(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111989099 A
(43)申请公布日 2020.11.24

(21)申请号 201980010752.7

(22)申请日 2019.01.29

(30)优先权数据
62/623,516 2018.01.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/015547 2019.01.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/148161 EN 2019.08.01

(71)申请人 贝塔制药有限公司
地址 美国特拉华州威尔明顿

(72)发明人 M·N·格雷科 M·J·科斯塔恩佐 J·彭 D·张

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桉

(51)Int.Cl.
A61K 31/416(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)

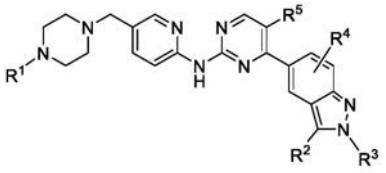
权利要求书3页 说明书24页

(54)发明名称

作为CDK4和CDK6抑制剂的2H-吲唑衍生物及其治疗用途

(57)摘要

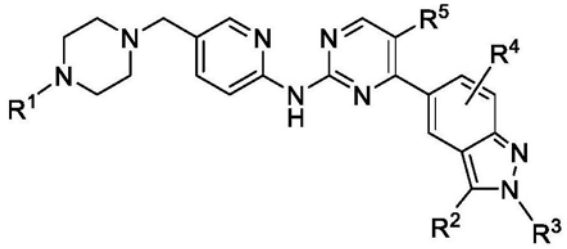
公开了作为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)和细胞增殖抑制剂的其中R^1是氢的式(I)的经2-氨基嘧啶取代的2H-吲唑化合物以及所述化合物的其中R^1是在生理条件下可代谢的基团的前药，以及所述化合物和所述前药的治疗用途及制备方法。这些化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、和药物组合物可用于治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶、特别是CDK4/6的活性相关的疾病和障碍，包括但不限于各种癌症和炎症相关疾病或病症。



(I)

CN 111989099 A

1.一种式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中：

R^1是氢、-C(O)R、或-C(O)OR'，其中R是氢、C_1-C_8烷基、或C_3-C_7环烷基；并且其中R'是C_1-C_8烷基或C_3-C_7环烷基

R^2和R^3各自独立地是氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_7环烷基、或C_3-C_7环烷基甲基；

R^4是氢、卤素、C_1-C_8烷基、或C_3-C_7环烷基；并且

R^5是氢或卤素。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1是氢。

3.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1是-C(O)R，其中R是C_1-C_6烷基。

4.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1为-C(O)R，其中R是甲基、乙基、丙基、或异丙基。

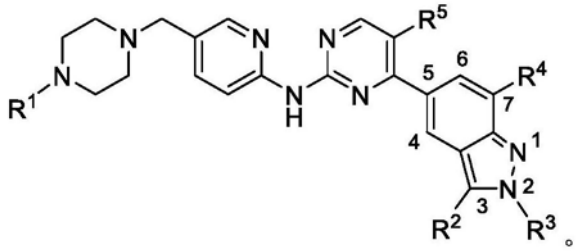
5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^2是C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、或C_3-C_6环烷基甲基。

6.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^2是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环戊基、环丙基甲基、或环戊基甲基。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3是C_1-C_6烷基或C_3-C_6环烷基。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3是甲基、乙基、丙基、异丙基、或环丙基。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^4位于吲唑环的7位，其特征在于式Ia：



(Ia)

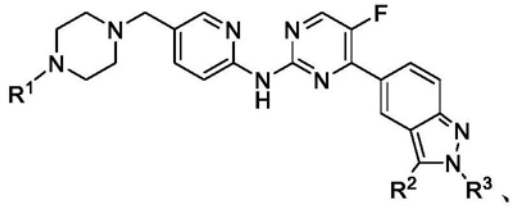
10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^4是氢或卤素。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其

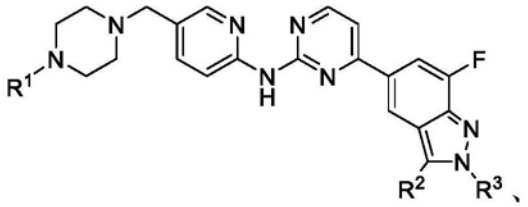
中R^5是氢或氟。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1是氢或-C(O)R，其中R是甲基或乙基；R^2是异丙基、环丙基、环丙基甲基、或环戊基；R^3是甲基或乙基；R^4是氢或氟；并且R^5是氢或氟。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其选自：

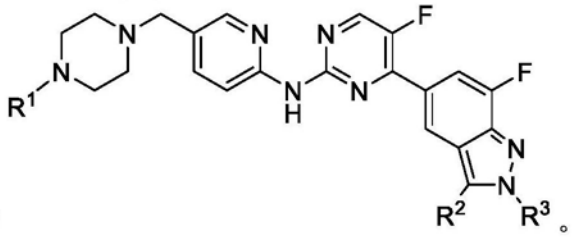


(Ic)



(Id)

和



(Ie)

14.根据权利要求13所述的化合物，其中R^1是氢或$CH_3C(O)-$；R^2是异丙基；并且R^3是甲基。

15.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其选自表1的列表。

16.一种药物组合物，其包含根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂、和/或载体。

17.一种治疗通过至少一种细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的活性介导的疾病、障碍、或病症的方法，其包括向有需要的受试者给予治疗有效量的根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或根据权利要求16所述的药物组合物。

18.根据权利要求17所述的方法，其中所述至少一种CDK是CDK4、CDK6、或其组合。

19.根据权利要求17或18所述的方法，其中所述疾病或障碍选自结直肠癌，乳腺癌，肺癌、尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)，前列腺癌，胶质母细胞瘤，套细胞淋巴瘤(MCL)，慢性粒细胞性白血病(CML)，急性粒细胞性白血病(AML)，关节炎，和囊性纤维化。

20.根据权利要求17至19中任一项所述的方法，其与向所述受试者给予第二治疗剂组合。

21.根据权利要求20所述的方法，其中所述第二治疗剂是不同的CDK抑制剂、HER2抑制剂、mTOR抑制剂、或EGFR抑制剂。

22.一种抑制细胞增殖的方法，其包括用有效量的根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其盐或溶剂化物或根据权利要求16所述的药物组合物处理增殖细胞。

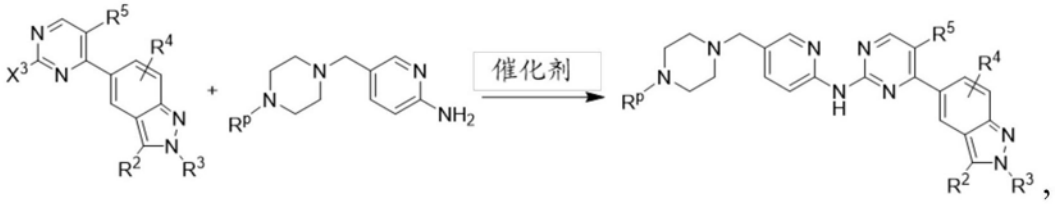
23.一种抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的方法，其包括用有效量的根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物或组合物处理所述激酶。

24.根据权利要求23所述的方法，其中所述细胞周期蛋白依赖性激酶是CDK4、CDK6、或其组合。

25.根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或根据权利要求16所述的组合物在制造用于治疗与CDK活性相关的疾病或障碍的药剂中的用途，其中所述CDK是CDK4、CDK6、或其组合。

26.根据权利要求25所述的用途，其中所述疾病或障碍选自结直肠癌，乳腺癌，肺癌、尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)，前列腺癌，胶质母细胞瘤，套细胞淋巴瘤(MCL)，慢性粒细胞性白血病(CML)，急性粒细胞性白血病(AML)，和炎症相关疾病和病症。

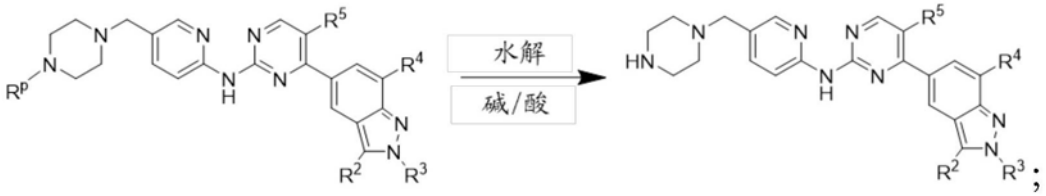
27.一种制备式(I)的化合物的方法，其包括以下步骤：将中间体E与中间体G偶联：



E **G** **(M或I)**

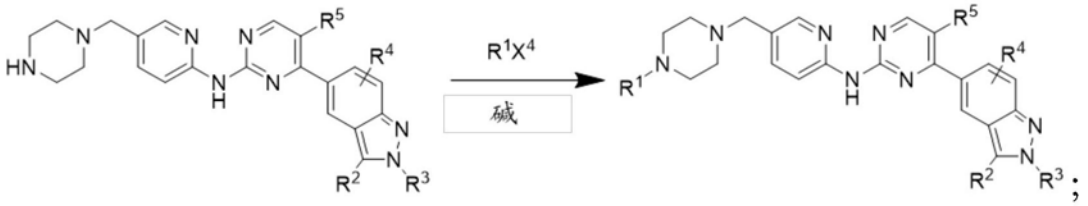
其中R^p是保护基团，或当R^1不是氢时与R^1相同；

其中当R^p是保护基团时，所述方法进一步包括通过碱和/或酸介导的水解除去R^p以形成式(Iaa)的化合物：



(M) **(Iaa)**

并且使所述化合物(Iaa)与酰化剂R^1X^4反应以形成(I)，其中R^1是RC(O)-或R'OC(O)-，并且X^4是Cl或Br：



(Iaa) **(I)**

并且R、R'、和R^2至R^5各自独立地是如权利要求1至15中任一项中所定义的，并且X^3是Cl、Br、或I。

作为CDK4和CDK6抑制剂的2H-吲唑衍生物及其治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2018年1月29日提交的美国临时专利申请号62/623,516的优先权,将其公开文本通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗或预防通过某些细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)、尤其是CDK4和CDK6介导的疾病、障碍、或医学病症的化合物、组合物和方法的领域。所述疾病包括各种癌症。

背景技术

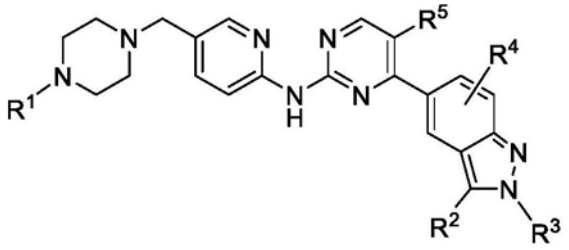
[0004] 细胞周期蛋白依赖性激酶是调节细胞分裂和增殖的蛋白激酶家族。细胞周期进程受细胞周期蛋白及其相关的细胞周期蛋白依赖性激酶(诸如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4和CDK6)控制,而其他CDK(诸如CDK7、CDK8和CDK9)对转录是关键的。CDK与细胞周期蛋白结合形成异二聚体复合物,所述异二聚体复合物将其底物在丝氨酸和苏氨酸残基上磷酸化,这进而引发细胞周期转录和进程所需的事件。由于不受控制的细胞增殖是癌症的标志,并且大多数癌细胞都展现出CDK的失调,因此对CDK的抑制已出现成为用于各种癌症的潜在治疗。已经报道了对CDK具有不同程度选择性的抑制剂;然而,由于CDK4/6在调节细胞增殖中的关键作用以及与对CDK家族的其他成员的抑制相关的毒性作用,选择性CDK4/6抑制剂目前被视为有前途的一类潜在抗癌或抗炎剂。

[0005] 近来,已经报道了作为选择性CDK4/6抑制剂的若干种类型的氨基嘧啶衍生物。参见例如WO 2003/062236、WO 2007/140222、和US 2010/0160340。这些类型的分子中的每一种均含有通过2-氨基与芳基或杂芳基环系结合的2-氨基嘧啶部分。仍然需要开发新的CDK4/6抑制剂作为新型抗癌剂和/或抗炎剂。

发明内容

[0006] 本发明涉及2-氨基嘧啶取代的2H-吲唑衍生物,其中2-氨基被5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)基团取代,并且哌嗪部分的4-N位是未经取代的或被可在生理条件下水解的可代谢基团取代。这些化合物有效作为选择性CDK抑制剂并且可用于治疗或预防通过某些CDK、特别是DK4和CDK6介导的疾病、障碍、或医学病症,诸如各种类型的癌症和炎症相关病症。在哌嗪部分上包含可代谢基团的化合物可以在控制释放下用作更有针对性的治疗剂。

[0007] 本发明的一个方面涉及一种式(I)的化合物:

[0008] 

I

[0009] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或前药，其中：

[0010] R^1是氢或可代谢基团，所述可代谢基团可以在生理条件下被除去以形成相应的未经取代的化合物，其中所述可代谢基团选自但不限于-C(O)R，其中R是H、C_1-C_8烷基或C_3-C_7环烷基(各自(氢除外)任选被取代)；以及-C(O)OR'，其中R'是各自任选被取代的C_1-C_8烷基或C_3-C_7环烷基；

[0011] R^2选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、和环烷基甲基；

[0012] R^3是氢或C_1-C_6烷基；

[0013] R^4是氢、卤素、或C_1-C_6烷基；并且

[0014] R^5是氢或卤素。

[0015] 本发明的另一个方面涉及一种药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂，诸如佐剂、稀释剂、和/或载体。

[0016] 本发明的另一个方面涉及一种治疗通过至少一种细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)，特别是CDK4、CDK6、或其组合介导的疾病、障碍、或病症的方法，其包括向有需要的受试者给予治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0017] 本发明的另一个方面涉及一种治疗通过至少一种细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)，特别是CDK4、CDK6、或其组合介导的疾病、障碍、或病症的方法，其包括向有需要的受试者给予治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂，诸如佐剂、稀释剂、和/或载体。

[0018] 在一个实施方案中，与一种或多种细胞周期蛋白依赖性激酶，特别是CDK4、CDK6、或其组合相关的疾病、障碍、或病症包括癌症，所述癌症可以包括但不限于肺癌、尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)，乳腺癌，前列腺癌，结直肠癌，胶质母细胞瘤，套细胞淋巴瘤，慢性粒细胞性白血病和急性粒细胞性白血病，以及其并发症。在另一个实施方案中，所述疾病、障碍、或病症包括炎症相关疾病和病症，诸如关节炎(例如风湿性关节炎)和囊性纤维化。

[0019] 本发明的另一方面涉及一种抑制细胞增殖的方法，其包括用有效量的式(I)的化合物或其盐、溶剂化物或组合物处理细胞。

[0020] 本发明的另一方面涉及一种抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)，特别是CDK4、CDK6、或其组合的方法，其包括用有效量的式(I)的化合物或其盐、溶剂化物或组合物处理所述激酶。

[0021] 本发明的另一个方面涉及本发明化合物用于研究在生物学和病理学现象中的CDK以及用于对新激酶抑制剂进行比较评估的用途。

[0022] 本发明的另一个方面涉及根据本文描述的任何实施方案的式(I)的化合物或其药

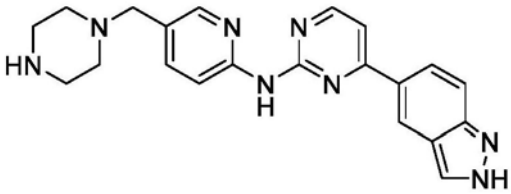
学上可接受的盐、溶剂化物或组合物在制造用于治疗与CDK活性相关的疾病或障碍的药剂中的用途。CDK活性优选是CDK4、CDK6、或其组合的活性。

[0023] 本发明的仍另一个方面涉及合成如本文基本公开和描述的式(I)的化合物的方法。

[0024] 鉴于以下详细描述和权利要求与本领域中通常已知的知识和技能的组合，本发明的其他方面或优点对于本领域技术人员将是显而易见的。

具体实施方式

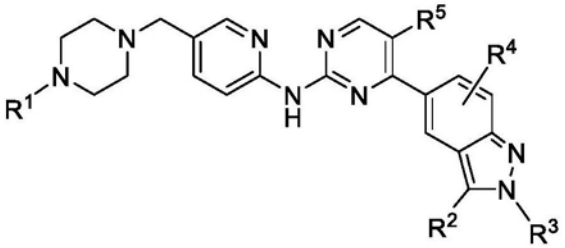
[0025] 在在先专利申请中，申请人已公开了可用作CDK(特别是CDK4和CDK6)抑制剂的具有含有哌嗪-吡啶-NH-嘧啶-吲唑基序的式(II)的核结构(即4-(2H-吲唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺核)的一类新化合物。参见US 2017/0210726，将其通过引用以其整体并入本文。

[0026] 

(II)

[0027] 先前报道的所有此类优选化合物均在吲唑和哌嗪部分上含有取代基，如下式(I)所示。特别地，在哌嗪部分的4位的氮(N)含有取代基(在式I中的R^1)，诸如C_1-C_3烷基、优选乙基。本发明基于以下发现：哌嗪部分在4位未经取代的化合物也是CDK4和CDK6的活性抑制剂。此发现显著扩展了可用作治疗CDK4和CDK6相关疾病和障碍的潜在治疗剂的化合物的库，因为可以设计许多前药，包括本申请中公开的那些，所述前药可以在靶向递送和/或控制释放中具有多种优点。

[0028] 在一个方面，本发明提供了一种式(I)的化合物：

[0029] 

(I)

[0030] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或前药，其中：

[0031] R^1是氢或可代谢基团(前药)，所述可代谢基团可以在生理条件下被除去以形成相应的未经取代的化合物；

[0032] R^2选自氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、和C_3-C_6环烷基甲基；

[0033] R^3是氢或C_1-C_6烷基；

[0034] R^4是氢、卤素、或C_1-C_6烷基；并且

[0035] R^5是氢或卤素。

[0036] 在此方面的一个实施方案中，R^1是氢。

[0037] 在此方面的另一个实施方案中，R^1是可代谢基团，所述可代谢基团可以在生理条件下被除去以形成相应的未经取代的化合物。

[0038] 在一些实施方案中，可代谢基团是RC(O)-，其中R是C_1-C_8烷基或C_3-C_7环烷基。在一些实施方案中，R选自但不限于H、甲基、乙基、丙基、异丙基等，优选甲基或乙基，并且更优选甲基。

[0039] 在一些实施方案中，可代谢基团是R'OC(O)-，其中R'包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基等，优选甲基或乙基，并且更优选甲基。

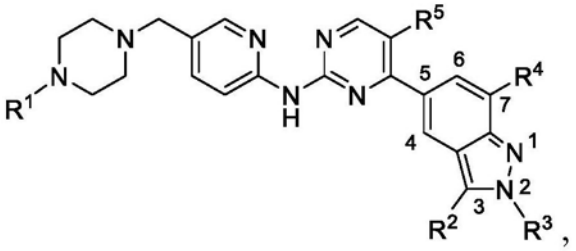
[0040] 在此方面的另一个实施方案中，R^2是C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、或C_3-C_6环烷基甲基。

[0041] 在此方面的另一个实施方案中，R^2是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环戊基、环丙基甲基、或环戊基甲基。

[0042] 在此方面的另一个实施方案中，R^3是C_1-C_6烷基。

[0043] 在此方面的另一个实施方案中，R^3是甲基、乙基、丙基、或异丙基。

[0044] 在某些实施方案中，本发明提供了一种式(I)的化合物，其中R^4取代基附接在吲唑部分的7位，其特征在于式(Ia)：

[0045] 

(Ia)

[0046] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或前药，其中：

[0047] R^1是氢或RC(O)-，其中R是氢或C_1-C_6烷基；

[0048] R^2选自氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、和环烷基甲基；

[0049] R^3是氢或C_1-C_6烷基；

[0050] R^4是氢或卤素；并且

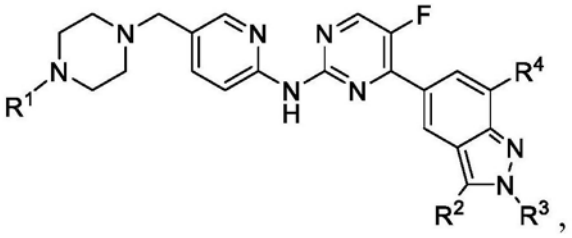
[0051] R^5是氢或卤素。

[0052] 在此方面的另一个实施方案中，R^4是氢或氟。

[0053] 在此方面的另一个实施方案中，R^5是氢或氟。

[0054] 在此方面的另一个实施方案中，R^1是氢；R^2是异丙基、环丙基、环丙基甲基、或环戊基；R^3是甲基或乙基，R^4是氢或氟，并且R^5是氢或氟。

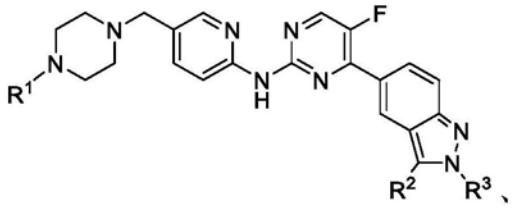
[0055] 在此方面的某些优选实施方案中，R^4取代基附接在吲唑部分的7位，并且R^5是氟，其特征在于式(Ib)：

[0056] 

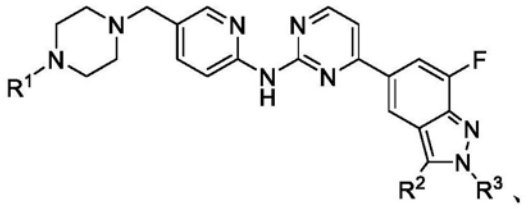
(Ib)

[0057] 其中R^4优选是氢或卤素;并且当R^4是卤素时,它优选是氯(Cl)或氟(F),更优选氟(F);并且其中R^1、R^2、和R^3各自是在此描述的任何实施方案中所定义的。

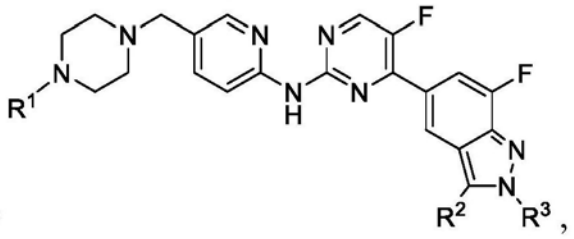
[0058] 在此方面的某些优选实施方案中,本发明提供了一种选自以下的式的化合物:



(Ic)



(Id)

[0059] 

和

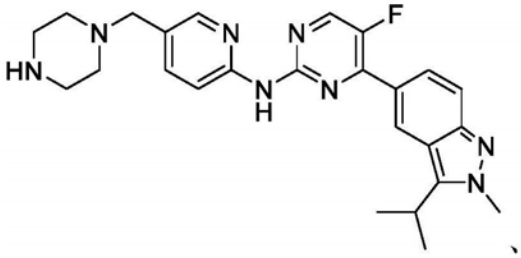
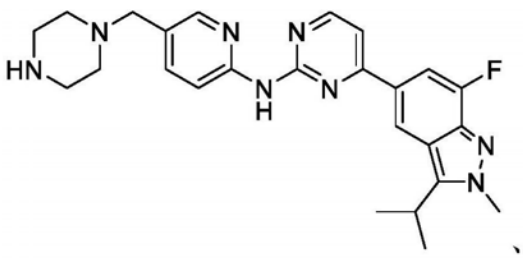
(Ie)

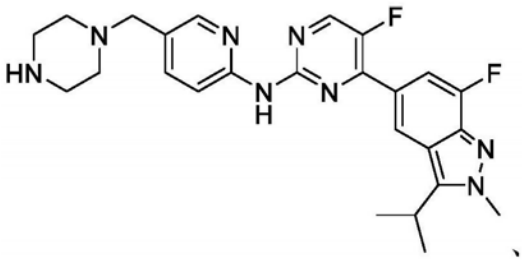
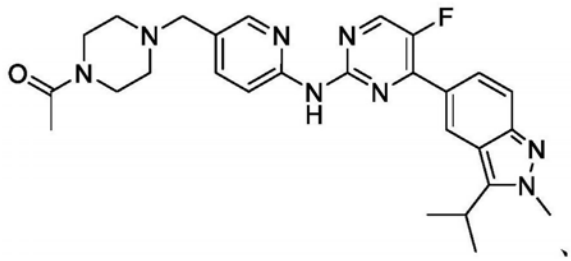
[0060] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或前药,其中R^1、R^2、和R^3各自是在此描述的任何实施方案中所定义的。

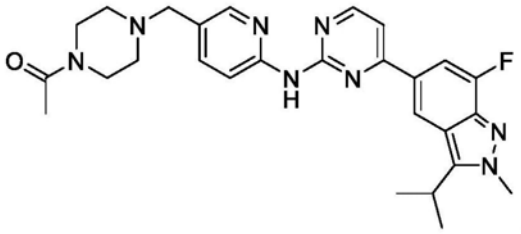
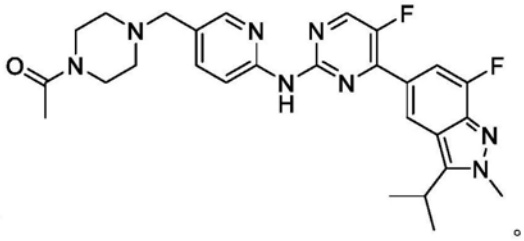
[0061] 关于式I、Ia、Ib、Ic、Id、或Ie中任一项的化合物,本发明包括本文描述的实施方案的任何和所有可能组合,只要此类组合将提供稳定的化合物即可。

[0062] 在此方面的某些优选实施方案中,本发明提供了表1(下文)中列出的化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0063] 在优选的实施方案中,本发明提供了选自以下的化合物:

[0064]  

[0065]  

[0066] 在另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含根据在此描述的任何实施方案的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或前药以及一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂、和/或载体。

[0067] 在另一个方面，本发明提供了一种治疗通过至少一种细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的活性介导的疾病、障碍、或病症的方法，其包括向有需要的受试者给予治疗有效量的根据本文描述的任何实施方案的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或前药。

[0068] 在此方面的一个实施方案中，本发明提供了一种治疗通过至少一种细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的活性介导的疾病、障碍、或病症的方法，其包括向有需要的受试者给予药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的根据本文描述的任何实施方案的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或前药以及一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂、和/或载体。

[0069] 在此方面的一个优选实施方案中，所述至少一种CDK是CDK4、CDK6、或其组合。

[0070] 在此方面的另一个优选实施方案中，所述疾病或障碍是癌症或炎症相关疾病或病症。

[0071] 在此方面的另一个优选实施方案中，所述炎症相关疾病或病症是关节炎(诸如风湿性关节炎)或囊性纤维化。

[0072] 在此方面的另一个优选实施方案中，所述癌症选自但不限于结直肠癌，乳腺癌，肺癌、尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)，前列腺癌，胶质母细胞瘤，套细胞淋巴瘤(MCL)，慢性粒细胞性白血病(CML)，急性粒细胞性白血病(AML)，以及其并发症。

[0073] 在此方面的另一个实施方案中，可以与给予第二治疗剂组合将本发明的化合物给予有需要的受试者。

[0074] 在另一个实施方案中，第二治疗剂是不同的CDK抑制剂、人表皮生长因子受体(例如HER2)抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(诸如哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)抑制剂)、或表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂。

[0075] 在另一个方面，本发明提供了一种抑制细胞增殖的方法，其包括用有效量的根据所描述的任何实施方案的式(I)的化合物或其盐、溶剂化物、前药、或其组合物处理细胞。所述抑制细胞增殖的方法可以在体内(例如在受试者的身体内)或在体外(例如在受试者的含有增殖细胞的生物样品中)进行。

[0076] 在此方面的优选实施方案中，所述增殖细胞是癌细胞，诸如但不限于结直肠癌，乳腺癌，肺癌、尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)，前列腺癌，胶质母细胞瘤，套细胞淋巴瘤(MCL)，慢性粒细胞性白血病(CML)，急性粒细胞性白血病(AML)，或其并发症的细胞。

[0077] 在另一个方面，本发明提供了一种抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的方法，其包括用有效量的根据本文描述的任何实施方案的式(I)的化合物或其盐、溶剂化物、前药、或其组合物处理所述激酶。抑制CDK的方法可以在体内(例如在受试者的身体内)或在体外(例如在受试者的含有增殖细胞的生物样品中)进行。

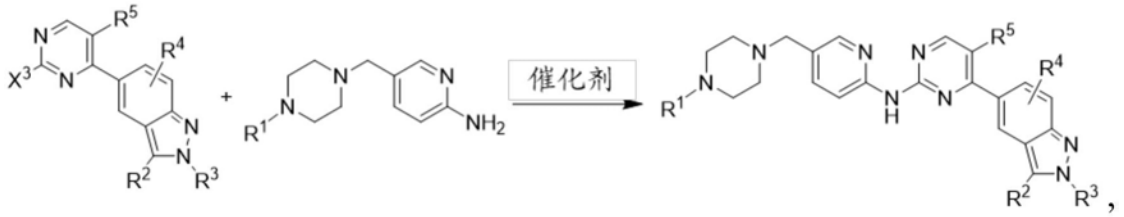
[0078] 在此方面的优选实施方案中，所述细胞周期蛋白依赖性激酶是CDK4、CDK6、或其组合。

[0079] 在另一个方面，本发明提供了根据本文描述的任何实施方案的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药或组合物在制造用于治疗与CDK活性相关的疾病或障碍的药剂中的用途。CDK活性优选是CDK4、CDK6、或其组合的活性。

[0080] 在此方面的一个实施方案中，所述疾病或障碍选自结直肠癌，乳腺癌，肺癌、尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)，前列腺癌，胶质母细胞瘤，套细胞淋巴瘤(MCL)，慢性粒细胞性白血病(CML)，和急性粒细胞性白血病(AML)。

[0081] 在此方面的另一个实施方案中，所述疾病或障碍是炎症相关疾病或病症，诸如关节炎(特别是风湿性关节炎)或囊性纤维化。

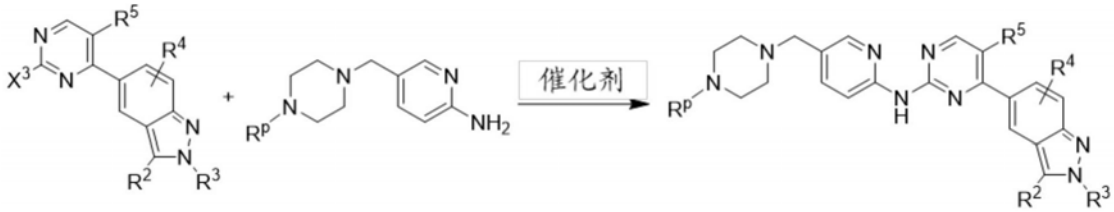
[0082] 在另一个方面，本发明提供了一种制备式(I)的化合物的方法，其包括以下步骤：将中间体E与中间体G偶联：

[0083] 

E **G** **(I)**

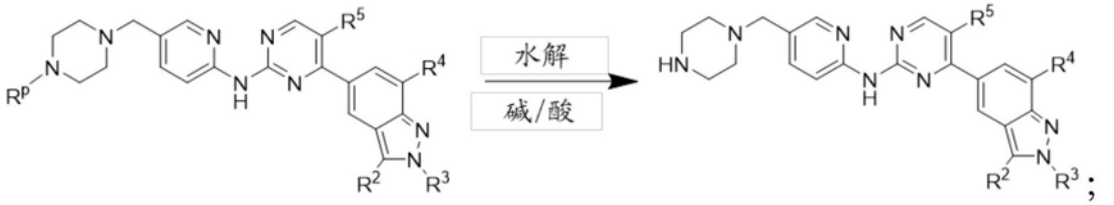
[0084] 其中R^1是RC(O)-或R'O(CO)-；并且其中R、R'、和R^2至R^5是根据本文描述的任何实施方案所定义的，并且X^3是Cl、Br、或I。

[0085] 当R^1是氢时，它可以通过中间体(M)的碱或酸催化水解来形成，其中R^p是保护基团。

[0086] 

(M)

[0087] 当R^p是保护基团时，所述方法进一步包括通过碱和/或酸介导的水解除去R^p(例如，用HCl除去t-Boc基团)以形成式(Iaa)的化合物：

[0088] 

(M) (Iaa)

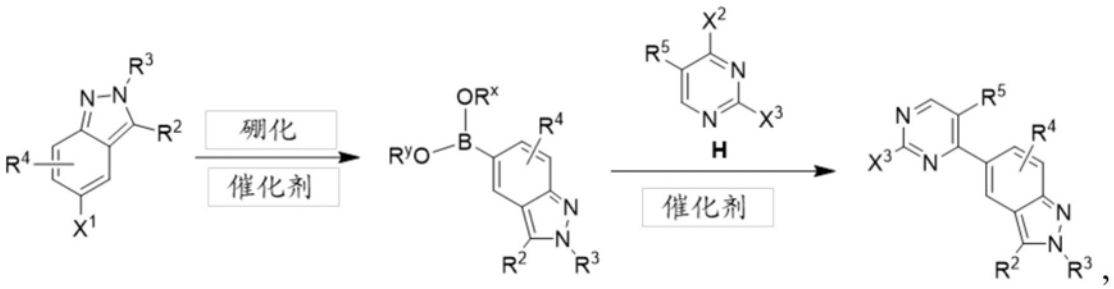
[0089] 在优选的实施方案中，R^p是t-BuOC(O)-(“t-Boc”)，其可以通过酸催化水解容易除去以形成其中R^1是氢的相应的未经取代的化合物。

[0090] 本文公开的前药可以任选地通过以下方式来制备：使式(Iaa)的化合物与酰化剂R^1X^4反应以形成R^1，其中R^1是RC(O)-或ROC(O)-，并且X^4是Cl或Br，或相应的酸酐$(RCO)_2O$。

[0091] 

Iaa I

[0092] 在此方面的一个实施方案中，所述方法进一步包括以下步骤：将中间体C转化为中间体D并且将中间体D与嘧啶化合物H偶联以形成中间体E：

[0093] 

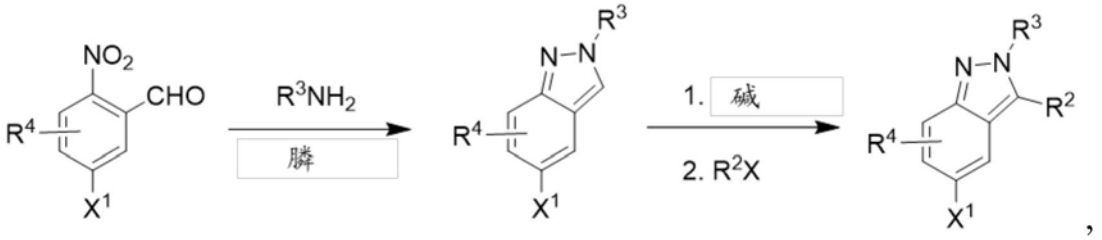
C D E

[0094] 其中R^x和R^y是独立的烷基、芳基、环烷基，或可替代地一起形成亚烷基，各自任选地被一个或多个独立地选自C_1-C_4烷基、卤素或苯基的取代基取代；并且其中X^1、X^2、和X^3各自独立地是Cl、Br、或I，条件是中间体D相对于X^3位点选择性地在X^2位点上与化合物H偶联，优选具有高于90:10的选择性，更优选具有95:5的选择性，并且最优选仅在X^2位点上。

[0095] 在一个具体实施方案中，通过在催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)的存在下使溴化物中

间体C(其中X^1是Br)与双(频哪醇合)二硼(B_2pin_2)反应来实现溴化以形成5-(频哪醇合)硼取代的2H-吲唑中间体D,其中R^x和R^y一起形成1,1,2,2-四甲基-亚乙基。中间体D然后与化合物5-氟-2,4-二氯嘧啶(H,其中R^5是氟,并且X^2和X^3均为氯)反应以形成所希望的5-(嘧啶-4-基)取代的2H-吲唑中间体E(R^5是F并且X^3是Cl)。

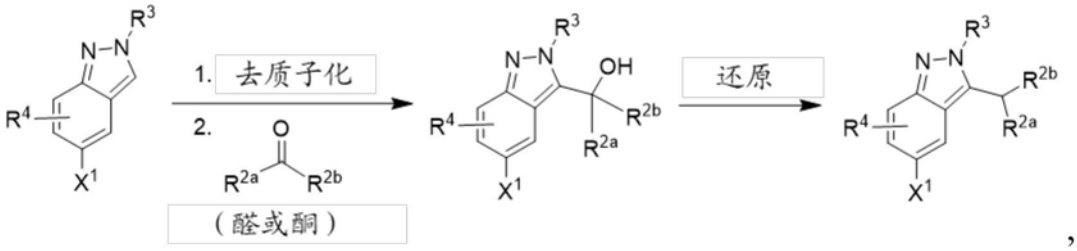
[0096] 在此方面的一个实施方案中,所述方法进一步包括以下步骤:通过膦介导的缩合/环化将邻硝基苯甲醛起始材料S1转化为中间体A,并且通过在2H-吲唑中间体A的3位上进行去质子化和烷基化将中间体A转化为中间体C:

[0097] 

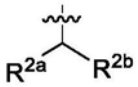
S1 A C

[0098] 其中X^1是Cl、Br、I、或$MeSO_3$-;并且其中R^2和R^3是如根据本文描述的任何实施方案所定义的。

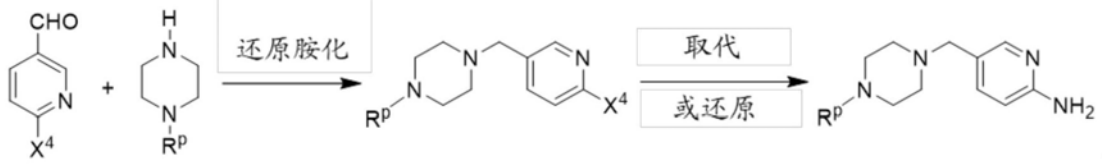
[0099] 在此方面的另一个实施方案中,可替代地,将中间体A转化为中间体C包括将中间体A转化为醇中间体B,然后将醇中间体B还原以形成中间体C:

[0100] 

A B C

[0101] 其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢、烷基、环烷基,或一起形成亚烷基,使得在中间体C中形成的基团  是如根据本文描述的任何实施方案所定义的R^2。此方法特别方便用于通过使用相应的醛或酮作为烷基化剂或溶剂来制备中间体C,其中R^2是乙基、丙基、异丙基、异丁基、环烷基、环烷基甲基等。

[0102] 在此方面的一个实施方案中,所述方法进一步包括以下步骤:通过以下方式形成中间体G:将吡啶醛化合物S2和哌嗪化合物S3偶联以形成中间体F,然后将中间体F转化为中间体G:

[0103] 

S2 S3 F G

[0104] 其中R^p是保护基团或R^1,其中R^1是RC(O)-或ROC(O)-;X^4选自Cl、Br、I、和$-NO_2$;并且

[0105] 其中所述将中间体F转化为中间体G包括当X^4是Cl、Br、或I时，将X^4用NH_2替代；或可替代地，当X^4是$-NO_2$时，将硝基($-NO_2$)还原为氨基($-NH_2$)。

[0106] 由本发明提供的化合物也可用于研究在生物学和病理学现象中的激酶、研究由此类激酶介导的转导途径、以及对新激酶抑制剂进行比较评估。

[0107] 除非另有指示，否则如本文所用的术语“烷基”旨在包括含有1至8个碳、优选1至6个、更优选1至4个碳的支链和直链饱和脂族烃基两者。所述术语包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基等。

[0108] 除非另有指示，否则如本文所用的术语“亚烷基”是指通过除去两个氢原子而衍生自烷烃的二价饱和脂族基团。例子包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)等。

[0109] 除非另有指示，否则如本文单独或作为另一个基团的一部分所用的术语“环烷基”包括形成环的具有3至8个碳的饱和环状烃基。例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。

[0110] 除非另有指示，否则如本文中单独或作为另一个基团的一部分使用的术语“芳基”是指在环部分中含有6至10个碳的单环或双环芳族基团(诸如苯基和萘基，包括1-萘基和2-萘基)。

[0111] 如本文所用的“卤基”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、和碘(I)。

[0112] 此外，烷基、亚烷基、环烷基、和环烷基甲基任选地可以独立地进一步被一个或多个、优选1至3个独立地选自卤素和C_1-C_4烷基的取代基取代。

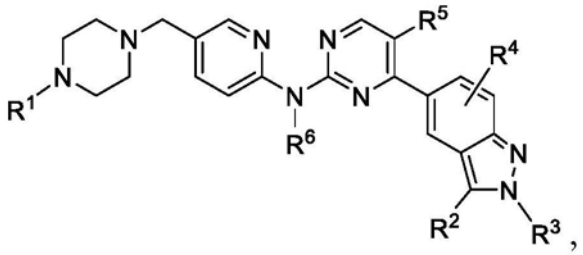
[0113] 本发明的化合物通常被认为是有机碱，其能够与酸、尤其是药学上可接受的酸反应以形成药学上可接受的盐。

[0114] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是在本领域中熟知的。参见例如S.M.Berge等人，J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19，将其通过引用并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从合适的无机酸和有机酸衍生的那些。药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(诸如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。优选的药学上可接受的盐包括盐酸盐。

[0115] 如本文所用的术语“溶剂化物”意指本发明化合物与化学计量或非化学计量量的溶剂分子的物理缔合物。例如，所述化合物的一个分子与一个或多个、优选一至三个溶剂分子缔合。也可能的是多个(例如1.5或2)化合物分子共享一个溶剂分子。此物理缔合物可以

包含氢键。在某些情况下，溶剂化物将能够分离为结晶固体。溶剂化物中的溶剂分子可以以规则排列和/或无序排列存在。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物、和异丙醇化物。溶剂化的方法在本领域通常是已知的。

[0116] 尽管本文公开的通式(I)的化合物本身可以呈“前药”形式，即当R^1是酰基(即RC(O)-)或酯(即ROC(O)-)基团时，这些“前药”可以在生理条件下从其他“前药”在体内产生。因此，对于所公开的这些化合物，如本文所用的术语“前药”是指可以体内转化(例如通过在血液中水解)以产生母体化合物的化合物衍生物。本发明中前药的常见例子包括但不限于酰胺或磷酰胺形式的活性胺化合物，例如式(II)的化合物：

[0117] 

(II)

[0118] 其中R^6是酰基(例如乙酰基、丙酰基、甲酰基等)或磷酰基[例如-P(=O)$(OH)_2$]基团；或可替代地，当活性化合物中的R^3是氢时，相应的酰胺或磷酰胺化合物可以用作前药。此类酰胺或磷酰胺前药化合物可以根据如本领域已知的常规方法来制备。

[0119] 当对于在疗法中使用，治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以作为原化学物来给予是可能的时，可以将活性成分作为药物组合物来呈现。因此，本公开文本进一步提供了药物组合物，其包含本发明的任何化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种、优选一至三种药学上可接受的载体、稀释剂或其他赋形剂。一种或多种载体、一种或多种稀释剂或一种或多种其他赋形剂必须在与配制品的其他成分相容并且对被治疗的受试者无害的意义上是可接受的。

[0120] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内，适合用于与患者的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症，与合理的益处/风险比相称，并且有效用于其预期用途的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型的特性。

[0121] 药物配制品可以按单位剂型呈现，每单位剂量含有预定量的活性成分。典型地，本公开文本的药物组合物将以从每1至5天一次至每天约1-5次或可替代地以连续输注的形式来给予。此类给予可以用作慢性或急性疗法。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的病症，病症的严重程度，给予时间，给予途径，所用化合物的排泄速率，治疗的持续时间，以及患者的年龄、性别、体重和病症而变化。优选的单位剂量配制品是含有日剂量或亚剂量(如上文列举的)或其适当分数的活性成分的那些。通常，以基本上小于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。此后，以小增量增加剂量，直到在所述情况下达到最佳效果。通常，最理想地以将通常提供有效结果而不会引起实质性有害或有害处的副作用的浓度水平来给予所述化合物。

[0122] 当本公开文本的组合物包含本公开文本的化合物和一种或多种、优选一种或两种另外的治疗剂或预防剂的组合时，所述化合物和所述另外的试剂两者通常以在单一疗法方案中正常给予的剂量的在约10％至150％之间并且更优选在约10％与80％之间的剂量水平

存在。

[0123] 药物配制品可以适于通过任何适当的途径，例如通过口服(包括经颊或舌下)、直肠、鼻、局部(包括经颊、舌下或透皮)、阴道、或肠胃外(包括皮下、皮内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内、或皮内注射或输注)途径来给予。此类配制品可以通过药学领域中已知的任何方法，例如通过将活性成分与一种或多种载体或一种或多种赋形剂缔合来制备。口服给予或通过注射给予是优选的。

[0124] 适于口服给予的药物配制品可以以下形式来呈现：离散单位，诸如胶囊或片剂；粉末或颗粒；在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液；可食用的泡沫或搅打物；或水包油型液体乳液或油包水型乳液。

[0125] 例如，为了以片剂或胶囊形式口服给予，可以将活性药物组分与口服的无毒的药学上可接受的惰性载体(诸乙醇、甘油、水等)组合。通过将化合物粉碎至合适的细小尺寸并且与类似粉碎的药物载体诸如可食用的碳水化合物(作为例如淀粉或甘露醇)混合来制备粉末。也可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0126] 通过如上所描述制备粉末混合物并且填充所形成的明胶壳来制备胶囊。在填充操作之前，可以将助流剂和润滑剂(诸如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇)添加到粉末混合物中。还可以添加崩解剂或增溶剂，诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠，以改进当摄入胶囊时药剂的利用率。

[0127] 此外，当希望或必要时，还可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(诸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶(诸如阿拉伯树胶、黄芪胶)或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、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。片剂例如通过以下来配制：制备粉末混合物、造粒或重压(slugging)，添加润滑剂和崩解剂，并且压制成片剂。粉末混合物通过以下来制备：将适当粉碎的化合物与如上描述的稀释剂或碱以及任选地与粘结剂(诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、凝胶(gelating)、或聚乙烯吡咯烷酮)、溶液阻滞剂(诸如石蜡)、再吸收促进剂(诸如季盐)和/或以及吸收剂(诸如膨润土、高岭土、或磷酸二钙)混合。可以通过用粘结剂(诸如糖浆、淀粉糊、acadia粘液、或纤维素材料或聚合物材料的溶液)润湿并且强制通过筛网来将粉末混合物制粒。作为制粒的替代方案，可以使粉末混合物运行通过压片机，并且结果是未完美形成的重压物破碎成颗粒。可以借助添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒，以防止粘附在片剂成型模具上。然后将润滑的混合物压缩成片剂。也可以将本公开文本的化合物与自由流动的惰性载体组合并且直接压缩成片剂，而无需经历制粒或重压步骤。可以提供由虫胶的密封包衣、糖或聚合物材料的包衣、以及蜡的抛光包衣组成的透明或不透明的保护包衣。可以将染料添加到这些包衣中以区分不同的单位剂量。

[0128] 诸如溶液、糖浆和酏剂的口服流体可以以剂量单位形式制备，使得给定的量含有预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶解在适当调味的水溶液中来制备，而酏剂则通过使用无毒媒介物来制备。还可以添加增溶剂和乳化剂(诸如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚)，防腐剂，风味添加剂，诸如薄荷油或天然甜味剂、或糖精或其他人造甜味剂等。

[0129] 适当时，可以将用于口服给予的剂量单位配制品微囊化。所述配制品还可以例如

通过将微粒材料包覆或包埋在聚合物、蜡等中来制备以延长或维持释放。

[0130] 应当理解，除了以上特别提及的成分之外，考虑到所讨论的配制品的类型，所述配制品还可以包含本领域中常规的其他试剂，例如适合用于口服给予的那些可以包括调味剂。

[0131] 术语“受试者”或“患者”包括人类和其他哺乳动物两者，优选人类。

[0132] 术语“治疗有效量”是指当被给予受试者以治疗疾病时足以对疾病进行此类治疗的化合物或组合物的量。“治疗有效量”可以尤其根据化合物，疾病及其严重程度，以及待治疗的受试者的年龄、体重或其他因素而变化。当应用于单独给予的单独活性成分时，所述术语是指单独的所述成分。当应用于组合时，所述术语是指无论是组合给予、连续给予还是同时给予均产生治疗性作用的活性成分的组合量。

[0133] 在一些实施方案中，术语“治疗”(“treating”或“treatment”)是指抑制疾病、障碍、或病症，即阻止其发展；或减轻疾病、障碍、或病症，即导致疾病、障碍、和/或病症消退。因此，在一些实施方案中，“治疗”(“treating”或“treatment”)是指改善疾病或障碍，其可以包括改善一种或多种物理参数，但对于所治疗的受试者而言可能是无法辨别的。在一些实施方案中，“治疗”(“treating”或“treatment”)包括在物理上(例如，可辨别症状的稳定)或在生理上(例如，物理参数的稳定)或在两者上调节疾病或障碍。在又一些实施方案中，“治疗”(“treating”或“treatment”)包括延迟疾病或障碍的发作。

[0134] 方法

[0135] 缩写

[0136] 可以在本申请中使用以下缩写：

[0137] B_2pin_2＝双(频哪醇合)二硼

[0138] MeOH＝甲醇

[0139] LDA＝二异丙基氨基锂

[0140] LiHMDS＝双(三甲基甲硅烷基)氨基锂[LiN(SiMe3)2]

[0141] $Pd(dppf)Cl_2$＝[1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)

[0142] $Pd_2(dba)_3$＝三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0143] Xantphos＝4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

[0144] nBu_3P＝三正丁基膦

[0145] DCM＝二氯甲烷

[0146] THF＝四氢呋喃；

[0147] DIEA＝DIPEA＝二异丙基乙胺；

[0148] sat.＝饱和水溶液；

[0149] aq.＝水性

[0150] FCC＝使用二氧化硅的快速柱色谱；

[0151] TFA＝三氟乙酸；

[0152] r.t.＝室温；

[0153] DMF＝N,N-二甲基甲酰胺；

[0154] DMSO＝二甲基亚砜；

[0155] DMA＝N,N-二甲基乙酰胺；

[0156] EtOAc＝乙酸乙酯；

[0157] h＝小时。

[0158] 化学合成

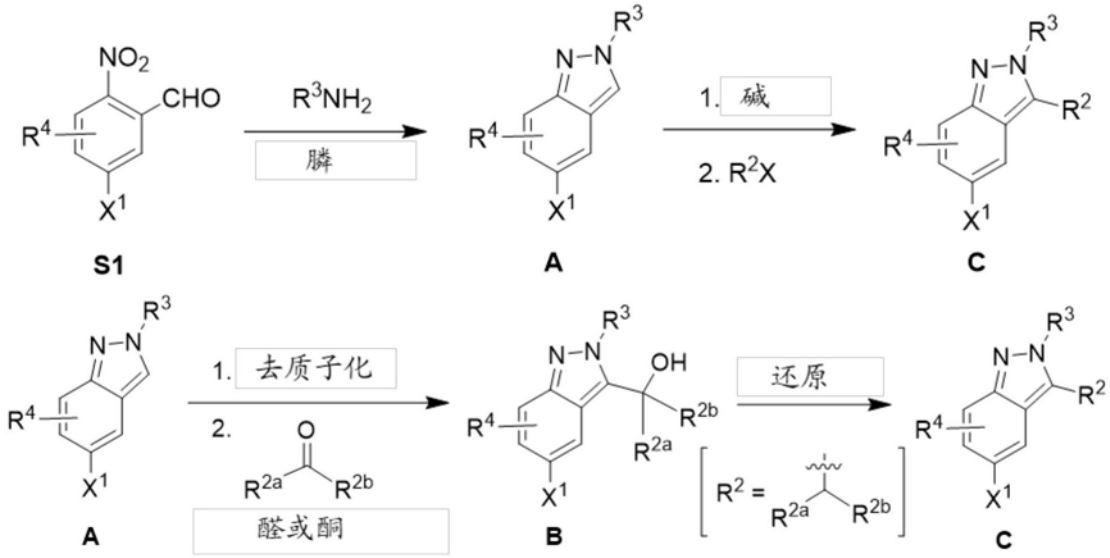
[0159] 式(I)的化合物的合成

[0160] 式(I)的化合物的合成在通用合成方案1-4中举例说明：

[0161] 1.吲唑中间体C(方案1)的合成

[0162] 允许在膦(例如三丁基膦)的存在下使合适的5-卤代-2-硝基苯甲醛起始材料S1(X^1＝Cl、Br、或I)与伯胺(R^3NH_2)反应以形成吲唑衍生物A(Genung,N.E.等人Org.Lett.2014 16,3114-3117)，使用强碱(例如LDA)在3位将其去质子化，然后与烷基化试剂R^2X(X＝例如Cl、Br、I、或甲磺酸盐)反应以形成所希望的R^2、R^3、和R^4在适当位置的中间体C。可替代地，可以允许使去质子化的化合物A与醛或酮反应以形成醇加合物，将所述醇加合物还原(例如，通过二烷基硅烷)以形成所希望的中间体C。

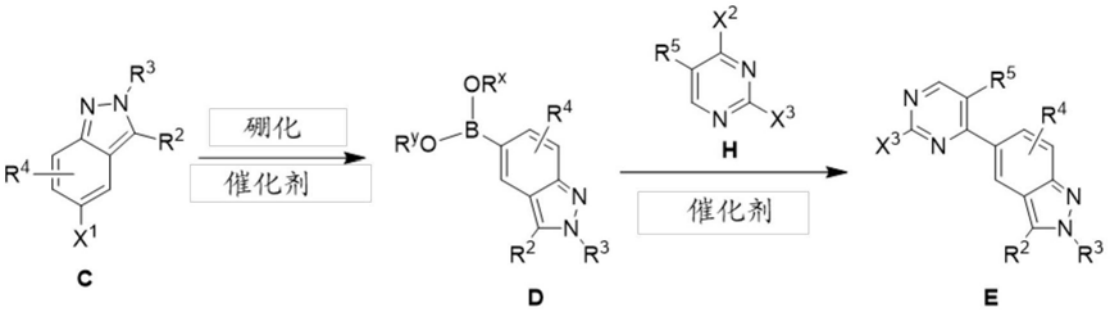
[0163] 方案1

[0164] 

[0165] 2.嘧啶取代的2H-吲唑中间体E(方案2)的合成

[0166] 允许使中间体C在催化剂(例如，钯催化剂)的存在下经受硼化反应以形成硼酸酯中间体D，允许将所述硼酸酯中间体与卤素取代的嘧啶衍生物H偶联以形成5-(嘧啶-3-基)-吲唑中间体E。

[0167] 方案2

[0168] 

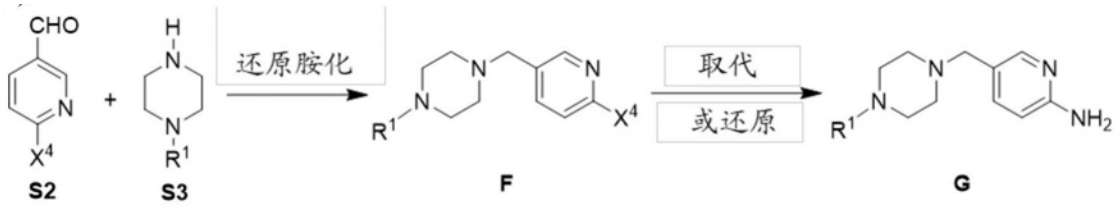
[0169] 3.2-氨基-5-哌嗪基甲基-吡啶中间体G的合成(方案3(a)和3(b))

[0170] 允许使6-卤素或6-硝基取代的吡啶-3-甲醛起始材料S2和1-R^1-取代的(其中R^1不

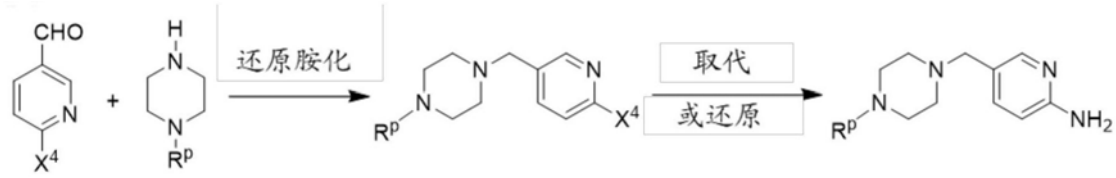
是氢)或1-R^p-取代的哌嗪起始材料S3经受还原胺化反应以形成2-氨基-5-哌嗪基甲基-吡啶中间体F,通过卤素的取代或在吡啶环上的硝基的还原将其进而转化为2-氨基-5-哌嗪基甲基-吡啶中间体G。

[0171] 方案3

[0172] (a)

[0173] 

[0174] (b)

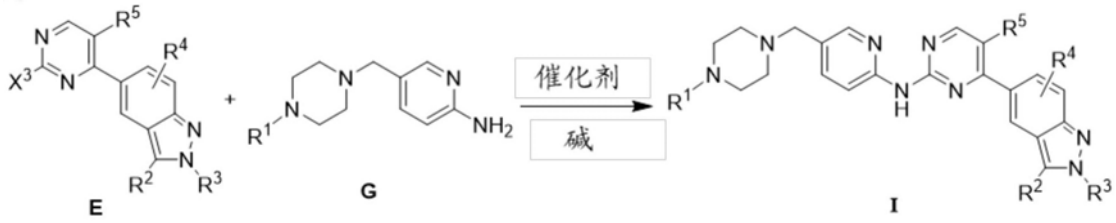
[0175] 

[0176] 4.式(I)的化合物的合成(方案4(a)和4(b))

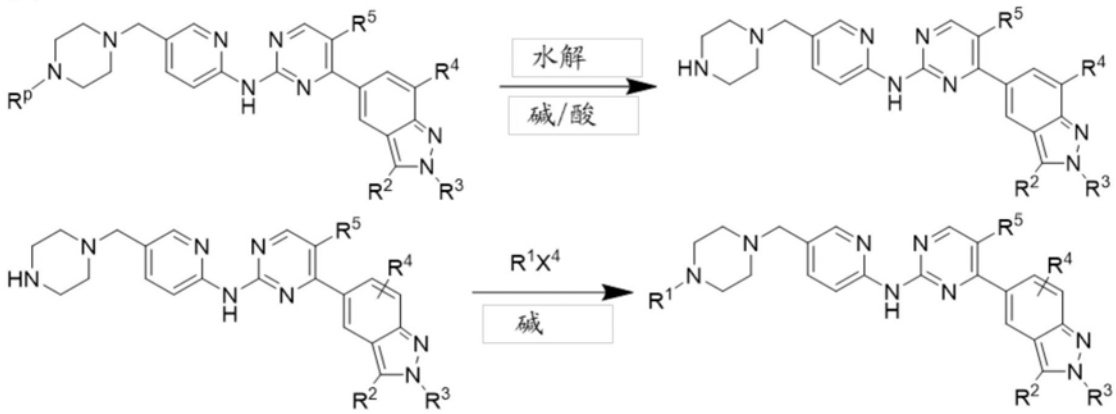
[0177] 在催化剂(例如,钯催化剂)的存在下将嘧啶取代的2H-吲唑中间体E与2-氨基-5-哌嗪甲基-吡啶中间体G偶联,提供式(I)的化合物,其中R^1不是氢。可替代地,将2H-吲唑中间体E与R^p取代的中间体G偶联形成中间体(M),然后除去保护基团R^p以形成式(I)的化合物,其中R^1是氢。还可以通过与酰化剂反应而将后者进一步转化为式(I)的其他化合物,其中R^1不是氢。

[0178] 方案4

[0179] (a)

[0180] 

[0181] (b)

[0182] 

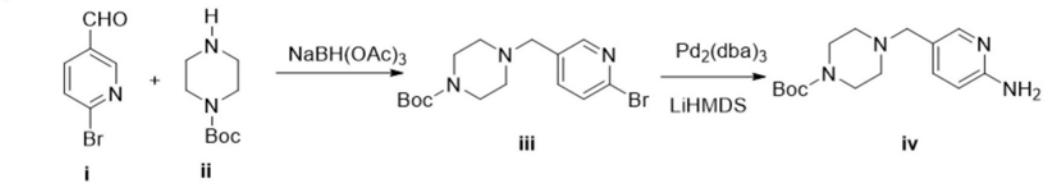
[0183] 实施例

[0184] 以下非限制性实施例进一步说明了本发明的某些方面。根据上面描述的通用合成方案制备这些化合物。

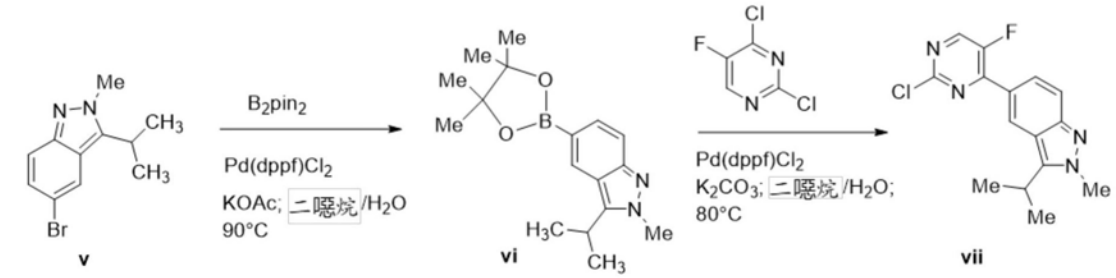
[0185] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(1·HCl)

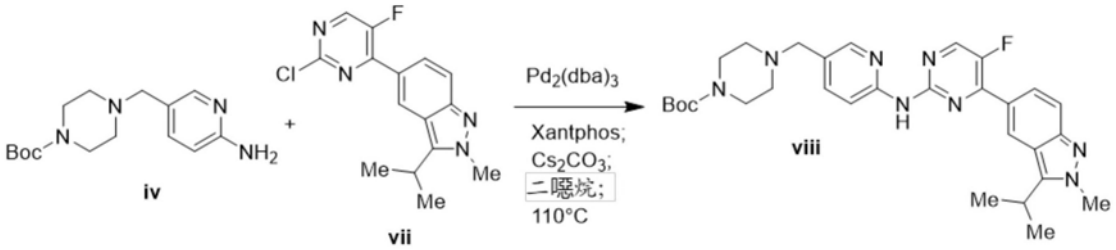
[0186] 使用以下方案5制备化合物1,并且出于说明目的进一步描述了实验细节。

[0187] 方案5

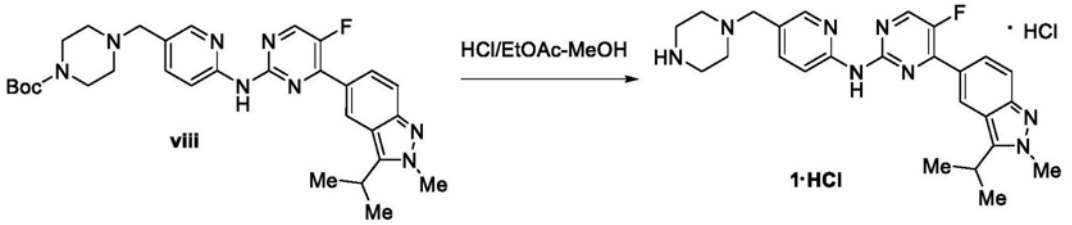


[0188]





[0189]



[0190] 4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(iii)

[0191] 将5-溴吡啶-2-甲醛(i;71.4g,384mmol,1当量)、1-Boc-哌嗪(ii;72.8g,391mmol,1.02当量)、二氯甲烷(1.2L)和乙酸(2.4mL)的溶液冷却至15℃,并且在25℃下将三乙酰氧基硼氢化钠(164.9g,777.8mmol,2.03当量)逐滴添加到混合物中。将所得溶液在室温下搅拌24h。在15℃下逐滴添加另外一份三乙酰氧基硼氢化钠(13g,61.3mmol,0.16当量)。然后将反应用2N NaOH水溶液(250mL)淬灭,并且将所得溶液搅拌另外0.5h。将有机层用水洗涤两次、干燥,并且浓缩。将残余物用4:1石油醚/乙酸乙酯重结晶以产生107.7g(产率78%)呈浅黄色固体的iii。

[0192] 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(iv)

[0193] 在120℃(16MPa)下在500mL高压釜中将中间体iii(100g,281mmol,1当量)、Cu_2O(20g,140mmol,0.5当量)和$NH_3 \cdot H_2O$水溶液(250mL,2.5当量)的溶液搅拌8h。将溶液冷却至

室温，然后用2N NaOH水溶液(1L)淬灭，并且用CH_2Cl_2萃取两次。将有机相用15L盐水洗涤，然后干燥并且浓缩。通过柱色谱(在硅胶上50:1至10:1CH_2Cl_2/MeOH)的纯化产生25.4g(31％产率)呈灰白色固体的iv。

[0194] 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑(vii)

[0195] 将5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑(v;30g,118mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(36.1g,142mmol,1.2当量)、KOAc(23.3g,237.8mmol,2当量)在DMF(150mL)中的溶液脱气。添加Pd(dppf)Cl_2(2.6g,0.01当量)并且在N_2气氛下在90℃-100℃下将反应混合物搅拌8h，冷却至30℃-40℃，并且然后用300mL水稀释。将混合物在0℃-10℃下搅拌1-2h，并且通过过滤收集产物。将滤饼用水洗涤以提供3-异丙基-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吲唑(vi)，将其直接用于下一步骤。

[0196] 在85℃-95℃下在N_2气氛下将中间体vi(1当量)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(23.75g,180mmol,1.2当量)、K_2CO_3(32.76g,237mmol,1.3当量)、Pd(dppf)Cl_2(0.87g,0.03当量)、1,4-二噁烷(300mL)、和水(60mL,2当量)的脱气混合物搅拌5-8h。冷却至30℃-40℃后，将反应混合物过滤并且将滤液在真空中部分浓缩，并且然后缓慢添加到300mL水中。将所得混合物用二氯甲烷萃取，并且将有机相用水洗涤，干燥，浓缩并且通过柱色谱(在硅胶上50:1至10:1CH_2Cl_2/MeOH)纯化以产生14.8g(40％产率)呈灰白色固体的vii。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$,δ):1.58(d,6H),3.48-3.57(m,1H),4.19(s,3H),7.24(d,1H),8.03-8.07(m,1H),8.47(d,1H),8.68(s,1H);LC-MS(ES+)m/z:305$(M+H)^+$。

[0197] 叔丁基-4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(viii)

[0198] 将vii(14.8g,484mmol,1.0当量)、iv(16.3g,557mmol,1.15当量)、K_3PO_4·$3H_2O$(25.8g,967mmol,2.0当量)、Pd(dba)$_3$(1.3g,1.5mmol,0.03当量)和Xantphos(0.8g,1.5mmol,0.03当量)在150mL 1,4-二噁烷中的混合物用N_2脱气，然后加热，同时在90℃-100℃下搅拌24h。添加另外的Pd(dba)$_3$(0.42g,0.72mmol,0.015当量)和Xantphos(0.42g,0.72mmol,0.015当量)并且继续在搅拌下在90℃-100℃下加热8h。将反应混合物冷却至40℃-50℃，添加到冰水(300mL)中，搅拌3-5h，并且用二氯甲烷萃取。将有机相用水洗涤，干燥并且在真空中浓缩。通过柱色谱(在硅胶上50:1至10:1CH_2Cl_2/MeOH)的纯化提供22.8g(84％产率)呈灰白色固体的viii。

[0199] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(1·HCl)

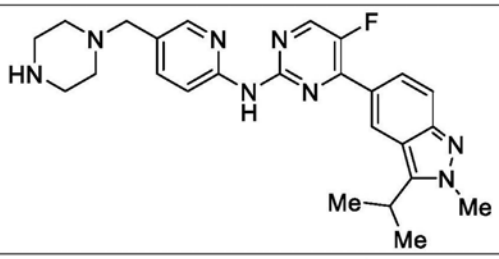
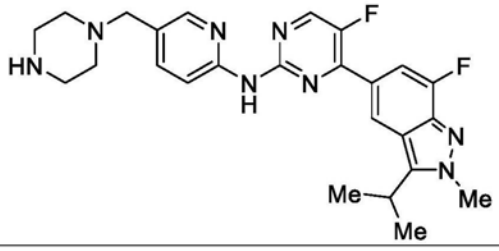
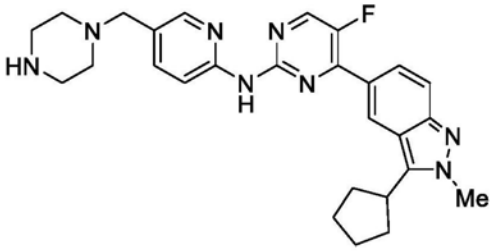
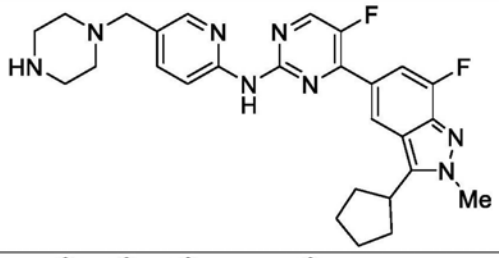
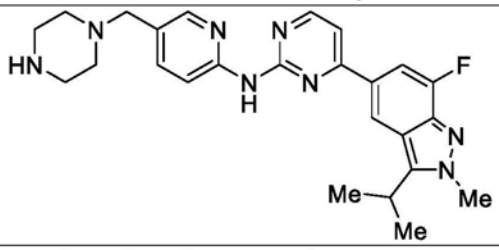
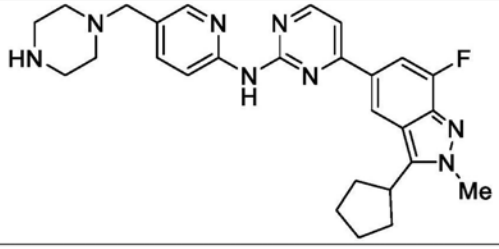
[0200] 在室温下将viii(25.1g,604mmol,1.0当量)在HCl(g)在乙酸乙酯/甲醇(500mL)中的混合物中的溶液搅拌24h。将溶液浓缩以产生29.8g(99％产率)呈灰白色固体的1·HCl。^{1}HNMR(300MHz,D_2O,δ):1.44(d,6H,J＝7Hz),3.44-3.56(重叠m,9H),4.06(s,3H),4.32(s,2H),7.43(d,1H,J＝7.4),7.55(d,1H,J＝7.6),8.00-8.63(m,5H)ppm.;LC-MS(ES+)m/z:461$(M+H)^+$。

[0201] 游离碱形式的1可以通过采用适当的碱(诸如NaOH、Na_2CO_3等)的标准技术来形成。

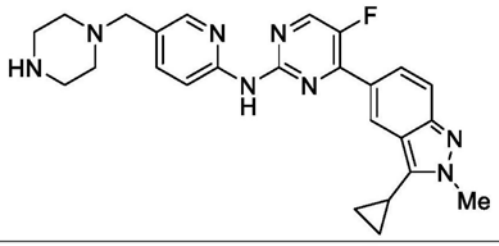
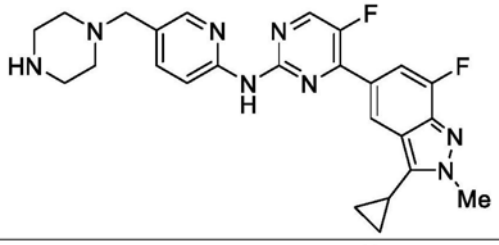
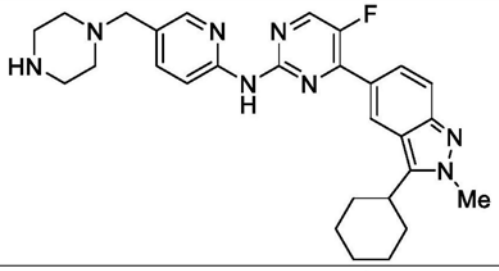
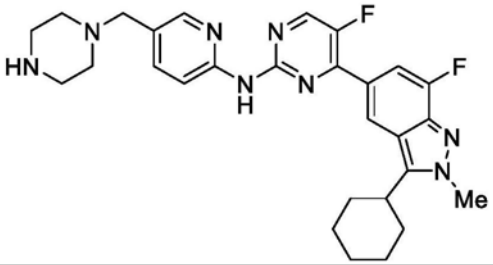
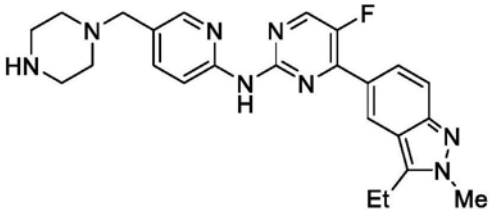
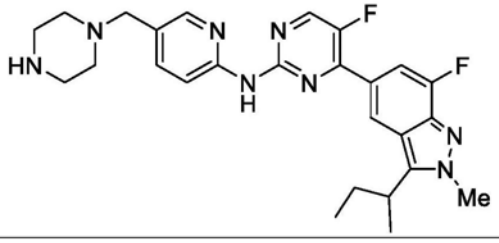
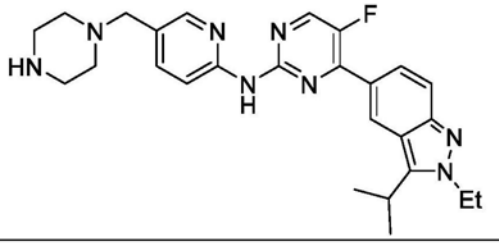
[0202] 本发明的化合物1和其他所选实施例(化合物2-36)在表1中列出，所有这些化合物均或均可以根据本文描述的方法来制备。

[0203] 表1.式(I)的化合物的所选实施例

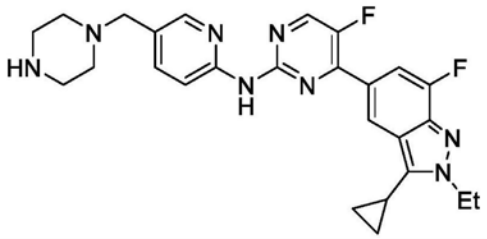
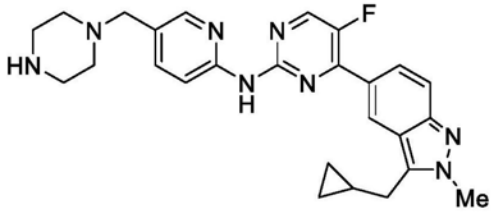
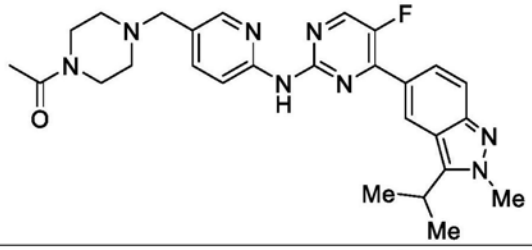
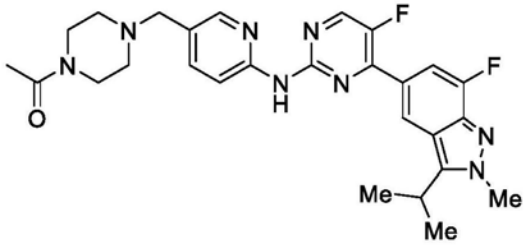
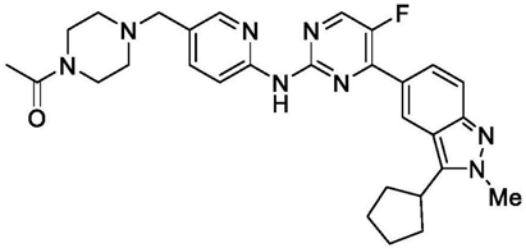
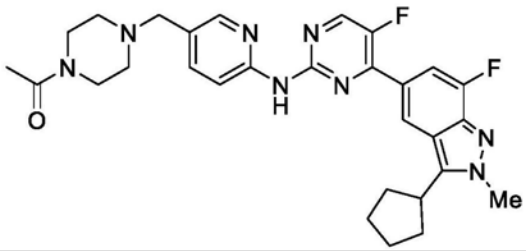
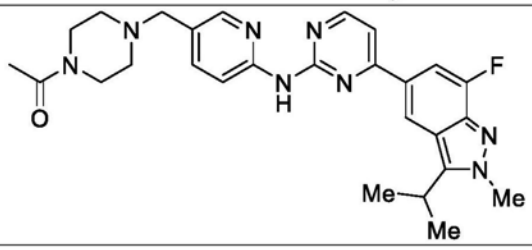
[0204]

实施例	结构	名称
1		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
2		5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
3		4-(3-环戊基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
4		4-(3-环戊基-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
5		4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
6		4-(3-环戊基-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

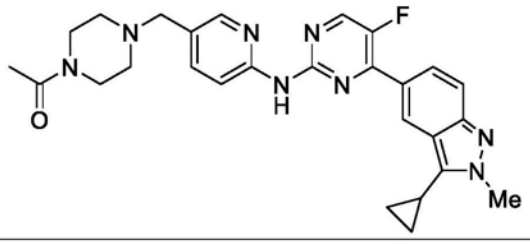
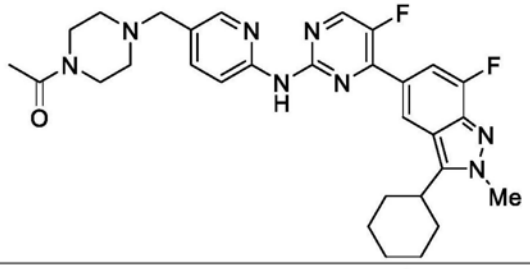
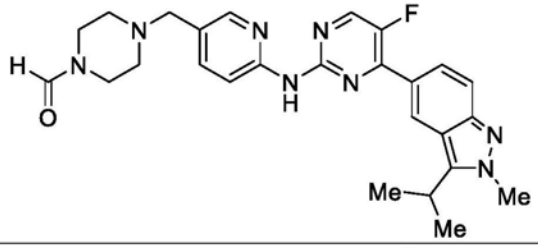
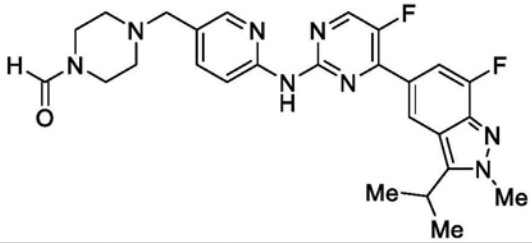
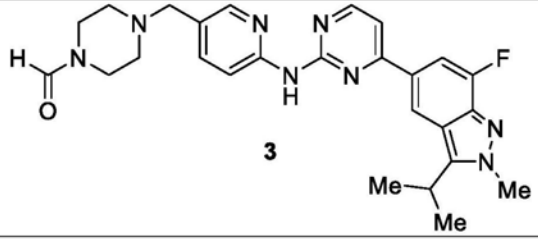
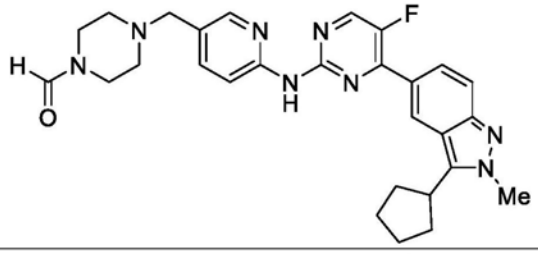
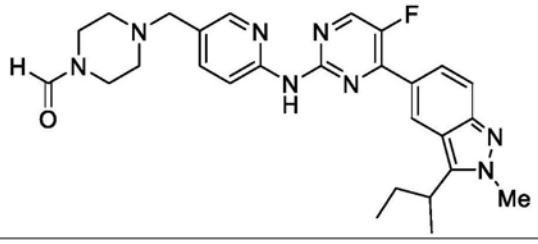
[0205]

7		4-(3-环丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
8		4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
9		4-(3-环己基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
10		4-(3-环己基-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
11		4-(3-乙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
12		4-(3-(仲丁基)-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
13		4-(2-乙基-3-异丙基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

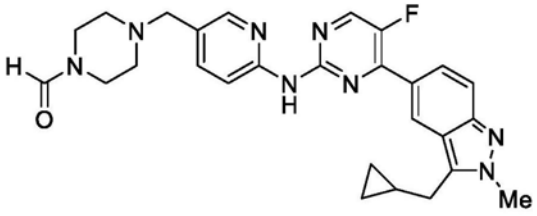
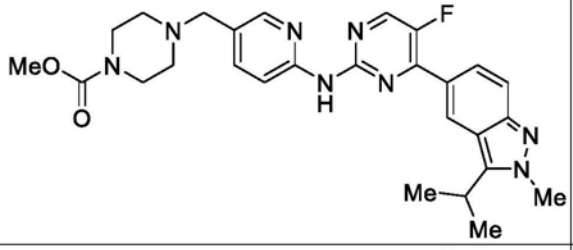
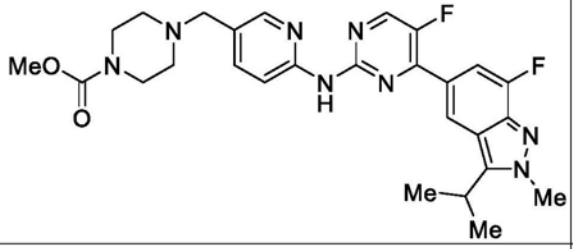
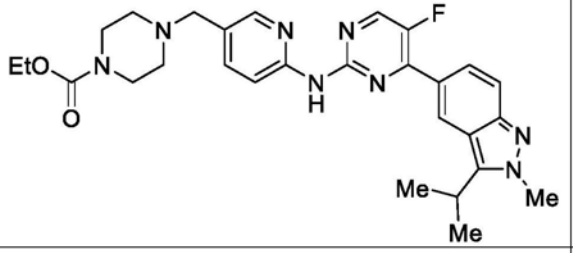
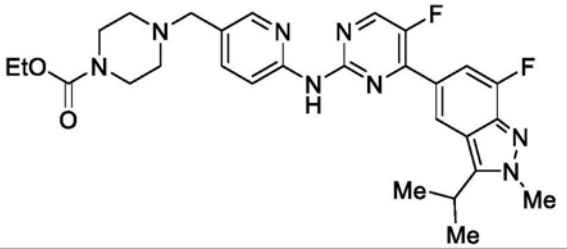
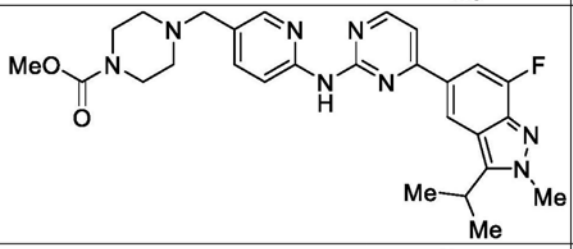
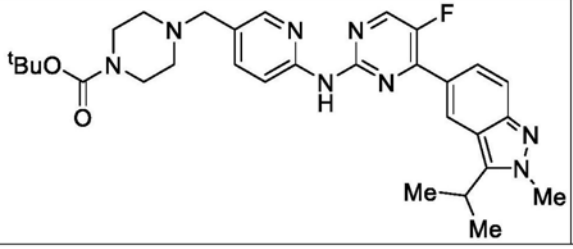
[0206]

14		4-(3-环丙基-2-乙基-7-氟-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
15		4-(3-(环丙基甲基)-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
16		1-(4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮
17		1-(4-((6-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮
18		1-(4-((6-((4-(3-环戊基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮
19		1-(4-((6-((4-(3-环戊基-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮
20		1-(4-((6-((4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

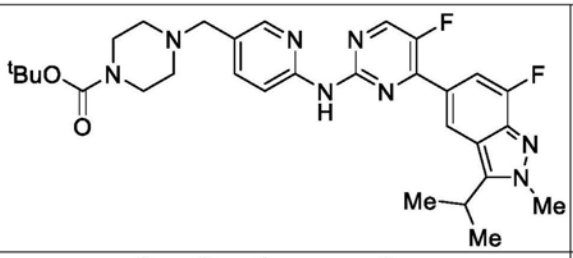
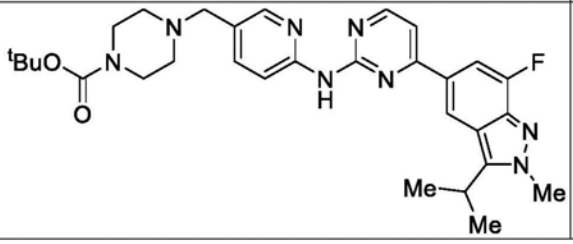
[0207]

21		1-(4-((6-((4-(3-环丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮
22		1-(4-((6-((4-(3-环己基-7-氟-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙-1-酮
23		4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醛
24		4-((6-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醛
25		4-((6-((4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醛
26		4-((6-((4-(3-环戊基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醛
27		4-((6-((4-(3-(仲丁基)-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醛

[0208]

28		4-((6-((4-(3-(环丙基甲基)-2-甲基-2H-吲唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲醛
29		4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯
30		4-((6-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯
31		4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯
32		4-((6-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯
33		4-((6-((4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯
34		4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0209]

35		4-((6-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
36		4-((6-((4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

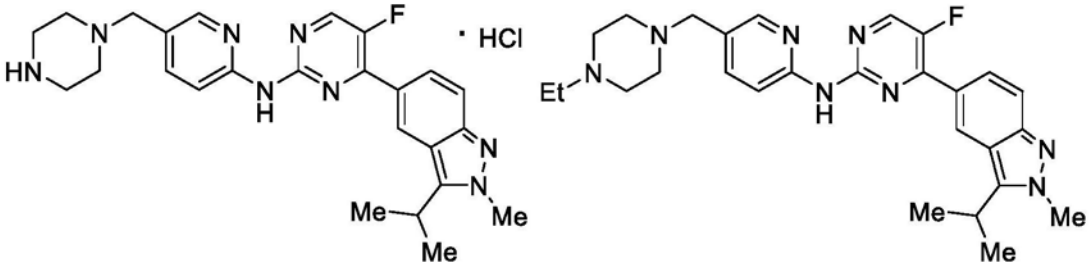
[0210] 生物学测定

[0211] 式(I)的化合物是其活性已经或可以根据下面描述的程序被评估的新型CDK4/6抑制剂,使用化合物1·HCl来说明。

[0212] 将CDK4/细胞周期蛋白D1、CDK4/细胞周期蛋白D3、CDK6/细胞周期蛋白D1、和CDK6/细胞周期蛋白D3分别添加到在新鲜制造的反应缓冲液(20mM Hepes(pH 7.5)、10mM $MgCl_2$、1mM EGTA、0.02%Brij35、0.02mg/mL BSA、0.1mM Na_3VO_4、2mM DTT、1%DMSO)中的新鲜制备的底物溶液(RB蛋白,3μM)中并且轻轻混合。以10剂量IC_{50}模式从0.1μM开始以3倍稀释测试化合物1·HCl。制备化合物1·HCl,并且将其稀释在DMSO中并且通过声学技术(Echo550;纳升范围)递送到激酶/底物反应混合物中,然后在室温下孵育20min。然后将33P-ATP(1μM)添加到反应混合物中以引发反应。将激酶反应在室温下孵育2小时。将反应点到P81离子交换纸上,并且通过滤纸结合方法检测放射性。激酶活性数据表示为测试样品中剩余的激酶活性与媒介物(二甲基亚砜)反应相比的百分比。通过在Prism(GraphPad Softwere)中用"四参数逻辑方程"拟合非线性回归曲线来获得对于每种激酶,化合物的IC_{50}值和曲线拟合。在所述条件下,如与乙基化对应物(即N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吲唑-5-基)嘧啶-2-胺或化合物37)的那些相比,确定对于所有4种激酶:CDK4/细胞周期蛋白D1、CDK4/细胞周期蛋白D3、CDK6/细胞周期蛋白D1、和CDK6/细胞周期蛋白D3,1·HCl的IC_{50}值,并且在表2中示出。结果是与化合物37的那些可比较的或在某些情况下更好。此发现的意义是,原则上,化合物1可以通过本文公开的各种前药形式来给予,所述前药形式可以在生理条件下水解以原位生成活性化合物1,其中1用作共同的活性部分,从而实现控制释放以更好地针对疾病,特别是肿瘤。

[0213] 表2.对于CDK4/细胞周期蛋白D_1、CDK4/细胞周期蛋白D_3、CDK6/细胞周期蛋白D_1、和CDK6/细胞周期蛋白D_3,化合物1·HCl和37的IC_{50}值。

[0214]



1 · HCl 37

[0215]

激酶	化合物（IC_{50}，M）	
	1 · HCl	37
CDK4/细胞周期蛋白D1	7.05E-10	1.47E-09
CDK4/细胞周期蛋白D3	3.99E-09	1.98E-09
CDK6/细胞周期蛋白D1	1.11E-09	2.38E-08
CDK6/细胞周期蛋白D3	2.56E-08	5.66E-09

[0216] 本领域技术人员应理解，在不脱离本发明的精神的情况下，可以对本发明的化合物、组合物和/或方法进行多种和各种修改。因此，本文描述的本发明的各种实施方案仅是说明性的，而不旨在以任何方式限制本发明的范围。将本文引用的所有参考文献均通过引用以其整体并入。