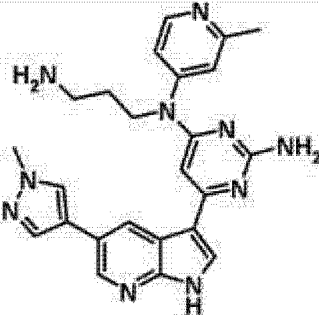
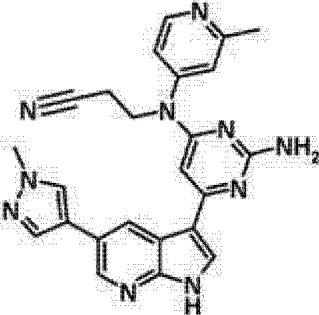
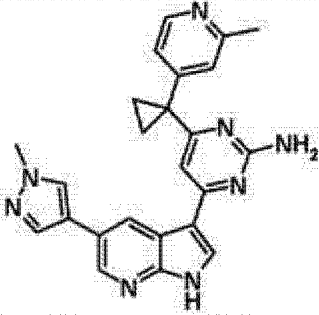
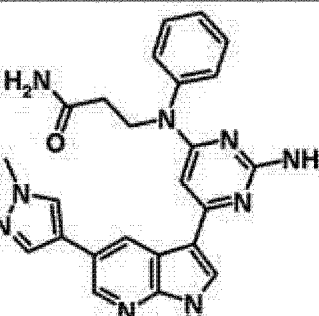
[0008]

“A25”	 2-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2,4-二氟苯基)氨基]乙醇
“A26”	 2-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-氟苯基)氨基]乙醇
“A27”	 4-(2,3-二氢苯并[1,4]噻唑-4-基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A28”	 N4-(3-氟苯基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-吗啉-4-基乙基)-嘧啶-2,4-二胺

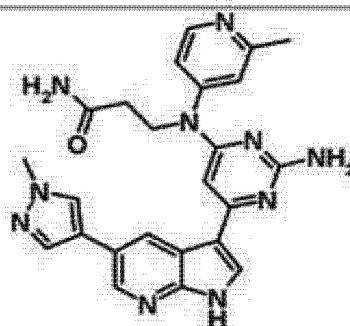
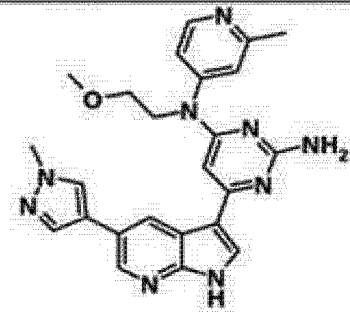
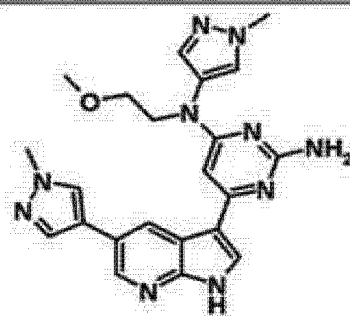
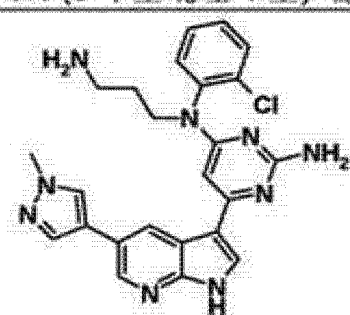
[0009]

“A29”	 N4-(2-氯苯基)-N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺
“A30”	 3-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)丙腈
“A30a”	 (3-氟苯基)甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺
“A31”	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺

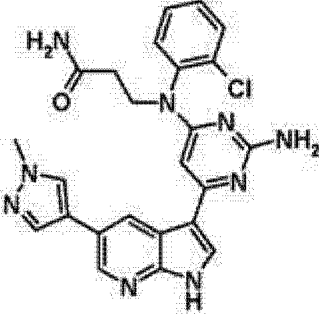
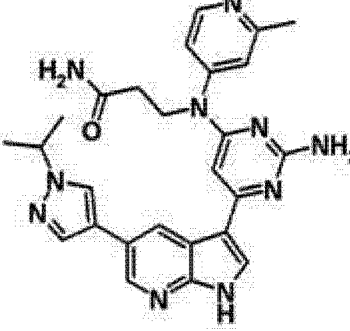
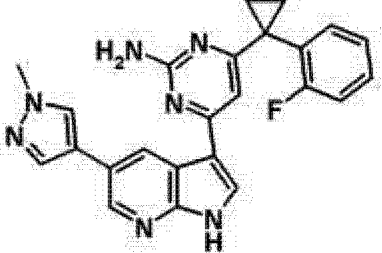
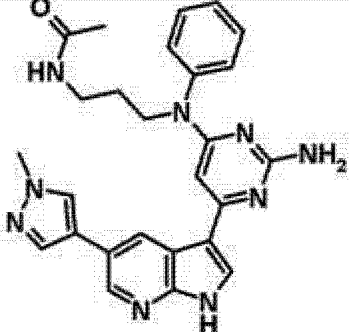
[0010]

“A32”	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-甲基吡啶-4-基)-嘧啶-2,4-二胺
“A33”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙腈
“A34”	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-[1-(2-甲基吡啶-4-基)环丙基]-嘧啶-2-基胺
“A35”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)苯基氨基]丙酰胺

[0011]

"A36"	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙酰胺
"A37"	 N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-甲基吡啶-4-基)-嘧啶-2,4-二胺
"A38"	 N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(1-甲基吡啶-4-基)-嘧啶-2,4-二胺
"A39"	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-氯苯基)-嘧啶-2,4-二胺

[0012]

“A40”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]丙酰胺
“A41”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙酰胺
“A42”	 4-[1-(2-氟苯基)环丙基]-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺
“A43”	 N-[3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)苯基氨基]丙基]乙酰胺。

[0013] 本发明基于如下目的：发现新的具有有价值性质的化合物，特别是可用于制备药剂的那些。

[0014] 在 WO 2010/000364 或 WO 2008/155000 中描述了其它杂环化合物, 诸如嘧啶基-2-胺衍生物。

[0015] 根据本发明的化合物的一个决定性优点是下述事实: 它们是非手性的化合物。与在 WO 2010/000364 中描述的化合物相比, 在根据本发明的化合物的情况中取消了昂贵且复杂的外消旋体拆分。另外, 与得自 WO 2010/000364 的化合物相比, 根据本发明的化合物具有在表 I 中指出的优点。

[0016] P. M. Fresneda 等人在 Tetrahedron 57, 2355-2363 (2001) 中描述了 4-(吡咯并吡啶基)-嘧啶基-2-胺衍生物。

[0017] A. Karpov 在他的论文(海德堡大学, 2005 年 4 月) 中描述了 4-(吡咯并吡啶基)-嘧啶基-2-胺衍生物。

[0018] 在 WO 2004/089913 中描述了用于治疗炎症性的和自身免疫疾病的携带 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-4-基残基的氨基吡啶衍生物。

[0019] 已经发现, 根据本发明的化合物及其盐和 / 或溶剂化物具有非常有价值的药理学性质, 同时具有良好的耐受性。

[0020] 它们尤其显示出作为拮抗剂或激动剂的抑制细胞增殖 / 细胞活力的作用。因此, 根据本发明的化合物可用于对抗和 / 或治疗肿瘤、肿瘤生长和 / 或肿瘤转移。抗增殖作用可以在增殖测定 / 活力测定中测试。

[0021] 因此, 本发明的化合物或其可药用盐用于治疗癌症, 包括实体癌(例如肺、胰腺、甲状腺、膀胱或结肠的癌), 骨髓病(例如骨髓性白血病) 或腺瘤(例如绒毛状结肠腺癌)。

[0022] 肿瘤还包括单核细胞白血病、脑癌、泌尿生殖系统癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌(包括肺腺癌和小细胞肺癌)、胰腺癌和 / 或乳腺癌。

[0023] 所述化合物还可用于治疗 HIV-1 (1 型人免疫缺陷病毒) 引起的免疫缺陷。

[0024] 下述疾病被认为是癌症样过度增殖疾病: 脑癌、肺癌、鳞状上皮癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、结肠直肠癌、乳腺癌、头癌、颈癌、食道癌、妇科癌、甲状腺癌、淋巴瘤、慢性白血病和急性白血病。具体而言, 癌症样细胞生长是代表本发明的靶标的疾病。因此, 本发明的主题是在所提及的疾病的的治疗和 / 或预防中用作药剂和 / 或药剂活性成分的根据本发明的化合物, 和根据本发明的化合物用于制备用于所述疾病的治疗和 / 或预防的药物的用途, 以及所述疾病的治疗方法, 包括向需要这种给药的患者给予一种或多种根据本发明的化合物。

[0025] 可以证明, 根据本发明的化合物具有抗增殖作用。给患有过度增殖疾病的患者施用根据本发明的化合物, 例如用于抑制肿瘤生长, 用于减轻与淋巴增生性疾病相关的炎症、用于抑制移植排斥或由组织修复造成的神经损伤等。本化合物可用于预防或治疗目的。本文所用的术语“治疗”用于表示预防疾病和治疗已有症状。通过在产生显性疾病之前施用根据本发明的化合物, 实现对增殖 / 存活的预防, 例如用于预防肿瘤生长。或者, 该化合物用于通过稳定或改善患者的临床症状来治疗持续性疾病。

[0026] 宿主或患者可以属于任何哺乳动物物种, 例如灵长类动物, 特别是人类; 啮齿动物, 包括小鼠、大鼠和仓鼠; 兔子; 马、牛、狗、猫等。动物模型对实验研究有意义, 其中它们为人类疾病的治疗提供模型。

[0027] 通过体外测试, 可以确定特定细胞对用根据本发明的化合物处理的易感性。通常

将细胞培养物用根据本发明的化合物在不同的浓度下温育一段足够长的时间,常常在约 1 小时至 1 周之间,以使活性剂能诱导细胞死亡或抑制细胞增殖、细胞活力或迁移。可以使用从活组织检查样品培养得到的细胞用于体外试验。然后确定处理后残留的细胞的量。

[0028] 剂量根据所用的具体化合物、具体疾病、患者状态等而改变。治疗剂量通常足以显著地减少靶组织中不希望的细胞群体,而同时维持患者的生存力。通常继续治疗直到细胞负荷已经产生显著的降低,例如降低至少约 50%,并且可以继续治疗直到在体内基本上不再检测到不希望的细胞。

[0029] 存在很多伴随细胞增殖和细胞死亡(细胞凋亡)的失调而出现的疾病。感兴趣的病症包括但不限于下述的那些。根据本发明的化合物可用于治疗一系列不同的病症,其中平滑肌细胞和/或炎症细胞增殖和/或迁移进入血管内膜层中,导致该血管的血流受限,例如在新生内膜闭塞性病变的情况下。感兴趣的闭塞性移植物血管疾病包括动脉粥样硬化、移植后冠状血管疾病、静脉移植狭窄、吻合口周围假体再狭窄(perianastomotic Prothesenrestenose)、血管成形术或支架置入后再狭窄等。

[0030] 根据本发明的化合物还作为蛋白激酶、特别是丝氨酸/苏氨酸激酶类型的蛋白激酶的调节剂、调控剂或抑制剂起作用,所述激酶特别包括磷酸肌醇依赖性激酶 1(PDK 1)。根据本发明的化合物在丝氨酸/苏氨酸激酶 PDK1 的抑制中显示出一定作用。

[0031] PDK1 使 AGC 蛋白激酶家族的亚组,包括 PKB、SGK、S6K 和 PKC 同种型磷酸化和活化。这些激酶参与 PI3K 信号转导途径,并且控制基本的细胞功能如存活、生长和分化。因此,PDK1 是各种代谢、增殖和生命维持作用的重要调节剂。

[0032] 由蛋白激酶引起的疾病的特征在于,这样的蛋白激酶的异常活性或活性过高。异常活性涉及:(1) 在通常不表达这些蛋白激酶的细胞中的表达;(2) 增加的激酶表达,其导致不希望的细胞增殖如癌症;(3) 增加的激酶活性,其导致不希望的细胞增殖如癌症和/或导致相应蛋白激酶活性过高。活性过高涉及:编码某种蛋白激酶的基因的扩增,或者产生可以与细胞增殖疾病相关的活性水平(即,细胞增殖疾病的一种或多种症状的严重程度随激酶水平的增加而增加)。蛋白激酶的生物利用度还可能受到该激酶的结合蛋白组的存在与否的影响。

[0033] 可以采用根据本发明的化合物治疗的最重要的癌症类型包括结肠直肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤以及肾细胞癌和子宫内膜癌,特别是其中 PTEN 发生突变的癌症类型,尤其是乳腺癌、前列腺癌和胶质母细胞瘤。

[0034] 另外,根据本发明的化合物可用于在某些现有的癌症化学治疗和放射治疗中以实现叠加或协同作用,和/或以恢复某些现有的癌症化学治疗和放射治疗的效力。

[0035] 本发明的主题也是这些化合物的旋光活性形式(立体异构体)、盐、对映异构体、外消旋体、非对映异构体以及水合物和溶剂化物。将化合物的溶剂化理解为由于它们的相互吸引力而形成的惰性溶剂加合到该化合物上的化合物。溶剂化物是例如单-或二水合物或醇化物。

[0036] 本发明当然也包括根据本发明的化合物的盐的溶剂化物。

[0037] 将可药用的衍生物理解为例如根据本发明的化合物的盐和所谓的前药化合物。

[0038] 将前药衍生物理解为已用例如烷基或酰基、糖或寡肽改性的式 I 的化合物,其在生物体中快速裂解产生有效的根据本发明的化合物。

[0039] 这些还包括如例如在 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述的根据本发明的化合物的可生物降解的聚合物衍生物。

[0040] 表述“有效量”表示这样的药剂或药学活性成分的量：其在组织、系统、动物或人中造成例如研究人员或医师所寻求或期望的生物学或医学应答。

[0041] 此外，表述“治疗有效量”表示与未接受该量的相应个体相比具有如下结果的量：改善的治愈性治疗、治愈、预防或消除疾病、病征、疾病情况、不适、紊乱或副作用或减轻疾病、不适或紊乱的进展。

[0042] 表述“治疗有效量”还包括有效增加正常生理机能的量。

[0043] 本发明还涉及根据本发明的化合物的混合物，例如两种非对映异构体的混合物，例如以 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100 或 1:1000 的比率的两种非对映异构体的混合物的用途。这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

[0044] 此外，通过本身已知的方法，更确切地说在已知并适合所述反应的反应条件下，制备根据本发明的化合物及其制备用的原材料，所述方法如文献中（例如在标准著作中，如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart）描述的。在此也可以使用在本文中更没有具体提及的本身已知的方案。

[0045] 优选地在 Suzuki 反应中从 7-氮杂吡啶衍生物和碘代嘧啶衍生物制备根据本发明的化合物。

[0046] 所述反应在 Suzuki 偶联的标准条件下进行。根据所用的条件，反应时间在数分钟至 14 天之间，反应温度在约 -30° 至 140° 之间、通常在 0° 至 100° 之间、特别是在约 60° 至约 90°C 之间。

[0047] 合适的惰性溶剂是例如烃，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化的烃，如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃（THF）或二噁烷；二醇醚，如乙二醇单甲基或单乙基醚（乙二醇一甲醚或乙二醇一乙醚）、乙二醇二甲基醚（二甘醇二甲醚）；酮，如丙酮或丁酮；酰胺，如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺（DMF）；腈，如乙腈；亚砷，如二甲亚砷（DMSO）；二硫化碳；羧酸，如甲酸或乙酸；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯或所述溶剂的混合物。

[0048] 特别优选的是甲醇、二甲氧基乙烷或二噁烷。

[0049] 药用盐和其它形式

[0050] 所述根据本发明的化合物可以以它们的最终非盐形式使用。另一方面，本发明还包括以根据本领域中已知的途径可衍生自各种有机和无机酸和碱的它们的可药用的盐形式使用这些化合物。根据本发明的化合物的可药用的盐形式主要通过常规方法制备。如果该化合物含有羧酸基团，则可以通过使该化合物与合适的碱反应产生相应的碱加成盐来形成其合适的盐之一。这样的碱是例如碱金属氢氧化物，包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂；碱土金属氢氧化物，如氢氧化钡和氢氧化钙；碱金属醇盐，例如乙醇钾和丙醇钠；和各种有机碱，如吡啶、二乙醇胺和 N-甲基谷氨酰胺。同样包括根据本发明的化合物的铝盐。在某些根据本发明的化合物的情况下，可以通过用可药用有机和无机酸，例如卤化氢，如氯化氢、溴化氢或碘化氢、其它无机酸及其相应的盐，硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等和烷基-和单芳基磺酸盐，如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐，和其它有机酸及其相应的盐，如乙酸

盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等处理这些化合物来形成酸加成盐。相应地,式 I 的化合物的可药用酸加成盐包括下列:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(苯磺酸盐)、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、粘酸盐(由粘酸形成)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴化物、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐(Palmoat)、果胶酯酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但这并非限制。

[0051] 此外,根据本发明的化合物的碱盐包括铝-、铵-、钙-、铜-、铁(III)-、铁(II)-、锂-、镁-、锰(III)-、锰(II)-、钾-、钠和锌盐,但这无意代表限制。在上述盐中,优选铵;钠和钾的碱金属盐,以及钙和镁的碱土金属盐。衍生自可药用的有机无毒碱的式 I 的化合物的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、取代胺,也包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苄星青霉素(benzathine))、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺(Hydrabamin)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟基甲基)甲基胺(氨丁三醇)的盐,但这无意代表限制。

[0052] 可以用诸如以下的试剂将含有碱性含氮基团的本发明的化合物季碱化:(C₁-C₄)烷基卤,例如甲基-、乙基-、异丙基-和叔丁基氯、-溴和-碘;硫酸二(C₁-C₄)烷基酯,例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二戊酯;(C₁₀-C₁₈)烷基卤,例如癸基-、十二烷基-、月桂基-、十四烷基-和十八烷基氯、-溴和-碘;和芳基-(C₁-C₄)烷基卤。可以用该类盐来制备水溶性和油溶性的根据本发明的化合物。

[0053] 优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、特戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇,但这无意代表限制。

[0054] 通过使游离碱形式与足量的所需酸接触,由此以常规方式形成盐来制备碱性的根据本发明的化合物的酸加成盐。可以通过使盐形式与碱接触并以常规方式分离游离碱来再生游离碱。游离碱形式在某些方面,在某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度方面不同于其相应的盐形式;但在本发明范围内,该盐在其它方面相应于其各自的游离碱形式。

[0055] 如上所述,用金属或胺,如碱金属和碱土金属或有机胺形成根据本发明的化合物的可药用的碱加成盐。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0056] 通过使游离酸形式与足量的所需碱接触,由此以常规方式形成盐来制备根据本发明的酸性化合物的碱加成盐。可以通过使盐形式与酸接触并以常规方式分离游离酸来再生

游离酸。游离酸形式在某些方面,在某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度方面不同于其相应的盐形式;但在本发明范围内,该盐在其它方面相应于其各自的游离酸形式。

[0057] 如果根据本发明的化合物含有多于一个能形成这样的可药用的盐的基团,则本发明还包括复合盐。典型的复合盐形式包括例如,酒石酸氢盐、双乙酸盐、富马酸氢盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠和三盐酸盐,但这无意代表限制。

[0058] 根据上文可以看出,术语“可药用的盐”在本文中意指包含以其盐之一的形式的根据本发明的化合物的活性成分,特别是,与活性成分的游离形式或之前使用的该活性成分的任何其它盐形式相比,如果这种盐形式赋予了该活性成分改进的药代动力学性质。该活性成分的可药用的盐形式还可首次赋予这种活性成分之前没有的并甚至在其体内治疗效力方面对这种活性成分的药效学具有积极影响的所需药代动力学性质。

[0059] 本发明还涉及包含至少一种根据本发明的化合物和/或其可药用衍生物、溶剂合物和立体异构体,包括它们以所有比率的混合物和任选赋形剂和/或辅助剂的药剂。

[0060] 药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。根据治疗的疾病情况、给药途径和患者的年龄、体重和状况,这样的单位可包含例如 0.5 毫克至 1 克,优选 1 毫克至 700 毫克,特别优选 5 毫克至 100 毫克的根据本发明的化合物,或药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。优选的剂量单位制剂是包含如上指示的日剂量或分剂量或其相应部分的活性成分的那些。此外,可以使用制药领域中公知的方法制备这样的药物制剂。

[0061] 药物制剂可适用于经由任意合适途径施用,例如口服(包括含服或舌下)、直肠、鼻、局部(包括含服、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)方法。用药学领域中已知的所有方法,例如通过将活性成分与赋形剂或辅助剂混合,可以制备该类制剂。

[0062] 适合口服给药的药物制剂可作为独立单位,例如胶囊或片剂;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液或混悬液;可食用泡沫或泡沫食品;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂给药。

[0063] 因此,例如,在片剂或胶囊形式的口服给药情况下,可以将活性成分与口服、无毒和可药用的惰性赋形剂,例如乙醇、甘油、水等合并。通过将该化合物研碎至合适的细粒度并将其与以类似方式研碎的药物赋形剂,例如可食用的碳水化合物,例如淀粉或甘露醇混合,制备粉剂。还可能存在矫味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0064] 通过如上所述制备粉末混合物并用其填充成形明胶壳,制造胶囊。在填充操作之前可以将助流剂和润滑剂,例如固体形式的高分散二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或聚乙二醇添加到该粉末混合物中。也可以添加崩解剂或增溶剂,例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以改进服用胶囊后药剂的利用度。

[0065] 此外,如果需要或必要,也可以将合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料掺入该混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖,例如葡萄糖或 β -乳糖,由玉米制成的甜味剂、天然和合成橡胶,例如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括,但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。通过例如制备粉末混合物、粒化或干压该混合物,添加润滑剂和崩解剂并将它们整个压制成片剂来配制片剂。通过

将以合适方式粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基料和任选与粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮、溶出阻滞剂,例如石蜡,吸收促进剂,例如季铵盐,和/或吸收剂,例如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合,制备粉末混合物。可以通过用粘合剂,例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆(Aacardia-Schleim)或纤维素-或聚合物材料的溶液润湿并将其压过筛子来粒化该粉末混合物。代替粒化,可以使粉末混合物经过压片机,以产生形状不均匀的团块,将其打碎形成颗粒。可以通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油使颗粒涂上油脂以防止粘着到铸片模具上。然后将经涂脂的混合物压成片剂。根据本发明的化合物也可以与自由流动的惰性赋形剂合并,然后在不进行造粒或干压步骤的情况下直接压成片剂。可存在由虫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡制光泽层构成的透明或不透明保护层。可以将染料添加到这些包衣中以便能区分不同的剂量单位。

[0066] 口服液,例如溶液、糖浆和酏剂可以以剂量单位形式制备以使所给的量包含预定量的化合物。可以通过将该化合物溶解在含合适矫味剂的水溶液中来制备糖浆,而使用无毒醇类媒介物制备酏剂。可以通过将该化合物分散在无毒媒介物中来配制混悬液。也可以加入增溶剂和乳化剂,例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚,防腐剂、矫味添加剂,例如薄荷油,或天然甜味剂或糖精,或其它人工甜味剂等。

[0067] 用于口服给药的剂量单位制剂可任选包封在微囊中。也可以以延长或延迟释放的方式制备该制剂,例如通过将微粒材料包衣或包埋于聚合物、蜡等中。

[0068] 根据本发明的化合物及其生理功能的盐和溶剂化物还可以以脂质体递送系统如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式施用。可以由各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成脂质体。

[0069] 根据本发明的化合物及其生理功能的盐和溶剂化物还可以使用单克隆抗体作为该化合物分子偶联于其上的独立载体输递。该化合物还可到与作为靶向药剂载体的可溶聚合物偶联。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯氨基苯酚、聚羟乙基天冬酰氨基苯酚或聚氧化乙烯聚赖氨酸,其被棕榈酰基残基取代。此外,该化合物可偶联到适合实现药剂控释的一类可生物降解的聚合物,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃类、聚氰基丙烯酸酯和交联的或两亲的嵌段共聚物水凝胶上。

[0070] 适于经皮施用的药物制剂可以作为与接受者的表皮长期紧密接触的独立硬膏剂施用。因此,例如,可以用离子电渗疗法使活性成分从硬膏剂中递送,如 Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) 中的通用术语所述。

[0071] 适合局部给药的药物化合物可配制为软膏剂、乳膏剂、混悬液、洗剂、粉剂、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油。

[0072] 为了治疗眼睛或其它外部组织,例如口腔和皮肤,该制剂优选以局部软膏剂或乳膏剂的形式施用。在配制成软膏剂的情况下,活性成分可以与石蜡族或水混溶性膏基一起使用。或者,活性成分可以与水包油型乳膏基质或油包水型基质一起配制成膏剂。

[0073] 适合局部施用于眼睛的药物制剂包括滴眼液,其中将活性成分溶解或悬浮在合适的载体,特别是水性溶剂中。

[0074] 适合局部施用于口腔的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口液。

[0075] 适合直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式给药。

[0076] 其中载体物质是固体的适合经鼻给药的药物制剂包括粒度为例如 20–500 微米的粗粉,其以鼻吸的方式给药,即通过经鼻腔通道从靠近鼻子的含有粉剂的容器中快速吸入。以液体作为载体物质的适合作为鼻喷雾剂或滴鼻剂给药的制剂包括在水或油中的活性成分溶液。

[0077] 适合通过吸入给药的药物制剂包含可通过各种类型的含气雾剂的加压分配器、喷雾器或吹入器生成的细粒粉或雾。

[0078] 适合阴道给药的药物制剂可作为子宫托、棉条、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂给药。

[0079] 适合肠道外给药的药物制剂包括包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和由此使得该制剂与被治疗的受体的血液等渗的溶质的水性和非水性无菌注射液;可包含悬浮介质和增稠剂的水性和非水性无菌混悬液。该制剂可以在单剂量或多剂量容器,例如密封的安瓿和小瓶中给药并以冷冻干燥(冻干)状态储存,以便仅需在临用前加入无菌载体液体例如注射用水。按照处方制备的注射溶液和混悬液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0080] 不言而喻的是,除上文特别提到的成分外,该制剂还可包含本领域中根据制剂的特定类型常见的其它试剂;因此,例如,适合口服的制剂可包含矫味剂。

[0081] 根据本发明的化合物的治疗有效量取决于许多因素,包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的准确病症及其严重程度、制剂的性质和施用方法,并最终由主治医生或兽医来决定。然而,根据本发明的化合物用于治疗肿瘤生长例如结肠癌或乳腺癌的有效量一般在 0.1–100 mg/kg 受体(哺乳动物)体重/天的范围,并特别通常在 1–10 mg/kg 体重/天的范围。因此,对于体重为 70kg 的成年哺乳动物而言,每天的实际量通常在 70–700mg 之间,其中该量可以作为每天的单次剂量施用,或者通常在每天的一系列分份剂量(例如,2、3、4、5 或 6 份)中施用,使得总日剂量相同。可以用根据本发明的化合物本身的有效量的比例来确定其盐或溶剂化物或生理功能衍生物的有效量。类似剂量被认为适用于治疗上文提到的其它疾病情况。

[0082] 本发明还涉及包含至少一种根据本发明的化合物和/或其可药用盐、溶剂化物和立体异构体,包括它们以所有比率的混合物和至少一种其它药剂活性成分的药剂。

[0083] 本发明还涉及由如下的单独包组成的套盒(试剂盒):

[0084] (a) 有效量的根据本发明的化合物和/或其可药用盐、溶剂化物和立体异构体、包括它们以所有比例的混合物,

[0085] 和

[0086] (b) 有效量的其它药物活性成分。

[0087] 该套盒包含适宜的容器,如盒或硬纸盒、单个瓶、袋或安瓿。该套盒可以包含例如分开的安瓿,每个安瓿各自包含有效量的根据本发明的化合物和/或其可药用盐、溶剂化物和立体异构体、包括它们以所有比例的混合物和有效量的溶解或冷冻干燥形式的其它药物活性成分。

[0088] 用途

[0089] 本发明的化合物适合在癌症疾病的治疗和控制中作为哺乳动物、尤其是人类的药物活性成分。

[0090] 本发明包括根据本发明的化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂化物用于

治疗或预防癌症的用途。对治疗而言优选的癌来源于：脑癌、泌尿生殖道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌肠癌。另一组优选的癌症形式是：单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤和乳腺癌。

[0091] 本发明的主题也是用于治疗罹患癌症的患者的方法，其中施用有效量的根据本发明的式 I 的化合物和 / 或其生理上可接受的盐和溶剂化物。

[0092] 本发明也包括根据本发明的化合物和 / 或其生理上可接受的盐和溶剂化物在制备药剂中的用途，所述药剂用于治疗或预防癌症。

[0093] 同样包括根据本发明的化合物和 / 或其生理上可接受的盐和溶剂化物用于治疗 / 或控制哺乳动物中的由肿瘤诱发的疾病的用途，其中在该方法中，给需要这种治疗的患病哺乳动物施用治疗有效量的根据本发明的化合物。治疗量取决于各自的疾病，并且由本领域技术人员不经过多努力即可确定。

[0094] 特别优选的是，用于治疗疾病的用途，其中所述疾病是实体瘤。

[0095] 所述实体瘤优选选自：鳞状上皮、膀胱、胃、肾脏、头颈、食道、子宫颈、甲状腺、肠、肝脏、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、胃、喉和 / 或肺的肿瘤。

[0096] 此外，所述实体瘤优选选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、结肠癌和乳腺癌。

[0097] 此外优选用于治疗血液 - 和免疫系统的肿瘤的用途，优选用于治疗选自急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病和 / 或慢性淋巴性白血病的肿瘤的用途。

[0098] 此外本发明的主题是根据本发明的化合物用于治疗骨疾病的用途，其中所述骨疾病源自骨肉瘤、骨关节炎和佝偻病。

[0099] 根据本发明的化合物还可以与其它众所周知的治疗剂同时施用，所述治疗剂由于它们特别适合所治疗的病症而被选择。

[0100] 本发明的化合物还适合与已知的抗癌剂联合。这些已知的抗癌剂包括下述的：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视色素受体调节剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、异戊二烯蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂以及另外的血管生成抑制剂。本发明的化合物特别适合与放射治疗同时施用。

[0101] “雌激素受体调节剂”表示干扰或抑制雌激素与受体的结合的化合物，无论机制如何。雌激素受体调节剂的例子包括三苯氧胺、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY 117081、托瑞米芬、氟维司群、2, 2- 二甲基丙酸 -4-[7-(2, 2- 二甲基 -1- 氧代丙氧基 -4- 甲基 -2-[4-[2-(1- 哌啶基) 乙氧基] 苯基]-2H-1- 苯并吡喃 -3- 基] 苯酯、4, 4'- 二羟基二苯甲酮 -2, 4- 二硝基苯基脲和 SH646, 但不限于此。

[0102] “雄激素受体调节剂”表示干扰或抑制雄激素与受体的结合的化合物，无论机制如何。雄激素受体调节剂的例子包括非那雄胺和其它 5 α - 还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和乙酸阿比特龙。

[0103] “类视色素受体调节剂”表示干扰或抑制类视色素与受体的结合的化合物，无论机制如何。类视色素受体调节剂的例子包括贝沙罗汀、维甲酸、13- 顺式 - 视黄酸、9- 顺式 - 视黄酸、 α - 二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式 -N-(4'- 羟基苯基) 维甲酰胺(retinamid)和 N-4- 羧基苯基维甲酰胺(retinamid)。

[0104] “细胞毒性剂”表示主要通过直接作用于细胞功能而导致细胞死亡、或者抑制或干

扰细胞减数分裂(Zellmyose)的化合物,包括烷基化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

[0105] 细胞毒性剂的例子包括替拉扎明(Tirapazimin)、Sertenef、恶液质素(Cachectin)、异环磷酰胺、他索纳明、氯尼达明、卡铂、六甲蜜胺、松龙苯芥、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂(Heptaplatin)、雌莫司汀、英丙舒凡甲苯磺酸盐、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵、嘌呤替派、洛铂、沙铂、甲基丝裂霉素、顺铂、伊洛福芬、右旋异环磷酰胺(Dexifosfamid)、顺式-胺二氯(2-甲基吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式,反式,反式)双- μ -(己烷-1,6-二胺)- μ -[二胺铂(II)]双[二胺(氯)铂(II)]四氯化物、Diarizidinylspermin、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡柔非特、戊柔比星、氨柔比星、抗瘤酮、3'-去氨基-3'-吗啉代-13-去氧代-10-羟基洋红霉素、安那霉素、加柔比星、依利奈法德、MEN10755和4-去甲氧基-3-去氨基-3-氮丙啶基-4-甲磺酰基柔红霉素(参见WO 00/50032),但不限于此。

[0106] 微管蛋白抑制剂的例子包括紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-双脱氢-4'-脱氧-8'-去甲长春花碱(norvincal leukoblastin)、多西紫杉醇、根霉素、多拉司他汀、米伏布林羟乙基磺酸盐(Mivobulin-isethionat)、Auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、念珠藻环肽(Cryptophycin)、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱、N,N-二甲基-L-缬氨酰基-L-缬氨酰基-N-甲基-L-缬氨酰基-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、TDX258和BMS188797。

[0107] 拓扑异构酶抑制剂是,例如,托泊替康、Hycaptamin、伊立替康、卢比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外亚苄基教酒菌素(exobenzy lidenechartreusin)、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]中氮茚并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]吡唑-1-甲酰胺、Asulacrin、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]菲啶鎓、6,9-双[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茚并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠。

[0108] “抗增殖剂”包括反义RNA和DNA寡核苷酸如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231和INX3001以及抗代谢药如依诺他滨、卡莫氟、喃氟啉、喷司他丁、去氧氟尿苷、曲美沙特、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐(Cytarabin-ocfosfat)、福司替滨-钠水合物(Fosteabin-Natriumhydrat)、雷替曲塞、Paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林(tiazofurin)、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲塞、奈拉滨、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、

2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-四癸二烯酰基]甘氨酸氨基]-L-甘油基-B-L-庚吡喃糖苷基(mannoheptopyranosyl)]腺嘌呤、Aplidin、海鞘素、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b]-1,4-噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩甲酰基-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆素、洛美曲索、右丙亚胺、蛋氨酸酶、2'-氰基-2'-脱氧-N4-棕榈酰-1-B-D-阿糖呋喃胞嘧啶和3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲。“抗增殖剂”还包括除了在“血管生成抑制剂”下列出的那些以外的生长因子的单克隆抗体如曲妥单抗,以及肿瘤抑制基因如p53,所述p53可经由重组病毒介导的基因转移来递送(例如参见美国专利号6,069,134)。

[0109] 药理学抑制剂对肿瘤细胞的增殖/活力的作用的体外证明

[0110] 1. 背景

[0111] 在本实验说明中,描述了通过活性成分抑制肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞活力。

[0112] 将细胞以适宜的细胞密度接种在微滴定板(96-孔形式)中,并以浓度系列的形式加入受试物质。在含血清的培养基中培养另外4天后,可以通过阿尔玛蓝试验系统确定肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞活力。

[0113] 2. 实验操作

[0114] 2.1 细胞培养

[0115] 例如可商购获得的结肠癌细胞系、卵巢细胞系、前列腺细胞系或乳腺细胞系等。

[0116] 在培养基中培养细胞。以数天的间隔,借助于胰蛋白酶溶液使细胞脱离培养皿,并以适宜的稀释度接种在新鲜培养基中。将细胞在37摄氏度和10% CO₂中培养。

[0117] 2.2. 细胞的接种

[0118] 使用多通道移液器,将在180 μl 体积的培养基中的规定数目的细胞(例如2000个细胞)/培养物/孔接种在微滴定板(96孔细胞培养板)中。随后在CO₂培养箱(37℃和10% CO₂)中培养细胞。

[0119] 2.3. 受试物质的添加

[0120] 将受试物质溶解于例如DMSO中,并随后以相应的浓度(如果希望的话,以稀释系列)应用于细胞培养基中。可根据活性成分的效力和所期望的浓度范围来调整稀释步骤。将细胞培养基加入相应浓度的受试物质中。受试物质向细胞的添加,可以在细胞接种的当天进行。为此,在每种情况下,将20 μl 得自预稀释板的物质溶液加入培养物/孔中。将细胞在37摄氏度和10% CO₂下培养另外4天。

[0121] 2.4. 显色反应的测量

[0122] 在每种情况下,向每孔加入20 μl AlamarBlue 试剂,将微滴定板在CO₂培养箱(37℃和10% CO₂)中温育例如另外7小时。在具有荧光过滤器的读数器中在540nm 波长处测量平板。在即将测量前,可以轻柔地振摇平板。

[0123] 3. 评价

[0124] 从所有其它吸光度值中减去培养基对照(未使用细胞和受试物质)的吸光度值。将对照(未添加受试物质的细胞)设定为100%,所有其它吸光度与之相关地设定(例如为

对照的百分比)：

[0125] 计算：

[0126]

$$\frac{100 * (\text{含有细胞和受试物质的值} - \text{培养基对照值})}{(\text{含有细胞的值} - \text{培养基对照值})}$$

[0127] 借助统计程序如 RS1, 测定 IC₅₀ 值 (50% 抑制)。

[0128] 根据本发明的化合物的 IC₅₀ 数据示于表 1 中。

[0129] 4. PDK1 抑制的测试

[0130] 以 384 孔 / 微滴定板, 在闪板 (Flashplate) 系统中进行实验批次。

[0131] 在每种情况下, 将 PDK1 样品 His₆-PDK1 (Δ 1-50) (3.4 nM)、PDK1 底物生物素 -bA -bA-KTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM)、4μM ATP (含有 0.2μCi 的 ³³P-ATP/ 孔) 和受试物质在 50 μl 常规实验溶液 / 孔中在 30℃ 温育 60 分钟。以相应浓度 (任选以稀释系列) 应用受试物质。在没有受试物质存在下, 进行对照。采用常用的方法终止反应, 并洗涤。以顶部计数掺入的放射性来测量激酶的活性。为了确定非特异性的激酶反应 (空白值), 在 100 nM 星形孢菌素存在下进行实验批次。

[0132] 5. 评价

[0133] 从所有其它放射性值中减去空白值 (在星形孢菌素存在下, 未使用受试物质) 的放射性 (分解 / 分钟)。将对照 (未添加受试物质的激酶活性) 设定为 100%, 所有其它放射性值 (在减去空白值后) 与之相关地表示 (例如为对照的百分比)：

[0134] 计算：

[0135]

$$\frac{100 * (\text{添加受试物质的激酶活性数值} - \text{空白值})}{(\text{对照值} - \text{空白值})}$$

$$= \% \text{对照}$$

[0136] 借助统计程序如 RS1 测定 IC₅₀ 值 (50% 抑制)。根据本发明的化合物的 IC₅₀ 数据示于表 1 中。

[0137]

材料	目录号	生产商
用于细胞培养的微滴定板 (Nuncion Surface 96-孔板)		167008 Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
96-孔板(聚丙烯)	267334	Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
胰蛋白酶/EDTA溶液10x	L 2153	Biochrom AG
75cm ² 培养瓶	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
384-孔闪存板 (flash plates)	SMP410A001PK	Perkin Elmer

[0138] APCI-MS(大气压化学电离-质谱法)(M+H)⁺。

[0139] PDK1 激酶抑制剂在 PC3 细胞中的细胞试验方法

[0140] 以 96-孔形式作为 Luminex 试验, 进行用于测定 PKD1 激酶活性的细胞试验。将 PC3 细胞以 20,000 个细胞 / 孔接种在 100 μ l 培养基 (45% 的 RPMI1460 / 45% 的 Ham's F12 / 10% 的 FCS) 中, 并在次日在无血清条件下与受试物质的系列稀释液 (7 个浓度) 一起温育 30 分钟。随后用 90 μ l / 孔的裂解缓冲液 (20mM tris/HCl pH 8.0、150mM NaCl、1% 的 NP40、10% 的甘油、1% 的磷酸酶抑制剂 I、1% 的磷酸酶抑制剂 II、0.1% 的蛋白酶抑制剂混合液 III、0.01% 的 Benzonase) 裂解细胞, 并借助离心穿过 96-孔滤板 (0.65 μ m) 将裂解物从不溶性细胞组分中分离出来。将裂解物与 Luminex 珠子一起在振摇下在 4℃ 温育过夜, 所述 Luminex 珠子与抗-总 PKB 抗体偶联。在第二天, 通过添加磷酸-T308-PKB 抗体和物种特异性的过氧化物酶标记的第二抗体, 进行检测。在 Luminex100 仪器中通过测定在 60 秒测定时间内每孔的 100 次结果, 进行磷酸-T308-PKB 的检测。作为药理学空白, 从所有其它批次中减去从已经用 10 μ M 星形孢菌素处置的细胞获得的信号。用于 T308 上 PKB 最大磷酸化的对照值使用从仅用溶剂 (0.3% 的 DMSO) 处理的细胞获得的信号。由此作为对照的百分数计算用受试物质处置的批次的值, 并借助于 RS1 得到 IC50 值。

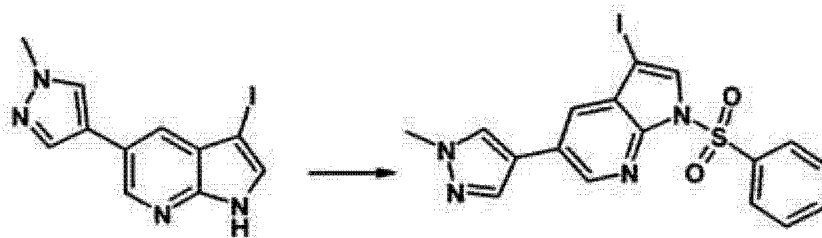
[0141] 制备型 HPLC 方法的说明:

- [0142] 柱类型:Chromolith-prep RP-18e 100-25, 检测:UV 230 nm
- [0143] 溶剂A:水 + 0.1% 的三氟醋酸
- [0144] 溶剂B:乙腈 + 0.1% 的三氟醋酸
- [0145] 流速:30 ml/min
- [0146] 梯度:0 min 99% 的水, 10 min 1% 的水。
- [0147] HPLC/MS方法的描述:
- [0148] 设备:Agilent 1200 系列
- [0149] 柱:Chromolith®SpeedRod RP18e 50-4.6
- [0150] 洗脱液:
- [0151] A = H₂O + 0.05% 的 HCOOH
- [0152] B = CH₃CN + 0.04% 的 HCOOH
- [0153] 方法:极性的
- [0154] 流速:2.4 ml/min
- [0155] 最大压力:150
- [0156] 梯度:0 min:4% 的 B, 2.8 min:100% 的 B; 3.3 min 100% 的 B; 3.4 min 4% 的 B
- [0157] 检测波长:220 nm
- [0158] Y: % B
- [0159] X:时间。

实施例

[0160] 1-苯磺酰基-3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成

[0161]



[0162] 将根据 WO 2008155000 制备的 3-碘-5-(1-甲基吡唑-4-基)-7-氮杂吲哚 (34 g) 悬浮于 350 ml 二氯甲烷中, 并加入 43.5 ml 三乙胺和 2.6 g 4-(二甲基氨基)吡啶。将已经预先用 150 ml 二氯甲烷稀释的 17.5 ml 苯磺酰氯加入该混合物中。2 h 以后, 反应完全。用水萃取有机相 3 次, 并经硫酸钠干燥有机相。除去溶剂以后, 将残余物溶解在乙酸乙酯中, 滤出沉淀物, 用乙酸乙酯冲洗, 并将产物风干, 得到 44 g (90%) 米色晶体; (保留时间: 2.467 min; M+H⁺: 464.9)。

[0163] 下述衍生物也通过该途径制备:

[0164] 1-苯磺酰基-3-碘-5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (89%; 保留时间: 2.620 min; M+H⁺: 493.0);

[0165] 1-苯磺酰基-5-(1-叔-丁基-1H-吡唑-4-基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (88%; 保留时间: 2.730 min; M+H⁺: 507.0);

[0166] 1-苯磺酰基-5-(1-二氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (90%; 保留时间: 2.560 min; $M+H^+$: 501.0);

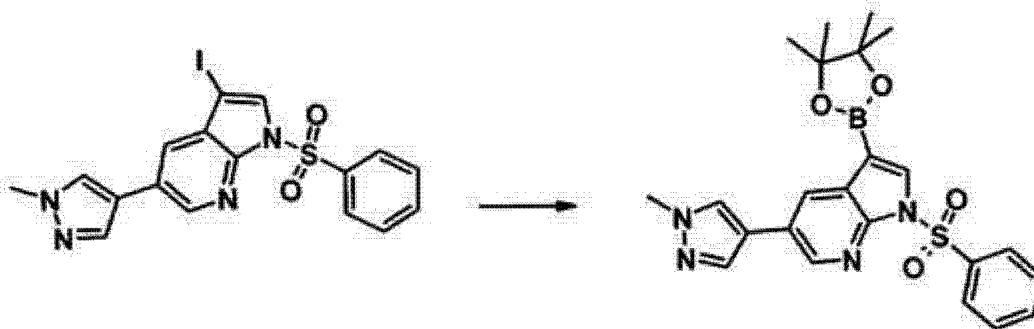
[0167] 1-[4-(1-苯磺酰基-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡唑-1-基]-3-甲氧基丙-2-醇 (60%; 保留时间: 2.289 min; $M+H^+$: 539.0);

[0168] 1-苯磺酰基-3-碘-5-{1-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (45%; 保留时间: 2.614 min; $M+H^+$: 579.0);

[0169] 1-苯磺酰基-5-溴-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (93%; 保留时间: 2.757 min; $M+H^+$: 462.80 + 464.80)。

[0170] 1-苯磺酰基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成

[0171]



[0172] 将 8 g 联硼酸频那醇酯和 6.4 g 乙酸钾加入 10 g 1-苯磺酰基-3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶在 160 ml DMF 中的溶液中。将该混合物在真空中脱气,最后加入 1.8 g 与二氯甲烷形成配合物的 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)。将该批次在 80℃ 搅拌 12 小时。在真空中除去溶剂以后,在水和乙酸乙酯之间分配残余物,经硅藻土抽滤出未溶解的组分,将剩余的溶液分离成各相。浓缩有机相,并在硅胶上色谱分离残余物,得到 4.5 g (45%) 米色晶体。

[0173] 下述衍生物也通过该途径制备:

[0174] 1-苯磺酰基-5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (92%; 保留时间: 2.752 min; $M+H^+$: 493.20);

[0175] 1-苯磺酰基-5-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (86%; 保留时间: 2.785 min; $M+H^+$: 507.20);

[0176] 1-苯磺酰基-5-(1-二氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (26%; 保留时间: 2.701 min; $M+H^+$: 501.10);

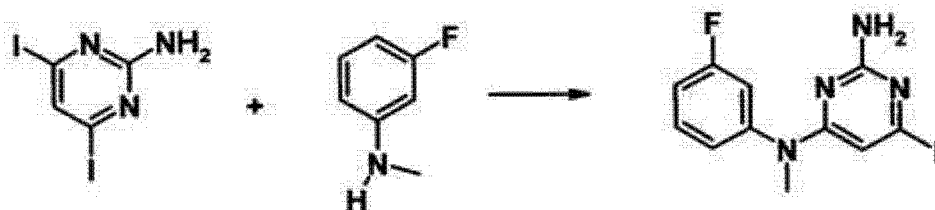
[0177] 1-{4-[1-苯磺酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]吡唑-1-基}-3-甲氧基丙-2-醇 (5%; 保留时间: 2.615 min; $M+H^+$: 539.42);

[0178] 1-苯磺酰基-5-{1-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶 (17% ;保留时间 :2.731 min ; $M+H^+$:579.21)。

[0179] N4-(3-氟苯基)-6-碘-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺的合成

[0180]



[0181] 将 1 g 4,6-二碘代嘧啶-2-基胺和 380 mg (3-氟苯基)甲胺溶解在 15 ml 乙醇中,并加入 0.7 ml 1N HCl。将该混合物在微波中在 140℃下辐照 30 分钟。随后在真空中除去溶剂,在乙酸乙酯和水之间分配残余物,并用 1N NaOH 溶液调节至 pH 12。萃取有机相以后,合并的有机相经硫酸钠干燥,蒸发,并通过在硅胶上的色谱法进行纯化。得到 800 mg (81%) 褐色晶体;(保留时间:2.010 min.; $M+H^+$:345.00)。

[0182] 通过使用 4,6-二氯嘧啶-2-基胺,相应地能够制备 N4-(3-氟苯基)-6-氯-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺 (52%;保留时间:2.159 min.; $M+H^+$:253.00)。

[0183] 相应地制备下述化合物:

[0184] 3-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(4-甲氧基苯基)氨基]丙烷-1,2-二醇 (27%;保留时间:1.626 min.; $M+H^+$:417.00);

[0185] 2-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)苯基氨基]乙醇 (41%;保留时间:1.652 min.; $M+H^+$:357.00);

[0186] N4-(2-氯苯基)-6-碘-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺 (56%;保留时间:2.133 min.; $M+H^+$:360.90);

[0187] N4-(2-溴苯基)-6-碘-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺 (27%;保留时间:2.126 min.; $M+H^+$:404.90 + 406.90);

[0188] N4-(3-氯苯基)-6-碘-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺 (41%;保留时间:2.261 min.; $M+H^+$:360.90);

[0189] N4-(2-氟苯基)-6-碘-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺 (32%;保留时间:2.046 min.; $M+H^+$:344.95);

[0190] N4-乙基-6-碘-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺 (43%;保留时间:2.048 min.; $M+H^+$:341.00);

[0191] N4-(4-氯苯基)-N4-乙基-6-碘代-嘧啶-2,4-二胺 (43%;保留时间:2.405 min.; $M+H^+$:375.95);

[0192] 2-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]乙醇 (49%;保留时间:1.191 min.; $M+H^+$:391.00)

[0193] 2-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2,3-二氟苯基)氨基]乙醇 (5%;保留时间:1.901 min.; $M+H^+$:393.00);

[0194] 4-(5-氟-2,3-二氢吡啶-1-基)-6-碘代-嘧啶-2-基胺 (62%;保留时间:2.204 min.; $M+H^+$:357.00);

[0195] 3-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2,3-二羟基丙基)氨基]苄腈 (46%;保留

时间:1.646 min.; $M+H^+$:412.00)

[0196] 3-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]丙酸(75%;保留时间:1.927 min.; $M+H^+$:418.90);

[0197] N4-(3-氟苯基)-6-碘-N4-(2-吗啉-4-基乙基)-嘧啶-2,4-二胺(55%;保留时间:1.601 min.; $M+H^+$:444.05);

[0198] 2-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2,4-二氟苯基)氨基]乙醇(20%;保留时间:1.904 min.; $M+H^+$:393.00);

[0199] 2-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2-氟苯基)氨基]乙醇(16%;保留时间:1.808 min.; $M+H^+$:375.00);

[0200] 4-(2,3-二氢苯并[1,4]噁嗪-4-基)-6-碘代-嘧啶-2-基胺(69%;保留时间:2.228 min.; $M+H^+$:355.00);

[0201] [(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(4-氯苯基)氨基]乙酸乙酯(64%;保留时间:2.429 min.; $M+H^+$:433.00);

[0202] 4-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2-羟基乙基)氨基]-3-氯苄腈(24%;保留时间:1.895 min.; $M+H^+$:415.90);

[0203] N4-(2-氯苯基)-6-碘-N4-(2-甲氧基乙基)-嘧啶-2,4-二胺(12%;保留时间:2.191 min.; $M+H^+$:405.00);

[0204] 3-[(2-氨基-6-碘代-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]丙腈(37%;保留时间:2.173 min.; $M+H^+$:399.90);

[0205] 6-氯-N4-(3-氟苯基)-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺(65%;保留时间:2.162 min.; $M+H^+$:253.00);

[0206] 1-[(2-氨基-6-氯嘧啶-4-基)苯基氨基]-3-甲氧基丙-2-醇(19%;保留时间:1.971 min.; $M+H^+$:309.10);

[0207] 6-氯-N4-嘧啶-5-基嘧啶-2,4-二胺(16%;保留时间:1.687 min.; $M+H^+$:223.00);

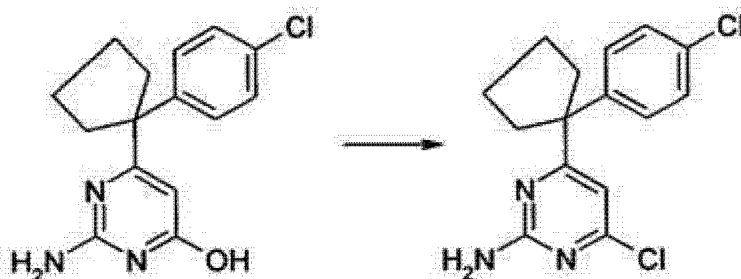
[0208] 6-氯-N4-甲基-N4-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-嘧啶-2,4-二胺(49%;保留时间:2.210 min.; $M+H^+$:311.00);

[0209] 6-氯-N4-乙基-N4-[1,3,4]噻二唑-2-基嘧啶-2,4-二胺(36%;保留时间:1.778 min.; $M+H^+$:357.00);

[0210] N4-苄基-N4-乙基-6-碘代-嘧啶-2,4-二胺(52%;保留时间:1.942 min.; $M+H^+$:355.00)。

[0211] 4-氯-6-[1-(4-氯苯基)环戊基]-嘧啶-2-基胺的合成

[0212]



[0213] 将 360 mg 2-氨基-6-[1-(4-氯苯基)环戊基]-嘧啶-4-醇溶解在 10 ml 乙腈中,并在氮下加入 0.8 ml N-乙基二异丙胺。随后缓慢地加入 0.5 ml 磷酰氯。将该批次在回流下煮沸 8 h,直至完全反应。随后在真空中除去所有挥发性组分,并将该批次加入冰水和二氯甲烷中。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发。得到的残余物不经进一步纯化用于后续反应中(保留时间:2.694 min.; $M+H^+$:308.2 + 310.2)。

[0214] 相应地制备下述化合物:

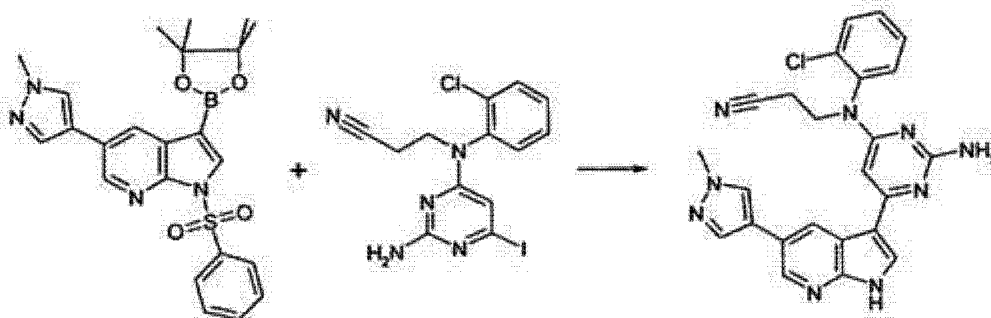
[0215] 4-氯-6-(1-苯基环戊基)-嘧啶-2-基胺(保留时间:2.674 min.; $M+H^+$:274.10);

[0216] 4-氯-6-(1-苯基环丙基)-嘧啶-2-基胺(保留时间:2.468 min.; $M+H^+$:248.10);

[0217] 4-氯-6-(1-甲基-1-苯基乙基)-嘧啶-2-基胺(保留时间:2.843 min.; $M+H^+$:248.10)。

[0218] 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2-氯苯基)氨基]丙腈(“A30”)的合成

[0219]

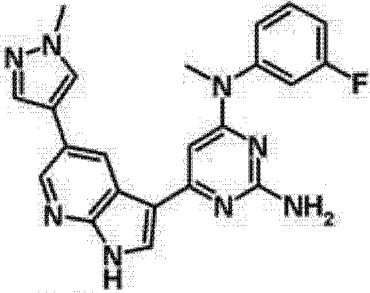
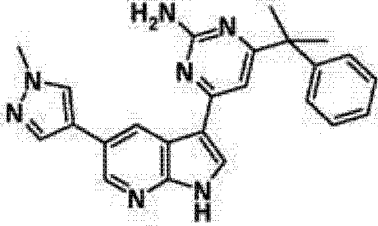
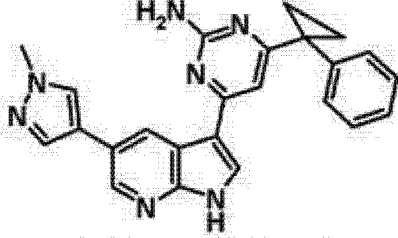


[0220] 将 380 mg 1-苯磺酰基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和 300 mg N4-(2-氯苯基)-6-碘-N4-(2-甲氧基乙基)-嘧啶-2,4-二胺溶解在 10 ml 甲醇中,并加入 780 mg 碳酸铯。使用氮气,将该混合物在真空中脱气。随后加入 95 mg 四(三苯基膦)钯(0),并将该混合物在密封容器在 100℃下搅拌 3h。完全反应后,在水和乙酸乙酯之间分配该批次,有机相经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发。通过制备型 HPLC,进行纯化。合并产物级分,并蒸发,得到 20 mg (5%) 标题化合物;保留时间:1.759 min.; $M+H^+$:470.10。

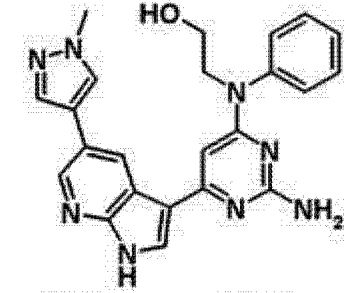
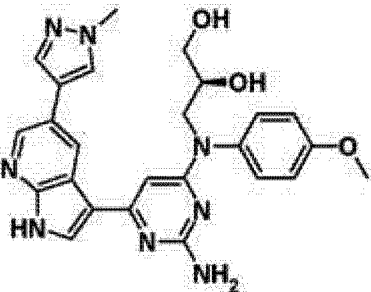
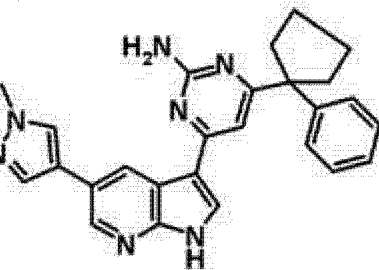
[0221] 该化合物在酶 PDK1 抑制测定中抑制靶蛋白(IC_{50} 为 9.1 nM),并抑制 PC3 细胞中在 Thr 308 处的 PKB 磷酸化(IC_{50} 为 53 nM)。

[0222] 类似地得到下述化合物:

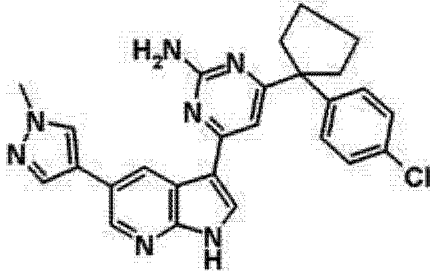
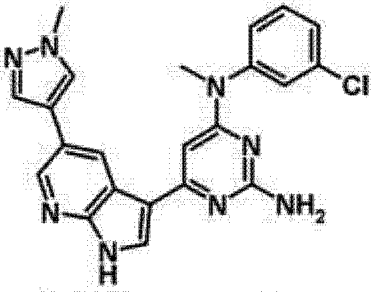
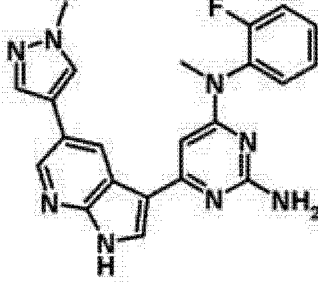
[0223]

编号	结构/名称	酶 IC ₅₀ [nM]	细胞 IC ₅₀ [nM]	LC-MS; 室温; [M+H] ⁺ * [min]
"A1"	 N4-(3-氟苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺	34	280	1.668 min [415.10]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.93 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2, 1H), 8.50 (d, J = 2.1, 1H), 8.17 (d, J = 10.1, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.6, 1H), 7.51 (dd, J = 15.1, 8.1, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)				
"A2"	 4-(1-甲基-1-苯基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺	65	140	1.751 min [410.20]
"A3"	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-(1-苯基环丙基)-嘧啶-2-基胺	59.5	110	1.816 min [408.10]

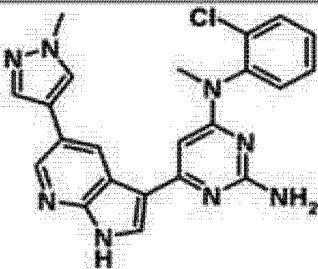
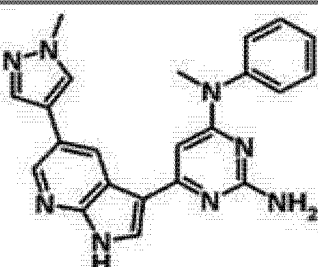
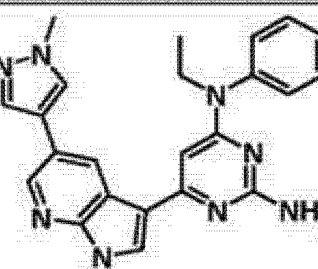
[0224]

"A4"	 2-((2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)苯基氨基)乙醇	13	250	1.513 min [427.10]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.91 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.1, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.2, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.7, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.3, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.5, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.5, 2H)				
"A5"	 (S)-3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(4-甲氧基苯基)氨基]丙烷-1,2-二醇	24	6800	1.516 min [487.20]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.97 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.0, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.1, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.9, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (d, <i>J</i> = 5.1, 2H)				
"A6"	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-(1-苯基环戊基)-嘧啶-2-基胺	130	625	1.839 min [436.20]

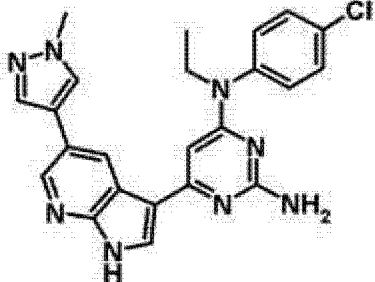
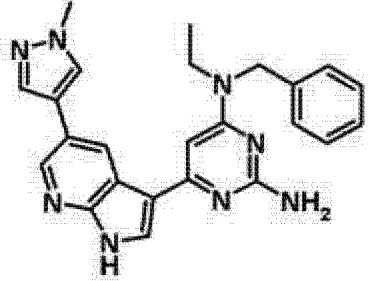
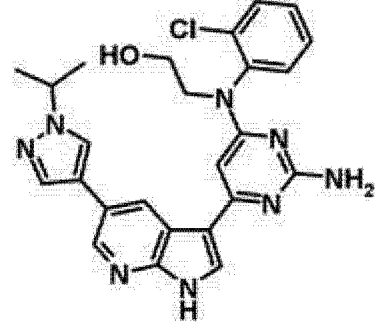
[0225]

“A7”	 4-[1-(4-氯苯基)环戊基]-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺	870	1400	1.960 min [470.15]
“A8”	 N4-(3-氯苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺	51	200	1.672 min [431.10] 熔点: 264.0–265.5 °C
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.95 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1, 1H), 8.51 (d, J = 2.2, 1H), 8.16 (d, J = 6.1, 2H), 8.04 (d, J = 2.8, 1H), 7.95 (d, J = 0.6, 1H), 7.51 (d, J = 8.0, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.24 (d, J = 4.5, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)				
“A9”	 N4-(2-氟苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺	9.7	27	1.592 min [415.10] 熔点: 324.0–326.0 °C
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.93 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.8, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)				

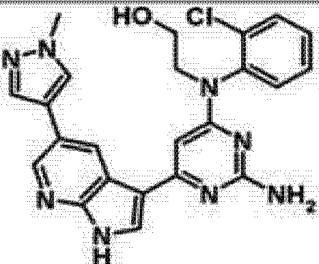
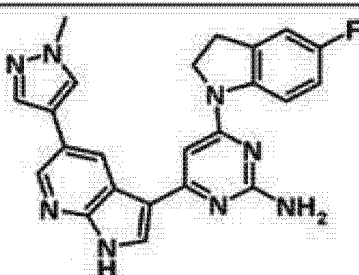
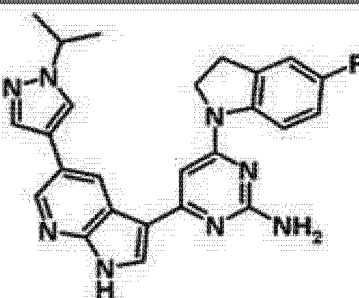
[0226]

"A10"	 N4-(2-氯苯基)-N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺	7.6	26	1.661 min [431.10]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.76 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 13.1, 2.2, 1H), 8.51 (dd, J = 6.1, 2.1, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 1H), 7.94 (d, J = 23.6, 2H), 7.67 (d, J = 7.8, 1H), 7.52 (t, J = 6.5, 2H), 7.45 (t, J = 13.5, 1H), 6.29 – 6.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)				
"A11"	 N4-甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺	16.5	800	1.631 min [397.10]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.98 (s, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 2H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8, 2H), 7.40 (d, J = 7.4, 2H), 7.34 (t, J = 7.4, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)				
"A12"	 N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺	12	690	1.688 min [411.20]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.91 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1, 1H), 8.41 (d, J = 2.1, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.7, 1.5, 2H), 7.54 (t, J = 7.7, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 6.15 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.97 (q, J = 7.0, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.12 (q, J = 7.0, 3H)				

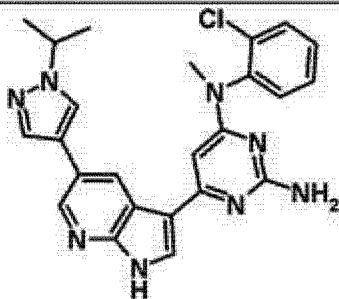
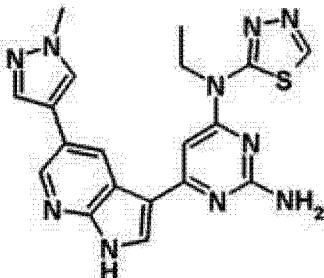
[0227]

“A13”  N4-(4-氯苯基)-N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺		46	120	1.748 min [445.10]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.94 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.0, 1H), 7.09 (t, J = 7.5, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.95 (q, J = 7.2, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.0, 3H).				
“A14”  N4-苄基-N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺		51	530	1.757 min [425.20]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (q, J = 6.3, 2H), 1.13 (t, J = 7.0, 3H)				
“A15”  2-[(2-氨基-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]乙醇		17	2100	1.749 min [489.20]

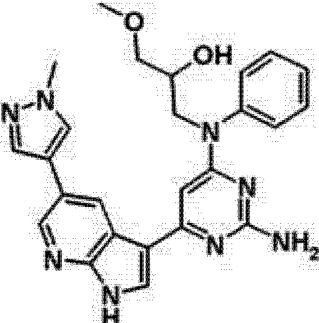
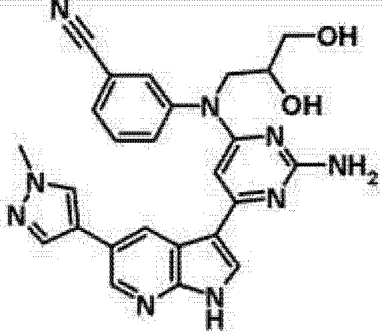
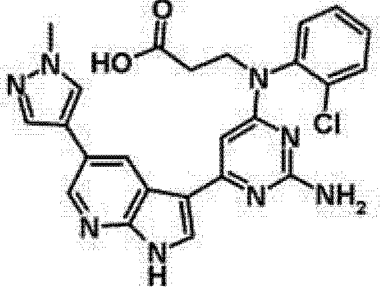
[0228]

"A16"	 2-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)氨基]乙醇	4.7	2.6	1.576 min [461.10]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.93 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.3, 1H), 7.46 (t, J = 7.4, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.88 – 5.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H)				
"A17"	 4-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺	200	> 10000	1.772 min [427.15]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.95 (s, 0H), 9.03 (d, J = 2.2, 1H), 8.60 (dd, J = 8.9, 5.1, 1H), 8.54 (d, J = 2.2, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.6, 1H), 6.93 (td, J = 9.1, 2.8, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.12 (t, J = 8.7, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.23 (t, J = 8.6, 4H)				
"A18"	 4-(5-氟-2,3-二氢吲哚-1-基)-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺	5900	> 10000	1.905 min [455.20]

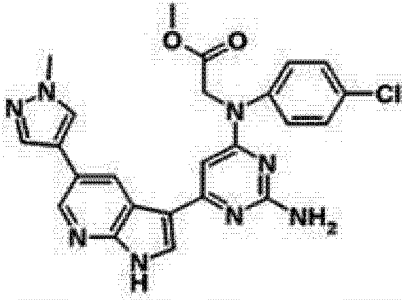
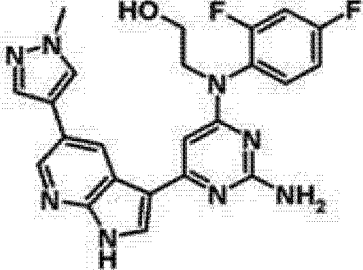
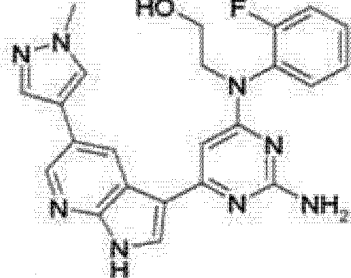
[0229]

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.00 (d, J = 1.8, 1H), 9.03 (d, J = 2.0, 1H), 8.59 (dd, J = 8.9, 5.1, 1H), 8.55 (d, J = 2.2, 1H), 8.33 – 8.29 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.6, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.6, 1H), 6.91 (td, J = 9.0, 2.7, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.54 (hept, J = 6.7, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 3.22 (t, J = 8.6, 2H), 1.50 (d, J = 6.7, 6H)				
“A19”	 N4-(2-氯苯基)-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-甲基嘧啶-2,4-二胺	30	400	1.841 min [459.15]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.5, 1H), 8.51 (d, J = 2.0, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.4, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 5.1, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.55 (hept, J = 6.7, 1H), 1.49 (d, J = 6.7, 6H)				
“A20”	 N4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-[1,3,4]噻二唑-2-基嘧啶-2,4-二胺	155	> 10000	1.728 min [419.10]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.15 (s, 1H), 9.10 (d, J = 34.0, 2H), 8.55 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 0H), 8.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.5, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)				

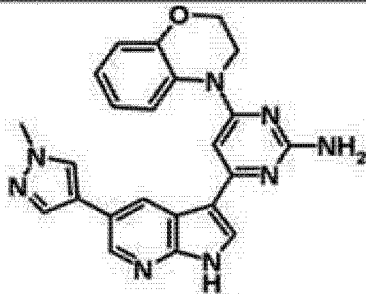
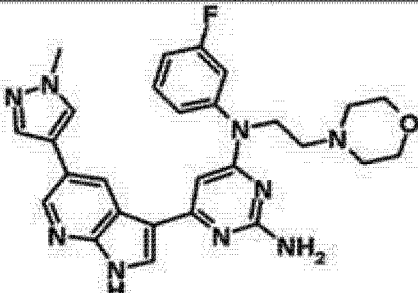
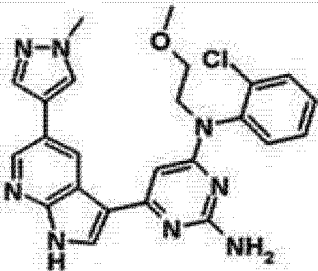
[0230]

“A21”	 1-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)-3-甲氧基丙烷-2-醇	11	520	1.644 min [471.20]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.93 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 14.5, 2.1, 1H), 8.38 (d, J = 2.0, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.4, 1H), 6.17 (d, J = 13.5, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 13.7, 4.6, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 13.7, 7.2, 1H), 3.33 – 3.27 (m, 2H), 3.20 (s, 3H)				
“A22”	 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2,3-二羟基丙基)氨基]苄腈	90	> 10000	1.549 min [482.20]
“A23”	 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2-氯苄基)氨基]丙酸	4.8	> 10000	1.700 min [489.15]

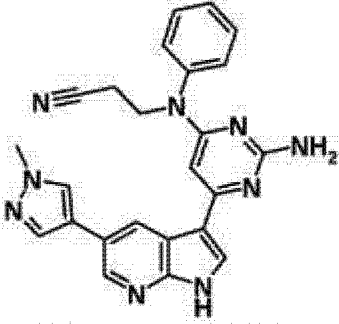
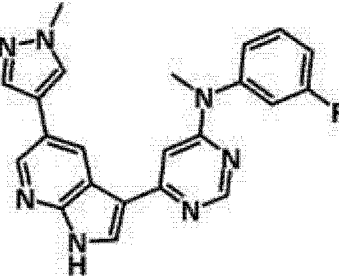
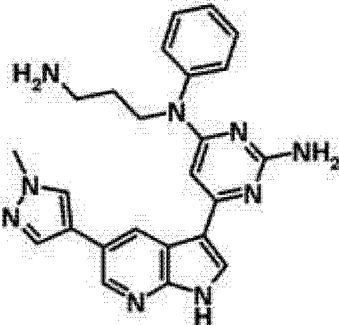
[0231]

"A24"	 [{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-氯苯基)氨基]乙酸甲酯	69	470	1.810 min [489.10]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.95 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 7.8, 2.9, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.7, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)				
"A25"	 2-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2,4-二氟苯基)氨基]乙醇	6.5	35	1.648 min [463.10]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.95 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.9, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J = 24.6, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.2, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.0, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.62 (dd, J = 11.6, 6.0, 2H)				
"A26"	 2-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2-氟苯基)氨基]乙醇	5	23	1.638 min [445.15]

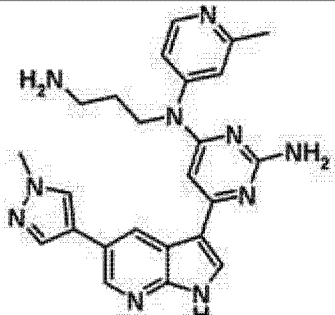
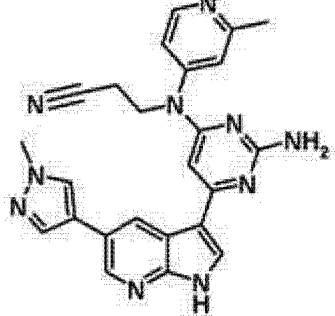
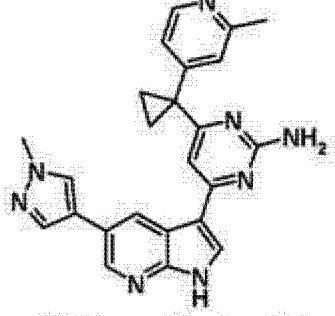
[0232]

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (td, J = 7.9, 1.5, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 11.9, 4.4, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.72 (t, J = 5.3, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 12.0, 6.4, 2H)				
“A27”	 4-(2,3-二氢苯并[1,4]噁嗪-4-基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺	5	> 10000	1.640 min [425.10]
“A28”	 N4-(3-氟苯基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-吗啉-4-基乙基)-嘧啶-2,4-二胺	89	9700	1.500 min [514.20]
“A29”	 N4-(2-氯苯基)-N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2,4-二胺	7	25.5	1.754 min [475.15]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.89 (s, 1H), 8.48 (q, J = 2.9, 1H), 8.08 (d, J = 6.4, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.8, 1H), 7.53 (d, J = 4.1, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 6.25 – 6.06 (m, 2H), 5.96 – 5.84 (m, 0H), 3.97 (s, 3H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 3H)				

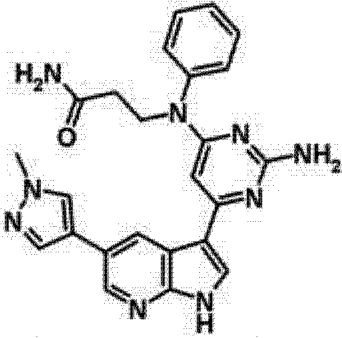
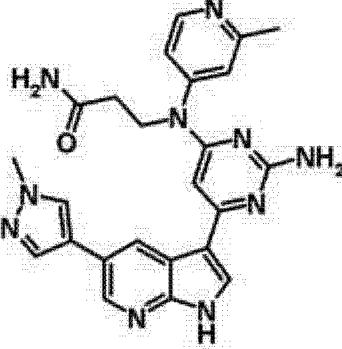
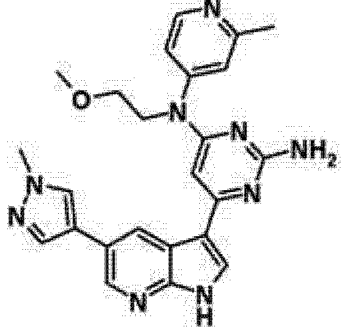
[0233]

"A30"	 3-((2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)苯基氨基)丙腈	7.9	7.1	1.725 min [436.20]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.67 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 8.62 (d, J = 27.7, 1H), 8.26 (d, J = 21.3, 1H), 8.03 (d, J = 37.6, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.4, 2H), 7.59 (d, J = 5.7, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.48 – 4.17 (m, 2H), 4.02 – 3.86 (m, 3H), 2.98 (t, J = 6.7, 2H)				
"A30a"	 (3-氟苯基)甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基胺	190	660	1.653 min [400.10]
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.18 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.0, 1H), 8.53 (d, J = 2.1, 1H), 8.48 (d, J = 2.1, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.6, 1H), 7.56 (dd, J = 15.0, 8.1, 1H), 7.38 (dt, J = 10.5, 2.2, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0, 1.2, 1H), 7.20 (td, J = 8.4, 1.9, 1H), 6.94 (d, J = 1.1, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H)				
"A31"	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-苯基嘧啶-2,4-二胺	8.7	6800	

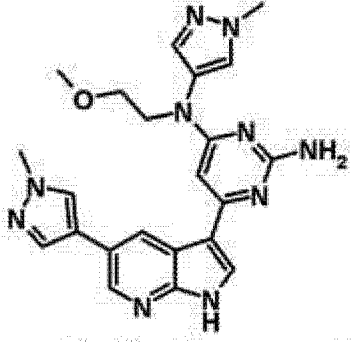
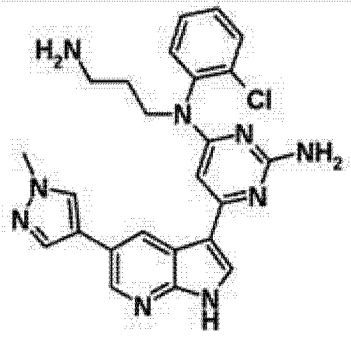
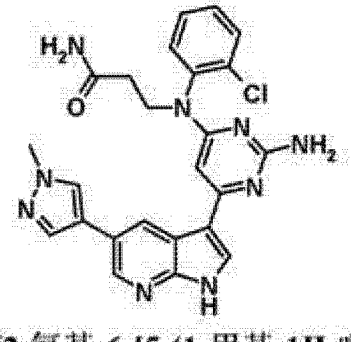
[0234]

“A32”	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-甲基吡啶-4-基)-嘧啶-2,4-二胺			
“A33”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙腈			
“A34”	 4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-[1-(2-甲基吡啶-4-基)环丙基]-嘧啶-2-基胺			

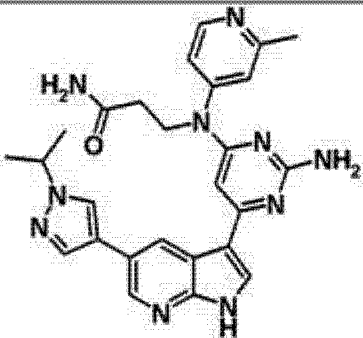
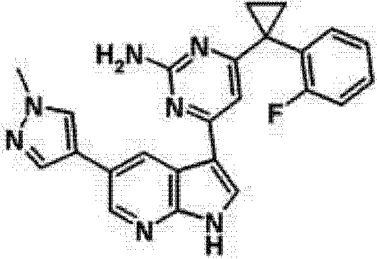
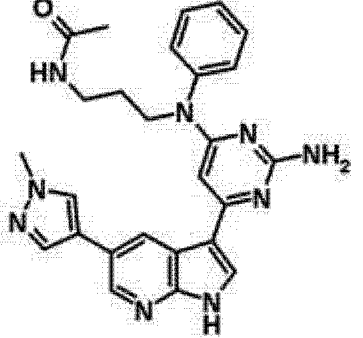
[0235]

“A35”	 3-({2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}苯基氨基)丙酰胺	17	23000	
“A36”	 3-[{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙酰胺			
“A37”	 N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-甲基吡啶-4-基)-嘧啶-2,4-二胺			

[0236]

“A38”	 N4-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(1-甲基吡唑-4-基)-嘧啶-2,4-二胺			
“A39”	 N4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-氯苯基)-嘧啶-2,4-二胺			
“A40”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N4-(2-氯苯基)嘧啶-4-基]-(2-氯苯基)氨基]丙酰胺			

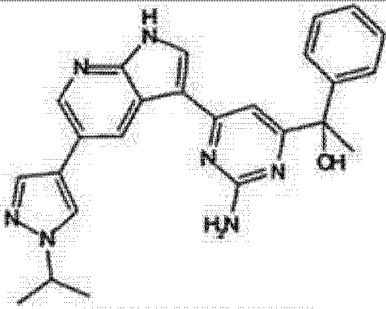
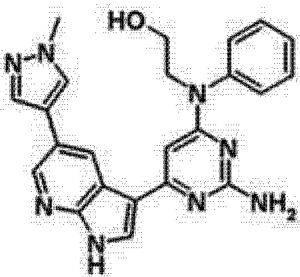
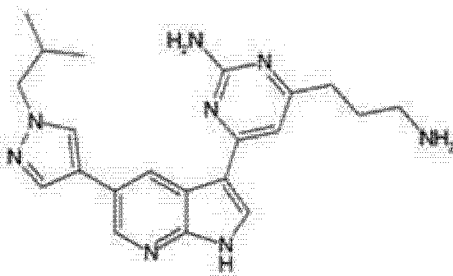
[0237]

“A41”	 3-[(2-氨基-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(2-甲基吡啶-4-基)氨基]丙酰胺			
“A42”	 4-[1-(2-氟苯基)环丙基]-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-2-基胺	45.5	20	
“A43”	 N-[3-[(2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)苯基氨基]丙基]乙酰胺	22	430	

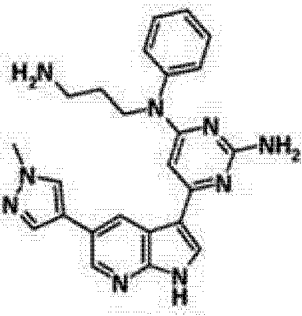
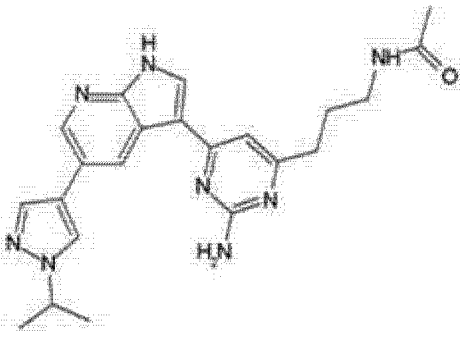
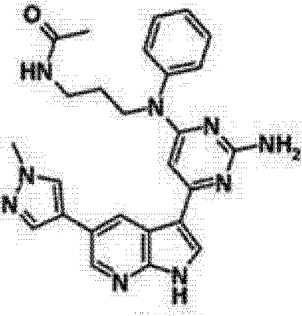
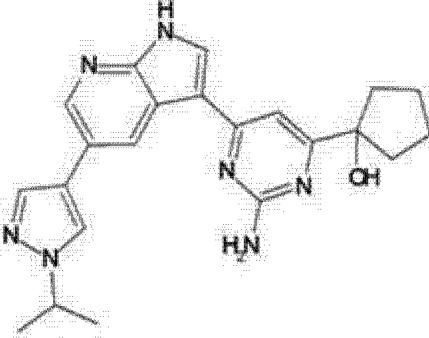
[0238] 表 I

[0239] 得自 WO 2010/000364 的化合物和根据本发明的化合物的对比 *

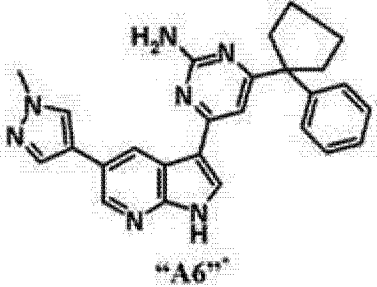
[0240]

		PDK1 抑制测定 酶 IC₅₀ [nM]	PDK1 抑制测定 细胞 IC₅₀ [nM]
 WO 2010/000364 "A55"	溶解度 < 1 µg/ml	54	492
 "A4"	溶解度 1 µg/ml	13	250
 WO 2010/000364 A6		11	> 30 µM

[0241]

 "A31"		8.7	6.8 μM
 WO 2010/000364	溶解度 > 46 $\mu\text{g/ml}$	240	> 30 μM
 "A43"		22	430 nM
 WO 2010/000364	溶解度 8 $\mu\text{g/ml}$	61	3.5 μM

[0242]

 “A6”	溶解度 < 1 µg/ml	130	0.625 µM

[0243] 以下实施例涉及药剂：

[0244] 实施例 A：注射小瓶

[0245] 使用 2N 盐酸将 100 g 根据本发明的活性成分和 5 g 磷酸氢二钠在 3 升重蒸馏水中的溶液调节至 pH 6.5, 无菌过滤, 灌入注射小瓶中, 在无菌条件下低压冻干, 并在无菌条件下密封。每个注射小瓶含有 5 mg 活性成分。

[0246] 实施例 B：栓剂

[0247] 将 20 g 根据本发明的活性成分与 100 g 大豆卵磷脂和 1400 g 可可脂的混合物熔化, 倾入模具中, 并使其冷却。每粒栓剂含有 20 mg 活性成分。

[0248] 实施例 C：溶液剂

[0249] 由 1 g 根据本发明的活性成分、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 和 0.1 g 苯扎氯铵在 940ml 重蒸馏水中制备溶液剂。将 pH 调节至 6.8, 将该溶液补足至 1 升, 通过辐照灭菌。该溶液剂可以以滴眼液形式使用。

[0250] 实施例 D：软膏剂

[0251] 将 500 mg 根据本发明的活性成分与 99.5 g 凡士林在无菌条件下混合。

[0252] 实施例 E：片剂

[0253] 按照常规方式, 将 1 kg 活性成分、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 kg 滑石粉和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物压制成片剂, 使得每片含有 10 mg 活性成分。

[0254] 实施例 F：糖衣丸

[0255] 与实施例 E 类似地压制片剂, 并随后按照常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、黄蓍胶和染料的包衣料包衣。

[0256] 实施例 G：胶囊剂

[0257] 按照常规方式将 2 kg 活性成分引入硬明胶胶囊中, 使得每粒胶囊含有 20 mg 活性成分。

[0258] 实施例 H：安瓿

[0259] 将 1 kg 活性成分在 60 升重蒸馏水中的溶液无菌过滤, 灌入安瓿, 在无菌条件下低压冻干, 并在无菌条件下密封。每支安瓿含有 10 mg 活性成分。