



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104059073 B

(45)授权公告日 2017.04.12

- (21)申请号 201410228824.4 *A61K 31/5377*(2006.01)
- (22)申请日 2009.12.07 *A61K 31/538*(2006.01)
- (65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104059073 A *A61P 35/00*(2006.01)
- (43)申请公布日 2014.09.24 *A61P 29/00*(2006.01)
- (30)优先权数据 *A61P 37/02*(2006.01)
- 61/120,590 2008.12.08 US *A61P 37/08*(2006.01)
- 61/140,535 2008.12.23 US *A61P 11/06*(2006.01)
- 61/240,983 2009.09.09 US *A61P 17/06*(2006.01)
- (62)分案原申请数据 *A61P 1/00*(2006.01)
- 200980156329.4 2009.12.07 *A61P 37/06*(2006.01)
- (73)专利权人 吉利德康涅狄格公司 *A61P 13/12*(2006.01)
- 地址 美国加利福尼亚州 *A61P 25/00*(2006.01)
- (72)发明人 斯科特·A·米切尔 *A61P 19/02*(2006.01)
- 凯文·S·柯里 *A61P 25/08*(2006.01)
- 彼得·A·布卢姆格林 *A61P 25/16*(2006.01)
- 杰弗里·E·克罗普夫 李承勋 *A61P 3/10*(2006.01)
- 许建军 道格拉斯·G·斯塔福德 *A61P 21/04*(2006.01)
- A61P 35/02*(2006.01)
- G01N 21/64*(2006.01)
- G01N 33/68*(2006.01)
- (74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
代理人 邹宗亮
- (51)Int.Cl.  
*C07D 487/04*(2006.01)  
*C07D 519/00*(2006.01)  
*A61K 31/4985*(2006.01)
- (56)对比文件  
WO 2004022562 A1,2004.03.18,  
WO 2005047290 A2,2005.05.26,  
WO 2006044687 A2,2006.04.27,  
WO 02060492 A1,2002.08.08,  
CN 101287736 A,2008.10.15,  
审查员 黄清昌

权利要求书20页 说明书47页

(54)发明名称 化学个体。另外,本发明还提供了用于确定样品中是否存在Syk激酶的方法。

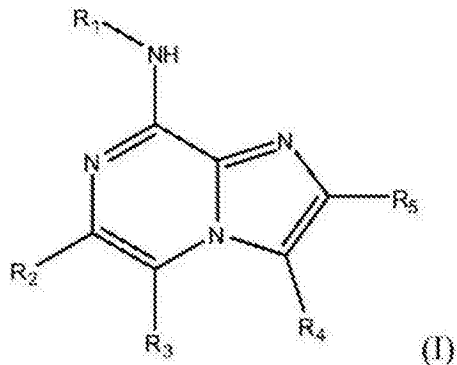
咪唑并哌嗪SYK抑制剂

### (57)摘要

本发明提供了一种咪唑并哌嗪SYK抑制剂。此外,本发明还提供了咪唑并哌嗪的药物组合物。另一方面,本发明提供了治疗患者的方法,所述患者患有对Syk活性的抑制具有应答的疾病和病症,所述方法包括向这样的患者给药对减少所述疾病或病症的病征或症状有效量的至少一种

1. 选自式I的化合物的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病的人类的药物中的用途，

其中，式I的化合物具有以下结构：



其中，

R<sub>1</sub>选自(2-甲基-2-羟基丙氧基)吡啶-6-基、(2-甲氧基乙氧基)吡啶基、2-(二甲基氨基)乙氧基-3-吡啶基、羟基乙氧基-5-吡啶基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-3-基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(羟基(二甲基乙基))-5-吡啶基、(4-甲基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、(3-甲基-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、5-吗啉代吡啶-2-基、6-吗啉代吡啶-3-基、((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、2-甲氧基-4-吡啶基、2-羟基-5-吡啶基、(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基、(2-羟基丙基)-1H-吡啶-4-基、(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基、1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-3-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噁唑-6-基和苯并噁唑-5-基；

R<sub>2</sub>选自2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、3-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-6-基、苯并噁唑基、2-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮-6-基、4-氟-1H-吡啶-6-基、5-氟-1H-吡啶-6-基和3-氨基-1H-吡啶-6-基；

R<sub>3</sub>是氢；

R<sub>4</sub>是氢；和

R<sub>5</sub>是氢。

2. 根据权利要求1所述的用途，其中R<sub>1</sub>选自(2-甲基-2-羟基丙氧基)吡啶-6-基、(2-甲氧基乙氧基)吡啶基、2-(二甲基氨基)乙氧基-3-吡啶基、羟基乙氧基-5-吡啶基、(3-甲基-3-羟基吡啶)吡啶-3-基、(3-甲基-3-羟基吡啶)吡啶-2-基、(3-羟基吡啶)吡啶-2-基、(羟基(二甲基乙基))-5-吡啶基、(4-甲基-4-羟基哌啶)吡啶-2-基、(3-甲基-3-羟基哌啶)吡啶-2-基、5-吗啉代吡啶-2-基、6-吗啉代吡啶-3-基、((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、2-甲氧基-4-吡啶基和2-羟基-5-吡啶基。

3. 根据权利要求1所述的用途，其中R<sub>1</sub>选自(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基、(2-羟基丙基)-1H-吡啶-4-基、(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-异丙基-1H-吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基和1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-3-基。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中R<sub>1</sub>选自1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-6-基、1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噻唑-6-基和苯并噻唑-5-基。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中R<sub>2</sub>选自1H-吡唑-6-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、3-氨基喹啉-6-基、和2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮-6-基。

6. 至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病的人类的药物中的用途,

其中所述至少一种化学个体选自:

- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-5-胺;
- 5-[[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基]吡啶-2-醇;
- N-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-5-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;
- 6-[8-(1H-1,3-苯并二唑-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
- 2-(4-[[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基]-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇;
- 3-(4-[[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基]-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺;
- 1-乙基-N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-4-胺;
- N-[6-(1,3-苯并噁唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;
- N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-6-胺;
- N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-5-胺;
- N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-6-胺;
- N-[6-(3-氨基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺;
- 6-{8-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
- N-[6-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-胺;
- 1-甲基-N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-

6-胺;

3-环丙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

N-[6-(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

5-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡啶-2,5-二胺;

2-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;

1-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;

7-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮;

2-(4-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;

6-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

2-(4-{[6-(1,3-苯并噁嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺;

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)喹啉-2-胺;

2-(4-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;

6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]吡啶-3-胺;

1-(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)-3-甲基吡啶-3-醇;

2-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙-1-醇;

3,3-二甲基-6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇;

1-(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)吡啶-3-醇;

2-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇;

1-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;

N-[5-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)

吡啶-2-胺；

N-[5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺；

6-(7-{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮；

N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

2-[(6-{[5-(1H-吡啶-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇；

6-(7-{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；

N-[5-(1H-吡啶-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺；

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮；

N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

2-[(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]乙-1-醇；

N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇；

N-[5-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺；

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；

1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-甲基-1H-吡啶-3-胺；

6-[8-({6-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基}氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-

3-醇;

7-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)哒嗪-3-胺,

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺;

N-[6-(4-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

2-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-N-(2-甲氧基乙基)-5-N-甲基吡啶-2,5-二胺;

6-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

6-(3-氨基-1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

2-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇;

6-(1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺;

N-[6-(5-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺, (3S)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

(3R)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇,

[(2R)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

[(2S)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-胺,

1-乙基-N-(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-1H-吡啶-4-胺,和

2-[4-[(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基]-1H-吡啶-1-基]乙-1-醇。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中,有效量的所述至少一种化学个体通过非肠道或口服给予人类。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病是癌症。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病是B细胞淋巴瘤或白血病。

10. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病是慢性阻塞性肺疾病(COPD)、成人呼吸窘迫综合症(ARDS)、多发性硬化、自体免疫性疾病、炎性疾病、变应性疾病、多发性肾病、B细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病或急性淋巴细胞性白血病。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述炎性疾病是变应性诱导的炎性疾病。

12. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病是哮喘。

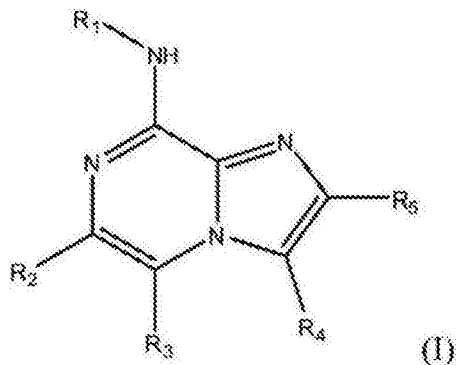
13. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病是系统性红斑狼疮。

14. 根据权利要求7所述的用途,其中,非肠道给予是静脉内或肌内给予。

15. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述对脾酪氨酸激酶活性的抑制具有应答的疾病是类风湿性关节炎、急性炎症反应或变应性鼻炎。

16. 选自式I的化合物的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于确定样品中存在或不存在脾酪氨酸激酶的试剂中的用途,包括在允许检测脾酪氨酸激酶活性的条件下使所述样品与选自式I的化合物的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐接触,检测所述样品中的脾酪氨酸激酶活性水平,并由此确定所述样品中存在或不存在脾酪氨酸激酶,

其中,式I的化合物具有以下结构:



其中,

R<sub>1</sub>选自(2-甲基-2-羟基丙氧基)吡啶-6-基、(2-甲氧基乙氧基)吡啶基、2-(二甲基氨基)乙氧基-3-吡啶基、羟基乙氧基-5-吡啶基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-3-基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(羟基(二甲基乙基))-5-吡啶基、(4-甲基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、(3-甲基-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、5-吗啉代吡啶-2-基、6-吗啉代吡啶-3-基、((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、2-甲氧基-4-吡啶基、2-羟基-5-吡啶基、(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基、(2-羟基丙基)-1H-吡啶-4-基、(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基、1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-3-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噻唑-6-基和苯并噻唑-5-基;

R<sub>2</sub>选自2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基、1,3-苯并噁嗪-6-基、3-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-6-基、苯并噁嗪基、2-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮-6-基、4-氟-1H-吡啶-6-基、5-氟-1H-吡啶-6-基和3-氨基-1H-吡啶-6-基；

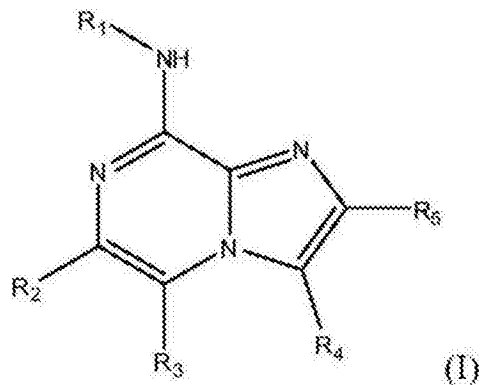
R<sub>3</sub>是氢；

R<sub>4</sub>是氢；和

R<sub>5</sub>是氢。

17. 选自式I的化合物的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于抑制B细胞活性的试剂中的用途, 包括使表达脾酪氨酸激酶的细胞与足以可检测地降低体外B细胞活性的量的选自式I的化合物的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐接触,

其中, 式I的化合物具有以下结构:



其中,

R<sub>1</sub>选自(2-甲基-2-羟基丙氧基)吡啶-6-基、(2-甲氧基乙氧基)吡啶基、2-(二甲基氨基)乙氧基-3-吡啶基、羟基乙氧基-5-吡啶基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-3-基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(羟基(二甲基乙基))-5-吡啶基、(4-甲基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、(3-甲基-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、5-吗啉代吡啶-2-基、6-吗啉代吡啶-3-基、((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、2-甲氧基-4-吡啶基、2-羟基-5-吡啶基、(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基、(2-羟基丙基)-1H-吡啶-4-基、(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基、1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-3-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、苯并噁嗪-6-基、苯并噁嗪-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噁嗪-6-基和苯并噁嗪-5-基；

R<sub>2</sub>选自2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基、1,3-苯并噁嗪-6-基、3-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-6-基、苯并噁嗪基、2-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮-6-基、4-氟-1H-吡啶-6-基、5-氟-1H-吡啶-6-基和3-氨基-1H-吡啶-6-基；

R<sub>3</sub>是氢；

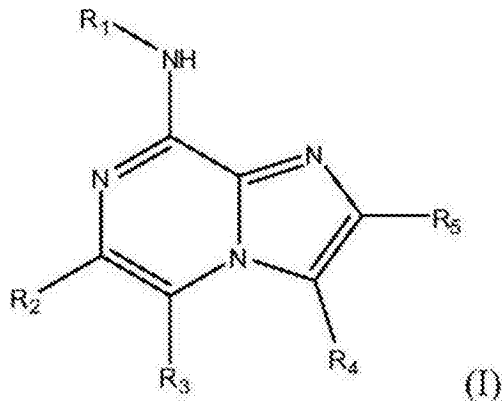
R<sub>4</sub>是氢；和

R<sub>5</sub>是氢。

18. 选自式I的化合物的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于抑制ATP

水解的试剂中的用途,包括使表达脾酪氨酸激酶的细胞与足以可检测地降低体外ATP水解水平的量的选自式I的化合物的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐接触,

其中,式I的化合物具有以下结构:



其中,

R<sub>1</sub>选自(2-甲基-2-羟基丙氧基)吡啶-6-基、(2-甲氧基乙氧基)吡啶基、2-(二甲基氨基)乙氧基-3-吡啶基、羟基乙氧基-5-吡啶基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-3-基、(3-甲基-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(3-羟基吡啶-1-基)吡啶-2-基、(羟基(二甲基乙基))-5-吡啶基、(4-甲基-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、(3-甲基-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基、5-吗啉代吡啶-2-基、6-吗啉代吡啶-3-基、((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、2-甲氧基-4-吡啶基、2-羟基-5-吡啶基、(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基、(2-羟基丙基)-1H-吡啶-4-基、(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基、1-乙基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、3-环丙基-1H-吡啶-5-基、1-乙基-5-甲基-1H-吡啶-3-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噁唑-6-基和苯并噁唑-5-基;

R<sub>2</sub>选自2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唑-3-酮-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、3-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-6-基、苯并噁唑基、2-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮-6-基、4-氟-1H-吡啶-6-基、5-氟-1H-吡啶-6-基和3-氨基-1H-吡啶-6-基;

R<sub>3</sub>是氢;

R<sub>4</sub>是氢;和

R<sub>5</sub>是氢。

19. 根据权利要求16至18中任一项所述的用途,其中R<sub>1</sub>选自(2-甲基-2-羟基丙氧基)吡啶-6-基、(2-甲氧基乙氧基)吡啶基、2-(二甲基氨基)乙氧基-3-吡啶基、羟基乙氧基-5-吡啶基、(3-甲基-3-羟基吡啶)吡啶-3-基、(3-甲基-3-羟基吡啶)吡啶-2-基、(3-羟基吡啶)吡啶-2-基、(羟基(二甲基乙基))-5-吡啶基、(4-甲基-4-羟基哌啶)吡啶-2-基、(3-甲基-3-羟基哌啶)吡啶-2-基、5-吗啉代吡啶-2-基、6-吗啉代吡啶-3-基、((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、2-甲氧基-4-吡啶基和2-羟基-5-吡啶基。

20. 根据权利要求16至18中任一项所述的用途,其中R<sub>1</sub>选自(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-

基、(2-羟基丙基)-1H-吡唑-4-基、(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、3-环丙基-1H-吡唑-5-基和1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基。

21. 根据权利要求16至18中任一项所述的用途,其中R<sub>1</sub>选自1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-6-基、1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噻唑-6-基和苯并噻唑-5-基。

22. 根据权利要求16至18中任一项所述的用途,其中R<sub>2</sub>选自1H-吡唑-6-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、3-氨基喹啉-6-基、和2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮-6-基。

23. 至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于确定样品中存在或不存在脾酪氨酸激酶的试剂中的用途,包括在允许检测脾酪氨酸激酶活性的条件下使所述样品与至少一种化学个体及其药学上可接受的盐接触,检测所述样品中的脾酪氨酸激酶活性水平,并由此确定所述样品中存在或不存在脾酪氨酸激酶,

其中所述至少一种化学个体选自:

- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-5-胺;
- 5-[[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基]吡啶-2-醇;
- N-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-5-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;
- 6-[8-(1H-1,3-苯并二唑-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
- 2-(4-[[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基]-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇;
- 3-(4-[[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基]-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇;
- N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺;
- 1-乙基-N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-4-胺;
- N-[6-(1,3-苯并噁唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;
- N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-6-胺;
- N-[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-5-胺;
- N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-6-胺;
- N-[6-(3-氨基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺;
- 6-[8-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯

并噁嗪-3-酮;

N-[6-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-胺;

1-甲基-N-[6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;

3-环丙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

N-[6-(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

5-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡啶-2,5-二胺;

2-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;

1-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;

7-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮;

2-(4-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;

6-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

2-(4-{[6-(1,3-苯并噁嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺;

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)喹啉-2-胺;

2-(4-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;

6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]吡啶-3-胺;

1-(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)-3-甲基吡啶-3-醇;

2-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙-1-醇;

3,3-二甲基-6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇;

1-(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)吡啶-3-醇;

2-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-

醇;

1-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;

N-[5-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;

N-[5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;

6-(7-{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮;

N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

2-[(6-{[5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;

6-(7-{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

N-[5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮;

N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

2-[(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;

N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;

N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇;

N-[5-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

- 1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-甲基-1H-吡啶-3-胺；
- 6-[8-((6-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；
- 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇；
- 7-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮；
- N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)哒嗪-3-胺，
- N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺；
- N-[6-(4-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；
- 2-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-N-(2-甲氧基乙基)-5-N-甲基吡啶-2,5-二胺；
- 6-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺；
- 6-(3-氨基-1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺；
- 2-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇；
- 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇；
- 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇；
- 6-(1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺；
- N-[6-(5-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺，
- (3S)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇，
- (3R)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇，
- 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇，
- [(2R)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇，
- [(2S)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇，
- N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-胺，
- 1-乙基-N-(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-吡啶-4-胺，和
- 2-{4-[(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙-1-醇。

24. 至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于抑制B细胞活性的试剂中的用途,包括使表达脾酪氨酸激酶的细胞与足以可检测地降低体外B细胞活性的量的至少一

种化学个体及其药学上可接受的盐接触，

其中所述至少一种化学个体选自：

- N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-6-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-5-胺；  
 5-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-醇；  
 N-{{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-6-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-5-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺；  
 6-[8-(1H-1,3-苯并二唑-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；  
 2-(4-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇；  
 3-(4-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺；  
 1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-4-胺；  
 N-[6-(1,3-苯并噁唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺；  
 N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺；  
 N-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺；  
 N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺；  
 N-[6-(3-氨基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-5-胺；  
 6-{{8-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮}胺；  
 N-[6-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-胺；  
 1-甲基-N-[6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺；  
 3-环丙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺；  
 N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；  
 N-[6-(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；  
 5-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡啶-2,5-二胺；  
 2-[(5-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]

乙-1-醇；

1-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇；

7-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮；

2-(4-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇；

6-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；

2-(4-{[6-(1,3-苯并噁嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇；

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺；

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)喹啉-2-胺；

2-(4-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇；

6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]吡啶-3-胺；

1-(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)-3-甲基吡啶-3-醇；

2-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]乙-1-醇；

3,3-二甲基-6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮；

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇；

1-(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)吡啶-3-醇；

2-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇；

1-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇；

N-[5-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺；

N-[5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺；

6-(7-{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮；

N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)

吡啶-3-胺；

2-[(6-{[5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基氨基)乙-1-醇；

6-(7-{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；

N-[5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺；

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮；

N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

2-[(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基氨基)乙-1-醇；

N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇；

N-[5-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺；

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇；

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；

1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-甲基-1H-吡啶-3-胺；

6-[8-({6-[(2-羟基乙基)(甲基氨基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇；

7-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮；

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺；

N-[6-(4-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺；

2-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-N-(2-甲氧基乙基)-5-N-甲基

吡啶-2,5-二胺;

6-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

6-(3-氨基-1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

2-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇;

6-(1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

N-[6-(5-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺,  
(3S)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

(3R)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇,

[(2R)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

[(2S)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-胺,

1-乙基-N-(6-{1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-1H-吡啶-4-胺,和

2-[4-[(6-{1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基]-1H-吡啶-1-基]乙-1-醇。

25.至少一种化学个体及其药学上可接受的盐在制备用于抑制ATP水解的试剂中的用途,包括使表达脾酪氨酸激酶的细胞与足以可检测地降低体外ATP水解水平的量的至少一种化学个体及其药学上可接受的盐接触,

其中所述至少一种化学个体选自:

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-6-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-5-胺;

5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-醇;

N-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-胺;  
N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺;  
N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;  
6-[8-(1H-1,3-苯并二唑-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-3-酮;  
2-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;  
3-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)丙-1-醇;  
N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺;  
1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-4-胺;  
N-[6-(1,3-苯并噻唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;  
N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;  
N-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;  
N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;  
N-[6-(3-氨基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺;  
6-{8-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-3-酮;  
N-[6-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;  
N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-胺;  
1-甲基-N-[6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;  
3-环丙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;  
N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;  
N-[6-(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;  
5-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡啶-2,5-二胺;  
2-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;  
1-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇;  
7-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-2-酮;  
2-(4-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;  
6-(8-{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-3-酮;  
2-(4-{[6-(1,3-苯并噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;  
N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺;

- 6-(8-{{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}喹唑啉-2-胺);
- 2-(4-{{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基}乙-1-醇);
- 6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]吡啶-3-胺;
- 1-(6-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基}-3-甲基吡啶-3-醇);
- 2-[(5-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基}氧基)乙-1-醇];
- 3,3-二甲基-6-(8-{{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮);
- 1-(5-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基}-3-甲基吡啶-3-醇);
- 1-(6-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基}吡啶-3-醇);
- 2-(5-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基}-2-甲基丙-1-醇);
- 1-[(5-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基}氧基)-2-甲基丙-2-醇];
- N-[5-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;
- N-[5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;
- 6-(7-{{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮);
- N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- 2-[(6-{{[5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]氨基}吡啶-3-基}(甲基)氨基)乙-1-醇];
- 6-(7-{{[5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮);
- N-[5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;
- 6-(8-{{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮);
- N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- 2-[(5-{{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基}(甲基)氨基)乙-1-醇];

N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;

N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇;

N-[5-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-甲基-1H-吡啶-3-胺;

6-[8-({6-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基}氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇;

7-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮;

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺,

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺;

N-[6-(4-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

2-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-N-(2-甲氧基乙基)-5-N-甲基吡啶-2,5-二胺;

6-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

6-(3-氨基-1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

2-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇;

6-(1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;

N-[6-(5-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺,

(3S)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

(3R)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇,

[(2R)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

[(2S)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-胺,

1-乙基-N-(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-1H-吡啶-4-胺,和

2-{4-[(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙-1-醇。

## 咪唑并哌嗪SYK抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2009年12月7日,申请号为200980156329.4,发明名称为“咪唑并哌嗪SYK抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2008年12月8日提交的临时美国专利申请号61/120,590,2008年12月23日提交的临时美国专利申请号61/140,535,以及2009年9月9日提交的临时美国专利申请号61/240,983的权益,通过引用将这些申请中的每个申请并入本文。

### 技术领域

[0003] 本文中提供某些咪唑并哌嗪(imidazopyrazine),组合物,以及它们的制备方法和用途。

### 背景技术

[0004] 蛋白质激酶,人类酶的最大家族,完全地包括超过500种蛋白质。脾酪氨酸激酶(Syk)是酪氨酸激酶(Syk)家族的成员,并且是早期B细胞发育及成熟B细胞激活、通信和存活的调节剂。

[0005] Syk是一种非受体酪氨酸激酶,其在各种细胞类型中的免疫受体和整合素介导通信中扮演关键角色,这些细胞类型包括B细胞、巨噬细胞、单核细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、中性粒细胞、树状突细胞、T细胞、天然杀伤细胞、血小板和破骨细胞。本文中所描述的免疫受体包括典型的免疫受体和免疫受体类似分子。典型的免疫受体包括B细胞和T细胞抗原受体以及各种各样的免疫球蛋白受体(Fc受体)。免疫受体类似分子或者结构上与免疫受体相关或者以相似的信号转导途径参与,并且其主要在非适应性免疫功能(包括中性粒细胞激活、天然杀伤细胞识别和破骨细胞活性)中被涉及。整合素是细胞表面受体,其在控制白细胞黏附以及先天和适应性免疫激活中都扮演着关键角色。

[0006] 配体结合导致免疫受体和整合素的激活(其结果是Src家族激酶被活化),以及在受体相关跨膜转接器的胞浆面中免疫受体酪氨酸基激活基序(ITAMs)的磷酸化。Syk与转接器的磷酸化ITAM基序结合,导致Syk的激活和随后的磷酸化,以及下游信号途径的激活。

[0007] Syk对于通过B细胞受体(BCR)信号的B细胞激活很重要。在与磷酸化的BCR结合后,SYK变得有活性,并由此在BCR激活之后引发早期信号事件。通过BCR的B细胞信号能够导致宽范围的生物学输出(biological output),其依次依赖于B细胞的发展阶段。必需精确调节BCR信号的大小和持续时间。异常的BCR介导信号可以导致失调的B细胞活化和/或形成可导致多种自身免疫性和/或炎症性疾病的致病自体抗体。缺乏Syk的小鼠显示出B细胞的受损成熟,减少的免疫球蛋白产物,受损害的T细胞非依赖免疫应答和在BCR刺激之后持续钙离子信号的显著衰减。

[0008] 大量证据支持了B细胞和体液免疫系统在自身免疫性和/或炎症性疾病的发病机制中的作用。致力于减少B细胞的基于蛋白的疗法(例如B细胞单克隆抗体)代表了治疗很多自身免疫性和炎症性疾病的一种途径。已知自体抗体以及由它们得到的免疫复合物在自身免疫性疾病和/或炎症性疾病中起到致病作用。对这些抗体的致病应答依赖于通过Fc受体

的信号, Fc受体又依赖于Syk。由于B细胞激活中Syk的作用, 以及FcR依赖性信号, Syk抑制剂可以用作B细胞介导致病活性(包括自体抗体生产)的抑制剂。因此, 提出了细胞中Syk酶活性的抑制, 通过其对自身抗体生产的影响来治疗自身免疫性疾病。

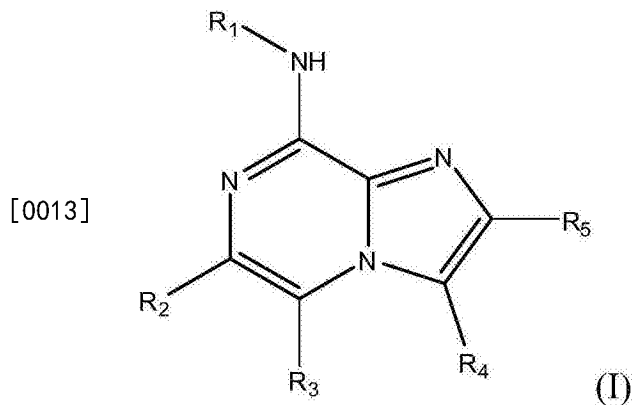
[0009] Syk还在FC $\epsilon$ RI介导的肥大细胞脱粒和嗜酸粒细胞激活中起到关键作用。因此, 在包括哮喘的过敏性疾病中也涉及Syk。Syk通过其SH2域与FC $\epsilon$ RI的磷酸化 $\gamma$ 链结合, 并且对下游信号很重要。Syk缺乏的肥大细胞证明了有缺陷的脱粒, 花生四烯酸和细胞因子的分泌。这也已经显示在肥大细胞中抑制Syk活性的药理学试剂。用Syk反义寡核苷酸的处理抑制在哮喘动物模型中嗜酸粒细胞和中性粒细胞的抗原诱导的渗透。Syk缺乏的嗜酸粒细胞还显示出在对FC $\epsilon$ RI刺激的应答中减弱的活化。因此, Syk的小分子抑制剂对于过敏诱导的炎性疾病包括哮喘将是有益的。

[0010] 肥大细胞和单核细胞中也表达Syk, 并且已经显示其对这些细胞的功能很重要。例如, 小鼠中的Syk缺乏与受损的IgE-介导肥大细胞活化相关, 其标志是TNF- $\alpha$ 和其它炎性细胞因子释放的减少。还在基于细胞的分析中证实了Syk激酶抑制剂抑制肥大细胞脱粒。此外, 已经显示Syk抑制剂抑制大鼠中抗原诱导的被动皮肤过敏反应, 支气管收缩和支气管水肿。

[0011] 因此, Syk活性的抑制对过敏疾病, 自体免疫性疾病和炎性疾病的治疗是有益的, 这些疾病例如: SLE, 类风湿关节炎, 多发性血管炎, 特发性血小板减少性紫癜(ITP), 重症肌无力, 过敏性鼻炎, 慢性阻塞性肺疾病(COPD), 成人呼吸窘迫综合症(ARDS)和哮喘。此外, 还有报道Syk在通过B细胞受体的配体独立强直信号中起着重要作用, 已知该信号是B细胞中的重要存活信号。因此, Syk活性的抑制在治疗某些类型的癌症中是有益的, 所述癌症包括B细胞淋巴瘤和白血病。

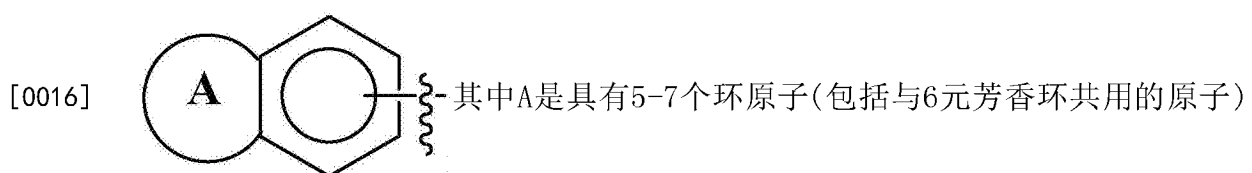
## 发明内容

[0012] 本发明提供至少一种选自式I的化合物的化学个体:



[0014] 及其药学上可接受的盐, 其中

[0015] R<sub>1</sub>是吡啶基、咪唑基或吡唑基, 其中的每个基团是可取代的, 或者R<sub>1</sub>是



的可选取代的杂芳基；

[0017] R<sub>2</sub>选自取代的芳基和可选取代的杂芳基；

[0018] R<sub>3</sub>是氢；

[0019] R<sub>4</sub>是氢；和

[0020] R<sub>5</sub>是氢，

[0021] 条件是

[0022] 如果R<sub>1</sub>是2-甲氧基-吡啶-5-基，那么R<sub>2</sub>不是2,6-二甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氯代苯基或2-氟代苯基；

[0023] 如果R<sub>1</sub>是吡啶-5-基，那么R<sub>2</sub>不是2-氯代苯基、呋喃-2-基或3-氯-4-氟代苯基；

[0024] 如果R<sub>1</sub>是1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]异噁唑-6-基、苯并噁唑-6-基或3H-苯并咪唑-5-基，那么R<sub>2</sub>不是3-氨基苯基；以及

[0025] 如果R<sub>1</sub>是1H-吡啶-6-基，那么R<sub>2</sub>不是3-羧基苯基或4-羧基苯基。

[0026] 本发明还提供药物组合物，所述药物组合物包括至少一种本文中所描述的化学个体，和至少一种选自载体，佐剂和赋形剂的药学上可接受的媒介物。

[0027] 还提供一种用于治疗患者的方法，所述患者患有对Syk活性的抑制具有应答的疾病，所述方法包括向该患者给药有效量的至少一种本发明所描述的化学个体。

[0028] 还提供一种用于治疗患者的方法，所述患者患有选自癌症、自身免疫性疾病，炎症疾病，急性炎症反应，和过敏性(变应性)疾病的疾病，所述方法包括向该患者给药有效量的至少一种本发明所描述的化学个体。还提供一种用于治疗患有多囊性肾病的患者的方法，所述方法包括向该患者给药有效量的至少一种本发明所描述的化学个体。

[0029] 还提供用于提高癌细胞对化疗敏感性的方法，其包括向正在接受用化疗剂化疗的患者给予足以提高癌细胞对所述化疗剂的敏感性的量的至少一种本发明所描述的化学个体。

[0030] 还提供用于抑制ATP水解的方法，所述方法包括使表达Syk的细胞与足以可检测地降低体外ATP水解水平的量的至少一种本发明所描述的化学个体接触。

[0031] 还提供用于确定样品中存在Syk的方法，所述方法包括在允许测定Syk活性的条件下使所述样品与至少一种本发明所描述的化学个体接触，测定所述样品中Syk活性的水平，并且由此确定所述样品中存在或不存在Syk。

[0032] 还提供用于抑制B细胞活性的方法，所述方法包括使表达Syk的细胞与足以可检测地降低体外B细胞活性的量的至少一种本发明所描述的化学个体接触。

[0033] 如本文中使用的，当任何变量在化学式中的出现多于一次时，其每次出现时的定义独立于其在每次其它出现时的定义。根据专利中单词“一种(一个)”和“所述(该)”的一般意义，例如提及“一种(a)”激酶或“该”激酶包括一种(one)或多种(more)激酶。

[0034] 如本说明书中所使用的那样，除了使用它们的上下文另外指示的范围之外，以下词语、短语和符号通常意在具有如下所述的意义。以下缩写词和术语在全文中具有所指示的意义：

[0035] 不处于两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于指示取代基的连接点。例如，-CONH<sub>2</sub>经碳原子连接。

[0036] 用“任选的”或“任选地”表示随后所述的事件或情况可能发生或可能不发生，这种

叙述包括所述事件或情况发生的例子和不发生的例子。例如，“可选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代的烷基”。本领域的技术人员会理解，对于任何含有一个或多个取代基的基团，这些基团不意在引入任何空间上不切实际的、合成上不可行的和/或本质上不稳定的取代或取代型式。

[0037] “烷基”包括具有有所指示的碳原子数(通常1-20个碳原子,例如1-8个碳原子,例如1-6个碳原子)的直链和支链。例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括1-6个碳原子的直链和支链。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的另一个亚类,指与烷基相同但是具有两个连接点的基团。亚烷基组通常具有2-20个碳原子,例如2-8个碳原子,例如2-6个碳原子。例如,C<sub>0</sub>亚烷基表示共价键而C<sub>1</sub>亚烷基是亚甲基。当命名具有特定碳原子数的烷基基团时,意在包括所有具有该碳原子数的几何异构体;因此,例如,“丁基”指包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”指具有1-4个碳的烷基。

[0038] “烯基”是指具有至少一个通过从母体烷烃的相邻碳原子上除去一个分子的氢得到的碳-碳双键的不饱和的支链或直链烷基。该基团可以以顺式或反式构型围绕所述双键。典型的烯基包括,但不限于,乙烯基;丙烯基例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基;丁烯基例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基等。在一些实施方案中,烯基基团具有2-20个碳原子,而在其它实施方案中,具有2-6个碳原子。

[0039] “环烷基”表示具有特定碳原子数(通常3-7个环碳原子)的饱和烃环基。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基,以及桥连的和笼型饱和环基,例如降冰片烷。

[0040] 用“烷氧基”表示经氧桥连接的具有所示数量的碳原子的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基通常具有经氧桥连接的1-6个碳原子。“低级烷氧基”指具有1-4个碳的烷氧基。

[0041] “氨基羰基”包含式-(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>的基团,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地选自氢和可选的以下描述为“取代的氨基”的取代基。

[0042] “酰基”指基团(烷基)-C(O)-;(环烷基)-C(O)-;(芳基)-C(O)-;(杂芳基)-C(O)-和(杂环烷基)-C(O)-,其中所述基团经羰基官能团与母体结构连接,并且其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基如本文所述。酰基具有所示数量的碳原子,并且酮基的碳包括在编号的碳原子中。例如C<sub>2</sub>酰基是具有式CH<sub>3</sub>(C=O)-的乙酰基。

[0043] “烷氧羰基”指经由羰基碳连接的具有式(烷氧基)(C=O)-的酯基,其中烷氧基具有所示数量的碳原子。因此C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧羰基是通过它的氧与羰基连接子连接的、具有1-6个碳原子的烷氧基。

[0044] “氨基”指基团-NH<sub>2</sub>。

[0045] “芳基”包括:

[0046] 5-和6-元碳环芳环,例如苯;

[0047] 二环的环体系,其中至少一个环是碳环的且是芳香性的,例如萘、1,2-二氢化萘和1,2,3,4-四氢化萘;和

[0048] 三环的环体系,其中至少一个环是碳环的且是芳香性的,例如茛。

[0049] 例如,芳基包括与含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-至7-元杂环烷基环稠合的5-和6-元碳环芳环。对于这种其中仅一个环是碳环芳环的稠合二环环体系,连接的点可以位于碳环芳环或杂环烷基环。由取代的苯衍生物形成的并且在环原子具有自由价的二价基被称为取代的亚苯基。通过从具有自由价的碳原子去除一个氢原子而衍生自名称以“基”结尾的单价多环烃基的二价基通过在相应的单价基的名称中加入“亚基”来命名,例如具有两个连接点的萘基称为亚萘基。然而,芳基不以任何方式包括以下单独定义的杂芳基或与之重叠。因此,如果一个或多个碳环芳环与杂环烷基芳环稠合,那么所得环体系是杂芳基,不是如本文所定义的芳基。

[0050] 术语“芳氧基”指基团-O-芳基。

[0051] 术语“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代,并且术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0052] “杂芳基”包括:

[0053] 含有一个或多个(例如1-4个,或在一些实施方案中1-3个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳的5-至7-元芳族单环;和

[0054] 含有一个或多个(例如1-4个,或在一些实施方案中1-3个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳且其中至少一个杂原子存在于芳环中的二环杂环烷基环。

[0055] 例如,杂芳基包括与5-至7-元环烷基环稠合的5-至7-元杂环烷基芳环。对于这种其中仅一个环含有一个或多个杂原子的稠合的二环杂芳基环体系,连接的点可能位于杂芳环或环烷基环。当杂芳基中的S和O原子总数超过1时,那些杂原子互不相邻。在一些实施方案中,杂芳基中的S和O原子总数不大于2。在一些实施方案中,芳族杂环中的S和O原子总数不大于1。杂芳基的例子包括但不限于(其从指定次序为1的键合位置开始编号)2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-咪唑基、3,5-咪唑基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并苯硫基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、二氢吡啶基、吡嗪基(pyridiziny1)、三唑基、唑基、吡唑基、5,6,7,8-四氢异喹啉。通过从名称以“基”结尾的单价杂芳基的具有自由价的碳原子去除一个氢原子而衍生出的二价基通过在相应的单价基的名称中加入“亚基”来命名,例如具有两个连接点的吡啶基是吡啶亚基。杂芳基不包括或不与如上定义的芳基重叠。

[0056] 取代的杂芳基还包括被一个或多个氧化物(-O-)取代基取代的环体系,例如吡啶基N-氧化物。

[0057] 术语“杂芳基氧基”是指基团-O-杂芳基。

[0058] “杂环烷基”指通常具有3-7个环原子的单脂族环,所述环除了1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子以及包含至少一个前述杂原子的组合以外还含有至少2个碳原子。适合的杂环烷基包括例如(其从指定次序为1的键合位置开始编号)2-吡咯基、2,4-咪唑基、2,3-吡唑基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和2,5-哌嗪基(2,5-piperziny1)。还考虑吗啉基,包括2-吗啉基和3-吗啉基(其从指定次序为1的氧开始编号)。取代的杂环烷基还包括被一个或多个氧代基团取代的环体系,例如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基和1,1-二氧代-1-硫代吗啉基。

[0059] 术语“杂环烷基氧基”是指基团-O-杂环烷基。

[0060] 术语“硝基”是指基团-NO<sub>2</sub>。

[0061] 术语“膦酰基”是指基团 $-PO_3H_2$ 。

[0062] “硫代羰基”是指基团 $-C(=O)SH$ 。

[0063] 术语“可选取代的硫代羰基”包括以下基团： $-C(=O)S-$ (可选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-C(=O)S-$ (可选取代的芳基)、 $-C(=O)S-$ (可选取代的杂芳基)和 $C(=O)S-$ (可选取代的杂环烷基)。

[0064] 术语“硫烷基(sulfanyl)”包括以下基团： $-S-$ (可选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-S-$ (可选取代的芳基)、 $-S-$ (可选取代的杂芳基)和 $-S-$ (可选取代的杂环烷基)。因此，硫烷基包括基 $C_1-C_6$ 烷基硫烷基。

[0065] 术语“亚硫酰基”包括以下基团： $-S(O)H$ 、 $-S(O)-$ (可选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-S(O)-$ (可选取代的芳基)、 $-S(O)-$ (可选取代的杂芳基)、 $-S(O)-$ (可选取代的杂环烷基)和 $-S(O)-$ (可选取代的氨基)。

[0066] 术语“磺酰基”包括以下基团： $-S(O_2)H$ 、 $-S(O_2)-$ (可选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-S(O_2)-$ (可选取代的芳基)、 $-S(O_2)-$ (可选取代的杂芳基)、 $-S(O_2)-$ (可选取代的杂环烷基)、 $-S(O_2)-$ (可选取代的烷氧基)、 $-S(O_2)-$ (可选取代的芳氧基)、 $-S(O_2)-$ (可选取代的杂芳氧基)、 $-S(O_2)-$ (可选取代的杂环氧基)和 $-S(O_2)-$ (可选取代的氨基)。

[0067] 如本文使用的，术语“取代的”指所指定的原子或基团上的任意一个或多个氢被来自所示组的选择取代，条件是不超过所指定的原子的正常化合价。当取代基是氧代(即 $=O$ )时，那么所述原子上的两个氢被取代。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体时才被容许。稳定的化合物或稳定的结构意指足够强大能经得住从反应混合物中分离和随后配制成至少具有实际效用的制剂的化合物。除非另外指出，取代基的名字加上核心结构。例如，应该理解，当(环烷基)烷基被列为可能的取代基时，该取代基与核心结构的连接点在烷基部分中。

[0068] 术语“取代的”烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基(包括无限制吡啶基、哒嗪基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、噻唑基和咪唑基)，除非另外明确定义，分别指其中一个或多个(例如至多5个，例如至多3个)氢原子被独立地选自以下的取代基代替的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基(包括无限制吡啶基、哒嗪基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、噻唑基和咪唑基)：

[0069]  $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_2\text{烷基})O-$ (例如亚甲二氧基-)、 $-SR^b$ 、胍、其中一个或多个胍氢被低级烷基取代的胍、 $-NR^bR^c$ 、卤代、氰基、氧代(作为杂环烷基的取代基)、硝基、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$ ，

[0070] 其中 $R^a$ 选自可选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、可选取代的环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂环烷基和可选取代的杂芳基；

[0071]  $R^b$ 选自H、可选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、可选取代的芳基和可选取代的杂芳基；并且

[0072]  $R^c$ 选自氢和可选取代的 $C_1-C_4$ 烷基；或者

[0073]  $R^b$ 和 $R^c$ 与它们所连接的氮形成可选取代的杂环烷基；并且

[0074] 其中各可选取代的基团是未取代的或独立地被一个或多个(例如一个、两个或三个)取代基取代，所述取代基独立地选自 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、芳基、杂芳基、芳基- $C_1-C_4$ 烷基-、杂芳基- $C_1-C_4$ 烷基-、 $C_1-C_4$ 卤代烷基-、 $-OC_1-C_4$ 烷基-、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基-、 $-C_1-C_4$ 烷基-

OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、卤代、-OH、-NH<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基苯基)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为杂芳基的取代基)、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CONH<sub>2</sub>、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>苯基、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、-OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>(苯基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH(苯基)、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NHSO<sub>2</sub>(苯基)和-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基)。

[0075] 术语“取代的酰基”指基团(取代的烷基)-C(O)-、(取代的环烷基)-C(O)-、(取代的芳基)-C(O)-、(取代的杂芳基)-C(O)-和(取代的杂环烷基)-C(O)-,其中所述基团经羰基官能团与母体结构连接,并且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基如本文中所述。

[0076] 术语“取代的烷氧基”指其中烷基成分被取代的烷氧基(即-O-(取代的烷基)),其中“取代的烷基”如本文中所述。

[0077] 术语“取代的烷氧羰基”指基团(取代的烷基)-O-C(O)-,其中所述基团经羰基官能团与母体结构连接,并且其中取代烷基如本文中所述。

[0078] 术语“取代的芳氧基”指其中芳基成分被取代的芳氧基(即,-O-(取代的芳基)),其中“取代的芳基”如本文中所述。

[0079] 术语“取代的杂芳氧基”指其中芳基成分被取代的杂芳氧基(即,-O-(取代的杂芳基)),其中“取代的杂芳基”如本文中所述。

[0080] 术语“取代的环烷氧基”指其中环烷基成分被取代的环烷氧基(即,-O-(取代的环烷基)),其中“取代的环烷基”如本文中所述。

[0081] 术语“取代的杂环烷氧基”指其中烷基成分被取代的杂环烷氧基(即,-O-(取代的杂环烷基)),其中“取代的杂环烷基”如本文中所述。

[0082] 术语“取代的氨基”指基团-NHR<sup>d</sup>或-NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>,其中各个R<sup>d</sup>独立地选自:羟基、可取代的烷基、可取代的环烷基、可取代的酰基、氨基羰基、可取代的芳基、可取代的杂芳基、可取代的杂环烷基、烷氧羰基、亚硫酰基和磺酰基,各个基团如本文中所述,并且条件是仅有一个R<sup>d</sup>可以是羟基。术语“取代的氨基”还指各自如上所述的基团-NHR<sup>d</sup>和NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>的N-氧化物。N-氧化物可以通过用例如过氧化氢或间氯过苯甲酸处理相应的氨基来制备。本领域的技术人员熟悉实施N-氧化的反应条件。

[0083] 本文中所述的化合物包括,但不限于,它们的光学异构体、外消旋物和它们的其它混合物。在这些情况中,单一对映体或非对映体,即,光学活性形式,可以通过不对称合成或通过外消旋物的拆分来获得。外消旋物的拆分可以例如通过常规方法,例如在拆分试剂的存在下结晶,或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱的层析来实施。而且,这样的化合物包括Z-和E-形式(或顺式-和反式-形式)的具有碳-碳双键的化合物。在本文中所述的化合物以各种互变异构的形式存在的情况下,化学个体包括该化合物的所有互变异构形式。这样的化合物还包括晶体形式,包括多晶型物和包合物。

[0084] 式I的化合物还包括这些化合物的晶体和非晶形式,包括,例如,多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶解的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和这些化合物的

非晶形式,以及它们的混合物。本文中可交换地使用“晶体形式”,“多晶型物”和“新的形式”,并且意在包括所述化合物的所有晶体和非晶形式,包括,例如,多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶解的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和非晶形式,以及它们的混合物,除非特殊的晶体或非晶形式被提及。式I的化合物还包括所述化合物药学上可接受的形式,包括螯合物、非共价复合物,前药和它们的混合物。

[0085] 式I的化合物还包括不同的浓缩同位素形式,例如, $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和/或 $^{14}\text{C}$ 的含量富集的化合物。在一些实施方案中,所述化合物被氘化。这样的氘化形式可以通过美国专利5,846,514和6,334,997中所述的方法制备。如美国专利5,846,514和6,334,997中所述,氘化可以提高功效和增加药物活性的持续时间。

[0086] 使用各种方法可以合成氘取代的化合物,例如以下文献中所述的方法:Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110pp. CAN133:68895AN2000:473538CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN112:20527AN1990:20527CAPLUS; 和 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN95:76229AN1981:476229CAPLUS.

[0087] 化学个体包括,但不限于本文中所述的化合物和它们所有的药学上可接受的形式。因此,术语“化学个体(chemical entity)”和“化学个体(chemical entities)”还包括药学上可接受的盐。

[0088] “药学上可接受的盐”包括,但不限于无机酸盐,例如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐等盐;以及有机酸盐,例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、和链烷酸盐,例如醋酸盐、其中n是0-4的 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 等盐。同样地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0089] 而且,如果得到的本文中所述的化合物为酸加成盐,那么可以通过碱化所述酸式盐的溶液来获得游离碱。相反地,如果产物是游离碱,那么加成盐、特别是药学上可接受的加成盐可以根据用于从碱化合物制备酸加成盐的常规方法通过使所述游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理所述溶液来制备。本领域的技术人员理解各种可用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的合成方法。

[0090] 如上所述,前药也落入式I化合物的范围。在一些实施方案中,本文中所述的“前药”包括当向患者给药时(例如在所述前药的代谢过程之后)变成式I化合物的任何化合物。前药的例子包括式I化合物中的官能团(例如羧酸基团)的衍生物。羧酸基团的前药的实例包括,但不限于,羧酸酯,例如烷基酯、羟基烷基酯、芳基烷基酯和芳氧烷基酯。

[0091] 通过溶剂和化合物的相互作用形成“溶剂化物”。术语“溶剂化物”意在包括化合物的溶剂化物。类似地,“盐”包括盐的溶剂化物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物,例如水合物,包括一水合物和半水合物。

[0092] 通过化合物与金属离子在两个(或多个)点的配位作用形成“螯合物”。术语“化合

物”意在包括化合物的螯合物。类似地，“盐”包括盐的螯合物。

[0093] 通过化合物和其它分子的相互作用(其中所述化合物和所述分子之间不形成共价键)形成“非共价复合物”。例如,络合可以经范德华相互作用、氢键和静电相互作用(也称为离子键)产生。这样的非共价复合物包括在术语“化合物”中。

[0094] 术语“氢键”指负电性原子(也称为氢键受体)和与第二个相对负电性原子(也称为氢键供体)连接的氢原子之间的缔合形式。合适的氢键供体和受体在药物化学中是很好理解的(G.C.Pimentel和A.L.McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R.Taylor和O.Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, pp. 320-326(1984))。

[0095] “氢键受体”指包括氧或氮(特别是 $sp^2$ -杂化的氧或氮),醚氧,或者硫氧化物或N-氧化物的氧的基团。

[0096] 术语“氢键供体”指带有氢的氧,氮或杂芳香族碳,含有环氮的基团或含有环氮的杂芳基基团。

[0097] 如本文使用的术语“基团”、“基”或“片段”是同义的并且意在指示可与分子的键或其它片段连接的分子的官能团或片段。

[0098] 术语“活性剂”用于指示具有生物活性的化学个体。在一些实施方案中,“活性剂”是具有药物效用的化合物。例如活性剂可以是抗癌治疗剂。

[0099] 本文中所述化学个体的术语“治疗有效量”是指当向人或非人类患者给药时能有效地提供治疗益处(例如改善症状、延缓疾病进展或防止疾病)的量,例如,治疗有效量可以是足以减少对抑制Syk活性应答的疾病的症状的量。在一些实施方案中,治疗有效量是足以减少癌症症状、变应性疾病的症状、自身免疫和/或炎症疾病的症状、或急性炎症反应的量。在一些实施方案中,治疗有效量是足以减少生物体中可检测的癌细胞的数量、可检测地延缓或阻止癌性肿瘤生长的量。在一些实施方案中,治疗有效量是足以使癌性肿瘤缩小的量。在一些实施方案中,患癌症的患者可能不表现受累的症状。在一些实施方案中,化学个体的治疗有效量是足以防止明显增加或明显减少患者血液、血清或组织中的癌细胞或癌标记物的可检测水平的量。在一些实施方案中,治疗有效量还可以是当向患者给药时足以可检测地延缓疾病的进展、或防止被给予所述化学个体的所述患者表现所述变应性疾病和/或自身免疫和/或炎症疾病和/或急性炎症反应的量。在一些实施方案中,治疗有效量还可以是足以产生所述患者血液或血清中标记蛋白或细胞类型的量的可测定的减少的量。在一些实施方案中治疗有效量是足以明显减少B细胞活性的本文所述的化学个体的量。在一些实施方案中治疗有效量是足以明显减少B细胞数量的本文所述的化学个体的量。在一些实施方案中治疗有效量是足以明显减少具有重症肌无力疾病的患者的血液中抗乙酰胆碱受体抗体的水平的量。

[0100] 术语“抑制”指生物活性或过程的基线活性明显减少。“抑制Syk活性”指作为直接或间接应答至少一种本文所述的化学个体的存在、相对于不存在所述至少一种化学个体时的Syk活性的减少。活性降低可能是由于所述化合物与Syk的直接相互作用、或由于本文所述的化学个体与转而影响Syk活性的一种或多种其它因素的相互作用。例如,化学个体的存在可以通过直接与Syk结合、通过(直接地或间接地)使另一因素减少Syk的活性、或通过(直接地或间接地)减少存在于细胞或生物体中的Syk的量来减少Syk活性。

[0101] 抑制Syk活性还指在针对Syk活性的标准生物测定例如下述的ATP水解测定中可观察地抑制Syk活性。在一些实施方案中,本文所述的化学个体具有小于或等于1微摩尔的 $IC_{50}$ 值。在一些实施方案中,所述化学个体具有小于或等于小于100纳摩尔的 $IC_{50}$ 值。在一些实施方案中,所述化学个体具有小于或等于10纳摩尔的 $IC_{50}$ 值。

[0102] “B细胞活性的抑制”是指相对于所述至少一种化学个体不存在时的B细胞活性,B细胞活性的减少,作为对至少一种本文所述化学个体的存在的直接或间接应答。活性降低可能是由于所述化合物与Syk或与转而影响B细胞活性的一种或多种其它因素的直接相互作用。

[0103] B细胞活性的抑制还指在标准测定例如下述的测定中可观察地抑制CD86的表达。在一些实施方案中,本文所述的化学个体具有小于或等于10微摩尔的 $IC_{50}$ 值。在一些实施方案中,所述化学个体具有小于或等于小于1微摩尔的 $IC_{50}$ 值。在一些实施方案中,化学个体具有小于或等于500纳摩尔的 $IC_{50}$ 值。

[0104] “B细胞活性”还包括一种或多种B细胞膜受体、或膜结合免疫球蛋白例如IgM、IgG和IgD的激活、重分配、重组或帽化。大多数B细胞还具有以抗原-抗体复合物或聚集的IgG形式的IgG Fc部分的膜受体。B细胞载有补体的激活成分、例如C3b、C3d、C4和C1q的膜受体。这些不同的膜受体和膜结合免疫球蛋白具有膜流动性并且可以经历可启动信号转导的重分配和帽化。

[0105] B细胞活性还包括合成或产生抗体或免疫球蛋白。免疫球蛋白由B细胞系合成并且具有共同的结构特征和结构单位。五种免疫球蛋白类型,即IgG、IgA、IgM、IgD和IgE根据它们的重链的结构差异(包括氨基酸序列和多肽链的长度)来识别。给定抗原的抗体可以在所有或几类免疫球蛋白中检测到或可能限于单一类或亚类免疫球蛋白。同样地,自身抗体或自身免疫抗体可能属于一类或几类免疫球蛋白。例如,类风湿因子(IgG的抗体)最经常地识别为IgM免疫球蛋白,但是也能由IgG或IgA组成。

[0106] 而且,B细胞活性还意在包括一系列事件,所述事件导致B细胞由前体B淋巴细胞的克隆扩充(增殖)和分化为合成抗体的浆细胞,这与抗原结合以及与来自其它细胞的细胞因子信号结合起来发生。

[0107] “B细胞增殖的抑制”指异常B细胞增殖的抑制,例如癌性B细胞如淋巴瘤B细胞,和/或正常、非患病B细胞的抑制。术语“B细胞增殖的抑制”是指体外或体内B细胞数量的任何明显减少。因此,体外B细胞增殖的抑制是与不接触至少一种本文所述化学个体的匹配样本相比,与所述化学个体接触的体外样品中的B细胞数量的任何明显减少。

[0108] B细胞增殖的抑制还指在针对B细胞增殖的标准胸腺嘧啶核苷掺入法(thymidine incorporation assay)中,例如本文所述的测定中,可观察到的B细胞增殖的抑制。在一些实施方案中,所述化学个体具有小于或等于10微摩尔的 $IC_{50}$ 值。在一些实施方案中,所述化学个体具有小于或等于小于1微摩尔的 $IC_{50}$ 值。在一些实施方案中,所述化学个体具有小于或等于500纳摩尔的 $IC_{50}$ 值。

[0109] “过敏(allergy)”或“变应性疾病”指对物质(变应原)的获得性超敏反应。变应性疾病包括湿疹、变应性鼻炎或鼻炎、花粉症、支气管哮喘、荨麻疹和食物过敏和其它特异性病症。

[0110] “哮喘”指以炎症、气道变窄和气道对吸入剂的反应性增加为特征的呼吸系统病

症。哮喘是频繁地,但不是唯一地与特应性或变应性症状有关。

[0111] “显著的”指在统计显著性的标准参数检验例如t检验中(其中 $p < 0.05$ )在统计学上显著的任何可检测的变化。

[0112] “应答Syk活性抑制的疾病”是这样的疾病,其中抑制Syk激酶提供了治疗益处,例如改善症状、减少疾病进展、预防或延缓疾病发作、或抑制某些细胞类型(单核细胞、B细胞和肥大细胞)的异常活性。

[0113] “治疗(treatment)”或“治疗(treating)”指对患者疾病的任何处理,包括:

[0114] a)预防所述疾病,即致使不产生所述疾病的临床症状;

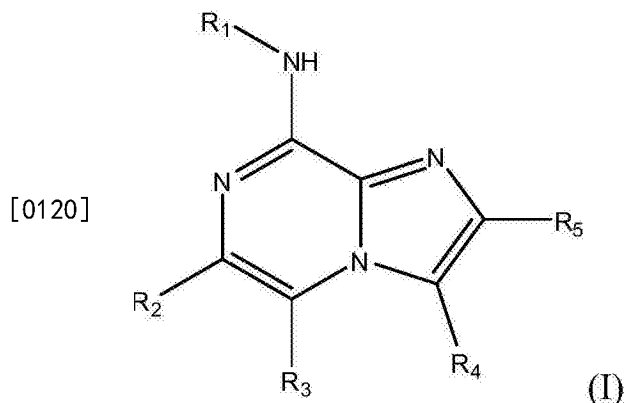
[0115] b)抑制所述疾病;

[0116] c)延缓或阻止临床症状的产生;和/或

[0117] d)减轻所述疾病,即使临床症状消退。

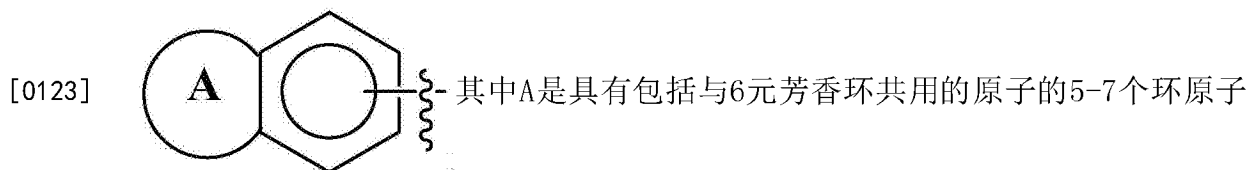
[0118] “患者”指已经或将要成为治疗、观察或实验的对象的动物,例如哺乳动物。本文中所述的方法可以用于人类治疗和兽医应用。在一些实施方案中,所述患者是哺乳动物;在一些实施方案中,所述患者是人;在一些实施方案中,所述患者选自猫和狗。

[0119] 提供至少一种选自式I的化合物的化学个体:



[0121] 及其药学上可接受的盐,其中

[0122]  $R_1$ 是吡啶基、咪唑基或吡唑基,其中的每个基团是可取代的,或者 $R_1$ 是



的可取代的杂芳基;

[0124]  $R_2$ 选自取代的芳基和可取代的杂芳基;

[0125]  $R_3$ 是氢;

[0126]  $R_4$ 是氢;和

[0127]  $R_5$ 是氢,

[0128] 条件是

[0129] 如果 $R_1$ 是2-甲氧基-吡啶-5-基,那么 $R_2$ 不是2,6-二甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氯代苯基或2-氟代苯基;

[0130] 如果 $R_1$ 是咪唑-5-基,那么 $R_2$ 不是2-氯代苯基、呋喃-2-基或3-氯-4-氟代苯基;

[0131] 如果R<sub>1</sub>是1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]异噁唑-6-基、苯并噁唑-6-基或3H-苯并咪唑-5-基,那么R<sub>2</sub>不是3-氨基苯基;以及

[0132] 如果R<sub>1</sub>是1H-吡啶-6-基,那么R<sub>2</sub>不是3-羧基苯基或4-羧基苯基。

[0133] 在一些实施方案中,R<sub>1</sub>是用一个或多个选自以下的取代基取代的吡啶基

[0134] 羟基;

[0135] -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,其中R<sup>b</sup>选自氢和可选地被一个或两个选自羟基和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,并且R<sup>c</sup>独立地选自氢和可选地被一个或两个选自羟基和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0136] 可选地被一个或两个选自羟基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>基-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的杂环烷基;

[0137] 可选地被一个或两个选自羟基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的-OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0138] 可选地被一个或两个选自羟基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;以及

[0139] 可选地被一个或两个选自羟基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的吡啶基。

[0140] 在一些实施方案中,R<sub>1</sub>是用一个或多个选自以下的取代基取代的吡啶基

[0141] 羟基;

[0142] -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,其中R<sup>b</sup>选自氢和可选地被一个或两个选自羟基和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,并且R<sup>c</sup>独立地选自氢和可选地被一个或两个选自羟基和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0143] 可选地被一个或两个选自羟基、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的杂环烷基;

[0144] 可选地被一个或两个选自羟基、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)H和-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)的基团取代的-OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;以及

[0145] 可选地被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

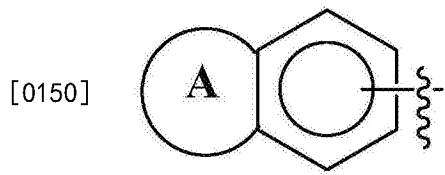
[0146] 在一些实施方案中,R<sub>1</sub>选自(2-甲基-2-羟基丙氧基)吡啶-6-基、(2-甲氧基乙氧基)吡啶基、2-(二甲基氨基)乙氧基-3-吡啶基、羟基乙氧基-5-吡啶基、(3-甲基-3-羟基吡啶丁啶(azetidone,氮杂环丁烷))吡啶-3-基、(3-甲基-3-羟基吡啶丁啶)吡啶-2-基、(3-羟基吡啶丁啶)吡啶-2-基、(羟基(二甲基乙基))-5-吡啶基、(4-甲基-4-羟基哌啶)吡啶-2-基、(3-甲基-3-羟基哌啶)吡啶-2-基、5-吗啉代吡啶-2-基、6-吗啉代吡啶-3-基、((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、((2-羟基乙基)(甲基)氨基)吡啶-5-基、2-甲氧基-4-吡啶基和2-羟基-5-吡啶基。

[0147] 在一些实施方案中,R<sub>1</sub>是用选自环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和用一个或多个选自羟基和-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的一个或两个基团取代的吡啶基。

[0148] 在一些实施方案中,R<sub>1</sub>选自(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基、(2-羟基丙基)-1H-吡

唑-4-基、(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-异丙基-1H-吡唑-4-基、3-环丙基-1H-吡唑-5-基和1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基。

[0149] 在一些实施方案中,  $R_1$  是



[0151] 在一些实施方案中, A 是可取代的吡唑基、噁唑基、吡咯基、噻唑基或咪唑基。在一些实施方案中, 所述咪唑基被  $C_1$ - $C_6$  烷基取代。

[0152] 在一些实施方案中,  $R_1$  选自 1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-吡唑-6-基、1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、苯并噻唑-6-基和苯并噻唑-5-基。

[0153] 在一些实施方案中,  $R_2$  选自可取代的杂芳基、可选地被氧代和  $C_1$ - $C_6$  烷基取代的二氢吡啶基和可选地被氧代取代的二氢苯并噁嗪基。

[0154] 在一些实施方案中,  $R_2$  选自 2,3-二甲基-2H-吡唑-6-基、1H-吡唑基-6-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、3-氨基喹啉-6-基、2,3-二氢-1H-吡啶-6-基、1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮、苯并噻唑基、2-氨基喹啉-6-基、3,3-二甲基二氢吡啶-2-酮、2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮、4-氟代-1H-吡唑-6-基、5-氟代-1H-吡唑-6-基和 3-氨基-1H-吡唑-6-基。

[0155] 在一些实施方案中,  $R_2$  选自 1H-吡唑基-6-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-6-基、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、3-氨基喹啉-6-基和 2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮-6-基。

[0156] 还提供至少一种选自以下的化学个体:

[0157] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;

[0158] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-6-胺;

[0159] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;

[0160] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-6-胺;

[0161] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁唑-5-胺;

[0162] 5-{[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-醇;

[0163] N-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺;

[0164] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-5-胺;

[0165] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;

[0166] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;

[0167] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-6-胺;

[0168] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺;

[0169] N-[6-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;

[0170] 6-[8-(1H-1,3-苯并二唑-5-基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,

4-苯并噁嗪-3-酮;

[0171] 2-(4-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基})乙-1-醇;

[0172] 3-(4-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基})丙-1-醇;

[0173] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺;

[0174] 1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-4-胺;

[0175] N-[6-(1,3-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;

[0176] N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;

[0177] N-[6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;

[0178] N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-6-胺;

[0179] N-[6-(3-氨基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁嗪-5-胺;

[0180] 6-{8-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;

[0181] N-[6-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺;

[0182] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-胺;

[0183] 1-甲基-N-[6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺;

[0184] 3-环丙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡啶-5-胺;

[0185] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

[0186] N-[6-(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

[0187] 5-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡啶-2,5-二胺;

[0188] 2-[(5-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基})(甲基)氨基]乙-1-醇;

[0189] 1-[(6-{{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基}氧]-2-甲基丙-2-醇;

[0190] 7-(8-{{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮);

[0191] 2-(4-{{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基})乙-1-醇;

[0192] 6-(8-{{[1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮);

[0193] 2-(4-{{[6-(1,3-苯并噁嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}-1H-吡啶-1-基})乙-1-醇;

- [0194] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺;
- [0195] 6-(8-{{6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基}氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)喹唑啉-2-胺;
- [0196] 2-(4-{{6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}-1H-吡啶-1-基)乙-1-醇;
- [0197] 6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]吡啶-3-胺;
- [0198] 1-(6-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-3-基)-3-甲基吡啶-3-醇;
- [0199] 2-[(5-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)氧]乙-1-醇;
- [0200] 3,3-二甲基-6-(8-{{6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基}氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮;
- [0201] 1-(5-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇;
- [0202] 1-(6-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-3-基)吡啶-3-醇;
- [0203] 2-(5-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇;
- [0204] 1-[(5-{{6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)氧]-2-甲基丙-2-醇;
- [0205] N-[5-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;
- [0206] N-[5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;
- [0207] 6-(7-{{5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基}氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮;
- [0208] N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0209] N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0210] 2-[(6-{{5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;
- [0211] 6-(7-{{5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基}氨基}吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
- [0212] N-[5-(1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;
- [0213] 6-(8-{{6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基}氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-酮;

- [0214] N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0215] 2-[(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;
- [0216] N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0217] 1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;
- [0218] N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0219] 1-(5-{[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇;
- [0220] N-[5-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺;
- [0221] 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇;
- [0222] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0223] 6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
- [0224] 1-乙基-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-甲基-1H-吡啶-3-胺;
- [0225] 6-[8-({6-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基}氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮;
- [0226] 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇;
- [0227] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0228] 7-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮;
- [0229] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺;
- [0230] N-[6-(4-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;
- [0231] 2-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-N-(2-甲氧基乙基)-5-N-甲基吡啶-2,5-二胺;
- [0232] 6-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;
- [0233] 6-(3-氨基-1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;
- [0234] 2-[(6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)(甲基)氨基]乙-1-醇;
- [0235] 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-4-甲基

哌啶-4-醇;

[0236] 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吡啶-3-醇;

[0237] 6-(1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺;和

[0238] N-[6-(5-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺,

[0239] 以及其药学上可接受的盐。

[0240] 还提供选自以下的至少一种化学个体:

[0241] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

[0242] N-[6-(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺;

[0243] 5-N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡啶-2,5-二胺;和

[0244] 2-[(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)(甲基)氨基]乙-1-醇,

[0245] 以及其药学上可接受的盐。

[0246] 还提供选自以下的至少一种化学个体:

[0247] (3S)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

[0248] (3R)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇,

[0249] 1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-3-醇,

[0250] [(2R)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

[0251] [(2S)-4-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇,

[0252] N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-(吗啉-4-基)哌啶-5-胺,

[0253] 1-乙基-N-(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-1H-吡啶-4-胺,和

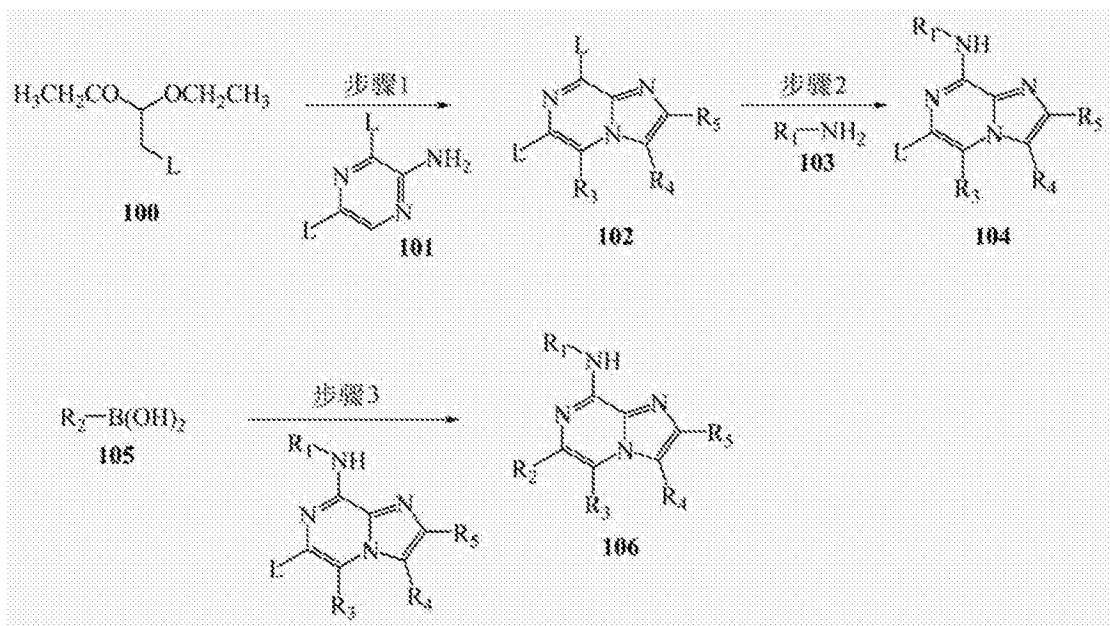
[0254] 2-{4-[(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙-1-醇,

[0255] 以及其药学上可接受的盐。

[0256] 在所有前述实施例中,所述化学个体可以单独,作为混合物,或与其它活性剂联合给药。

[0257] 本文中所述的用于获得该新型化合物的方法对本领域普通技术人员而言将是显而易见的,将在例如以下的反应流程和实施例中,以及在本文中引用的参考文献中描述合适的工艺。

[0258] 反应流程1



[0259]

[0260] 参考反应流程1,步骤1,将过量(例如约3.5当量)的式100的化合物(其中L是离去基团例如溴化物)与酸的水溶液混合(例如48%的溴化氢水溶液),在回流下搅拌该混合物约2小时。将该混合物冷却至约40℃,并加入碱(例如固体碳酸氢钠)。过滤该反应混合物,并加入式101的化合物(其中L是离去基团例如溴化物),并在回流下搅拌该反应混合物约16小时。分离该产品(式102的化合物),并任选地进行纯化。

[0261] 参考反应流程1,步骤2,将式102的化合物的混合物(其中L是离去基团例如溴化物)与过量(例如约3当量)的式103的化合物和过量(例如约1.7当量)的有机碱(例如在极性溶剂中的N,N-二异丙基乙基胺,例如N,N-二甲基甲酰胺)混合。在约100℃下搅拌该反应混合物约3小时。分离该产品(式104的化合物),并任选地进行纯化。

[0262] 参考反应流程1,步骤3,将式104的化合物的混合物(其中L是离去基团例如溴化物)与过量(例如1.1当量)的式105的化合物和在惰性溶剂(例如1,4-二噁烷)中的碱的水溶液(例如1M碳酸钠水溶液)混合。该反应混合物用氮气吹扫并搅拌约5分钟。用约0.1当量的四(三苯基磷)钯(0)处理得到的混合物并在微波辐射下约135℃反应约30分钟。分离得到的产品(式106的化合物),并任选地进行纯化。

[0263] 因此,提供治疗患有应答Syk活性抑制的疾病的患者(例如哺乳动物,例如人)的方法,其包括向具有这种疾病的患者给予有效量的至少一种本文所述的化学个体。

[0264] 在一些实施方案中,本文所述的化学个体还可以抑制其它激酶,以使与这些激酶相关的疾病,病症和症状也得到治疗。

[0265] 治疗方法还包括通过给药有效浓度的至少一种选自本文所述的化学个体,通过体内抑制ATP结合或Syk的水解或通过某种其它机制来抑制患有应答Syk活性抑制的疾病的患者的Syk活性和/或抑制B细胞活性。有效浓度的例子是足够抑制体外Syk活性的浓度。有效浓度可以用实验例如通过测定所述化学个体的血液浓度、或理论上通过计算生物利用度来确定。

[0266] 在一些实施方案中,应答Syk活性和/或B细胞活性的抑制的病症是癌症、变应性疾病和/或自身免疫和/或炎性疾病和/或急性炎症反应。

[0267] 还提供通过给药有效量的至少一种本文中所述的化学个体来治疗患有癌症、变应

性疾病和/或自身免疫和/或炎性疾病和/或急性炎症反应的患者的方法。

[0268] 在一些实施方案中,使用本文所述的化学个体能够作用的病症和疾病包括但不限于:变应性疾病,包括但不限于湿疹、变应性鼻炎或鼻炎、花粉症、支气管哮喘、荨麻疹和食物过敏和其它特异性病症;自身免疫和/或炎性疾病,包括但不限于银屑病、克罗恩病、肠易激综合症、干燥综合征、组织移植排斥反应、以及移植器官的超急性排斥反应、哮喘、系统性红斑狼疮(和相关的肾小球肾炎)、皮炎、多发性硬化、硬皮病、血管炎(ANCA相关和其它血管炎)、自身免疫溶血性疾病及血小板减少性状态、肺出血肾炎综合征(和相关的肾小球肾炎和肺出血)、动脉粥样硬化、类风湿关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜(ITP)、艾迪生病、帕金森病、阿尔茨海默病、糖尿病、感染性休克、重症肌无力等;急性炎症反应,包括但不限于皮肤晒伤、盆腔炎症性疾病、炎性肠病、尿道炎、葡萄膜炎、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、龈炎、阑尾炎、胰腺炎和胆囊炎,多囊性肾病和癌症,包括但不限于,B细胞淋巴瘤、淋巴瘤(包括霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤)、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、慢性和急性粒细胞性白血病以及慢性和急性淋巴细胞性白血病。

[0269] Syk是已知的淋巴瘤B细胞凋亡的抑制剂。缺陷凋亡有助于人白血病和淋巴瘤的发病和抗药性。因此,还提供促进或诱导表达Syk的细胞凋亡的方法,其包括使所述细胞与至少一种本文所述的化学个体接触。

[0270] 还提供治疗方法,其中至少一种本文所述的化学个体是给予患者的唯一的活性剂,本发明还包括这样的治疗方法,其中将至少一种本文中所述的化学个体与一种或多种其它活性剂联合给予患者。

[0271] 因此,在一些实施方案中,治疗癌症、变应性疾病和/或自身免疫和/或炎性疾病和/或急性炎症反应的方法包括向有此需要的患者一起给予有效量的至少一种本文所述的化学个体和能够用于治疗癌症、变应性疾病和/或自身免疫和/或炎性疾病和/或急性炎症反应的第二种活性剂。例如,所述第二种药剂的例子可以是抗炎剂。可以在用至少一种本文所述的化学个体治疗之前、同时、或之后进行用所述第二种活性剂的治疗。在一些实施方案中,至少一种本文所述的化学个体与另一种活性剂混合在单剂型中。合适的可与本文所述的至少一种化学个体联合使用的抗肿瘤剂包括,但不限于,化疗剂,例如丝裂霉素C、卡铂、紫杉酚、顺铂、紫杉醇、依托泊苷、阿霉素或包含至少一种上述化疗剂的组合。放射治疗抗肿瘤剂也可以单独地或与化疗剂联合使用。

[0272] 本文所述的化学个体可用作化疗敏化剂(chemosensitizing agent),因此可与其它化疗剂特别是诱导凋亡的药物联合使用。

[0273] 本文还提供提高癌细胞对化疗的敏感性的方法,其包括向正在接受化疗的患者给予化疗剂和足以提高癌细胞对所述化疗剂的敏感性的量的至少一种本文中所述的化学个体。

[0274] 可与本文所述的化学个体联合使用的其它化疗药的例子包括拓扑异构酶I抑制剂(喜树碱或托泊替康)、拓扑异构酶II抑制剂(例如柔红霉素和依托泊苷)、烷化剂(例如环磷酰胺、美法仑和BCNU)、微管蛋白定向剂(例如紫杉酚和长春碱)和生物制剂(例如抗体如抗CD20抗体、IDEC8、免疫毒素和细胞因子)。

[0275] 在一些实施方案中,本文中所述的化学个体与Rituxan®(利妥昔单抗)或通过有

选择地减少CD20+B细胞来起作用的其它试剂联合使用。

[0276] 本文包括治疗方法,其中至少一种本文所述的化学个体与抗炎剂联合给药。抗炎剂包括但不限于NSAID、非特异性的和COX-2特异性的环加氧酶抑制剂、金化合物、皮质类固醇、甲氨蝶呤、肿瘤坏死因子(TNF)受体拮抗剂、免疫抑制剂和甲氨蝶呤。

[0277] NSAID的例子包括但不限于布洛芬、氟比洛芬、萘普生和萘普生钠、双氯芬酸、双氯芬酸钠和米索前列醇的组合、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、吡罗昔康、吡罗美辛、依托度酸、非诺洛芬钙、酮洛芬、萘丁美酮钠、柳氮磺吡啶、托美丁钠和羟氯喹。NSAID的例子还包括COX-2特异性抑制剂(即抑制COX-2、IC<sub>50</sub>至少低于COX-1的IC<sub>50</sub>50倍的化合物),例如塞来昔布、伐地考昔、芦米考昔、依托考昔和/或罗非昔布。

[0278] 在一些实施方案中,所述抗炎剂是水杨酸盐。水杨酸盐包括但不限于乙酰水杨酸或阿司匹林、水杨酸钠、和水杨酸胆碱和水杨酸镁。

[0279] 所述抗炎剂还可以是皮质类固醇。例如,所述皮质类固醇可以选自可的松、地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙、强的松龙磷酸钠和泼尼松。

[0280] 在一些实施方案中,所述抗炎治疗剂是金化合物,例如硫代苹果酸金钠或金诺芬。

[0281] 在一些实施方案中,所述抗炎剂是代谢抑制剂(例如二氢叶酸还原酶抑制剂如甲氨蝶呤,或二氢乳清酸脱氢酶抑制剂如来氟米特)。

[0282] 在一些实施方案中,使用其中至少一种抗炎化合物是抗C5单克隆抗体(例如艾库组单抗(eculizumab)或培克珠单抗(pexelizumab))、TNF拮抗剂(例如依那西普(entanercept)或英利昔单抗,其是抗TNF $\alpha$ 单克隆抗体)的组合物。

[0283] 在一些实施方案中,使用其中至少一种活性剂是免疫抑制剂化合物,例如甲氨蝶呤、来氟米特、环孢菌素、他克莫司、硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯的组合物。

[0284] 例如约0.1mg-140mg/千克体重/天的量级的剂量水平可用于治疗以上所指的病症(0.5mg-7g/患者/天)。可以与媒介物混合以产生单剂型的活性成份的量可以根据被治疗的主体和给药的具体方式而变化。剂量单位形式通常会含有1mg-500mg的活性成份。

[0285] 剂量的频率也可以根据所用的化合物和具体治疗的疾病而变化。在一些实施方案中,例如为了治疗变应性疾病和/或自身免疫和/或炎症性疾病,使用每天4次或更少的剂量方案。在一些实施方案中,使用每天1或2次的剂量方案。然而,应该理解,对于任何具体患者的具体剂量水平会取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、联合用药和接受治疗的患者的具体疾病的严重性。

[0286] 本文中所述的化学个体的标记形式可以用作诊断剂,其用于鉴别和/或获得具有调节本文所述的激酶的活性的作用的化合物。本文中所述的化学个体还可以用于确认、优化和标准化生物测定。

[0287] 本文中“标记的”是指,化合物直接地或间接地用提供可检测信号的标记物(例如放射性同位素、荧光标记、酶、抗体、颗粒例如磁性颗粒、化学发光标记或特异性结合分子等)标记。特异性结合分子包括配对物,例如生物素和抗生物素蛋白链菌素、地高辛和抗地高辛药等。对于特异性结合元件,互补元件一般根据已知的方法用如上概述的提供检测的分子标记。所述标记物可以直接地或间接地提供可检测信号。

## 具体实施方式

[0288] 实施例

[0289] 本发明通过以下非限制性实施例来进一步说明。

[0290] 在以下实施例中,以下缩写具有以下含义。如果是没有定义的缩写,则其具有其通常接受的含义。

[0291] DME=二甲基醚

[0292] DMEM=达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium)

[0293] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[0294] DMSO=二甲基亚砷

[0295] Et<sub>2</sub>O=二乙基醚

[0296] g=克

[0297] h=小时

[0298] mg=毫克

[0299] min=分钟

[0300] mL=毫升

[0301] mmol=毫摩尔

[0302] mM=毫摩尔的

[0303] ng=纳克

[0304] nm=纳米

[0305] nM=纳摩尔

[0306] PBS=磷酸盐缓冲盐水

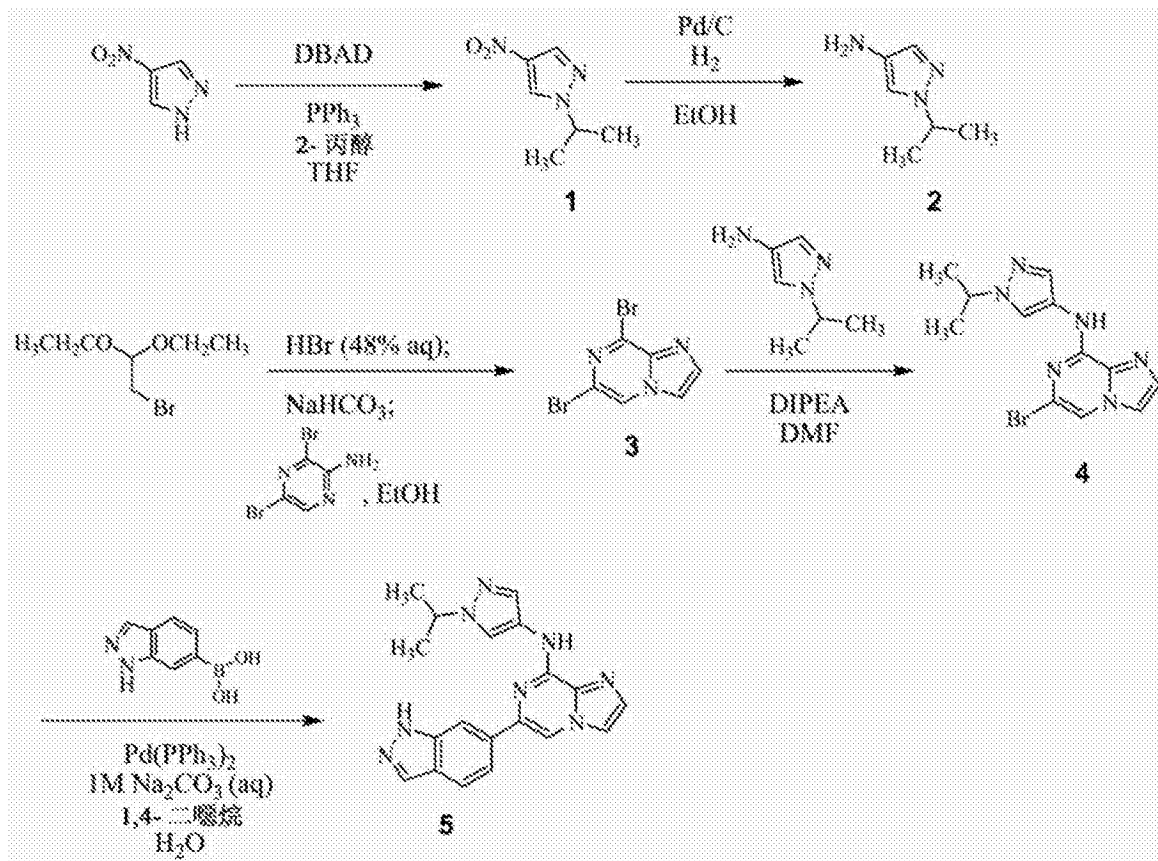
[0307]  $\mu$ L=微升

[0308]  $\mu$ M=微摩尔

[0309] 实施例1

[0310] 6-(1H-吡啶-6-基)-N-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(5)的制备

[0311]



[0312] 1-异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1)的制备

[0313] 在3分钟内将二-叔-丁基偶氮二羧酸盐(1.59g, 6.91mmol)加入到4-硝基-1H-吡唑(601mg, 5.32mmol), 2-丙醇(319mg, 5.32mmol)和三苯基膦(1.67g, 6.36mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液中,并在室温下搅拌该混合物16小时。这段时间后,在减压下浓缩该反应,并通过色谱法(硅胶,梯度,1:4乙酸乙酯/庚烷至7:3乙酸乙酯/庚烷)纯化得到的残余物,从而获得1-异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1)(1.23g, >100%),其是不纯的黄白色固体,并不经进一步纯化使用:<sup>1</sup>HNMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.91(s, 1H), 8.24(s, 1H), 4.58(m, 1H), 1.42(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0314] 1-异丙基-1H-吡唑-4-胺(2)的制备

[0315] 用10%钯碳(400mg, 50%重量百分数的水)处理在乙醇(50mL)中的来自上一步骤的不纯的1-异丙基-4-硝基-1H-吡唑(1)(1.23g)的悬浮液,并在氢气气氛(35psi)和室温下摇动1小时。此段时间之后,通过硅藻土过滤该反应,并在减压下浓缩该滤液以获得1-异丙基-1H-吡唑-4-胺(2)(1.15g),其是不纯的黄白色固体,并且不经进一步纯化使用:<sup>1</sup>HNMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.02(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.26(m, 1H), 3.72(bs, 2H), 1.42(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0316] 6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(3)的制备

[0317] 向装有温度传感器、机械搅拌器和回流冷凝器的1L四颈圆底烧瓶中装入2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(68.1g, 346mmol)和48%溴化氢水溶液(11.3mL, 99.2mmol),并在回流下搅拌该反应混合物2小时。使得到的混合物冷却至40℃并以小量加入固体碳酸氢钠(8.50g, 101mmol)直至观察到气体逸出终止。警告:最初将碳酸氢钠加入到温热的溶液中时将导致

剧烈的气体逸出(发泡)。将得到的悬浮液过滤入1L四颈圆底烧瓶中,并用乙醇(200mL)洗涤滤饼。在所述烧瓶上装上温度传感器,机械搅拌器和回流冷凝器。加入3,5-二溴吡嗪-2-胺(50.0g,198mmol),剧烈搅拌的同时在回流下加热该反应混合物16小时。此段时间之后,将该悬浮液冷至0℃并过滤。该滤饼用冷乙醇(50mL)洗涤,在真空下干燥并加入到装有机械搅拌器的1L三颈圆底烧瓶中。加入水(200mL),并用固体碳酸钾(27.4g,198mmol)分批处理该剧烈搅拌的悬浮液。警告:加入碳酸钾后就观察到气体逸出。搅拌30分钟之后,通过过滤分离得到的沉淀物,并用水(100mL)、随后用乙醇(50mL)洗涤滤饼。在真空下50℃将该滤饼干燥至恒重,以提供淡黄色固体的8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(3)(52.0g,94%):<sup>1</sup>HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02(s,1H),8.23(s,1H),7.90(s,1H)。

[0318] 6-溴代-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(4)的制备

[0319] 使在DMF(20mL)中的来自以上步骤的不纯1-异丙基-1H-吡唑-4-胺(2)(1.00g),6,8-二溴代咪唑并[1,2-a]吡嗪(3)(750mg,2.71mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(526mg,4.16mmol)的混合物在100℃下搅拌3小时。此段时间之后,将该反应混合物冷却至室温并倒入冰水(200mL)中。过滤得到的悬浮液并在真空下将滤饼干燥至恒重,以获得不纯的6-溴代-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(4)(1.26g),其是黄白色固体,并且不经进一步纯化使用:<sup>1</sup>HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.26(s,1H),8.14(s,1H),8.08(s,1H),7.90(s,1H),7.77(s,1H),7.59(s,1H),4.49(m,1H),1.40(d,6H);ESI MSm/z323.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0320] 6-(1H-吡唑-6-基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(5)的制备

[0321] 用氮气吹扫在1M碳酸钠水溶液(1.3mL)和1,4-二噁烷(3.5mL)中的来自以上步骤的不纯6-溴代-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(4)(195mg)和1H-吡唑-6-基硼酸(159mg,0.650mmol)的混合物,同时搅拌5分钟。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(69mg,0.060mmol),在微波辐射下在135℃加热得到的混合物30分钟。此段时间之后,用二氯甲烷(30mL)和水(20mL)稀释该反应,并通过硅藻土过滤。分离滤液层并用9:1二氯甲烷/甲醇(100mL)的混合物萃取水溶液相。在减压下浓缩合并的有机层,并通过色谱法(硅胶,梯度,二氯甲烷至8:2二氯甲烷/甲醇)纯化得到的残余物,用乙腈研磨以获得作为黄色固体的6-(1H-吡唑-6-基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(5)(85mg,35%):mp>250℃;<sup>1</sup>HNMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.23(s,1H),9.95(s,1H),8.59(s,1H),8.24(s,1H),8.18(s,1H),8.10(s,1H),8.00(s,1H),7.97(d,J=1.2Hz,1H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),7.75(dd,J=8.7,1.2Hz,1H),7.62(s,1H),4.52(m,1H),1.47(d,J=6.6Hz,6H);ESI MS m/z359.4[M+H]<sup>+</sup>;HPLC,5.37min,>99%(AUC)。

[0322] 实施例2

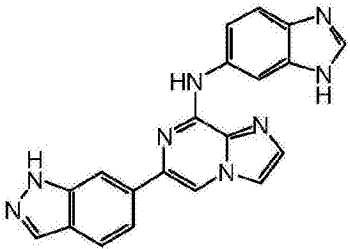
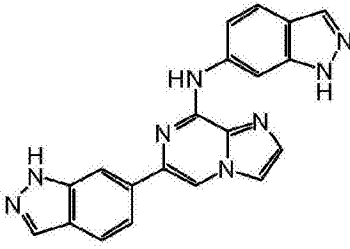
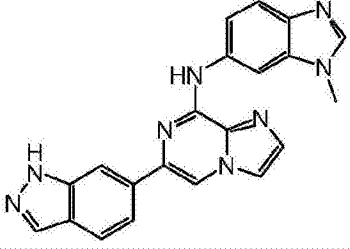
[0323] 使用类似于上述的方法制备以下化合物。当应该改变起始物质或反应条件以获得所述化合物时,有机合成领域的普通技术人员会认识到这一点。

[0324] 本实施例中所报道的MS数据通过以下获得:

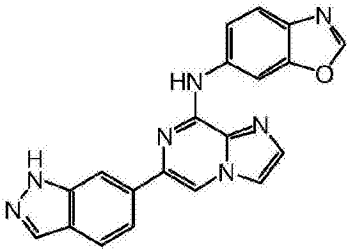
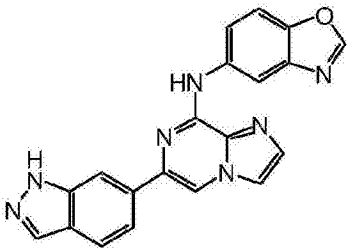
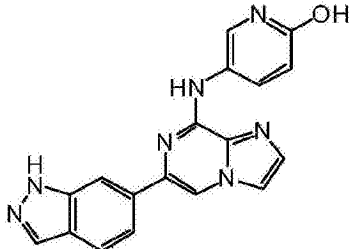
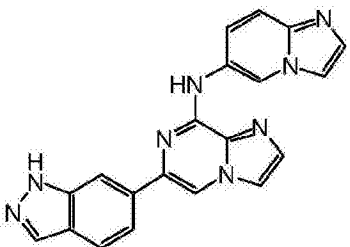
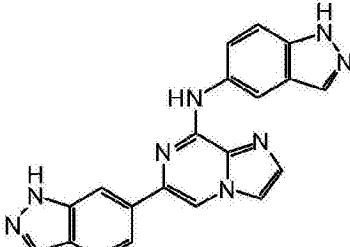
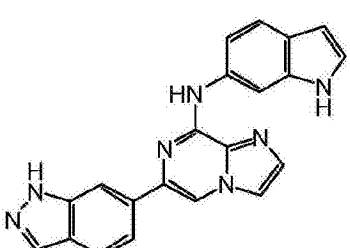
[0325] MS条件:在装有益于精确质量测定的双电喷雾源(LockSpray source)的MIRCROMASS LCT上实施电喷雾MS。以0.1s的中间扫描延迟在1光谱/0.9s的采集速率下在正

离子模式中从100-1000Da获得波谱。将所述设备调整至5000(FWHM)的分辨率。从双电喷雾源的参考位置取每第5次扫描。使用亮氨酸脑啡肽(556.2771[M+H]<sup>+</sup>)作为参考,或锁定质量。

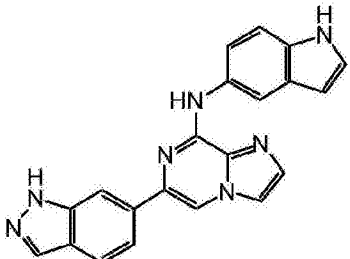
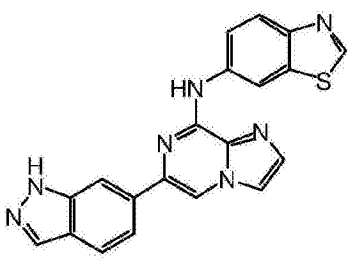
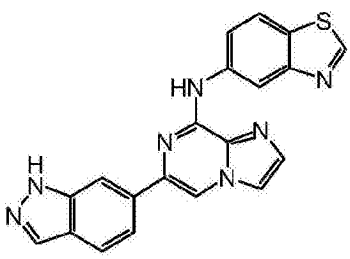
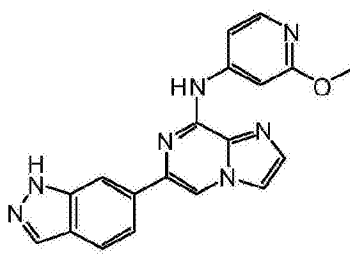
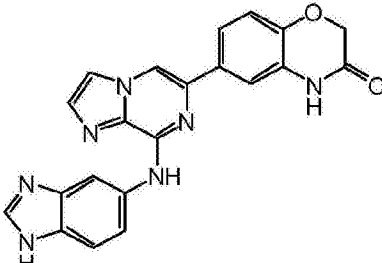
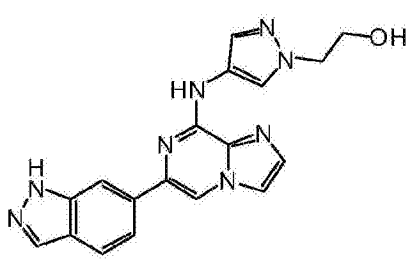
[0326]

结构	名称	[M+H] <sup>+</sup>
	N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺	367.3
	N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-咪唑-6-胺	367.3
	N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-胺	381.3

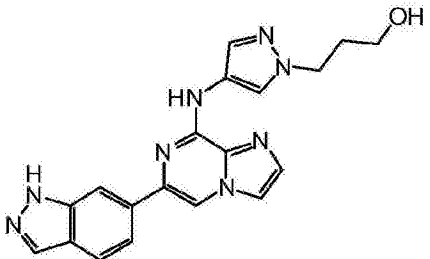
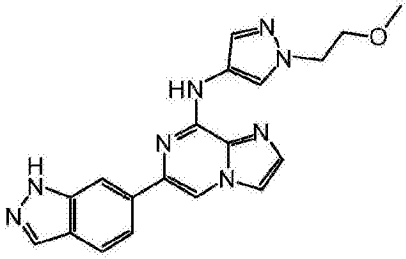
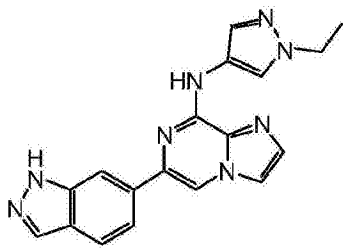
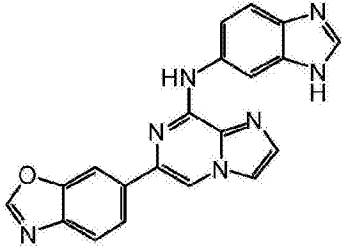
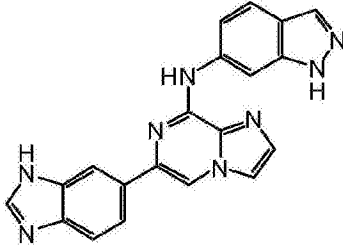
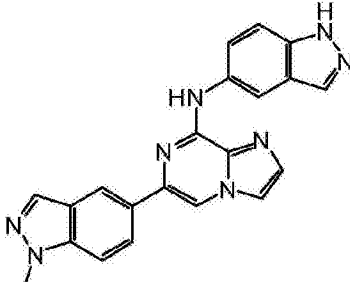
[0327]

	<p>N-[6-(1H-1,2,4-三唑-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁 唑-6-胺</p>	368.3
	<p>N-[6-(1H-1,2,4-三唑-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁 唑-5-胺</p>	368.3
	<p>5-([6-(1H-1,2,4-三唑-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)吡啶 -2-醇</p>	344.3
	<p>N-{咪唑并[1, 2-a]吡啶-6- 基}-6-(1H-1,2,4-三唑-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-胺</p>	367.3
	<p>N-[6-(1H-1,2,4-三唑-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-咪唑 -5-胺</p>	367.3
	<p>N-[6-(1H-1,2,4-三唑-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-咪唑 -6-胺</p>	366.3

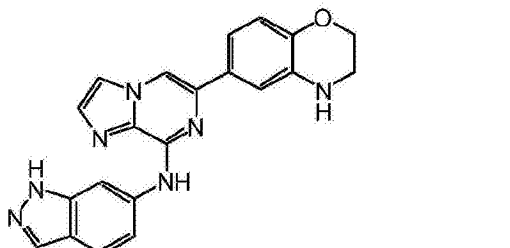
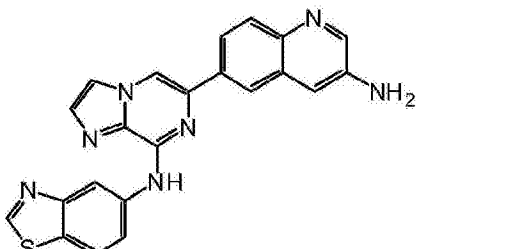
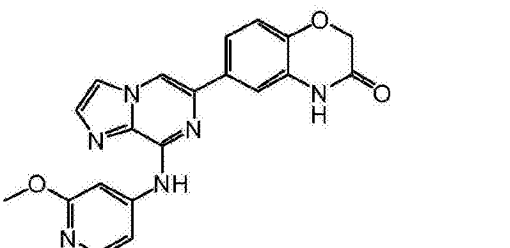
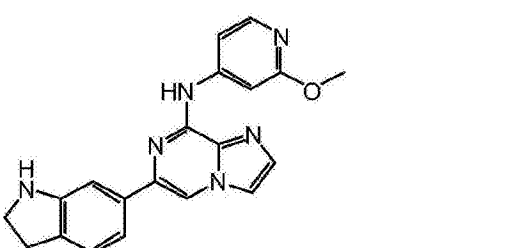
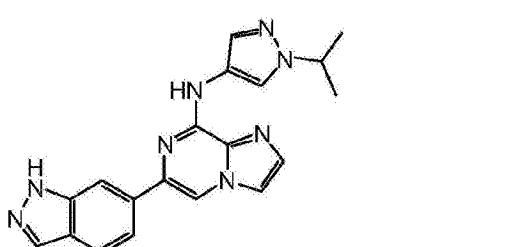
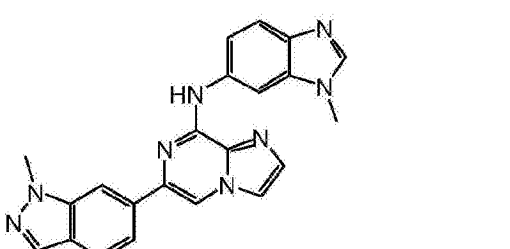
[0328]

	<p>N-[6-(1H-吲哚-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吲哚 -5-胺</p>	366.3
	<p>N-[6-(1H-吲哚-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁 唑-6-胺</p>	384.3
	<p>N-[6-(1H-吲哚-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噁 唑-5-胺</p>	384.3
	<p>N-[6-(1H-吲哚-6-基)咪唑并 [1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基 吡啶-4-胺</p>	358.3
	<p>6-[8-(1H-1,3-苯并二唑-5-基 氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6- 基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁 嗪-3-酮</p>	398.1
	<p>2-(4-{{6-(1H-吲哚-6-基)咪唑 并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基 }-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇</p>	361.4

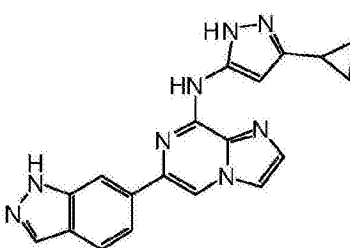
[0329]

	<p>3-(4-([6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇</p>	375.2
	<p>N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺</p>	375.4
	<p>1-乙基-N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-4-胺</p>	345
	<p>N-[6-(1,3-苯并噁唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺</p>	368.2
	<p>N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-咪唑-6-胺</p>	367.1
	<p>N-[6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-咪唑-5-胺</p>	381.3

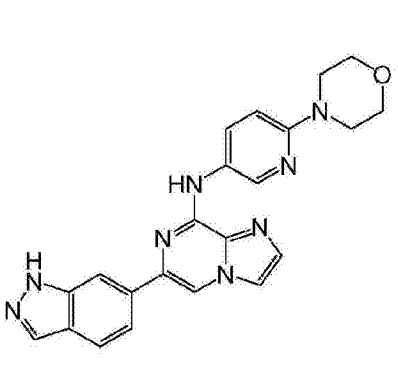
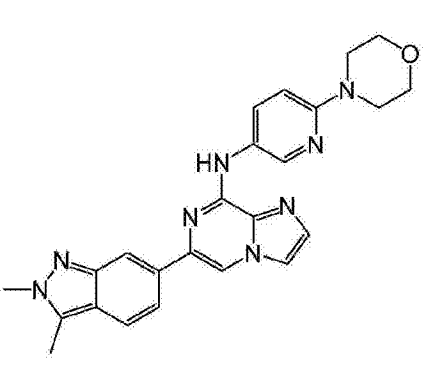
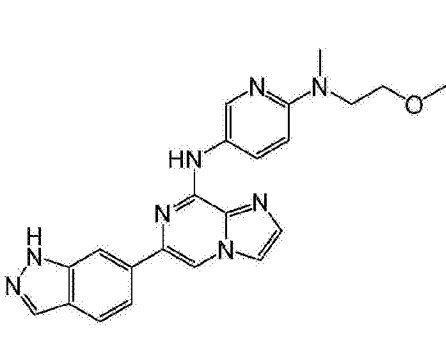
[0330]

	<p>N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-咪唑-6-胺</p>	384.3
	<p>N-[6-(3-氨基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1,3-苯并噻唑-5-胺</p>	410.3
	<p>6-{8-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮</p>	389.7
	<p>N-[6-(2,3-二氢-1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-甲氧基吡啶-4-胺</p>	359.3
	<p>N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-胺</p>	359.4
	<p>1-甲基-N-[6-(1-甲基-1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-胺</p>	395.1

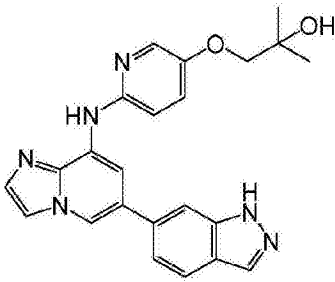
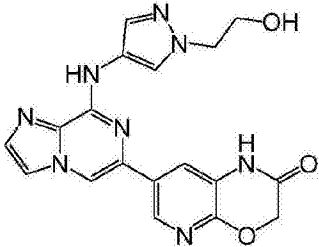
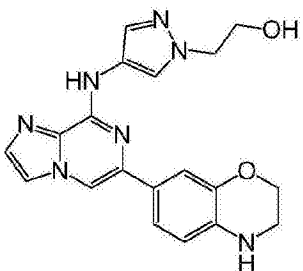
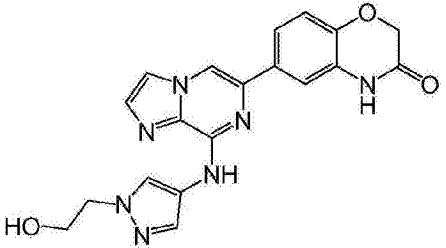
[0331]

	3-环丙基-N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-1H-吡唑-5-胺	356.4
---	---	-------

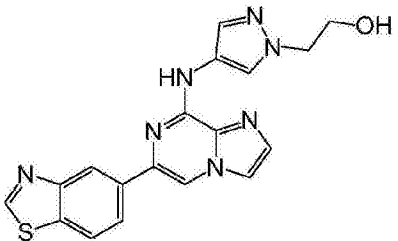
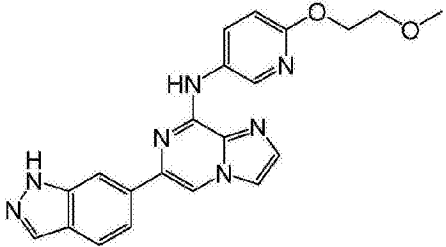
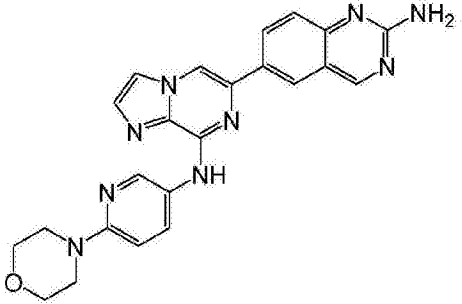
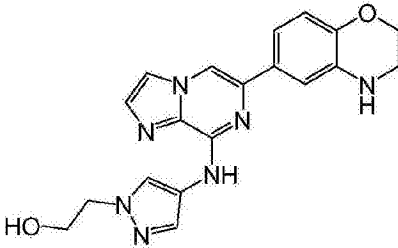
[0332]

	N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺	413.2
	N-[6-(2,3-二甲基-2H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺	441.2
	5-N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-N-(2-甲氧基乙基)-2-N-甲基吡啶-2,5-二胺	415.6

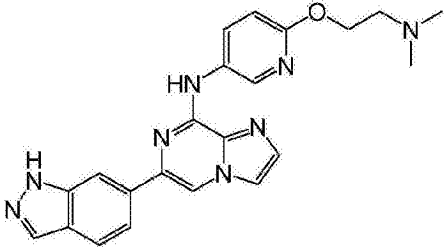
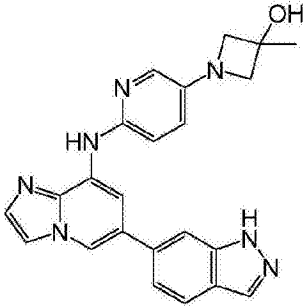
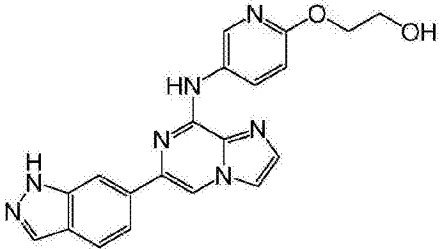
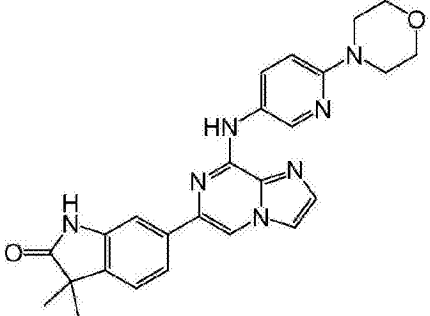
[0333]

	<p>1-((6-((6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)氧]-2-甲基丙-2-醇</p>	415.6
	<p>7-(8-([1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基]氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-2-酮</p>	393.2
	<p>2-(4-((6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇</p>	378.6
	<p>6-(8-([1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基]氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-3-酮</p>	392.4

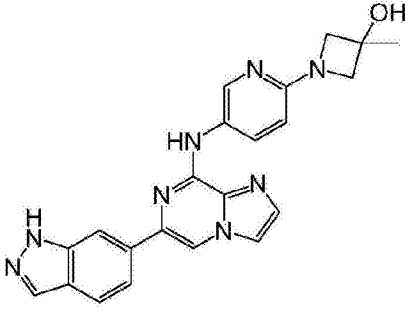
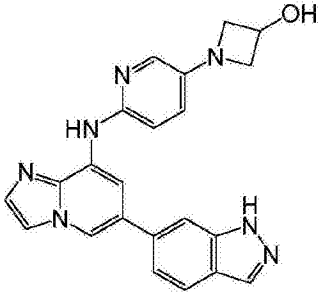
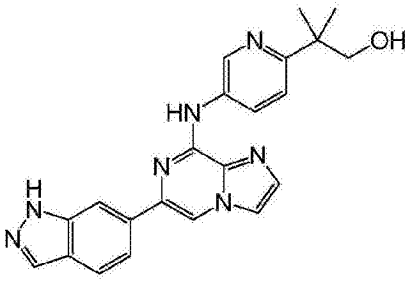
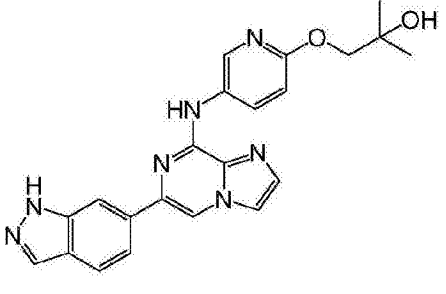
[0334]

	<p>2-(4-([6-(1,3-苯并噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇</p>	378.5
	<p>N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺</p>	402.4
	<p>6-(8-([6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)喹唑啉-2-胺</p>	440.3
	<p>2-(4-([6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇</p>	378.6

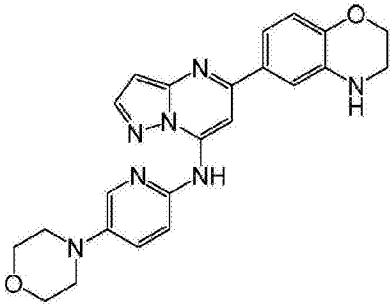
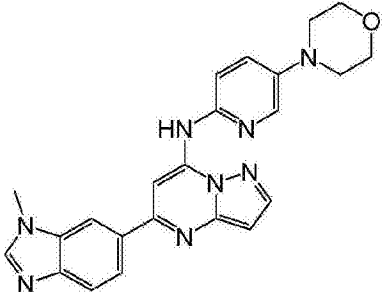
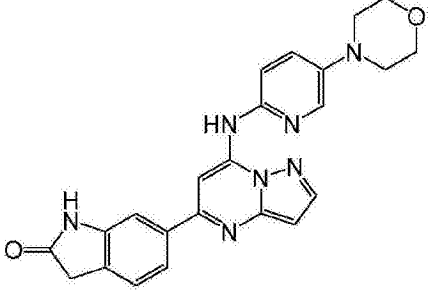
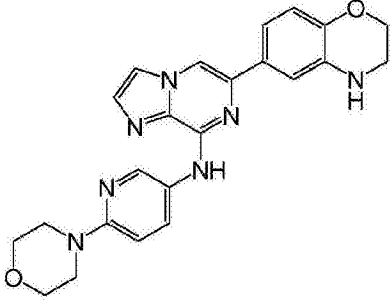
[0335]

	<p>6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]吡啶-3-胺</p>	415.4
	<p>1-(6-{[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-3-基)-3-甲基吡咯丁-3-醇</p>	412.4
	<p>2-[(5-{[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)氧]乙-1-醇</p>	388.5
	<p>3,3-二甲基-6-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-2-酮</p>	456.4

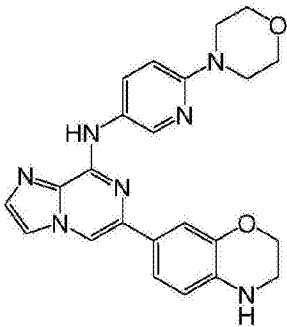
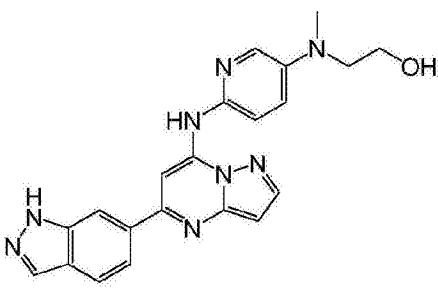
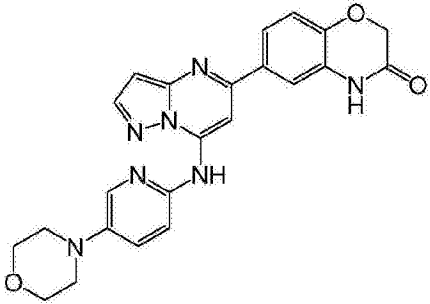
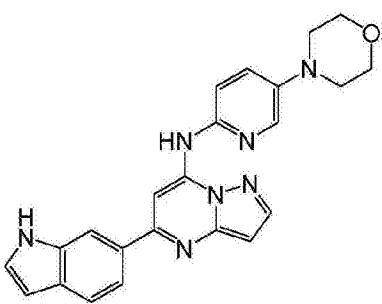
[0336]

	<p>1-(5-([6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)吡啶-2-基)-3-甲基吡丁烷-3-醇</p>	413.4
	<p>1-(6-([6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)吡啶-3-基)吡丁烷-3-醇</p>	398.1
	<p>2-(5-([6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇</p>	400.2
	<p>1-((5-([6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)吡啶-2-基)氧)-2-甲基丙-2-醇</p>	416.7

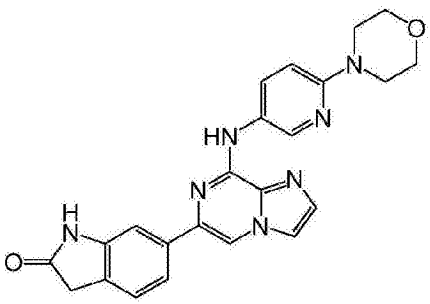
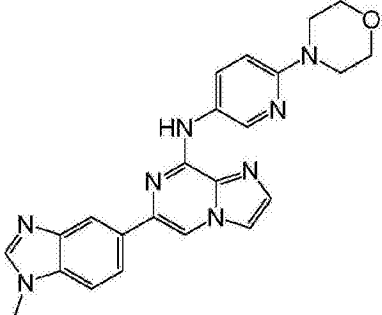
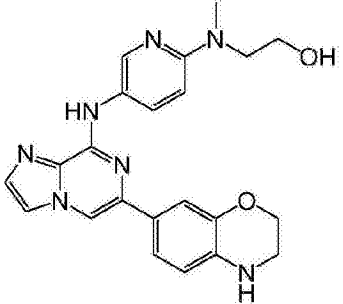
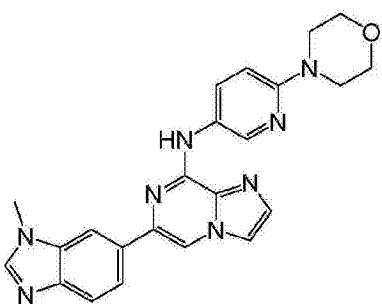
[0337]

	<p>N-[5-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺</p>	429.47
	<p>N-[5-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺</p>	427.1
	<p>6-(7-([5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-酮</p>	428.1
	<p>N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	430.3

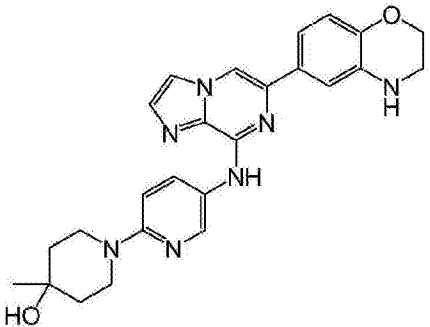
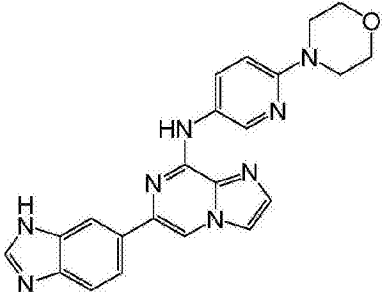
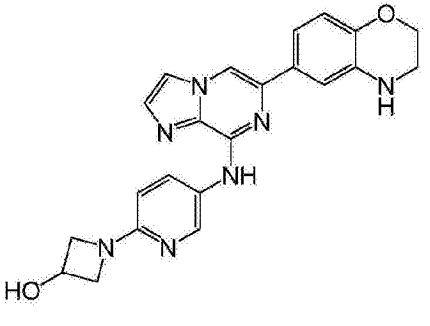
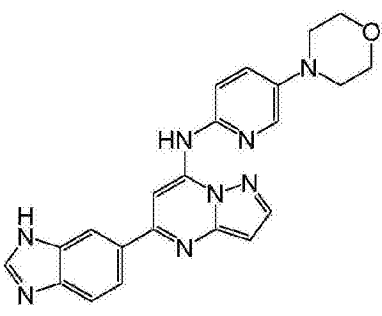
[0338]

	<p>N-[6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	430.3
	<p>2-[(6-{5-(1H-咪唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基}氨基)吡啶-3-基](甲基氨基)乙-1-醇</p>	401.1
	<p>6-(7-{5-(吗啉-4-基)吡啶-2-基}氨基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮</p>	444.6
	<p>N-[5-(1H-咪唑-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺</p>	412.4

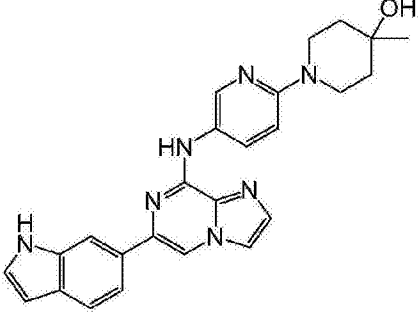
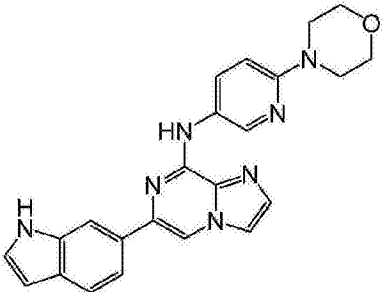
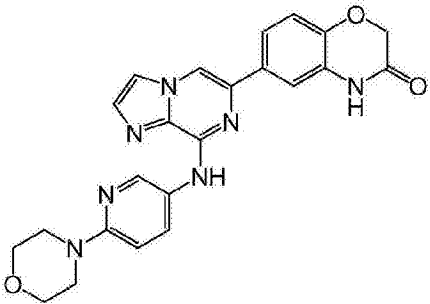
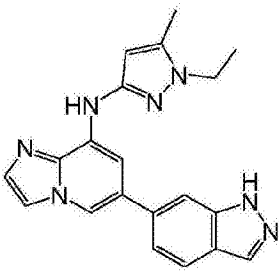
[0339]

	<p>6-(8-{{6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基}氨基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-酮</p>	428.2
	<p>N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	427
	<p>2-[(5-{{6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)(甲基氨基)乙-1-醇</p>	418.6
	<p>N-[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	427

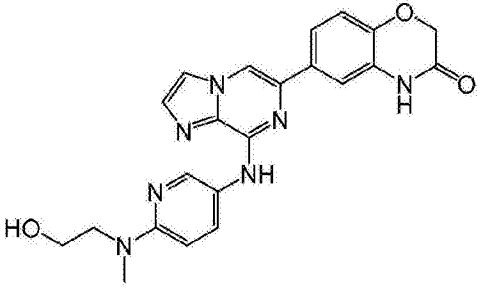
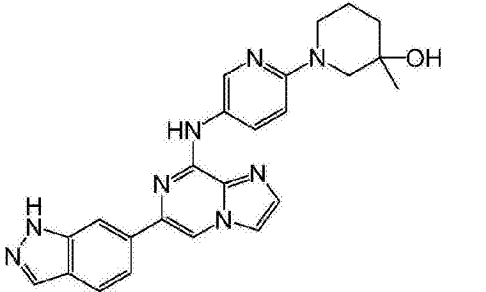
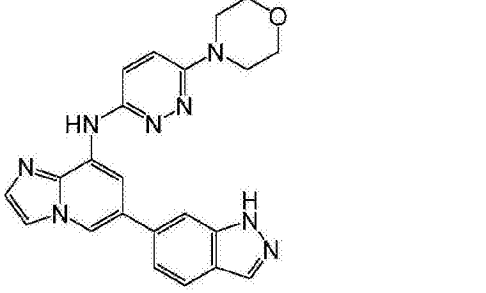
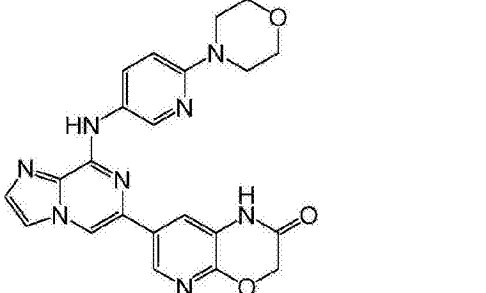
[0340]

	<p>1-(5-{{6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇</p>	458.2
	<p>N-[6-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	413.3
	<p>1-(5-{{6-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)吡咯丁-3-醇</p>	416.7
	<p>N-[5-(1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]-5-(吗啉-4-基)吡啶-2-胺</p>	413.4

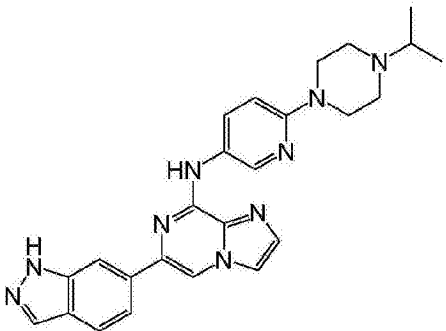
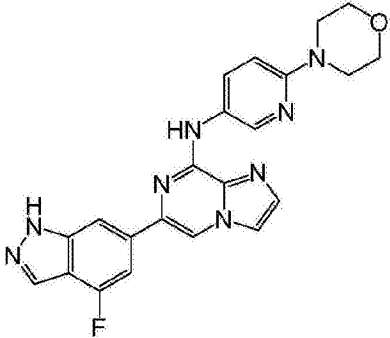
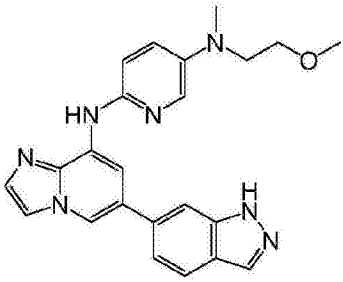
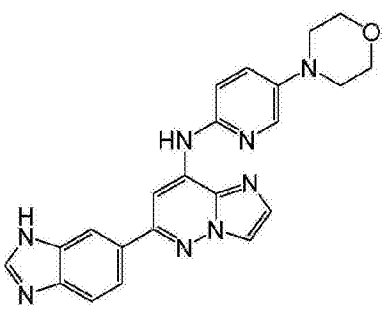
[0341]

	<p>1-(5-([6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇</p>	440.3
	<p>N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	412.2
	<p>6-(8-([6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮</p>	444.8
	<p>1-乙基-N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-甲基-1H-吡唑-3-胺</p>	358.2

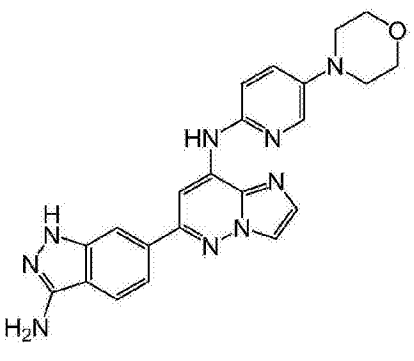
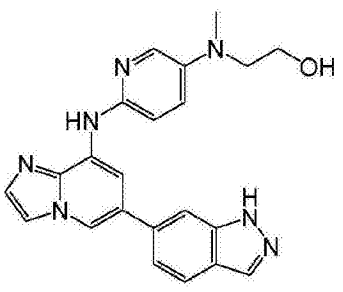
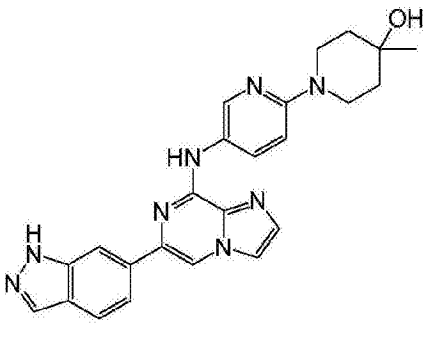
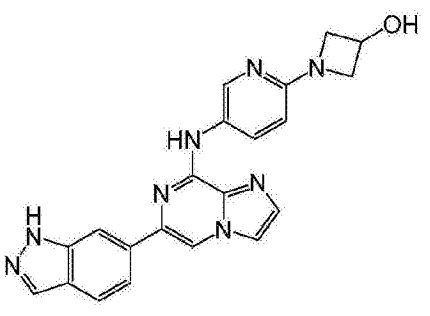
[0342]

	<p>6-[8-({6-[2-(2-羟基乙基)(甲基)氨基]吡啶-3-基}氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮</p>	432.4
	<p>1-(5-{[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇</p>	441.2
	<p>N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-6-(吗啉-4-基)喹啉-3-胺</p>	413.4
	<p>7-(8-{[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮</p>	445.5

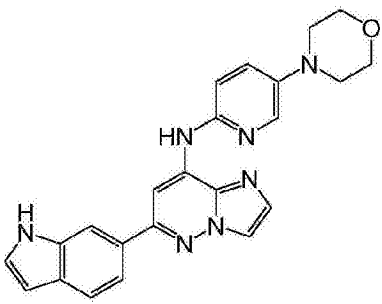
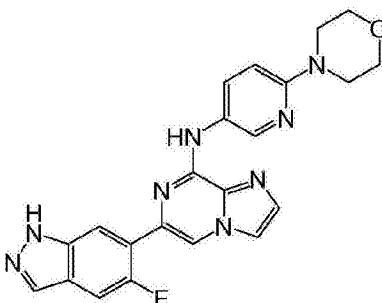
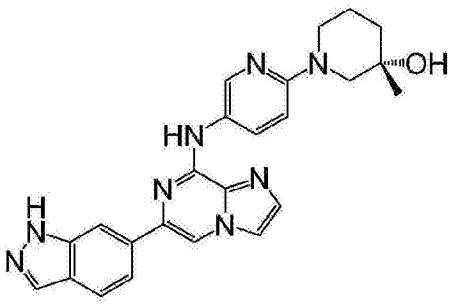
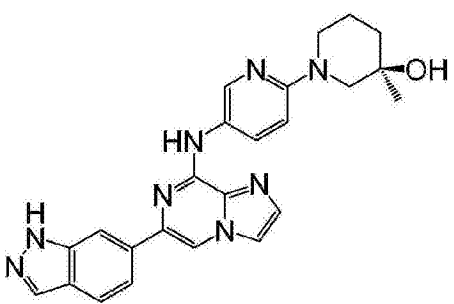
[0343]

	<p>N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺</p>	454.1
	<p>N-[6-(4-氟代-1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	431.4
	<p>2-N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-5-N-(2-甲氧基乙基)-5-N-甲基吡啶-2,5-二胺</p>	414.2
	<p>6-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺</p>	413.4

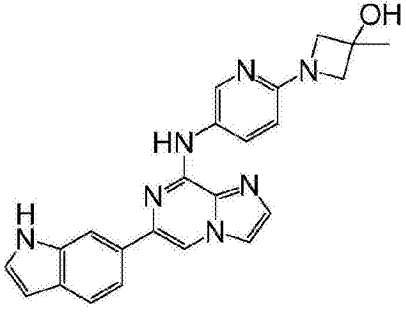
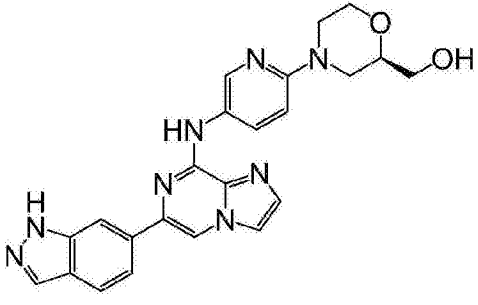
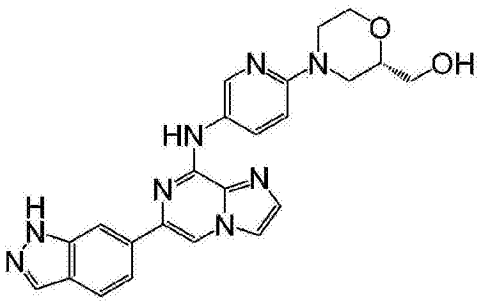
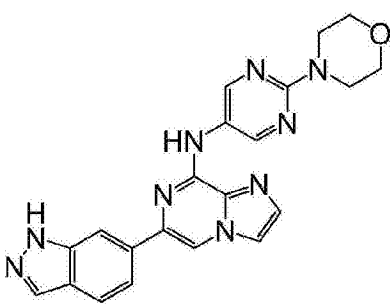
[0344]

	<p>6-(3-氨基-1H-咪唑-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺</p>	428.1
	<p>2-((6-((6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)(甲基氨基)乙-1-醇</p>	400.2
	<p>1-(5-((6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-醇</p>	441.2
	<p>1-(5-((6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基)吡啶-2-基)吡咯丁-3-醇</p>	399.3

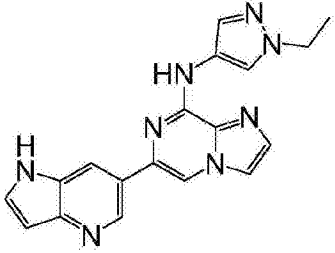
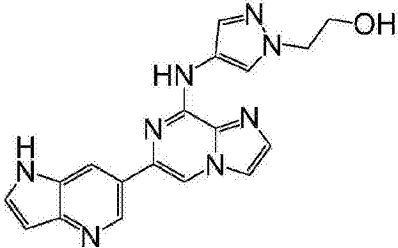
[0345]

	<p>6-(1H-吡啶-6-基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-胺</p>	412.3
	<p>N-[6-(5-氟代-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-胺</p>	431.5
	<p>(3S)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇</p>	441.2
	<p>(3R)-1-(5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]氨基}吡啶-2-基)-3-甲基哌啶-3-醇</p>	441.2

[0346]

	<p>1-(5-{{6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)-3-甲基吡丁烷-3-醇</p>	412.4
	<p>[(2R)-4-(5-{{6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇</p>	443.5
	<p>[(2S)-4-(5-{{6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基}氨基}吡啶-2-基)吗啉-2-基]甲醇</p>	443.4
	<p>N-[6-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2-(吗啉-4-基)嘧啶-5-胺</p>	414.5

[0347]

	1-乙基-N-(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-1H-吡唑-4-胺	344.9
	2-{4-[(6-{1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基]-1-乙基}乙-1-醇	361.6

[0348] 实施例3

[0349] 生物化学Syk测定

[0350] 可用于测试本申请中所公开化合物的、用于一种标准生物化学Syk激酶测定的一般方法如下。

[0351] 制备含有1X细胞信号传导(Cell Signaling)激酶缓冲液(25mM Tris-HCl, pH7.5, 5mM β-磷酸甘油, 2mM 二硫苏糖醇, 0.1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 10mM MgCl<sub>2</sub>)、0.5μM Promega PTK生物素化的肽底物1、0.01%酪蛋白、0.01%聚乙二醇辛基苯基醚(Triton-X100)和0.25%甘油的无Syk酶预混试剂(master mix)。制备含有1X细胞信号传导激酶缓冲液、0.5μM PTK生物素化的肽底物1、0.01%酪蛋白、0.01%聚乙二醇辛基苯基醚、0.25%甘油和0.4ng/孔Syk酶的加Syk酶预混试剂。Syk酶购自Cell Signaling Technologies,其在杆状病毒中表达,并且是N-末端GST-标记的全长人类野生型Syk(登记号NM-00377)。使用谷胱甘肽-琼脂糖一步纯化所述Syk蛋白。通过SDS-PAGE和考马斯(Coomassie)染色评定最终蛋白制品的纯度。在水中制备200μM ATP溶液并且用1N NaOH调节至pH7.4。将量为1.25μL的化合物的5%DMSO溶液转移至96孔1/2区Costar聚苯乙烯板。逐一地并用11点剂量反应曲线(起始浓度是10-1μM;1:2稀释度)来测试化合物。将量为18.75μL的无酶预混试剂(作为阴性对照)和加酶预混试剂转移至96孔1/2区costar聚苯乙烯板中的合适孔。将5μL 200μM ATP加入96孔1/2区Costar聚苯乙烯板中的混合物中,使最终ATP浓度是40μM。使反应物在室温培养1小时。用含有30mM EDTA、80nM SA-APC和4nM PT66Ab的Perkin Elmer 1X检测缓冲液使反应停止。使用激发滤光片330nm、发射滤光片665nm和第二发射滤光片615nm,用Perkin Elmer Envision,使用时间分辨荧光读所述板。然后使用线性回归算法计算IC<sub>50</sub>值。

[0352] 实施例4

[0353] Ramos细胞pBLNK(Y96)测定

[0354] 用于标准细胞Syk激酶测定的可用于测试本申请中所公开化合物的另一种一般方法如下。

[0355] 在直立T175Falcon TC烧瓶中的Ramos细胞在无血清RPMI中以 $2 \times 10^6$ 细胞/ml血清饥饿1小时。离心(1100rpm x5min)细胞,并在测试化合物或DMSO控制的存在下以 $0.5 \times 10^7$ 细胞/ml的密度在37°C培养细胞1小时。然后通过用10 $\mu$ g/ml抗人IgM F(ab)<sub>2</sub>在37°C培养5分钟来刺激细胞。使细胞成丸粒(pelleted)、在40 $\mu$ l细胞溶解缓冲液中溶解,并与InvitrogenSDS-PAGE加样缓冲液混合。取每个样品的20 $\mu$ l细胞溶解产物进行SDS-PAGE,并用抗磷酸BLNK(Tyr96)抗体(CellSignaling Technology#3601)进行蛋白质印迹法以评估Syk活性和抗Syk抗体(BD Transduction Labs#611116)从而控制各溶解产物中的总蛋白负载。使用荧光二级探测系统和LiCor Odyssey软件探测图像。

[0356] 实施例5

[0357] B细胞增殖测定

[0358] 可用于测试本申请中所公开化合物的用于标准细胞B细胞增殖测定的一般方法如下。

[0359] 使用B细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotech,Cat#130-090-862)从8-16周龄Balb/c小鼠的脾纯化B细胞。将测试化合物稀释在0.25%DMSO中,与 $2.5 \times 10^5$ 纯化的小鼠脾B细胞培养30分钟,然后加入最终体积为100 $\mu$ l的10 $\mu$ g/ml的抗小鼠IgM抗体(Southern Biotechnology AssociatesCat#1022-01)。培养24小时后,加入1 $\mu$ Ci<sup>3</sup>H-胸苷,将板培养另外的36小时,然后使用生产商的关于SPA[<sup>3</sup>H]胸苷吸收测定系统(Amersham Biosciences#RPNQ0130)的实验方案收集。在microbeta计数器(Wallace Triplex1450,Perkin Elmer)中计数基于SPA珠的荧光。

[0360] 实施例6

[0361] T细胞增殖测定

[0362] 可用于测试本申请中所公开化合物的用于标准T细胞增殖测定的一般方法如下。

[0363] 使用全T细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotech,Cat#130-090-861)从8-16周龄Balb/c小鼠的脾纯化T细胞。使测试化合物稀释在0.25%DMSO中并且与 $2.5 \times 10^5$ 纯化的小鼠脾T细胞以100 $\mu$ l最终体积在透明平底板中一起培养,所述板用各为10 $\mu$ g/ml的抗CD3(BD#553057)和抗CD28(BD#553294)抗体在37°C下预涂90分钟。培养24小时后,加入1 $\mu$ Ci<sup>3</sup>H-胸苷,将板培养另外36小时,然后使用生产商的关于SPA[<sup>3</sup>H]胸苷吸收测定系统(Amersham Biosciences#RPNQ0130)的实验方案收集。在microbeta计数器(Wallace Triplex1450,Perkin Elmer)中计数基于SPA珠的荧光。

[0364] 实施例7

[0365] CD69抑制测定

[0366] 可用于测试本申请中所公开化合物的用于抑制B细胞活性的标准测定的一般方法如下。

[0367] 通过红细胞裂解(BD Pharmingen#555899)从8-16周龄Balb/c小鼠的脾纯化总小鼠脾细胞。使测试化合物稀释在0.5%DMSO中并且与 $1.25 \times 10^6$ 脾细胞在200 $\mu$ l最终体积中

在透明平底板(Falcon353072)中于37℃培养60分钟。然后加入15μg/ml IgM(Jackson ImmunoResearch115-006-020)来刺激细胞,并且细胞在37℃、5%CO<sub>2</sub>中培养16小时。培养16小时后,使细胞转移至锥形底透明96孔板并且通过以1200×g×5min离心使细胞成丸粒。用CD16/CD32(BD Pharmingen#553142)将细胞预封闭(preblock),随后用CD19-FITC(BD Pharmingen#553785)、CD69-PE(BD Pharmingen#553237)和7AAD(BD Pharmingen#51-68981E)进行三重染色。在BD FACSCalibur上将细胞分类并且对CD19<sup>+</sup>/7AAD-群设门(gated)。测量相对测试化合物的浓度,设门的群上的CD69表面表达的水平。

[0368] 实施例8

[0369] BMMC脱粒

[0370] 可用于测试本申请中所公开化合物的用于骨髓衍生小鼠肥大细胞(BMMC)标准测定的一般方法如下。

[0371] 用IL-3(10ng/ml)和SCF(10ng/ml)培养骨髓衍生肥大细胞>4周。同时使用FACS分析测定细胞>90% cKit<sup>+</sup>/FceRI<sup>+</sup>。细胞(6×10<sup>7</sup> cells/50ml)在T150组织培养烧瓶中血清饥饿16小时,其中没有含1μg/ml的IgE-DNP的IL-3和SCF。过夜敏化的细胞用Tyrodes缓冲液洗涤两遍,并再悬浮至5×10<sup>6</sup>细胞/ml。将5×10<sup>5</sup>细胞(100ul)置于96孔微量滴定板中(Falcon353072),并将测试化合物在37℃,5%CO<sub>2</sub>下在板中连续稀释至最终浓度0.25%DMSO1小时。孔用DNP-BSA抗原攻击(50ng/ml)处理并在37℃另外培养30分钟。与对照孔相比,测定上清液的己糖酰胺酶释放。使用4参数逻辑设定生成剂量-应答曲线并计算IC<sub>50</sub>s。

[0372] 实施例9

[0373] 被动皮肤过敏反应(PCA)

[0374] 以下是用于体内测量引发肥大细胞脱粒和释放免疫调节剂的IgE抗DNP抗体致敏作用以及DNP-BSA抗原的标准PCA模型方法,其中所述免疫调节剂引起急性血管渗透,这通过依文斯蓝染料渗透至小鼠耳朵中的炎症区域得以监测。

[0375] 试剂:抗DNP IgE:作为在具有作为附加蛋白的BSA和用于消毒的叠氮化物磷酸盐缓冲溶液中的1.2mg/ml提供。在无菌PBS中1:100对其进行稀释,作为12μg/ml工作储存液,其可进一步在PBS中稀释至用于注射的合适浓度。进一步的1:5稀释得到2.4ng/ul的最终1:500溶液。(10ul/耳朵=24ng)。将单独的无菌PBS用作阴性对照。-DNP-BSA:在无菌ddH<sub>2</sub>O中以4mg/ml制得,并以40℃溶液储存。在使用前用无菌盐水对其进行进一步以1:1稀释。用已通过0.02μm滤器过滤的无菌盐水中的2%依文斯蓝1:1稀释这一溶液或进一步的稀释液,并在注射前再次过滤。对于这些实验,可使用在1%依文斯蓝中的0.5mg/ml DNP-BSA的终溶液。将尾静脉注射保持恒定在200ul=在1%依文斯蓝中的100ug。-依文斯蓝染料:无菌过滤在盐水中的2%储存液,并用DNP-BSA盐水溶液1:1稀释,终浓度为1%用于注射。

[0376] 应用皮内耳致敏的一般PCA方案

[0377] 1)在d0,通过应用29号胰岛素注射器皮内注射IgE抗-DNP从而使经异氟麻醉的动物被动地过敏。按照惯例,右耳接受10ul的抗-DNP IgE皮内注射,而左耳接受PBS。2)致敏20小时后,通过尾静脉注射在200ul1%依文斯蓝染料溶液(在盐水中)中的DNP-BSA,从而给予抗原攻击。在静脉注射前将尾浸在温水中,以便提高成功率。3)在这一抗原攻击前30分钟至2小时,在10%EtOH/20%cremaphor/70%盐水中皮下(sc)或口服(po)递送药物。4)抗原攻击30-60分钟后,通过吸入CO<sub>2</sub>处死动物,移除耳朵,用于在500ul甲酰胺中在65℃提取依文

斯蓝染料过夜。5)在紧接最终的颈脱位法之前通过心脏穿刺获得血液,并加工血浆用于提供PK分析。6)通过在620nm处读取微量滴定板中200 $\mu$ l提取溶液的吸光度定量依文斯蓝染料。

[0378] 实验的研究设计

[0379] 每一动物具有一只抗-DMP IgE致敏的耳朵(按惯例是右耳),以及一只PBS对照耳朵(按惯例为左耳)。组1-8:代表媒介物(vehicle)和化合物测试臂;组9:代表非抗原阴性对照;组10:代表非致敏攻击的阴性对照;组11:代表非抗原攻击、非致敏阴性对照组(组9-11仅代表背景水平的阴性对照,并且每组仅需要最小数量的动物)。

[0380] 在本文所述的Syk生物化学测定(实施例3)中测试了以上实施例中公开的化合物,那些化合物中的某些显示小于或等于1微摩尔的IC<sub>50</sub>值。那些化合物中的某些显示小于或等于100nM的IC<sub>50</sub>值。那些化合物中的某些显示小于或等于10nM的IC<sub>50</sub>值。那些化合物中的某些显示小于或等于1nM的IC<sub>50</sub>值。

[0381] 在B细胞增殖测定(如实施例5中所述)中测试实施例2中所公开的一些化合物,它们显示小于或等于10微摩尔的IC<sub>50</sub>值。那些化合物中的某些显示小于或等于1微摩尔的IC<sub>50</sub>值。

[0382] 当在本文所述的条件下(如实施例6中所述)测定时,那些化合物中的某些不抑制T细胞增殖并且具有大于或等于5微摩尔的IC<sub>50</sub>值。

[0383] 本文所述的某些化合物显示抑制T细胞增殖的IC<sub>50</sub>值,其比抑制B细胞增殖的那些化合物的IC<sub>50</sub>值大至少3倍、在一些情况下为5倍。

[0384] 在抑制B细胞活性的测定(在实施例7中所述的条件下)中测试本文所述的一些化合物,并且它们显示小于或等于10微摩尔的IC<sub>50</sub>值。那些化合物中的某些显示小于或等于1微摩尔的IC<sub>50</sub>值。

[0385] 本文中所述的所公开的一些化合物显示出生物化学的和基于细胞的活性。例如,本文所述的一些化合物在本文所述的Syk生物化学测定(实施例3)中显示小于或等于10微摩尔的IC<sub>50</sub>值并且在至少一种本文所述的(实施例4、5、7或8)基于细胞的测定(除了T细胞测定)中显示小于或等于10微摩尔的IC<sub>50</sub>值。那些化合物中的某些在本文所述的Syk生物化学测定(实施例4)中显示小于或等于1微摩尔的IC<sub>50</sub>值并且在至少一种本文所述的(实施例4、5、7或8)基于细胞的测定(除了T细胞测定)中显示小于或等于10微摩尔的IC<sub>50</sub>值。那些化合物中的某些显示小于或等于0.1微摩尔的IC<sub>50</sub>值并且在至少一种本文所述的(实施例4、5、7或8)基于细胞的测定(除了T细胞测定)中显示小于或等于10微摩尔的IC<sub>50</sub>值。

[0386] 尽管已经说明和描述了一些实施方案,但是在不脱离本发明的精神和范围的情况下可以对本发明作各种修改和替换。例如,为了解释权利要求的目的,不希望以任何比其字面语言更窄的方式来解释所附的权利要求,因此,不希望将来自说明书的示例性实施方案曲解为权利要求。因此,应该理解,本发明是通过例证而不是对权利要求书的范围加以限制的方式来进行说明的。