



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102625803 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 01

(21) 申请号 201080049957. 5

(22) 申请日 2010. 09. 10

(30) 优先权数据

61/241, 806 2009. 09. 11 US

61/371, 147 2010. 08. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/048441 2010. 09. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02011/031979 EN 2011. 03. 17

(71) 申请人 赛林药物股份有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 M·哈达齐 D·雷克曼 N·拉法勒

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

(51) Int. Cl.

C07D 401/00 (2006. 01)

权利要求书 29 页 说明书 177 页

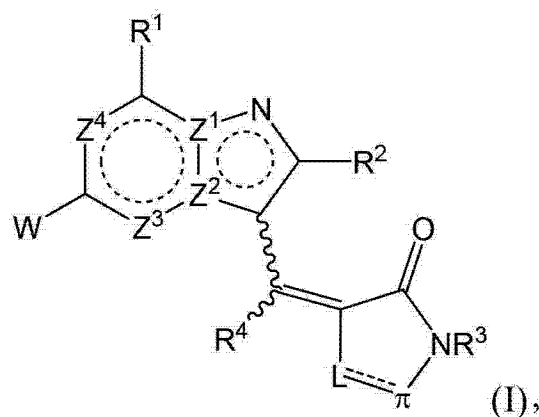
(54) 发明名称

药学上有用的杂环 - 取代的内酰胺

(57) 摘要

本发明提供抑制 CK2 和 / 或 Pim 激酶的化合物和包含此类化合物的组合物。此类化合物和组合物用于治疗增殖性病症例如癌症、以及其它激酶相关的疾患, 包括炎症、疼痛、感染和某些免疫病症。

1. 一种式 (I) 化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药，

其中：

所述双环系统包含 Z^1 - Z^4 是芳族的；

Z^1 和 Z^2 中的一个为 C, Z^1 和 Z^2 中的另一个为 N；

Z^3 和 Z^4 独立地为 CR^{1a} 或 N，

R^1 和 R^{1a} 独立地为 H、卤代、CN、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 C2-C4 烯基、任选取代的 C2-C4 炔基、任选取代的 C1-C4 烷氧基、或 $-NR^7R^8$ ；

R^2 为 H、卤代、CN、或任选取代的选自 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的基团；

R^3 和 R^4 独立地选自 H 和任选取代的 C1-C10 烷基；

π 是 sp^2 -杂化的 C 或 N；

如果 π 是 C=Y, 其中 Y 是 O 或 S 时, 则用虚线所示的键是单键；

或者如果 π 是 N 或 CR^1 , 则用虚线所示的键是双键；

L 是单碳或双碳连接体；

或 L 和 π 合起来形成另外的稠合至包含 NR^3 的 N 的环上的 6 元环, 其中 6 元环任选地包含作为环成员的至多两个选自 N、O 和 S 的杂原子；

W 是卤代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C3-C8 环烷基、或 $CR^7R^8R^9$ ，

其中 n 是 0、1 或 2，

R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、任选取代的 C1-C10 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基和任选取代的杂环基；或可选地， NR^7R^8 中的 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合起来形成 5 至 8 元环, 该环被任选地取代且任选地包含作为环成员的另外的选自 N、O 或 S 的杂原子。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z^1 是 N; 且 Z^2 是 C。

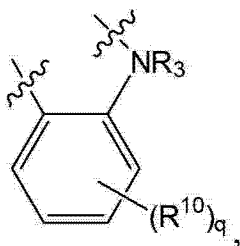
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 Z^3 是 N。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物, 其中 Z^4 是 N 或 CR^{1a} , 其中 R^{1a} 是 H 或 C1-C4 烷基。

5. 根据权利要求 1 或 4 中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是 H。

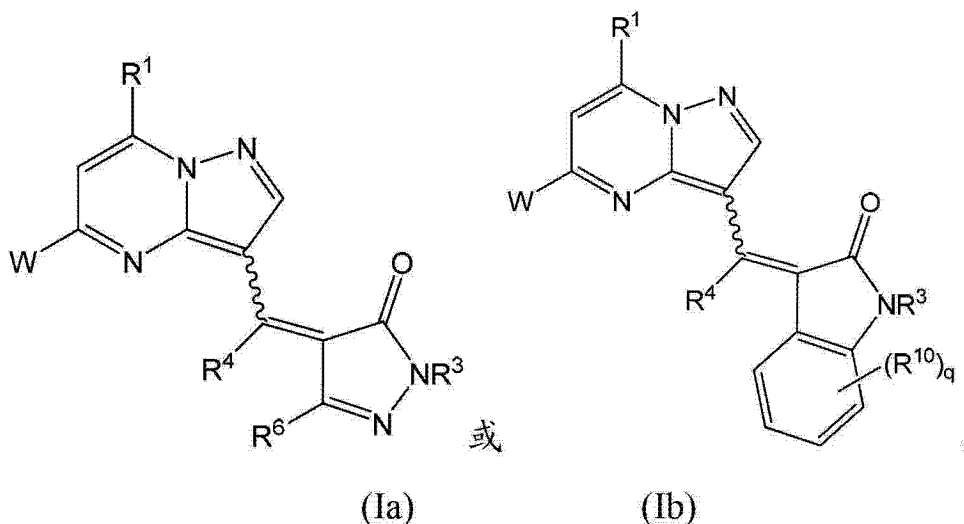
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 和 R^4 都是 H。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是 H 或 $-NR^7R^8$ 。
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中 π 是 $C=Y$, 其中 Y 是 O 或 S。
9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中 L 是 $C(R^6)_2$ 。
10. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中 L 是 CR^6 , 其中 R^6 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基。
11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 $-L-\pi-N(R^3)-$ 是 $-CR^6=N-N(R^3)-$ 。
12. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中 R^6 是 H 或任选取代的 C1-C4 烷基。
13. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中 $-L-\pi-N(R^3)-$ 是



其中 R^{10} 选自卤素、氰基、 R'' 、 OR'' 、 $NR''R''$ 、 $CONR''R''$ 、 $SO_2NR''R''$, 其中各 R'' 独立地为 H 或 C1-C4 烷基, 且 q 是 0、1 或 2。

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物, 其中 W 是 $-OR^7$ 或 $-NR^7R^8$ 。
15. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中 R^7 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; 且 R^8 是 H。
16. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其中 R^8 是任选取代的苯基。
17. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中 R^7 和 R^8 与氮原子合起来形成 5 至 8 元环, 该环被任选地取代且任选地包含作为环成员的另外的选自 N、O 和 S 的杂原子。
18. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其由式 (Ia) 或式 (Ib) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药所示:



其中

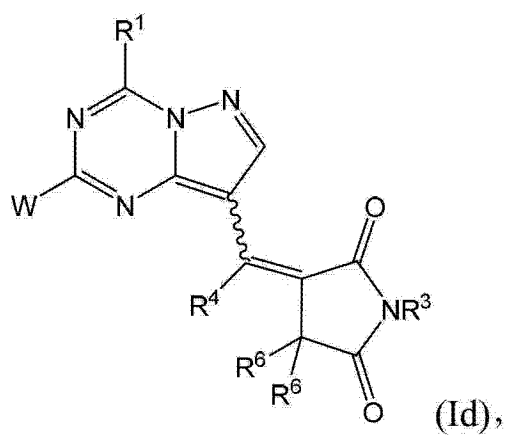
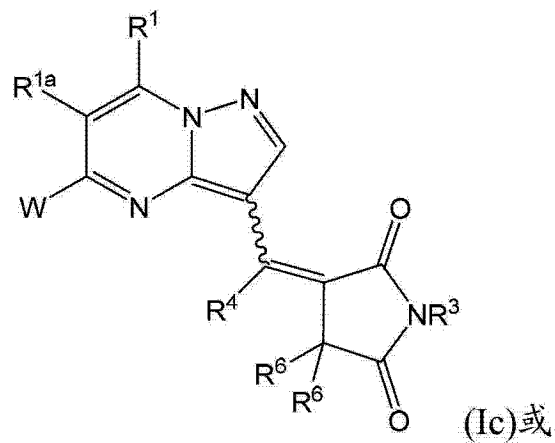
q 是 0、1 或 2;

各 R^{10} 独立地选自卤素、氰基、 R'' 、 OR'' 、 $NR''R''$ 、 $CONR''R''$ 和 $SO_2NR''R''$, 其中各 R'' 独立地

为 H 或 C1-C4 烷基 ; 且

R^6 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其由式 (Ic) 或式 (Id) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药所示 :



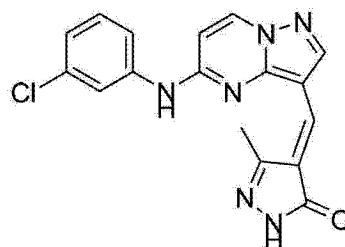
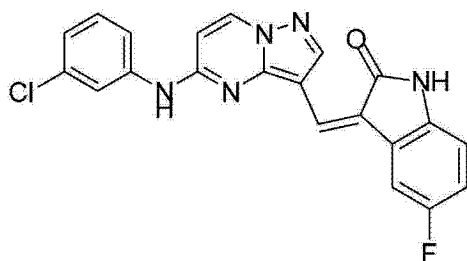
其中

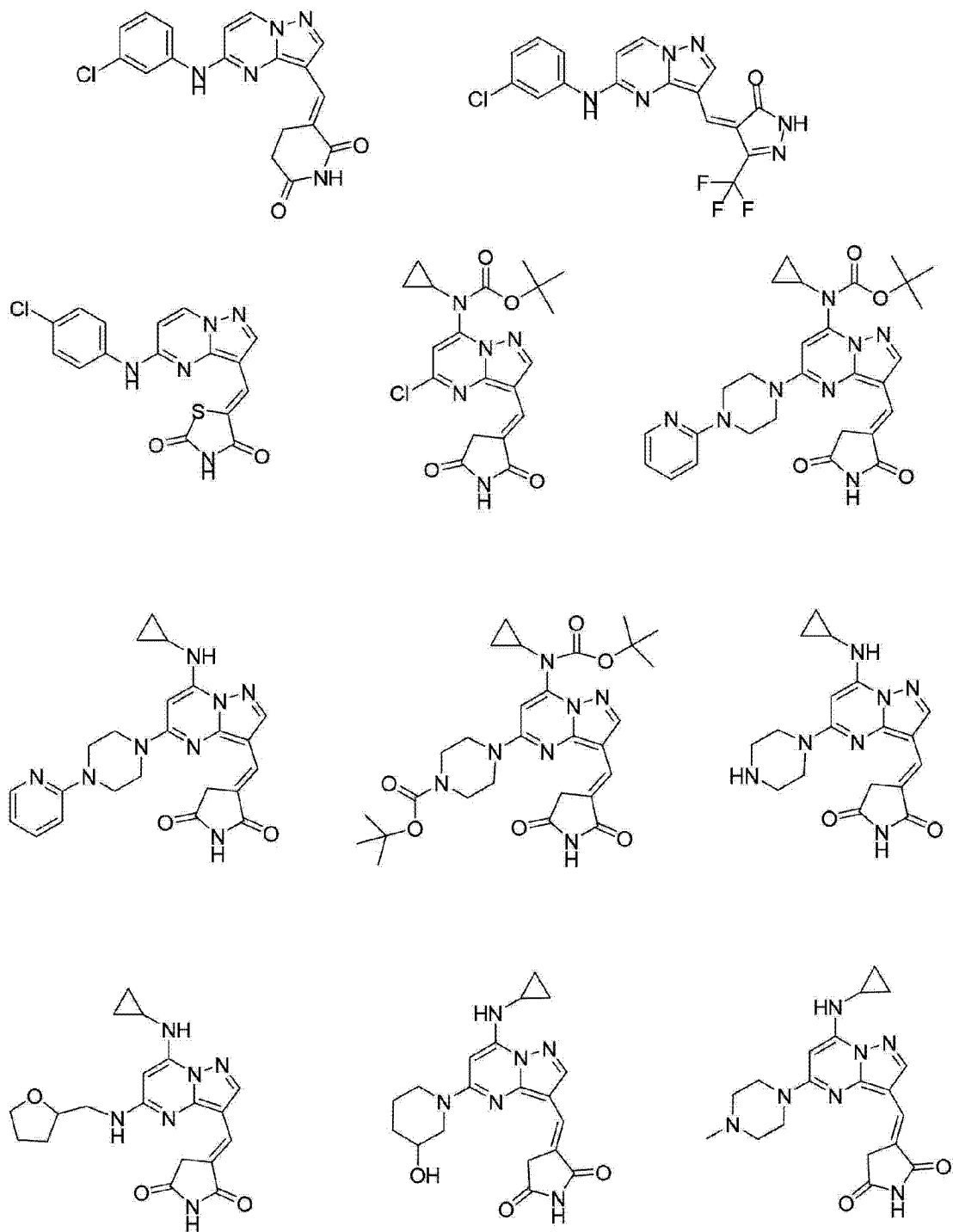
R^{1a} 是 H 或 C1-C4 烷基 ;

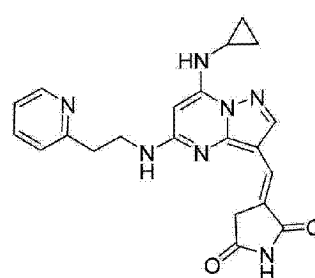
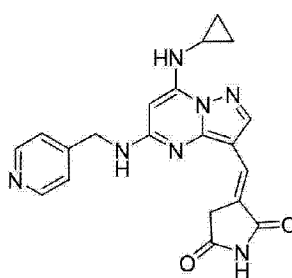
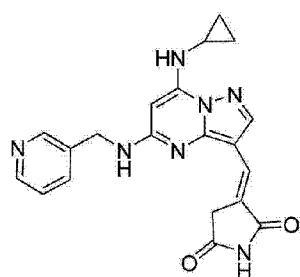
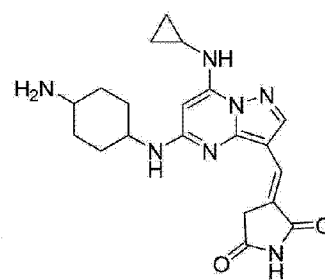
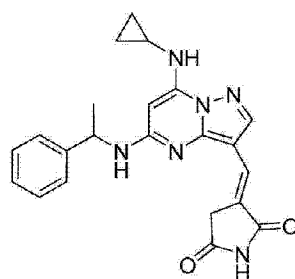
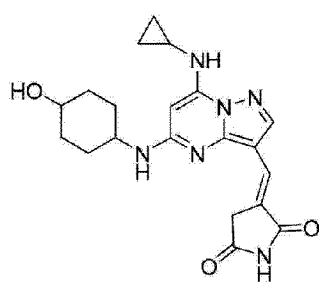
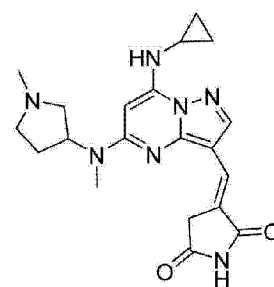
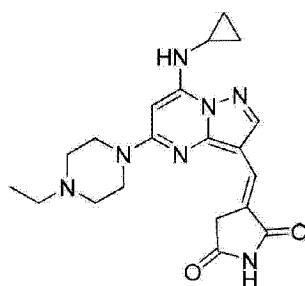
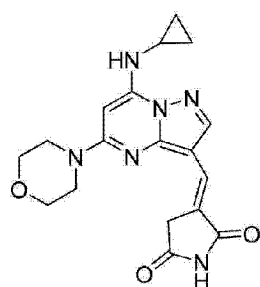
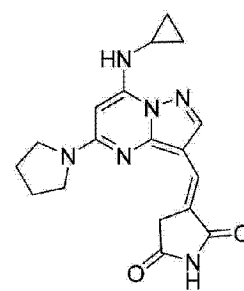
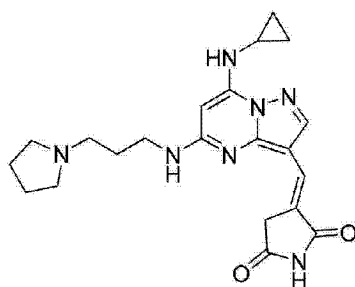
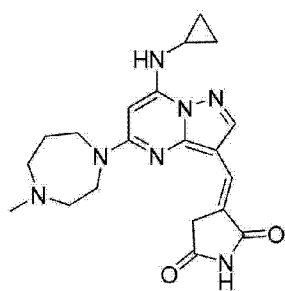
R^1 是 $-NR^7R^8$; 且

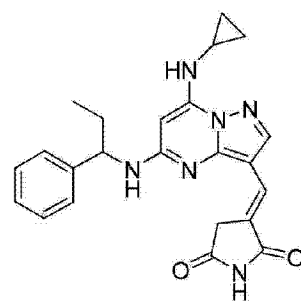
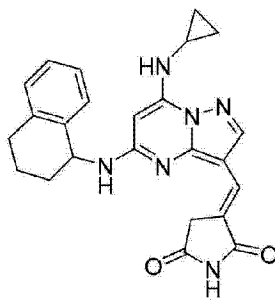
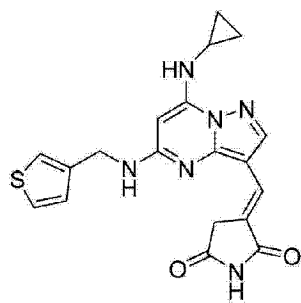
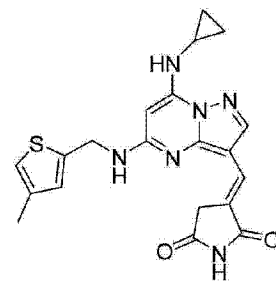
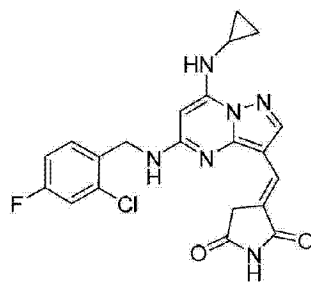
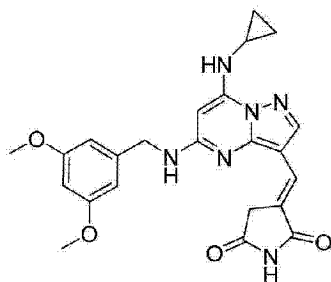
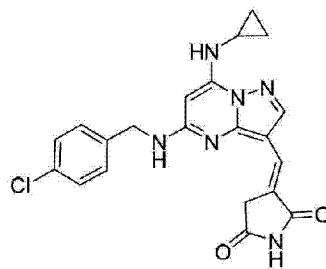
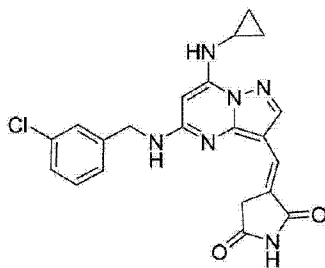
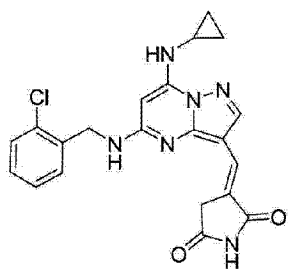
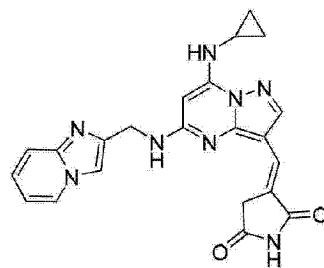
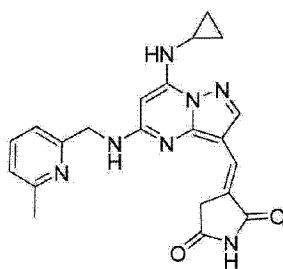
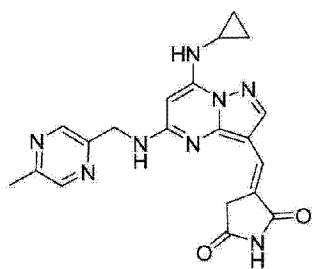
各 R^6 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基。

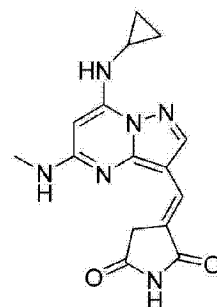
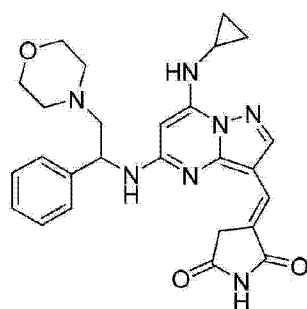
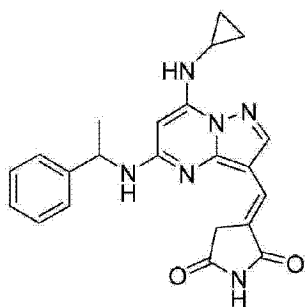
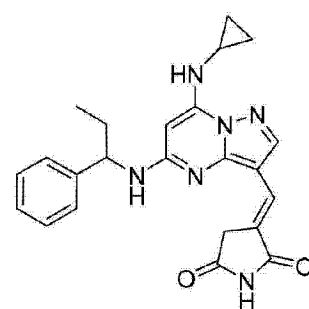
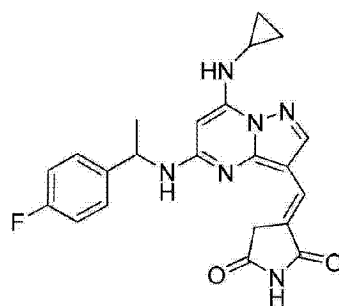
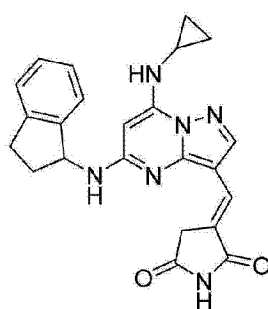
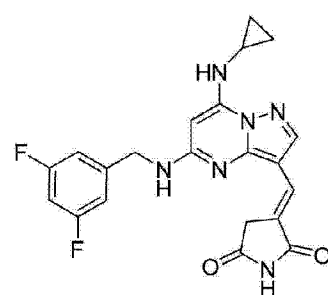
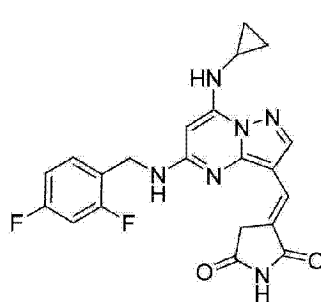
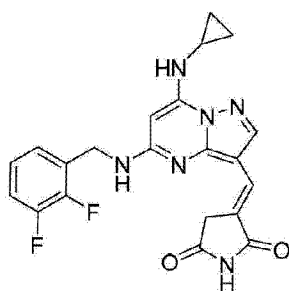
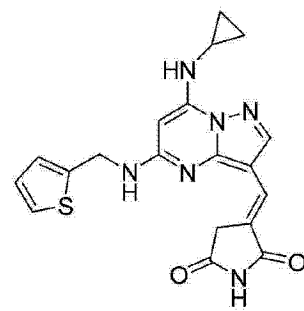
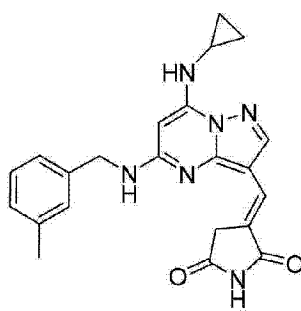
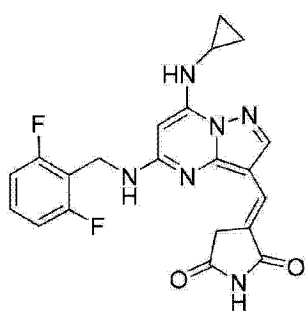
20. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自

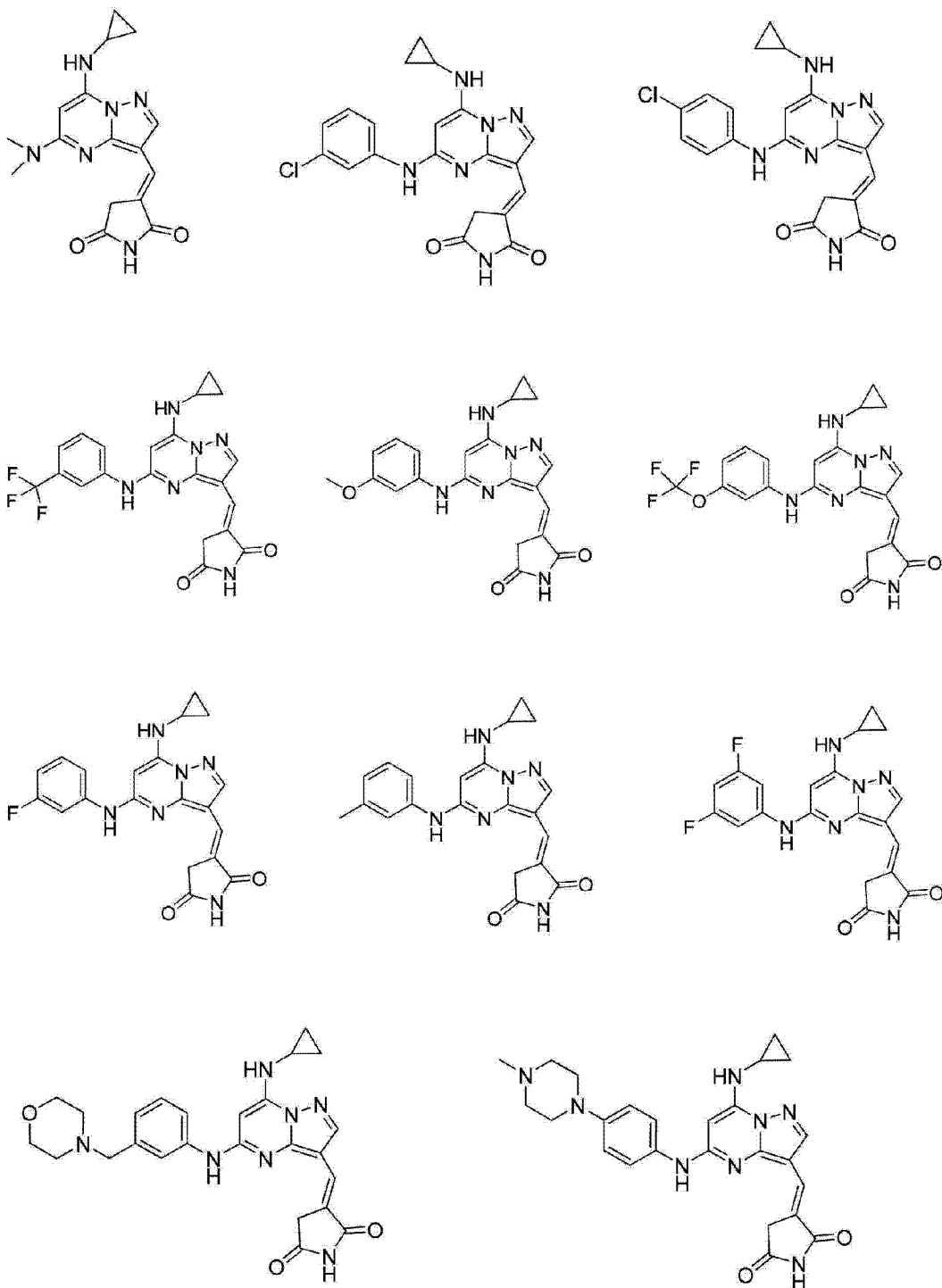


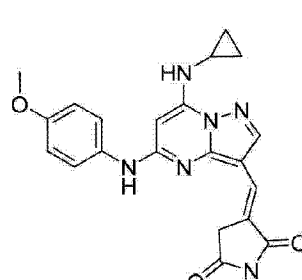
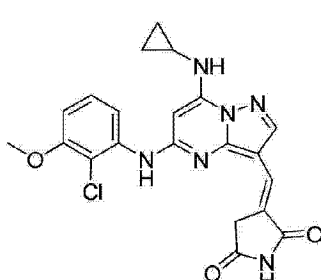
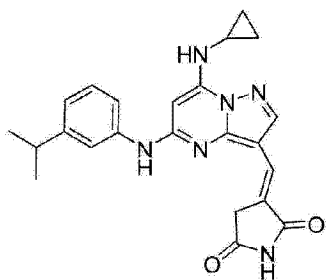
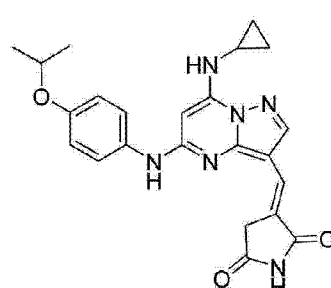
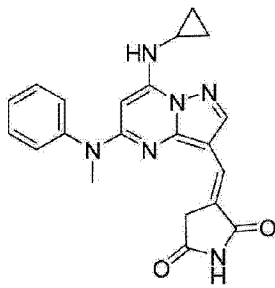
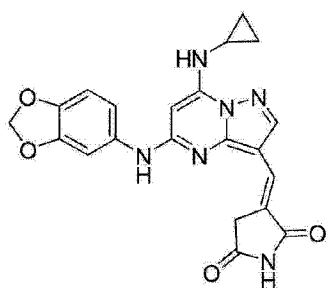
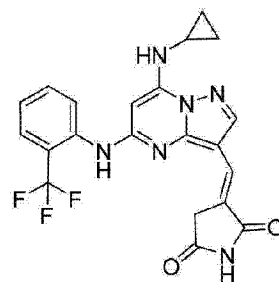
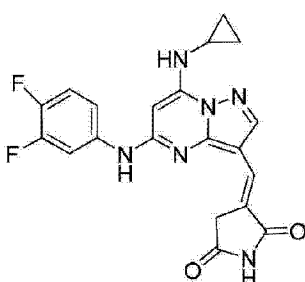
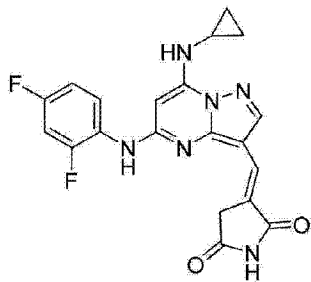
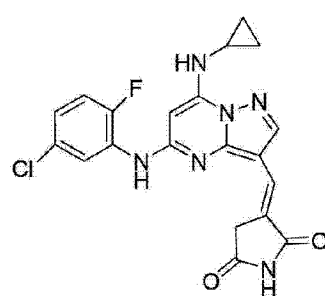
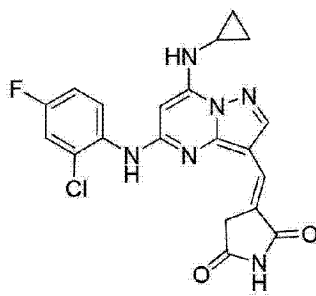
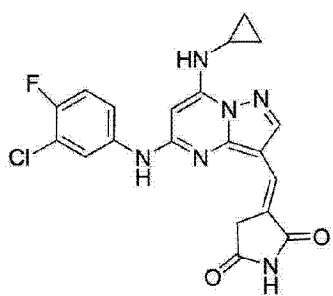


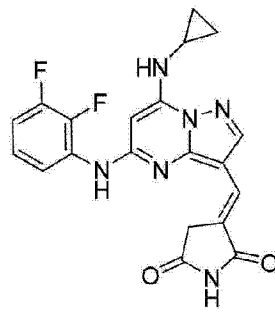
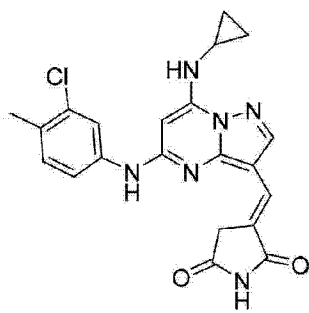
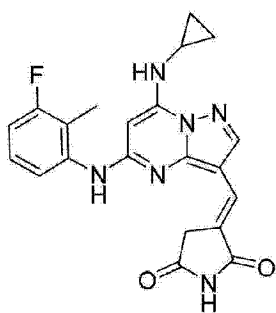
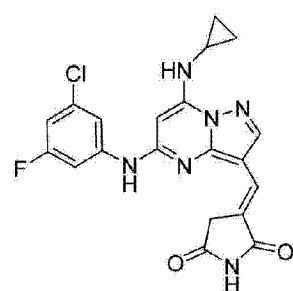
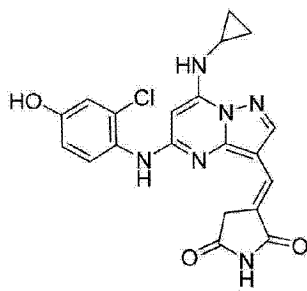
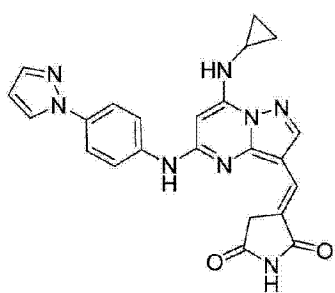
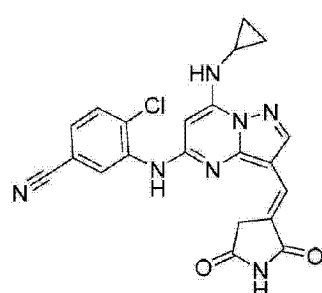
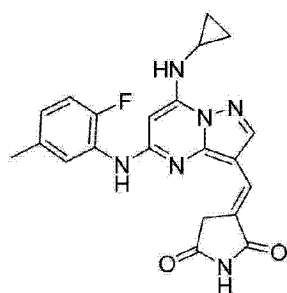
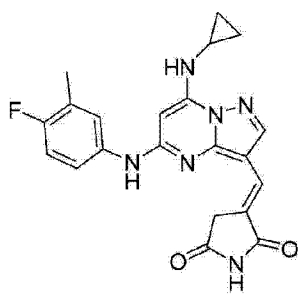
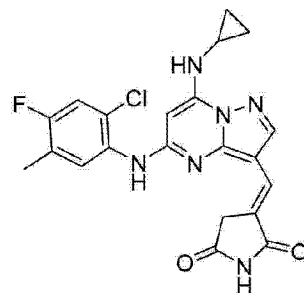
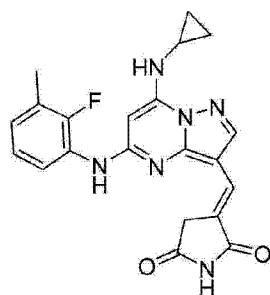
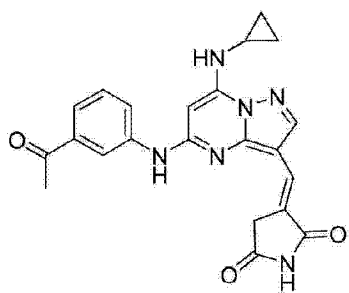


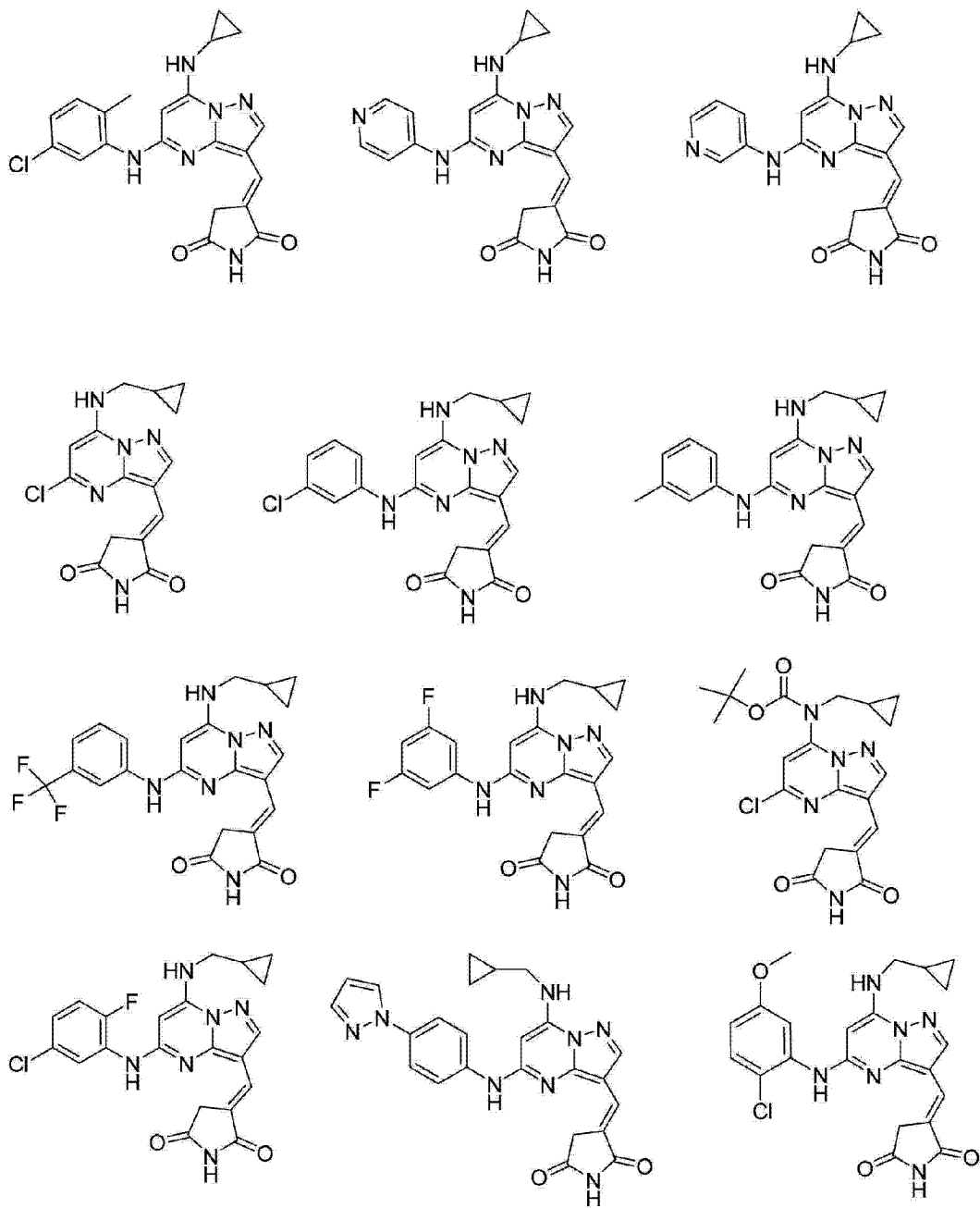


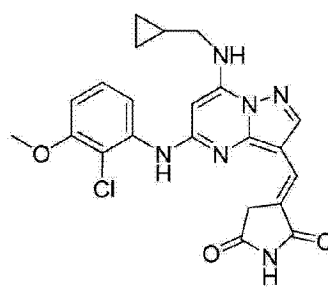
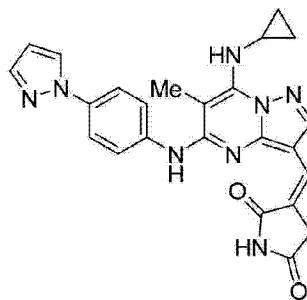
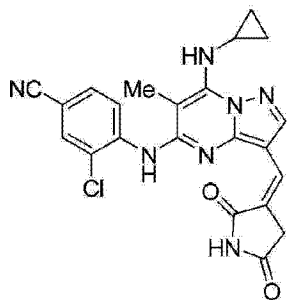
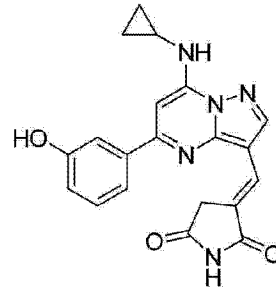
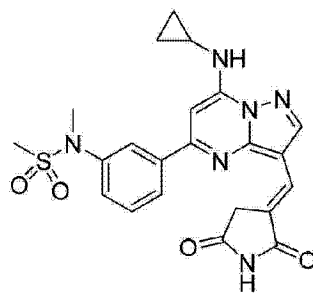
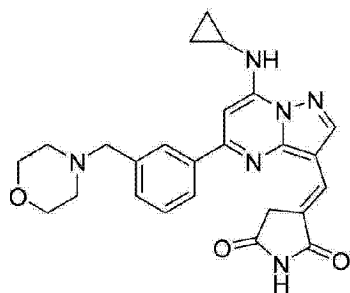
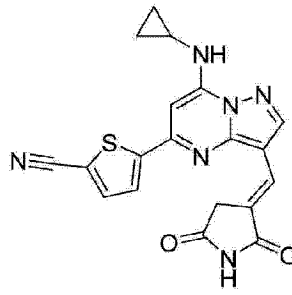
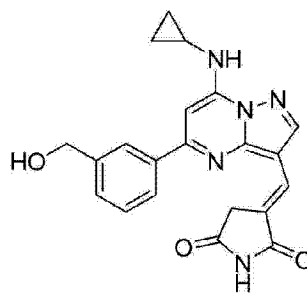
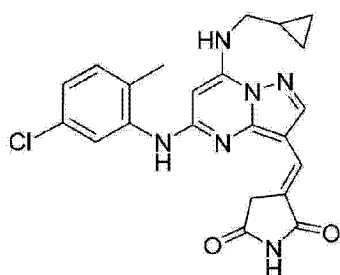
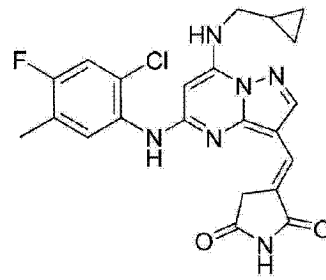
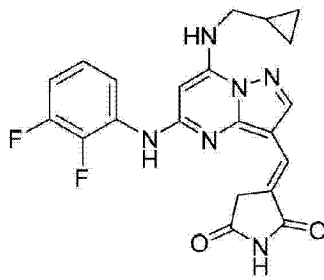
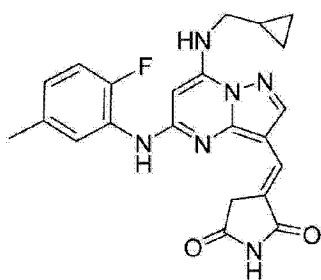


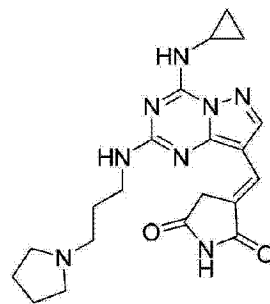
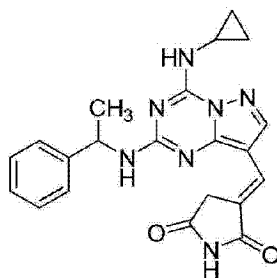
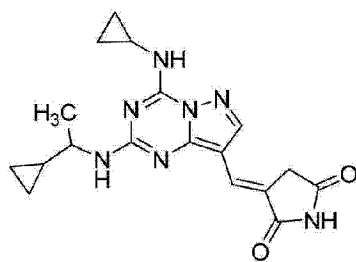
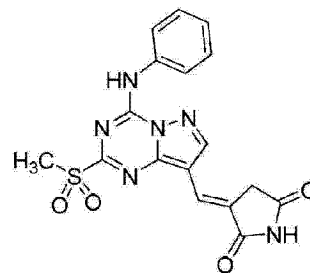
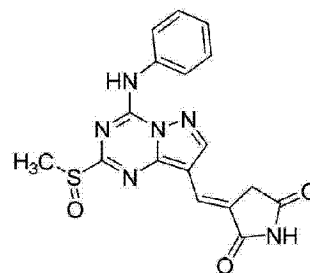
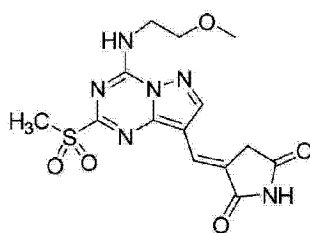
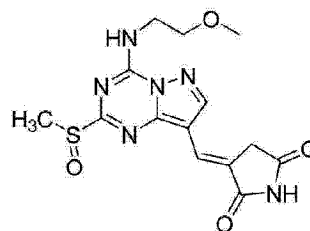
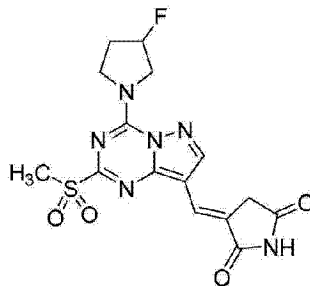
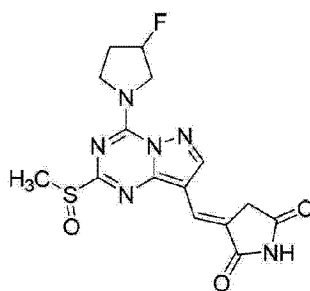
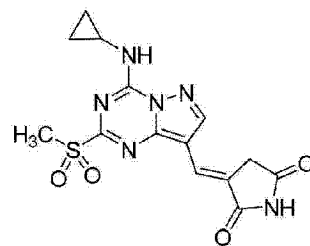
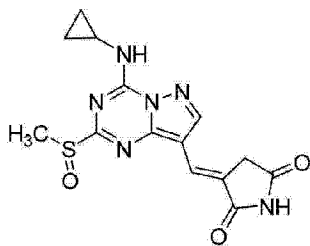
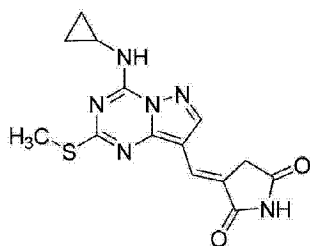


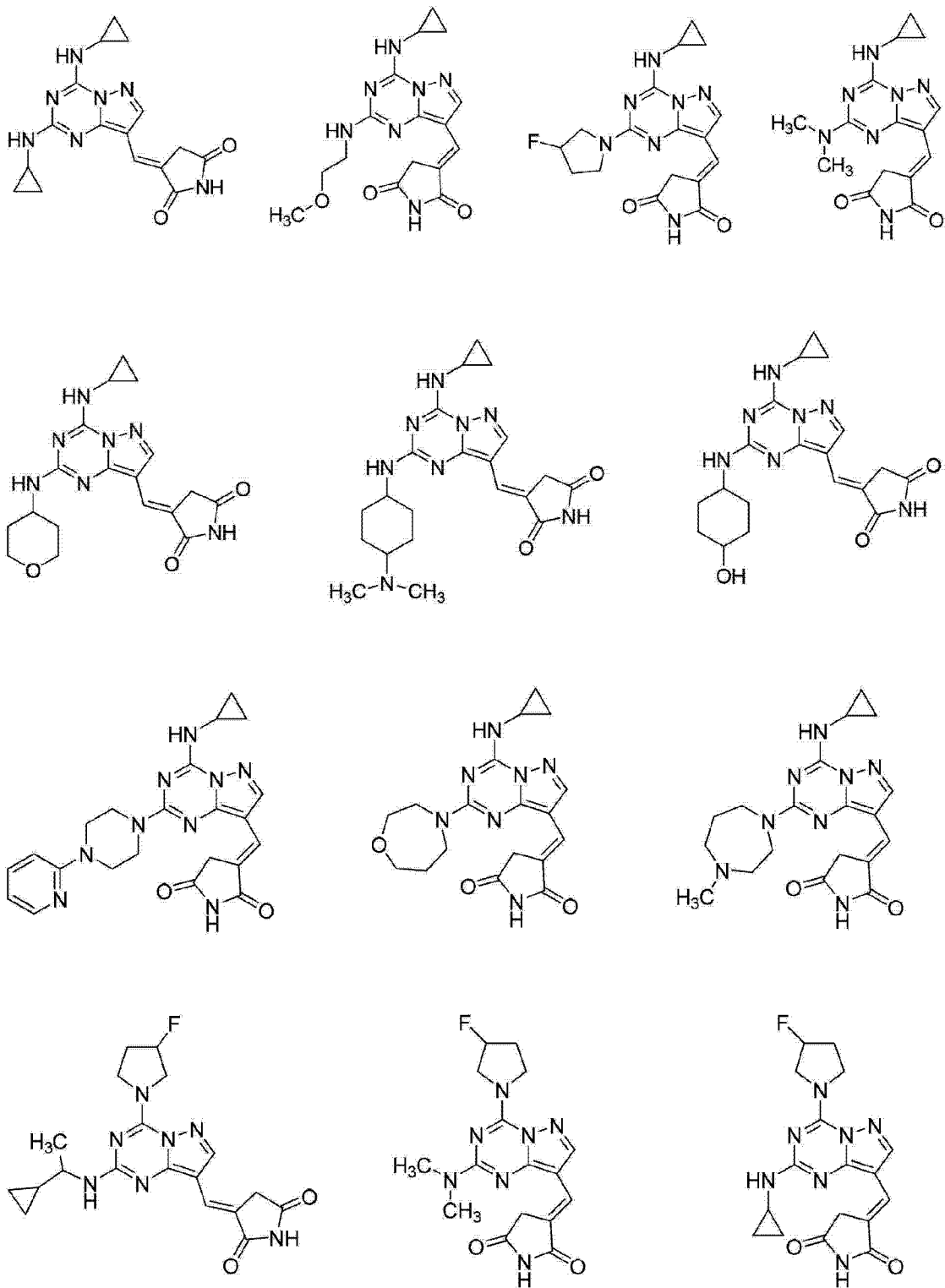


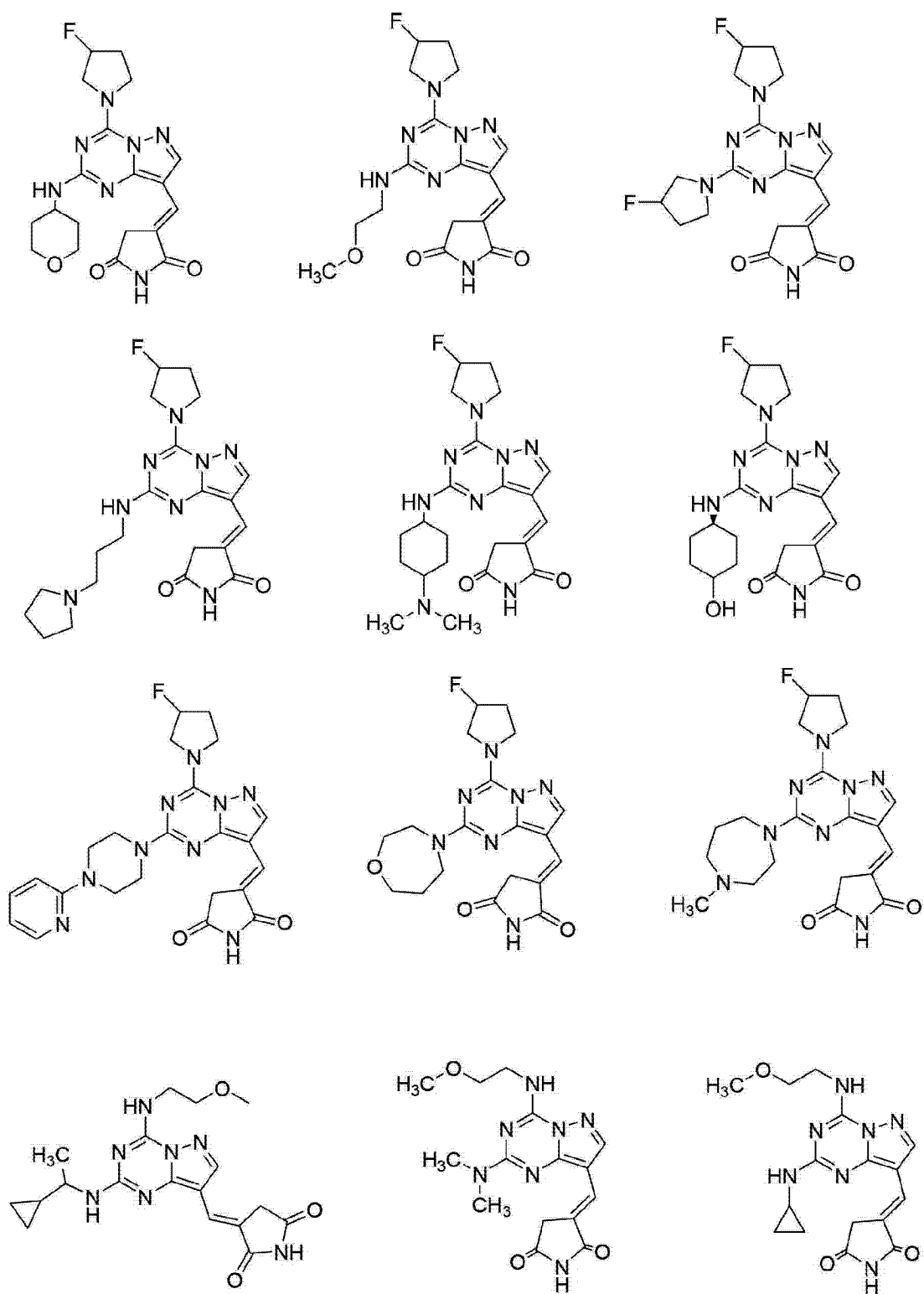


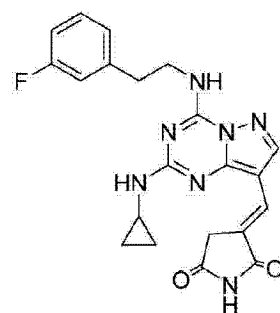
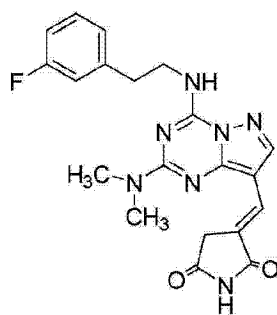
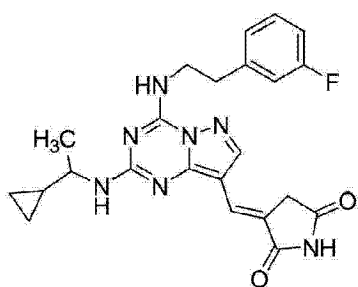
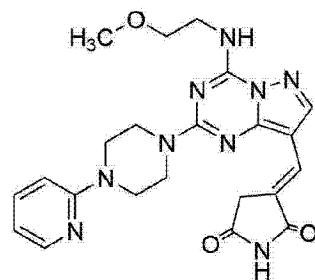
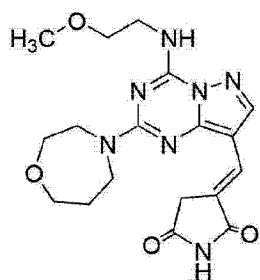
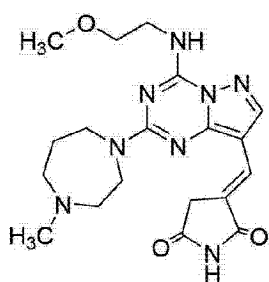
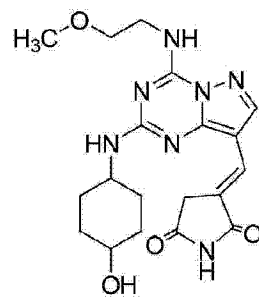
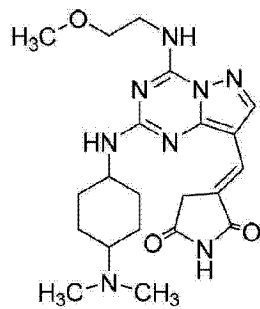
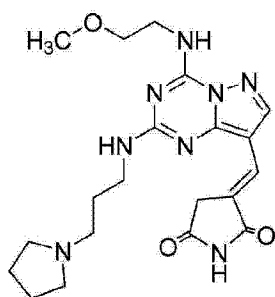
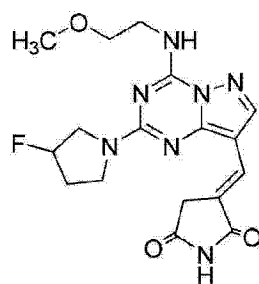
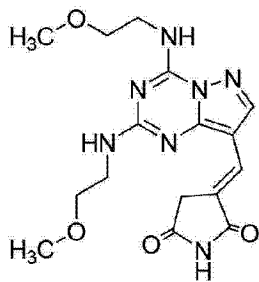
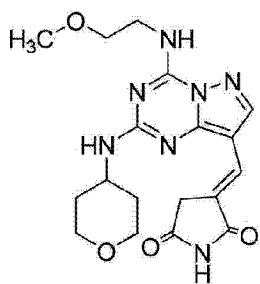


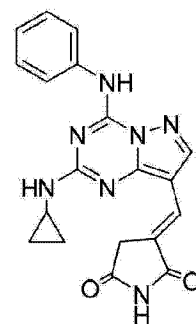
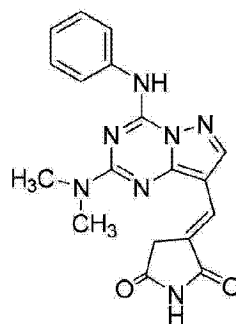
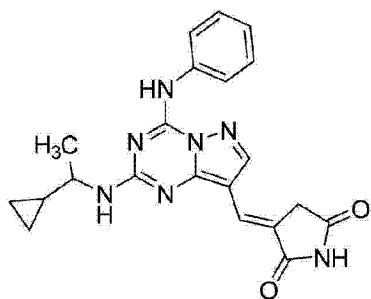
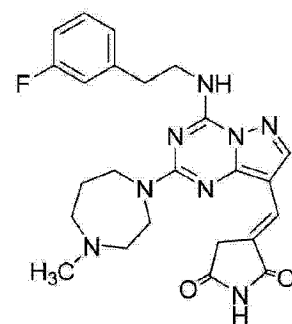
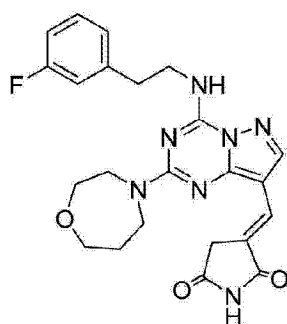
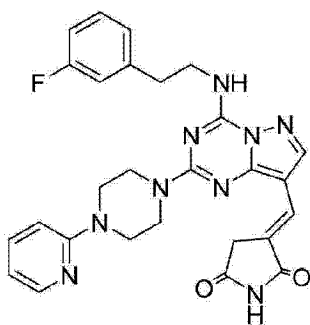
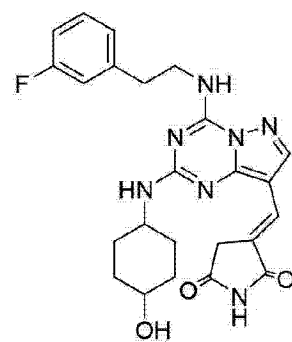
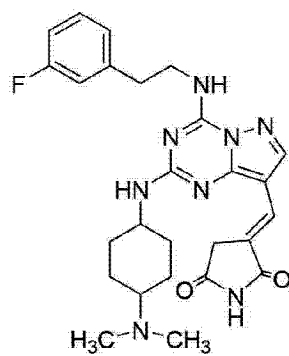
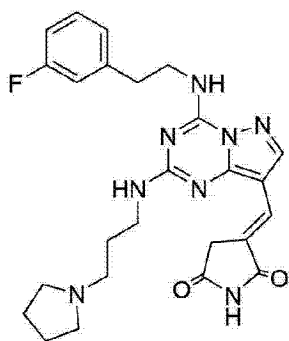
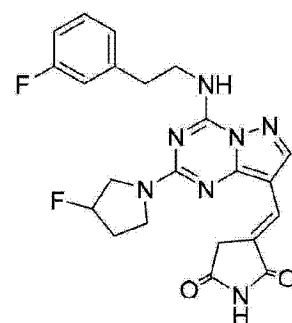
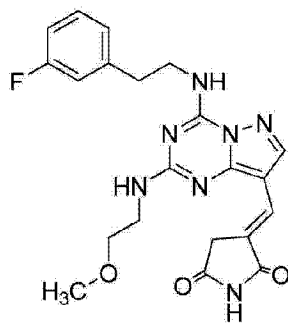
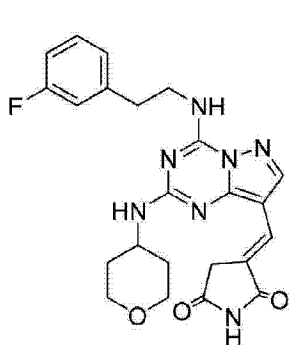


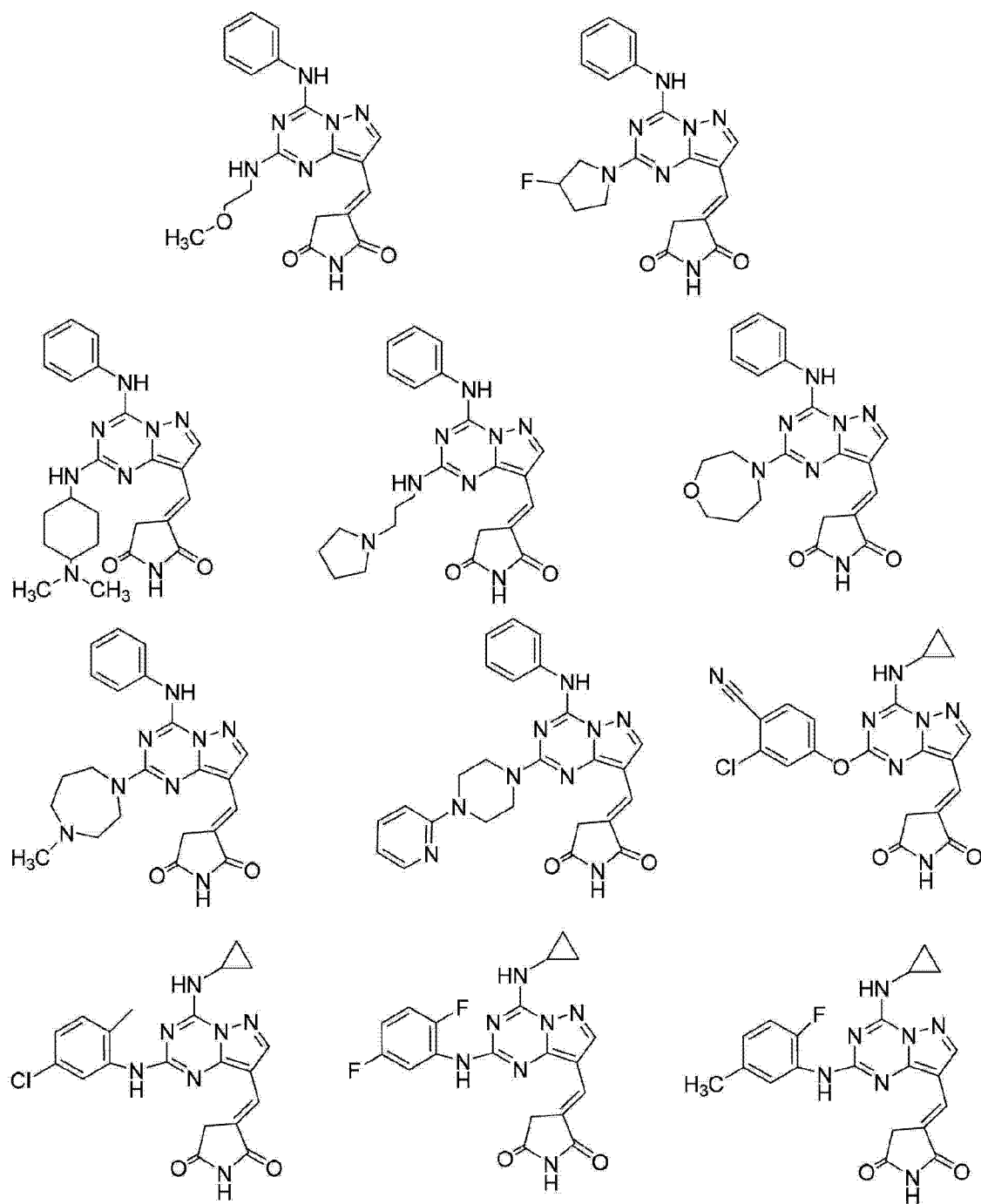


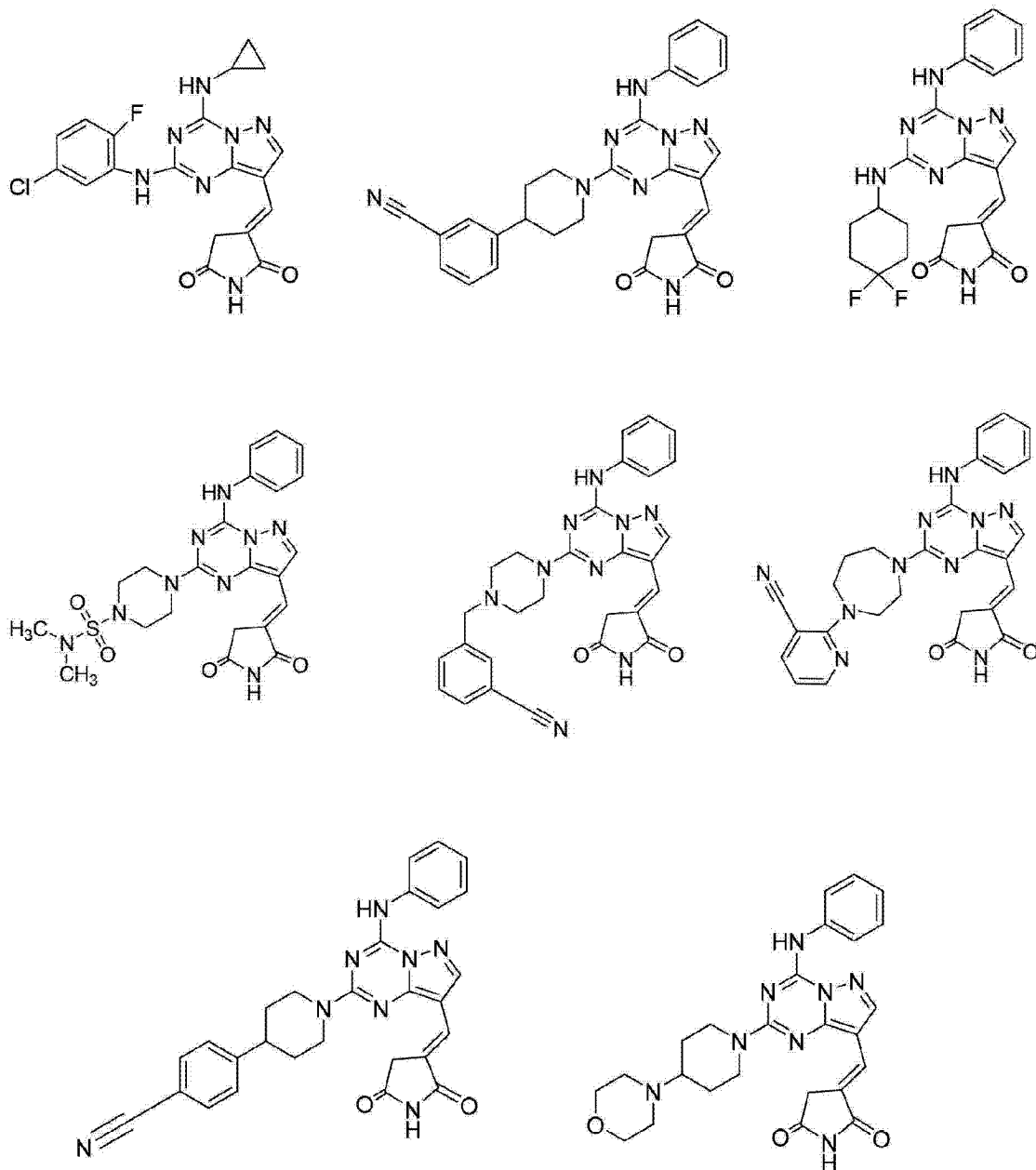


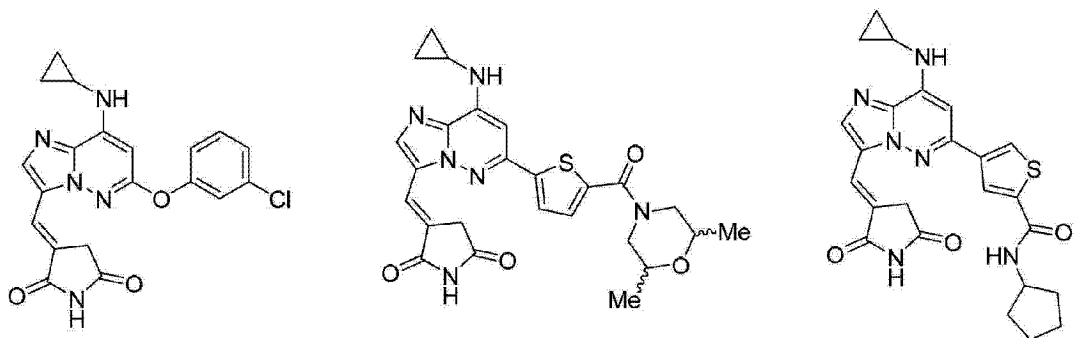
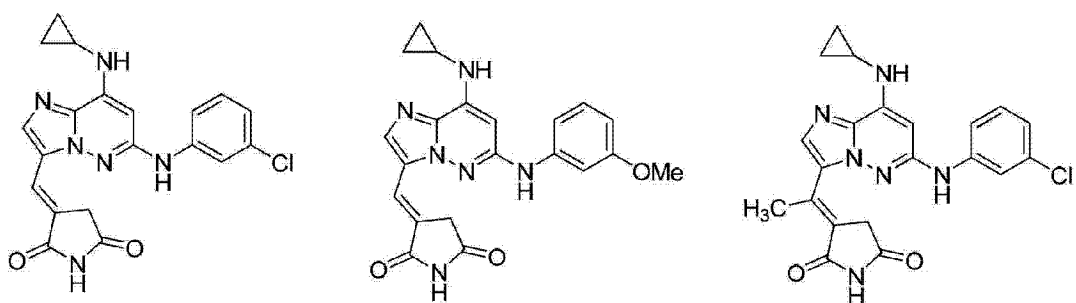
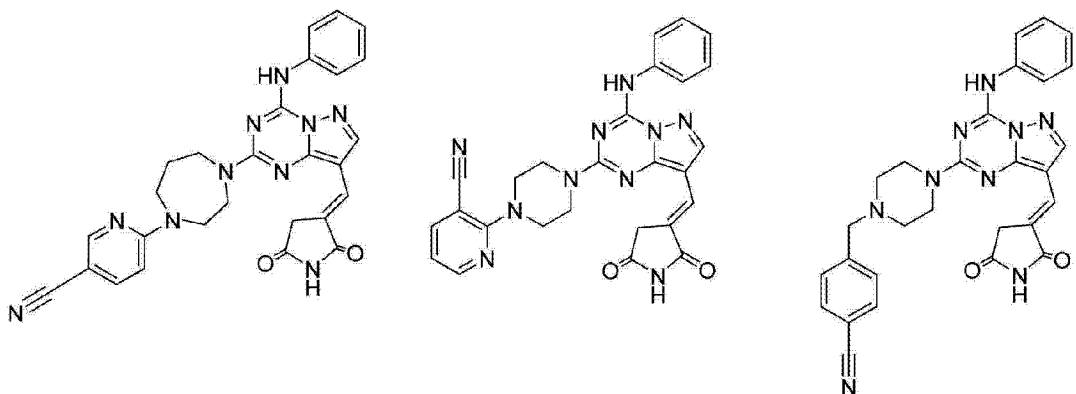


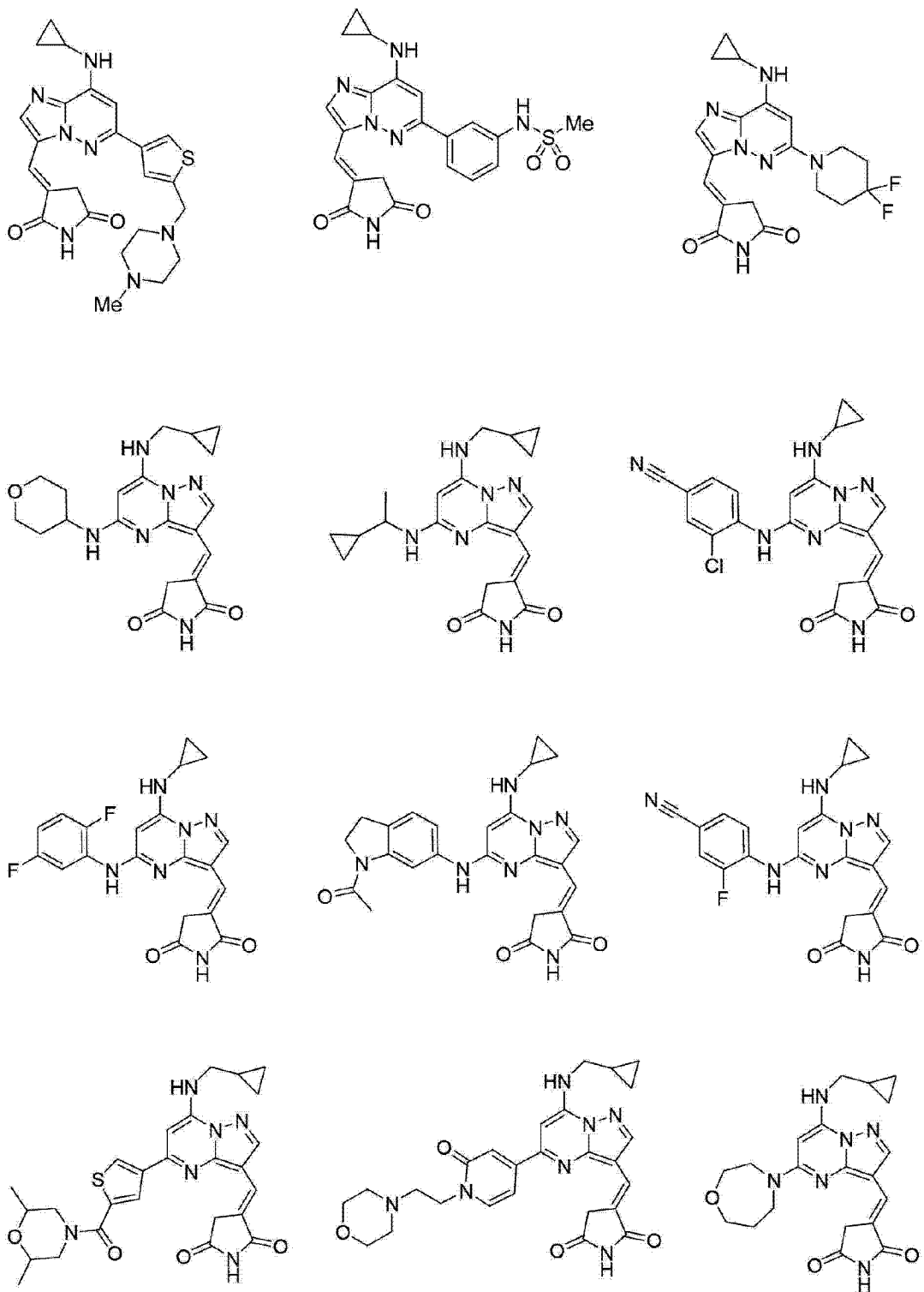


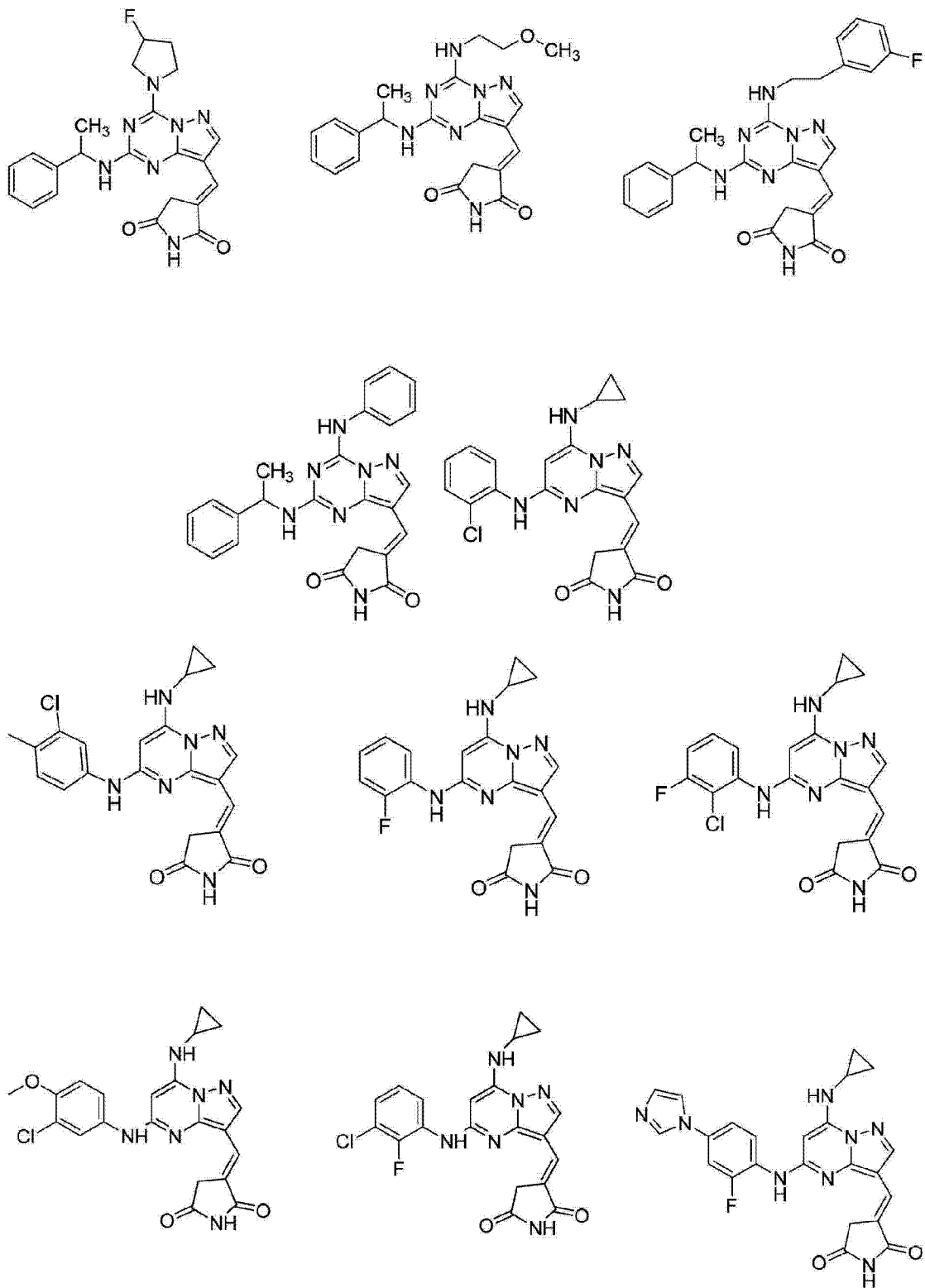


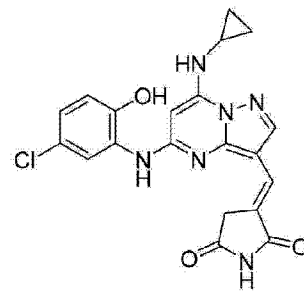
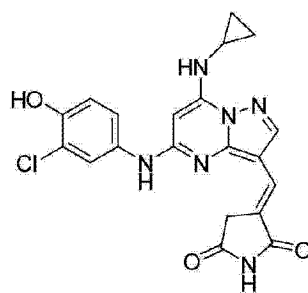
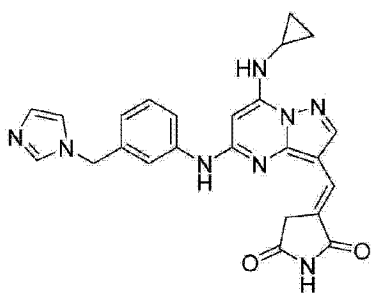
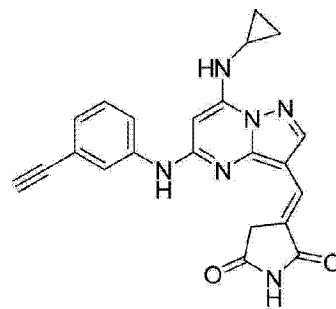
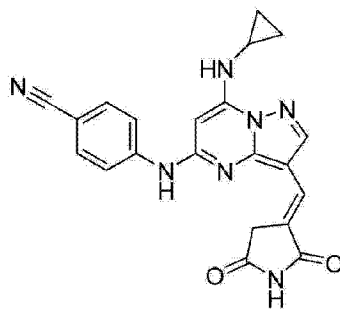
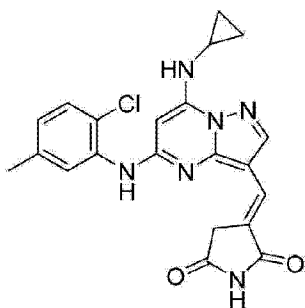
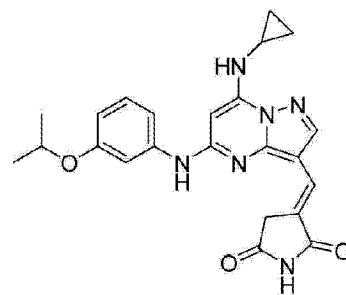
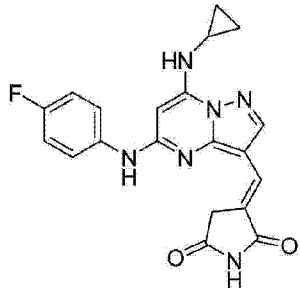
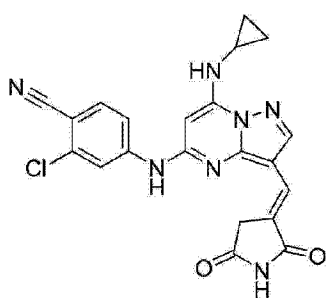
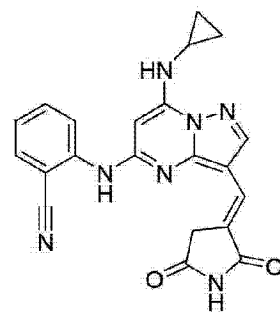
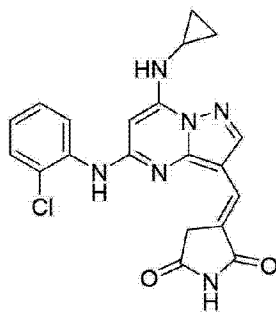
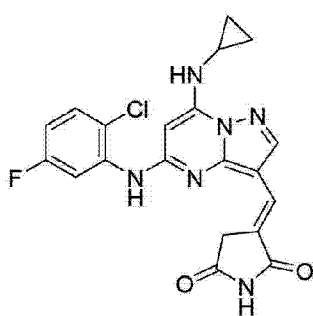


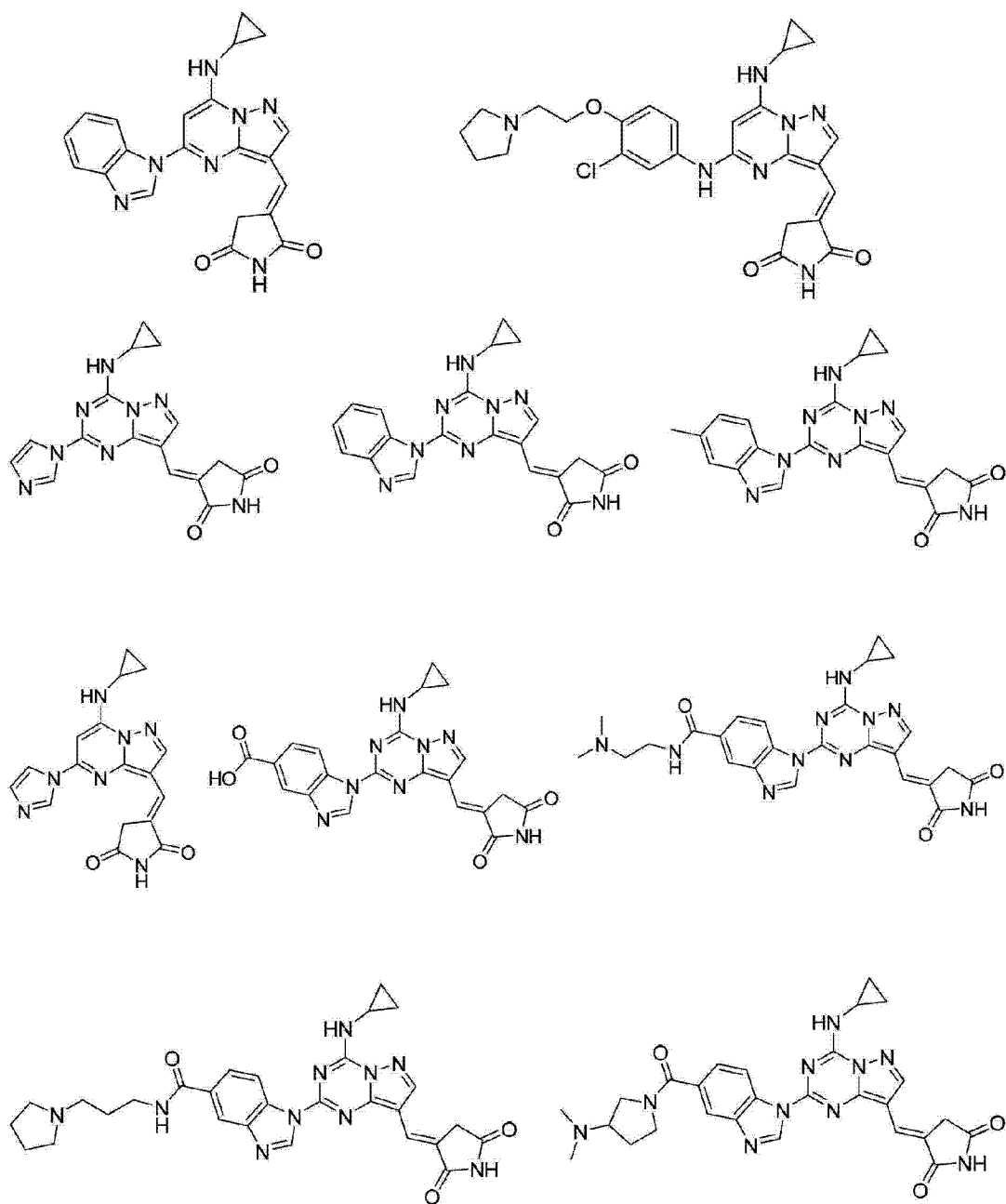


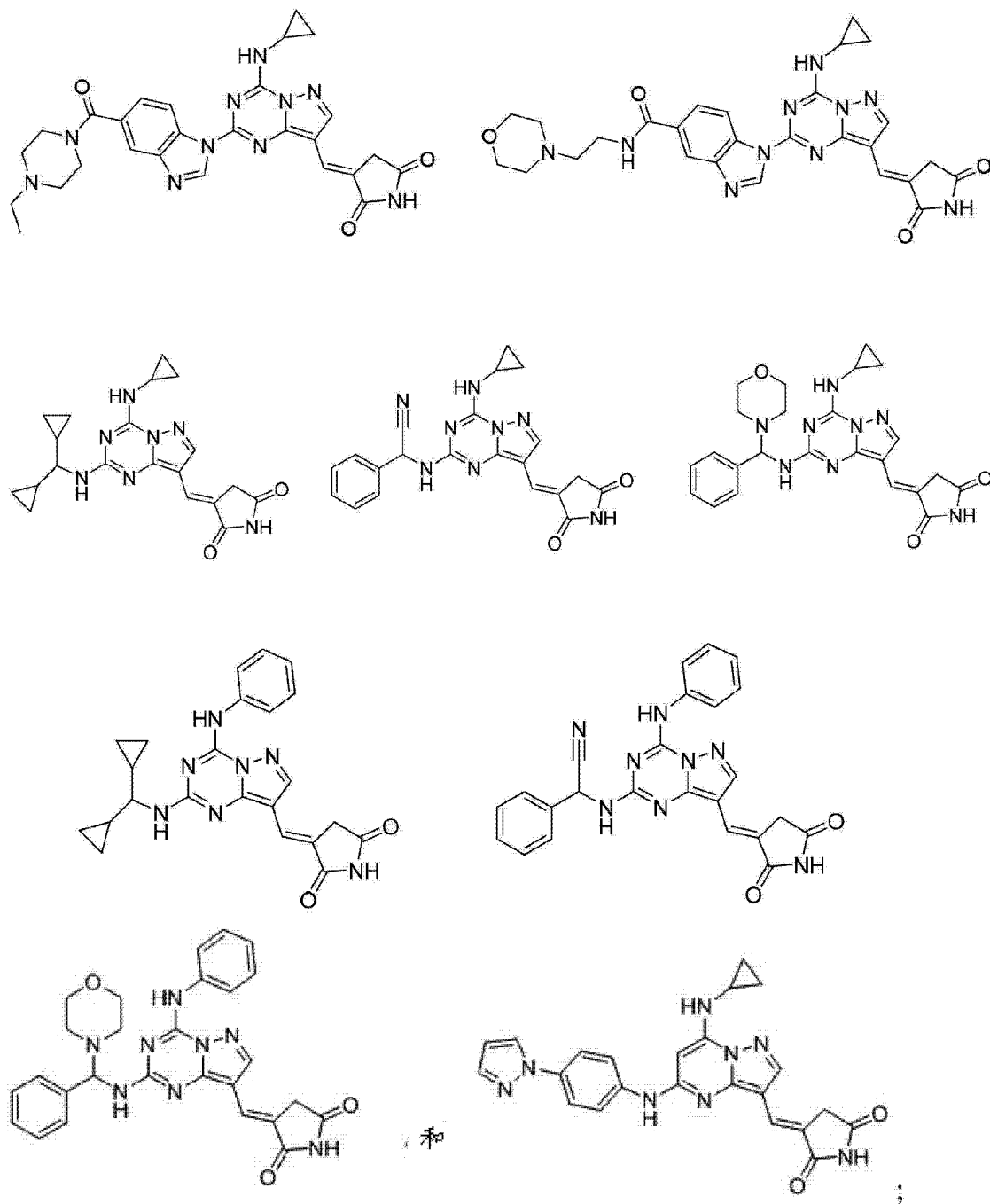






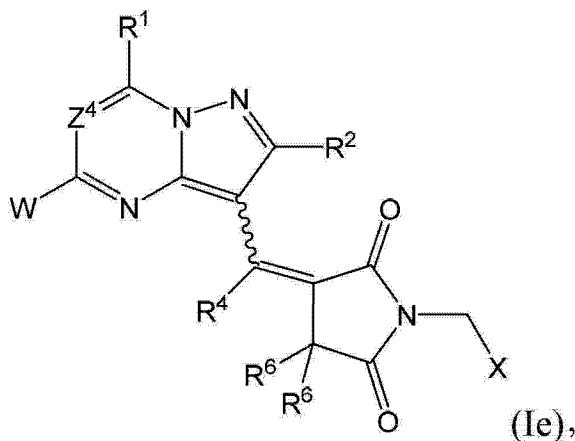






或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物,其由式 (Ie) 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物所示:



其中，

Z^4 独立地是 CR^{1a} 或 N，

R^1 和 R^{1a} 独立地是 H、卤代、CN、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 C2-C4 烯基、任选取代的 C2-C4 炔基、任选取代的 C1-C4 烷氧基、或 $-NR^7R^8$ ；

R^2 是 H、卤代、CN、或任选取代的选自 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的基团；

R^4 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基；

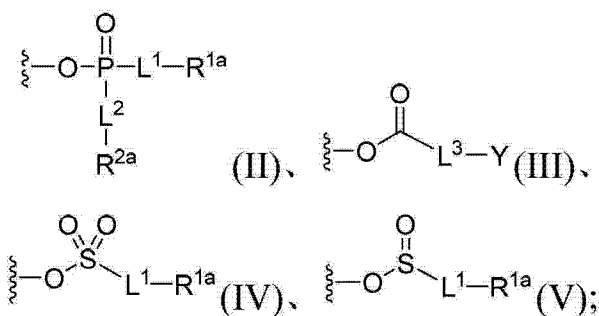
各 R^6 独立地为 H 或任选取代的 C1-C10 烷基；

W 是卤代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C3-C8 环烷基、或 $CR^7R^8R^9$ ，

其中 n 是 0、1 或 2，

R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、任选取代的 C1-C10 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基和任选取代的杂环基；或可选地， NR^7R^8 中的 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合起来形成 5 至 8 元环，该环被任选地取代且任选地包含作为环成员的另外的选自 N、O 或 S 的杂原子；

X 是羟基或具有结构式 (II)、(III)、(IV) 或 (V) 的基团：



L^1 和 L^2 各自独立地为共价键、 $-O-$ 、或 $-NR^{3a}-$ ；

R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为氢、烷基、杂烷基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基烷基、 $-亚烷基-C(O)-O-R^{4a}$ 、或 $-亚烷基-O-C(O)-O-R^{4a}$ ；且

R^{3a} 和 R^{4a} 各自独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、芳烷基、杂环基烷基、或杂芳烷基；

L^3 是共价键或亚烷基；

Y 是 OR^{5a} 、 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 、或 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ ，条件是当 Y 是 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 时，那么 L^3 不是共价键；且 R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地为氢、烷基、芳烷基、芳基、杂烷基、烷基杂芳基、杂环基、或杂芳基；或可选地， R^{5a} 和 R^{6a} 与它们所连接的氮原子合起来形成杂环基环，该环任选地包含一个或多个另外的独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

22. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中 R^2 是 H。

23. 根据权利要求 22 或 23 所述的化合物，其中 R^4 是 H。

24. 根据权利要求 21 至 23 中任一项所述的化合物，其中 R^1 是 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 。

25. 根据权利要求 21 至 24 中任一项所述的化合物，其中 W 是 $-\text{OR}^7$ 或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物，其中 R^7 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且 R^8 是 H。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物，其中 R^8 是任选取代的苯基。

28. 根据权利要求 21 至 27 中任一项所述的化合物，其中 L^1 和 L^2 是 $-\text{O}-$ ；且

R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地是氢或烷基。

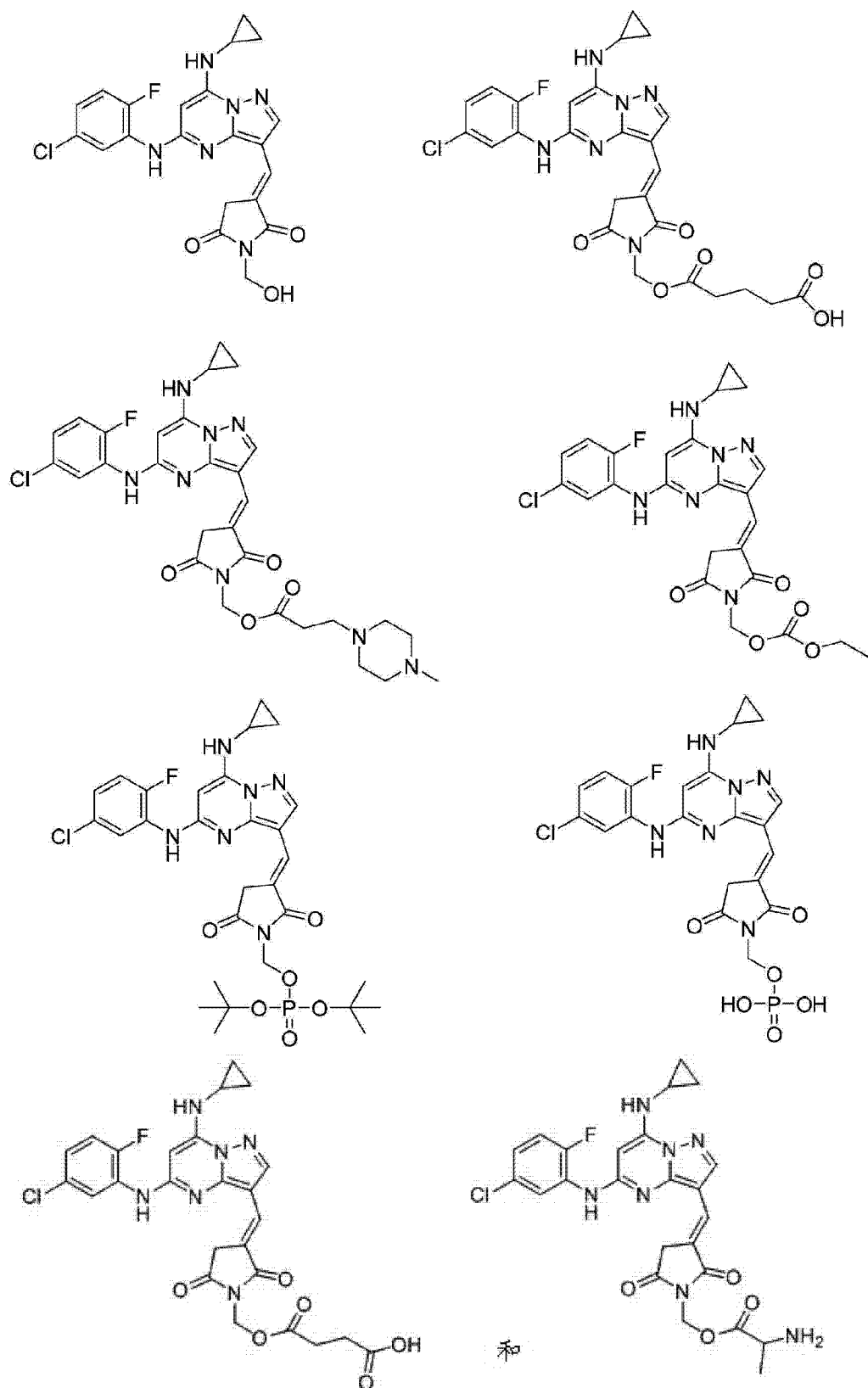
29. 根据权利要求 21 至 27 中任一项所述的化合物，其中 L^3 是亚烷基；且

Y 是 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 或 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 。

30. 根据权利要求 21 至 27 中任一项所述的化合物，其中 L^3 是共价键；且

Y 是 OR^{5a} 或 $\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 。

31. 根据权利要求 21 所述的化合物，其选自



或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物。

32. 一种药物组合物, 包含

根据权利要求 1 至 20 中任一项所述的化合物 ; 和

药上可接受的赋形剂。

33. 一种用于调节细胞的酪蛋白激酶 2 活性和 / 或 Pim 激酶活性的方法,其包括将所述细胞与根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物接触。

34. 一种治疗患者的与酪蛋白激酶 2 活性和 / 或 Pim 激酶活性相关的疾患或疾病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物。

35. 根据权利要求 34 所述的方法,其中所述疾患或疾病选自以下组成的组:癌症、血管病症、炎症、病原性感染、免疫病症及其组合。

36. 根据权利要求 35 所述的方法,其中所述癌症是结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈部癌、皮肤癌、肝癌、肾癌、血癌和心脏癌。

37. 一种用于抑制细胞增殖的方法,其包括将细胞与有效抑制所述细胞增殖的量的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物接触。

38. 根据权利要求 37 所述的方法,其中所述细胞在受试者的癌细胞系中或在肿瘤中。

39. 根据权利要求 38 所述的方法,其中所述癌细胞系是乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、造血系统癌、结肠直肠癌、皮肤癌、卵巢癌细胞系。

40. 一种用于抑制受试者的血管发生的方法,其包括向所述受试者施用有效抑制血管发生的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物。

41. 一种治疗患者的与酪蛋白激酶 2 活性和 / 或 Pim 激酶活性相关的疾患或疾病的方法,其包括向所述患者共施用根据权利要求 1 至

31 中任一项所述的化合物和至少另一种治疗剂。

42. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述疾患或疾病是癌症。

43. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述至少另一种治疗剂是抗癌剂。

药学上有用的杂环 – 取代的内酰胺

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 9 月 11 日提交的标题为“PHARMACEUTICALLY USEFUL HETEROCYCLE-SUBSTITUTED LACTAMS”的美国临时申请第 61/241,806 号和 2010 年 8 月 5 日提交的标题为“PHARMACEUTICALLY USEFUL HETEROCYCLE-SUBSTITUTED LACTAMS”的美国临时申请第 61/371,147 号的利益,所述临时申请的内容为了所有目的据此通过引用以其整体并入。

发明领域

[0003] 本发明部分涉及具有某些生物活性的分子,所述生物活性包括但不限于抑制细胞增殖和调节某些蛋白激酶活性。本发明的分子可调节之前被称为酪蛋白激酶活性和 / 或 Pim 激酶活性 (例如, Pim-1 活性) 的蛋白激酶 CK2 活性,并且用于治疗癌症和炎症疾患以及某些感染病症。本发明还部分涉及使用此类化合物的方法及包含此类化合物的药物组合物。

[0004] 发明背景

[0005] 蛋白激酶 CK2 (之前被称为酪蛋白激酶 II,在本文中被称为“CK2”)是普遍存在和高度保守的蛋白丝氨酸 / 苏氨酸激酶。全酶通常存在于由两种催化 (α 和 / 或 α') 亚单位和两种调节 (β) 亚单位组成的四聚复合物中。CK2 具有诸多生理学靶标并参与一系列复杂的细胞功能 (包括保持细胞活力)。CK2 在正常细胞中的水平受到密切调节,并且一直认为其在细胞生长和增殖中发挥作用。被描述为可用于治疗某些癌症类型的 CK2 抑制剂描述于 PCT/US2007/077464, PCT/US2008/074820, PCT/US2009/35609 中。

[0006] CK2 的普遍性和重要性表明其在进化水平上为古酶,如其序列进化分析所表明;其长寿性可以解释为何其在如此多的生物进程中变得重要以及为何来自宿主的 CK2 已经被传染性病原体 (例如,病毒,原生动物) 选择作为其存活和生命周期生化系统的组成部分。这些相同的特性解释了为何 CK2 抑制剂被认为可用于如本文所讨论的多种医学治疗。因为其对于许多生物进程而言至关重要,如 Guerra & Issinger, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15:1870-1886 所总结,CK2 抑制剂,包括本文所述的化合物,应可用于治疗多种疾病和病症。

[0007] 癌细胞表现出 CK2 的增加,并且最近的证据表明,CK2 通过保护调节蛋白免于半胱天冬酶 - 介导的降解来有效抑制在细胞中的细胞凋亡。CK2 的抗细胞凋亡功能可有助于其参与转化和肿瘤发生的能力。具体而言,已证实 CK2 与急性和慢性髓性白血病,淋巴瘤和多发性骨髓瘤相关。此外,已经观察到 CK2 活性在结肠、直肠和乳腺的实体肿瘤,肺和头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN),肺、结肠、直肠、肾、乳腺癌和前列腺的腺癌中增强。据报道通过小分子抑制 CK2 诱导胰腺癌细胞和肝细胞性癌细胞 (HegG2、Hep3、HeLa 癌细胞系) 的细胞凋亡;并且 CK2 抑制剂针对 TRAIL 诱导的细胞凋亡使 RMS (横纹肌肉瘤) 肿瘤显著敏化。因此单独的或与 TRAIL 或 TRAIL 受体的配体组合的 CK2 抑制剂将可用于治疗 RMS (儿童中最常见的软组织肉瘤)。此外,已经发现 CK2 的升高与瘤形成的侵袭性高度相关,并且采用本发明

CK2 抑制剂的治疗应因此降低良性病变发展成恶性病变的趋势,或恶性病变发生转移的趋势。

[0008] 与其中突变通常与导致调节控制丧失的结构变化相关的其它激酶和信号转导途径不同,CK2 活性水平的增加似乎通常由活性蛋白的上调或过表达所致而非由影响活化水平的变化所致。Guerra 和 Issinger 推断这可能归因于聚集调节,因为活性水平并不与 mRNA 水平充分相关。CK2 的过度活性已在许多癌症(包括 SCCHN 肿瘤、肺肿瘤、乳腺肿瘤及其它肿瘤)中得到证实。(同上文)

[0009] 在结肠直肠癌中升高的 CK2 活性显示与恶性肿瘤的增加相关。据报道 CK2 的异常表达和活性促进 NF- κ B 在乳腺癌细胞中的核水平增加。患有 AML 和 CML 患者的 CK2 活性在白血病急性发作期间显著增加,这表明 CK2 抑制剂在这些病症中特别有效。已证实多发性骨髓瘤细胞的存活依赖于 CK2 的高活性,并且 CK2 抑制剂对 MM 细胞具有细胞毒性。同样,CK2 抑制剂抑制鼠类 p190 淋巴瘤细胞的生长。据报道其与 Bcr/Ab1 的相互作用在表达 Bcr/Ab1 的细胞增殖中起到重要作用,这表明 CK2 抑制剂可用于治疗 Bcr/Ab1- 阳性白血病。已证实 CK2 抑制剂抑制小鼠中的皮肤乳头状瘤、前列腺和乳腺癌异种移植物的发展并延长表达前列腺-启动子的转基因小鼠的存活。(同上文)

[0010] 近来已探讨了 CK2 在多种非癌症疾病过程中的作用。参见 Guerra & Issinger, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15 :1870-1886。不断有证据表明 CK2 参与中枢神经系统的危重疾病,包括例如,阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease) 和罕见的神经变性病症例如 Guam-Parkinson 痴呆、染色体 18 缺失综合征、进行性核上性麻痹、Kuf 氏病 (Kuf's disease) 或皮克氏病 (Pick's disease)。表明 tau 蛋白的选择性 CK2-介导的磷酸化可能参与阿尔茨海默病的进行性神经变性。此外,最近的研究表明 CK2 在记忆损伤和脑局部缺血中起作用,后者作用似乎受 CK2 对 PI3K 存活途径的调节的作用介导。

[0011] 还证实 CK2 参与以下病症的调节:炎性病症,例如急性或慢性炎性痛、肾小球性肾炎和自身免疫疾病,包括例如多发性硬化症 (MS)、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和幼年型关节炎。CK2 正向调节 5-羟色胺 5-HT₃ 受体通道的功能、活化血红素加氧酶-2 以及提高神经元型一氧化氮合酶的活性。据报道选择性 CK2 抑制剂当在疼痛测试之前施用于脊髓组织后显著减少了小鼠的疼痛反应。其使来自 RA 患者的滑液的分泌型 IIA 磷脂酶 A2 磷酸化,并且调节 DEK 的分泌(核 DNA-结合蛋白),其是在幼年型关节炎患者的滑液中发现的促炎性分子。因此预期抑制 CK2 可控制炎症性病状(如本文描述的那些),并且已证实本文公开的抑制剂可在动物模型中有效治疗疼痛。

[0012] 还证实蛋白激酶 CK2 在血管系统病症(例如动脉粥样硬化,层流剪切应力和缺氧症)中发挥作用。还证实 CK2 在骨骼肌和骨组织疾病中发挥作用,例如心肌细胞肥大、胰岛素信号转导途径异常和骨组织矿化。在一项研究中,CK2 抑制剂有效延缓由培养细胞中的生长因子诱导的血管发生。此外,在视网膜病变模型中,与奥曲肽组合的 CK2 抑制剂(生长抑素类似物)减少了新生血管丛;因此本文描述的 CK2 抑制剂可与生长抑素类似物有效组合以治疗视网膜病变。

[0013] 还证实 CK2 可使 GSK、肌钙蛋白和肌球蛋白轻链磷酸化;因此其在骨骼肌和骨组织生理学中是重要的,并且与影响肌肉组织的疾病有联系。

[0014] 证据表明 CK2 还参与原生动物寄生虫的发育和生命周期的调节,例如,例如,小泰累尔梨浆虫、克氏锥虫、杜氏利什曼原虫、家蝇匍滴虫、恶性疟原虫、布氏锥虫、弓形虫属和曼氏血吸虫。许多研究已经证实了 CK2 在调节原生动物寄生虫的侵入宿主细胞所必需的细胞运动方面的作用。已证实 CK2 的活化和 CK2 的过度活性存在于感染杜氏利什曼原虫,家蝇匍滴虫、恶性疟原虫、布氏锥虫、鼠弓形虫和曼氏血吸虫的宿主中。实际上,已证实抑制 CK2 可阻断克氏锥虫 (*T. cruzi*) 的感染。

[0015] 还证实,除了其它病毒类型(例如人巨细胞病毒、丙肝和乙肝病毒、Borna 病病毒、腺病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒、流感病毒和水痘带状疱疹病毒)之外,CK2 还与 1 型人免疫缺陷病毒 (HIV-1)、人乳头瘤病毒和单纯性疱疹病毒相关的病毒蛋白相互作用和/或使所述病毒或蛋白磷酸化。CK2 在体外和体内磷酸化和活化 HIV-1 逆转录酶和蛋白酶,并促进致病性的猿-人免疫缺陷病毒 (SHIV)(一种 HIV 模型)。CK2 抑制剂因此能够降低 HIV 感染模型的致病作用。CK2 还使单纯性疱疹病毒和其它病毒中的许多蛋白磷酸化,并且一些证据表明病毒已将 CK2 用作其关键生命周期蛋白的磷酸化酶。因此预期 CK2 的抑制可防止依赖于宿主 CK2 本身生命周期的病毒性感染的传染和进展。

[0016] CK2 在其影响的生物进程多样性方面不同寻常,并且 CK2 还以其它方式不同于大多数激酶:其具有组成性活性、可利用 ATP 或 GTP 并且在大多数肿瘤和快速增殖的组织中升高。CK2 还具有将其与大多数激酶区分开的独特结构特征,使其抑制剂能够对 CK2 具有高度特异性,同时许多激酶抑制剂影响多种激酶,从而增加了脱靶效应的可能性或各受试者之间的变化。鉴于所有这些原因,CK2 对于药物开发而言是特别具有吸引力的靶标,并且本发明提供高度有效的 CK2 抑制剂,其可用于治疗多种不同疾病和病症,所述疾病和病症由过量的、异常的或不期望的 CK2 活性水平介导或与之相关。

[0017] PIM 蛋白激酶(包括密切相关的 Pim-1、Pim-2 和 Pim-3)参与多个生物进程,例如细胞存活、增殖和分化。Pim-1 涉及多个与肿瘤发生密切相关的信号转导途径[参见 Bachmann & Moroy, *Internat. J. Biochem. Cell Biol.*, 37, 726-730 (2005)]。这些激酶中的许多激酶涉及细胞周期进程和细胞凋亡。已证实 Pim-1 可通过使促细胞凋亡因子 BAD (Bcl2 相关死亡启动子,一种细胞凋亡起始子)失活而充当抗细胞凋亡因子。此发现表明 Pim-1 在预防细胞死亡中的直接作用,这是因为 BAD 的失活可增强 Bcl-2 活性并可因此促进细胞存活 [Aho 等人, *FEBS Letters*, 571, 43-49 (2004)]。Pim-1 也被认为是一种细胞周期进程的正调节因子。Pim-1 结合 Cdc25A 并使其磷酸化,这导致其磷酸酶活性增加并促进 G1/S 转换[参见 Losman 等人, *JBC*, 278, 4800-4805 (1999)]。此外,发现 Pim-1 使得抑制 G1/S 进程的细胞周期素激酶抑制剂 p21^{Waf} 失活 [Wang 等人, *Biochim. Biophys. Acta.* 1593, 45-55 (2002)]。而且,通过磷酸化, Pim-1 使 C-TAK1 失活并且使 Cdc25C 活化,这导致 G2/M 转换加快 [Bachman 等人, *JBC*, 279, 48319-48 (2004)]。

[0018] Pim-1 似乎在造血增殖中发挥着关键作用。由 gp130-介导的 STAT3 增殖信号而言,需要激酶活性 Pim-1 [Hirano 等人, *Oncogene* 19, 2548-2556, (2000)]。Pim-1 在多种肿瘤和不同类型的肿瘤细胞系中过表达或甚至突变并导致基因组不稳定。Fedorov 等推断,开发用于治疗白血病的 III 期化合物 LY333'531 是选择性的 Pim-1 抑制剂。O. Fedorov 等人, *PNAS* 104 (51), 20523-28 (2007 年 12 月)。已经公开的证据显示 Pim-1 涉及人类肿瘤,包含前列腺癌、口腔癌和伯基特淋巴瘤 (Gaidano & Dalla Faver, 1993)。所有这些发现表明

Pim-1 在人类癌症（包括多种肿瘤和造血癌症）的引发和进程中发挥重要作用，因此 Pim-1 活性的小分子抑制剂是有前景的治疗策略。

[0019] 此外，Pim-2 和 Pim-3 的功能与 Pim-1 重叠，并且对不止一种同种型的抑制可提供额外的治疗益处。然而，有时优选的是，Pim 抑制剂通过抑制多种其它激酶而具有极小或不具有体内影响，因为此类效应可能引起副作用或不可预计的结果。参见例如，O. Fedorov 等人，PNAS 104(51)，20523-28(2007 年 12 月)，其讨论了非特异性激酶抑制剂可产生的效应。因此，在一些实施方案中，本发明提供一种化合物，该化合物为 Pim-1、Pim-2 和 Pim-3 中至少一种或这些激酶的某种组合的选择性抑制剂，同时对某些其它人类激酶具有非常小的活性，如本文中进一步阐述，但式 I 化合物一般对 CK2 和一种或多种 Pim 蛋白具有活性。

[0020] PIM-3 在癌症中的作用首次在转录谱试验中表明，该试验显示 PIM3 基因转录在 EWS/ETS 诱导的 NIH 3T3 细胞恶性转化中上调。对这些结果的拓展显示，PIM-3 在人和鼠肝细胞和胰腺癌而非正常肝或胰腺组织中选择性表达。此外，PIM-3mRNA 和蛋白在多种人胰腺和肝细胞癌细胞系中组成性表达。

[0021] PIM-3 过表达与促进肿瘤发生的功能性作用间的关联来自于在过表达 Pim-3 的人胰腺和肝细胞癌细胞系中进行的 RNAi 研究。在这些研究中，内源性 Pim-3 蛋白的去除促进了这些细胞的细胞凋亡。Pim-3 抑制细胞凋亡的分子机理部分是通过调节促细胞凋亡蛋白 BAD 的磷酸化来进行。与使 BAD 蛋白磷酸化的 Pim-1 和 Pim-2 类似，Pim-3 蛋白通过 siRNA 的敲除导致 BAD 在 Ser112 处的磷酸化减少。因此，类似于 Pim-1 与 2，Pim-3 在内胚层源性癌症（例如，胰腺癌和肝癌）中充当细胞凋亡抑制剂。而且，因为胰腺癌的常规疗法临床效果不佳，因此 Pim-3 可代表新的重要分子靶，以成功控制此不可治愈的疾病。

[0022] 在 2008AACR 年会上，SuperGen 宣布其已确定了一种先导性 Pim 激酶抑制剂 SGI-1776，其在急性髓细胞性白血病（AML）异种移植模型中引起肿瘤消退（摘要号 4974）。在题目为“A potent small molecule Pim kinase inhibitor with activity in cell lines from hematological and solid malignancies”的口头报告中，Steven Warner 博士详述了科学家如何使用 SuperGen’s CLIMB(TM) 技术来构建产生小分子 Pim 激酶抑制剂的模型。SGI-1776 被确定为 Pim 激酶的有效和选择性抑制剂，其诱导细胞凋亡和细胞周期停滞，从而造成磷酸-BAD 水平的降低和体外 mTOR 抑制的增强。特别值得注意的，SGI-1776 在 MV-4-11 (AML) 和 MOLM-13 (AML) 异种移植模型中诱导了显著的肿瘤消退。这表明 Pim 激酶抑制剂可用于治疗白血病。

[0023] Fedorov 等在 PNAS 第 104(51) 卷，20523-28 中证实，Pim-1 激酶的选择性抑制剂 (Ly5333’ 531) 在 AML 病患的白血病细胞中抑制细胞生长并诱导细胞死亡。已证实 Pim-3 在胰腺癌细胞中表达，而在正常胰腺细胞中不表达，这表明 Pim-3 是胰腺癌的良好靶。Li 等人，Cancer Res. 66(13)，6741-47(2006)。

[0024] 因为这两种蛋白激酶在与癌症、免疫的反应和炎症相关的生化途径中具有重要功能，并且在许多微生物的致病性方面也至关重要，其活性抑制剂具有许多医疗应用。本发明提供了抑制 CK2 或 PIM 或两者的新颖化合物，以及利用此类化合物的组合物和使用方法。

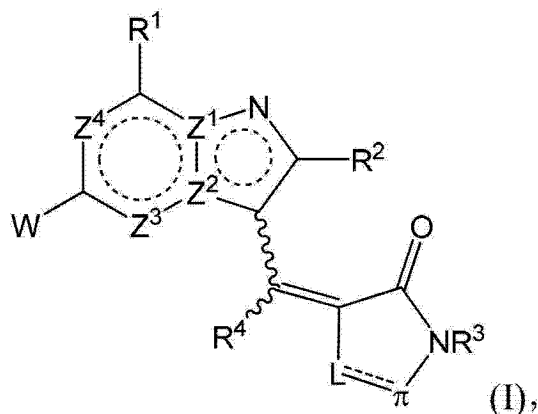
发明内容

[0025] 本发明部分提供具有某些生物活性的化合物，所述生物活性包括但不限于抑制细

胞增殖、抑制血管发生和调节蛋白激酶活性。此类化合物调节酪蛋白激酶 2 (CK2) 活性和 / 或 Pim 激酶活性, 并且由此影响生物功能, 所述生物功能包括但不限于例如抑制 γ 磷酸从 ATP 转移至蛋白或肽底物、抑制血管发生、抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡。还提供了包含单独的或与其它物质 (包括惰性赋形剂和 / 或其它治疗剂) 组合的本发明化合物的组合物。本发明还部分提供用于制备此类化合物和包含它们的组合物的方法以及使用所述化合物和包含它们的组合物的方法。

[0026] 本发明的化合物具有通式 (I) :

[0027]



[0028] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药,

[0029] 其中 :

[0030] 所述双环系统包含 Z^1 - Z^4 是芳族的 ;

[0031] Z^1 和 Z^2 中的一个 C, Z^1 和 Z^2 中的另一个是 N ;

[0032] Z^3 和 Z^4 独立地是 CR^{1a} 或 N,

[0033] R^1 和 R^{1a} 独立地是 H、卤代、CN、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 C2-C4 烯基、任选取代的 C2-C4 炔基、任选取代的 C1-C4 烷氧基、或 $-NR^7R^8$;

[0034] R^2 是 H、卤代、CN 或任选取代的选自 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的基团 ;

[0035] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和任选取代的 C1-C10 烷基 ;

[0036] π 是 sp^2 -杂化的 C 或 N ;

[0037] 如果 π 是 C=Y, 其中 Y 是 O 或 S 时, 则用虚线所示的键是单键 ;

[0038] 或者如果 π 是 N 或 CR^1 时, 则用虚线所示的键是双键 ;

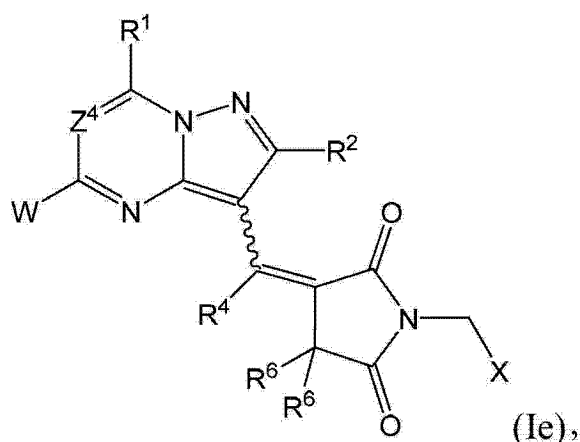
[0039] L 是单碳或双碳连接体 ;

[0040] 或 L 和 π 合起来形成另外的稠合至包含 NR^3 的 N 的环上的 6 元环, 其中 6 元环任选地包含作为环成员的至多两个选自 N、O 和 S 的杂原子 ;

[0041] W 是卤代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C3-C8 环烷基、或 $CR^7R^8R^9$,

[0042] 其中 n 是 0、1 或 2,

[0043] R^7 和 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、任选取代的 C1-C10 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基和任选取代的杂环基 ; 或可选地, NR^7R^8 中的 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合起来形成 5 至 8 元环, 该环被任选地取代且任



[0055] 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物 ;

[0056] 其中,

[0057] Z^4 独立地是 CR^{1a} 或 N,

[0058] R^1 和 R^{1a} 独立地是 H、卤代、CN、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 C2-C4 烯基、任选取代的 C2-C4 炔基、任选取代的 C1-C4 烷氧基、或 $-NR^7R^8$;

[0059] R^2 是 H、卤代、CN、或任选取代的选自 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的基团 ;

[0060] R^4 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基 ;

[0061] 各 R^6 独立地为 H 或任选取代的 C1-C10 烷基 ;

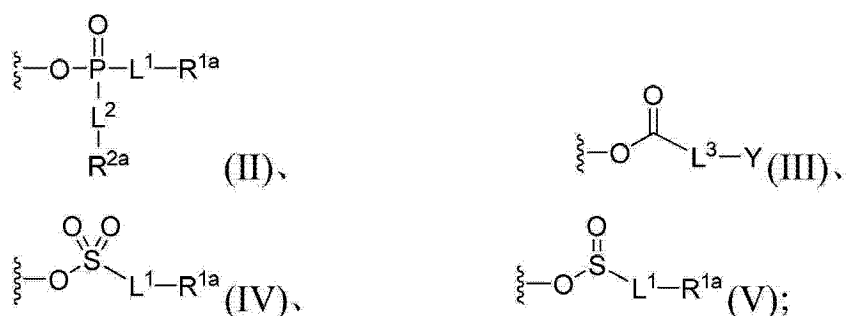
[0062] W 是卤代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C3-C8 环烷基、或 $CR^7R^8R^9$,

[0063] 其中 n 是 0、1 或 2,

[0064] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、任选取代的 C1-C10 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基和任选取代的杂环基 ; 或可选地, NR^7R^8 中的 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合起来形成 5 至 8 元环, 该环被任选地取代且任选地包含作为环成员的另外的选自 N、O 或 S 的杂原子 ;

[0065] X 是羟基或具有结构式 (II)、(III)、(IV) 或 (V) 的基团 ;

[0066]



[0067] L^1 和 L^2 各自独立地为共价键、 $-O-$ 、或 $-NR^{3a}-$;

[0068] R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为氢、烷基、杂烷基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基烷基、 $-$ 亚烷基 $-C(O)-O-R^{4a}$ 、或 $-$ 亚烷基 $-O-C(O)-O-R^{4a}$; 且

[0069] R^{3a} 和 R^{4a} 各自独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、

炔基、芳烷基、杂环基烷基、或杂芳烷基；

[0070] L^3 是共价键或亚烷基；

[0071] Y 是 OR^{5a} 、 $NR^{5a}R^{6a}$ 、或 $C(O)OR^{7a}$ ，条件是当 Y 是 $C(O)OR^{7a}$ 时，那么 L^3 不是共价键；且

[0072] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地为氢、烷基、芳烷基、芳基、杂烷基、烷基杂芳基、杂环基、或杂芳基；或可选地， R^{5a} 和 R^{6a} 与它们所连接的氮原子合起来形成杂环基环，该环任选包含一个或多个另外的独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

[0073] 本发明还提供药物组合物包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂，以及使用此类化合物和组合物以治疗如本文进一步描述的某些疾患或疾病的方法。

[0074] 本发明化合物结合某些激酶蛋白，其被认为是它们药学活性的基础。例如，在某些实施方案中，该蛋白是 CK2 蛋白，例如包含 SEQ ID NO:1、2 或 3 的氨基酸序列或其基本上相同的变体的 CK2 蛋白。

[0075] SEQ ID NO:1 (NP_001886; 酪蛋白激酶 II α 1 亚单位同种型 a [智人])

[0076] msgpvpsrar vytvvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky

[0077] sevfeainit

[0078] nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpnitladi vkdpvsrtpa lvfehnntd

[0079] 121 fkqlyqtltd ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk

[0080] lrlidwglae

[0081] 181 fyhpgqeynv rvasryfkgp ellvdyqmyd ysldmwsllgc mlasimfrke

[0082] pffhghdnyd

[0083] 241 qlvriakvlg tedlydyidk ynielprfn dilgrhsrkr werfvhsenq

[0084] hlvspealdf

[0085] 301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvkd qarmgsssmg ggstpvssan

[0086] mmsgissvpt

[0087] 361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q

[0088] SEQ ID NO:2 (NP_808227; 酪蛋白激酶 II α 1 亚单位同种型 a [智人])

[0089] msgpvpsrar vytvvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky

[0090] sevfeainit

[0091] nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpnitladi vkdpvsrtpa lvfehnntd

[0092] 121 fkqlyqtltd ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk

[0093] lrlidwglae

[0094] 181 fyhpgqeynv tvasryfkgp ellvdyqmyd ysldmwsllgc mlasimfrke

[0095] pffhghdnyd

[0096] 241 qlvriakvlg tedlydyidk ynielprfn dilgrhsrkr werfvhsenq

[0097] hlvspealdf

[0098] 301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvkd qarmgsssmg ggstpvssan

[0099] mmsgissvpt

[0100] 361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q

[0101] SEQ ID NO:3 (NP_808228; 酪蛋白激酶 II α 1 亚单位同种型 b [智人])

[0102] myeilkaldy chsmgimhrd vkphnvmidh ehrklrlidw glaefyhpgq
[0103] eynvrvasry
[0104] fkgpellvdy qmydysldmw slgcmlasmi frkepffhgh dnydqlvria kvlgtedlyd
[0105] 121 yidkynield prfndilgrh srkrwerfvh senqhlvspe aldfldkllr
[0106] ydhqsrltar
[0107] 181 eamehpyfyt vvk dqarmgs ssmppggstpv ssanmmmsgis svptpsplgp
[0108] lagspviaaa
[0109] 241 nplgmpvpaa agaqq

[0110] 这些蛋白的基本上相同的变体包括与这些蛋白之一具有至少 90% 序列同源性、优选至少 90% 序列同一性的；且在典型测定条件下具有指定序列的体外激酶活性的水平的至少 50% 的蛋白。

[0111] 本发明包括体外、体内或离体调节 CK2 蛋白的活性的方法。适宜的方法包括将包含该蛋白的系统与有效调节蛋白活性的量的本文所述的化合物接触。在某些实施方案中，该蛋白的活性被抑制，且例如，有时该蛋白为包含 SEQ ID NO :1、2 或 3 的氨基酸序列或其基本上相同的变体的 CK2 蛋白。在某些实施方案中，该系统为细胞或组织；在其它实施方案中，它可以在不含细胞的系统中。

[0112] 还提供了用于调节 Pim 蛋白活性的方法，所述方法包括使包含所述蛋白的系统与有效调节该蛋白活性的量的本文所述的化合物接触。在某些实施方案中，该系统是细胞或组织，而在其它实施方案中，该系统是不含细胞的系统。在某些实施方案中，Pim 蛋白的活性被抑制。

[0113] 还提供了抑制细胞增殖的方法，所述方法包括使细胞与有效抑制细胞增殖的量的本文所述的化合物接触。所述细胞有时在细胞系中，例如癌细胞系（例如，乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、造血系统癌、结肠直肠癌、皮肤癌、卵巢癌的细胞系）。在一些实施方案中，癌细胞系是乳腺癌、前列腺癌或胰腺癌的细胞系。有时所述细胞在组织中，可以在受试者中，有时在肿瘤中，并且有时在受试者的肿瘤中。在某些实施方案中，所述方法还包括诱导细胞凋亡。有时细胞来自患有黄斑变性的受试者。

[0114] 还提供了用于治疗与异常细胞增殖相关的疾患的方法，所述方法包括将本文所述的化合物以有效治疗细胞增殖性疾患的量施用给需要其的受试者。在某些实施方案中，细胞增殖性疾患是与肿瘤相关的癌症。所述癌症有时是乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、皮肤癌或卵巢癌。在一些实施方案中，细胞增殖性疾患是非肿瘤性癌症，例如造血系统癌症，例如包括白血病和淋巴瘤。在一些实施方案中，细胞增殖性疾患是黄斑变性。

[0115] 本发明还包括用于在需要这种治疗的受试者中治疗癌症或炎性病症的方法，所述方法包括：向受试者施用治疗有效量的可用于治疗这类病症的治疗剂；以及以有效提高所述治疗剂所需作用的量向所述受试者施用抑制 CK2 和 / 或 Pim 的分子。在某些实施方案中，抑制 CK2 和 / 或 Pim 的分子是式 (I) 化合物，包括式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药。在某些实施方案中，所述治疗剂被抑制 CK2 和 / 或 Pim 的分子提高的所需作用为至少一种细胞类型中的凋亡增加。

[0116] 在一些实施方案中，向患者共施用本发明化合物和至少一种另外的治疗剂。可同时、相继或分别施用至少一种另外的治疗剂和本发明化合物。在某些实施方案中，至少一种

另外的治疗剂和本发明化合物可组合到一种药物组合物中；在其它实施方案中，以分立组合物的形式施用它们。

[0117] 还提供了包含本文所述的化合物和分离蛋白的物质的组合物。例如，该蛋白有时是 CK2 蛋白，例如包含 SEQ ID NO:1、2 或 3 的氨基酸序列或其基本上相同的变体的 CK2 蛋白。在一些实施方案中，该蛋白是 Pim 蛋白。某些组合物包含与细胞组合的本文所述的化合物。该细胞可以来自细胞系，例如癌细胞系。在后者实施方案中，癌细胞系有时是乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、造血系统癌、结肠直肠癌、皮肤癌、卵巢癌细胞系。

[0118] 本发明的这些和其它实施方案描述于以下说明书中。

[0119] 本发明的实施方式

[0120] 式 (I) 的化合物施加生物活性，所述生物活性包括但不限于抑制细胞增殖、减少血管发生、预防或减少免疫反应和疼痛、以及调节某些免疫反应。如本文的数据所表明，该式化合物可调节 CK2 活性、Pim 活性或两者。因此，此类化合物可由本领域普通技术人员用于多种应用。例如，本文所述的化合物例如可用于：(i) 调节蛋白激酶活性（例如，CK2 活性）、(ii) 调节 Pim 活性（例如，Pim-1 活性）、(iii) 调节细胞增殖、(iv) 调节细胞凋亡，以及 (v) 治疗细胞增殖相关的病症（例如，单独施用或与另一种分子共施用）。

[0121] 定义：

[0122] 术语“一个（种）(a/an)”不表示对量的限制，而是表示存在至少 1 个所提及的项目。术语“一个（种）(a/an)”可与“一个（种）或多个（种）”或“至少一个（种）”互换使用。术语“或”或“和 / 或”术语“或”或“和 / 或”用作表示表明两个单词或表达被一起或单独使用的功能词。术语“包含”、“具有”、“包括”和“包含”应理解为开放式术语（即，意指“包括但不限于”）。涉及相同组分或性质的所有范围的终点是包含在内的和独立地可结合的。

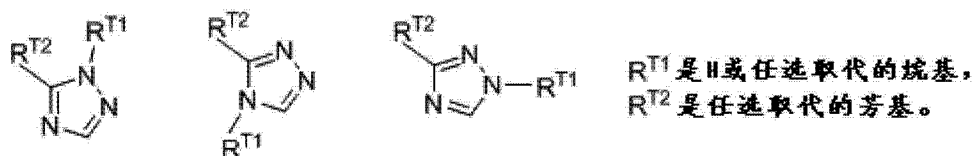
[0123] 术语“本发明的化合物”、“此类化合物”、“所述化合物”和“本发明化合物”意指本文公开的结构式例如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 和 (Ie) 所示的化合物，包括这些式（其结构是本文公开的）之内的任何特定化合物。可以通过它们的化学结构和 / 或化学名称鉴别化合物。当化学结构和化学名称冲突时，化学结构决定化合物的特征。而且，本发明化合物可调节，即抑制或增加 CK2 蛋白、Pim 蛋白或两者的生物活性，并且由此在本文中被称为“调节剂”或“CK2 和 / 或 Pim 调节剂”。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) 和 (Ie) 的化合物（包括本文所述的任何特定的化合物）是示例性“调节剂”。

[0124] 本文所述的化合物可以包含一个或多个手性中心和 / 或双键，因此其可以作为立体异构体而存在，例如双键异构体（即，几何异构体例如 E 和 Z）、对映异构体或非对映异构体。本发明包括各分离的立体异构体形式以及手性纯度的程度不同的立体异构体的混合物，包括外消旋混合物和非对映异构体的混合物。因此，本文示出的化学结构包括所示化合物的所有可能的对映异构体和立体异构体，包括纯立体异构体的形式（例如，几何纯的形式、对映异构体的形式或非对映异构体的形式）以及对映异构体和立体异构体的混合物。可以使用技术人员熟知的分离技术或手性合成技术将对映异构体和立体异构体的混合物拆分为它们组分的对映异构体或立体异构体。本发明包括各分离的立体异构体形式以及手性纯度的程度不同的立体异构体的混合物，包括外消旋混合物。其还包括多种非对映异构体。作为非限定性实例，式 (I) 的化合物具有基团 R^4 所连接的碳 - 碳双键。因为连接至双键的四

个基团通常都不相同,所以双键可以不同的 E 和 Z 异构体存在。被描述用来指示它的式 (I) 可代表 E 异构体或 Z 异构体或两者。其它结构可用来描述特定异构体,但这仅仅出于方便考虑,并且不意图将本发明限于所述的烯属异构体。

[0125] 化合物也可以若干互变异构体的形式存在,并且本文对一种互变异构体的描述仅出于方便考虑,并且同样应理解为包括所示形式的其它互变异构体。因此,本文描述的化学结构包括所示化合物的所有可能的互变异构体的形式。本文使用的术语“互变异构体”意指彼此之间可极容易地进行转变以使其可一起平衡存在的异构体。例如,酮和烯醇是一种化合物的两种互变异构体的形式。在另一实例中,被取代的 1, 2, 4- 三唑衍生物可以如下所示的至少三种互变异构体的形式存在:

[0126]



[0127] 本发明的化合物通常具有可离子化基团以便能够制备成盐。在该情况下,无论在何处提到化合物,在本领域中应理解的是还可使用药学上可接受的盐。这些盐可以是包括无机酸或有机酸的酸加成盐,或就本发明的化合物的酸性形式而言,可从无机或有机碱制备盐。通常,制备或使用作为药学上可接受的酸或碱的加成产物制备的药学上可接受的盐的化合物。适宜的药学上可接受的酸和碱是本领域众所周知的,例如形成酸加成盐的盐酸、硫酸、氢溴酸、乙酸、乳酸、柠檬酸或酒石酸,和形成碱盐的氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铵、咖啡因、多种胺等。制备适当的盐的方法为本领域所公认。在某些情况下,化合物可以包含酸性和碱性的官能团,在该情况下它们可以具有两个离子化基团但不具有净电荷。用于制备药学上可接受的盐和它们的制剂的标准方法是本领域熟知的且公开于多个文献中,包括例如,“Remington: Science and Practice of Pharmacy”, A. Gennaro 编著,第 20 版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。

[0128] 本文使用的“溶剂合物”意指通过溶剂化形成的化合物(溶剂分子与溶质的分子或离子组合),或由溶质离子或分子组成的聚集体,即,具有一个或多个溶剂分子的本发明化合物。当水是溶剂时,相应的溶剂合物是“水合物”。水合物的实例包括但不限于半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、六水合物等。本领域普通技术人员应理解本化合物的药学上可接受的盐和/或前药也可以溶剂合物的形式存在。通常通过水合(其是本化合物的制备的一部分)形成溶剂合物,或通过本发明无水化合物的天然吸湿形成溶剂合物。

[0129] 术语“酯”意指其中分子的任一 -COOH 官能团被置换为 -COOR 官能团的本化合物的任何酯,其中酯的 R 部分是任何形成稳定酯部分含碳基团,包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基和其被取代的衍生物。本化合物的可水解的酯是羧基以可水解酯基形式存在的化合物。也就是说,这些酯是药学上可接受的且可以在体内水解为相应的羧酸。这些酯可以是常规的酯,包括低级烷酰氧基烷基酯,例如新戊酰氧基甲基酯和 1- 新戊酰氧基乙基酯;低级烷氧基羰基烷基酯,例如,甲氧基羰基氧基甲基酯、1- 乙氧基羰基氧基乙基酯和 1- 异丙基羰基氧基乙基酯;低级烷氧基甲基酯,例如,甲氧甲基酯、乳酰基酯、苯并呋喃酮基酯、硫代苯并呋喃酮基酯;低级烷酰基氨基甲基

酯,例如,乙酰氨基甲基酯。也可以使用其它酯,例如苄基酯和氰基甲基酯。这些酯的其它实例包括:(2,2-二甲基-1-氧基丙基氧基)甲基酯;(1RS)-1-乙酰氧基乙基酯、2-[(2-甲基丙基氧基)羰基]-2-戊烯基酯、1-[[[(1-甲基乙氧基)羰基]-氧基]乙基酯;异丙基氧基羰基氧基乙基酯、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯、1-[[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙基酯;3,3-二甲基-2-氧代丁基酯。对本领域的技术人员显而易见的是本发明化合物的可水解酯可以通过使用常规方法以所述化合物的游离羧基形成。代表性的酯包括新戊酰氧基甲基酯、异丙基氧基羰基氧基乙基酯和(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯。

[0130] 术语“前药”意指药用活性化合物的前体,其中前体本身可能具有或可能不具有药用活性,但当施用时,其将通过代谢或以其它方式转化成药用活性化合物或目标药物。例如,前药可以是药用活性化合物的酯、醚或酰胺形式。多种类型的前药已被制备和公开用于多种药物。参见,例如,Bundgaard, H. 和 Moss, J., J. Pharm. Sci. 78:122-126(1989)。因此,本领域普通技术人员了解如通过常用的有机合成技术来制备这些前药。

[0131] “保护基”意指当连结至分子表面的反应性官能团时降低或防止官能团反应性的原子组成。保护基的实例可见于Green等,“Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 第2版,1991)和Harrison等,“Compendium of Synthetic Organic Methods”, 第1-8卷(John Wiley and Sons,1971-1996)。代表性的氨基保护基包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(“CBZ”)、叔丁基氧基羰基(“Boc”)、三甲硅基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(“SES”)、三苯甲基和被取代的三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9-苄基甲基氧基羰基(“FMOC”)、硝基-藜芦基氧基羰基(“NVOC”)等。代表性的羟基保护基包括但不限于羟基基团被乙酰化或烷基化的那些,例如苄基和三苯甲基醚以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚和烯丙基醚。

[0132] 如本文使用的“药学上可接受的”意指适宜用于与人类和动物的组织接触而无不利的毒性、刺激、变应性反应等,具有同样合理的利益/风险比率,在良好的医学判断范围内对其预期应用而言是有效的。

[0133] “赋形剂”意指与化合物一起施用的稀释剂、助剂、媒介物或载体。

[0134] “有效量”或“治疗有效量”是当化合物施用于患者时实现有益结果的本化合物的量,或者,具有所需的体内或体外活性的化合物的量。就增殖性病症而言,有益的临床结果包括与不存在治疗相比,与病症或障碍相关的症状的程度或严重性降低,和/或患者的寿命和/或生活质量提高。例如,对于癌症受试者,“有益的临床结果”包括与不存在治疗相比,肿瘤块减小、肿瘤生长速率降低、转移减少、与癌症相关的症状的严重性降低和/或受试者的寿命延长。施用于受试者的化合物的精确量将取决于病症或病症的类型和严重性和患者的特性,例如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。也取决于增殖性病症的程度、严重性和类型。熟练的技术人员能够根据这些和其它因素确定适当的剂量。

[0135] 如本文使用的术语“烷基”、“烯基”和“炔基”包括直链、支化的链和环的单价烃基残基,和这些的组合,当它们未经取代时其仅仅包含C和H。实例包括甲基、乙基、异丁基、环己基、环戊基乙基、2-丙烯基、3-丁炔基等。在各个这样的基团中碳原子的总数有时如本文所描述,例如,当基团可以包含至多10个碳原子时它可以表示为1-10C或C1-C10或C1-10。当在杂烷基基团中允许杂原子(通常为N、O和S)置换碳原子时,例如,描述基团的数量,尽

管依然写作例如 C1-C6, 表示在基团中碳原子的数量加这类杂原子的数量之和, 所述杂原子在所描述的环或链的骨架中代替碳原子时被引入。

[0136] 通常, 本发明的烷基、烯基和炔基取代基包含 1-10C(烷基) 或 2-10C(烯基或炔基)。优选地它们包含 1-8C(烷基) 或 2-8C(烯基或炔基)。有时它们包含 1-4C(烷基) 或 2-4C(烯基或炔基)。单个基团可以包括多于 1 种类型的多重键, 或多于 1 个的多重键; 当它们包含至少 1 个碳-碳双键时, 这样的基团包含于术语“烯基”的定义中, 当它们包含至少 1 个碳-碳三键时其包含于术语“炔基”中。

[0137] 烷基、烯基和炔基基团通常任选地被取代, 取代程度为使得此类取代是化学上有意义的。典型的取代基包括但不限于卤代、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRC SNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、C≡CR、COOR、CONR₂、OOCR、COR 和 NO₂, 其中各 R 独立地为 H、C1-C8 烷基、C2-C8 杂烷基、C1-C8 酰基、C2-C8 杂酰基、C2-C8 烯基、C2-C8 杂烯基、C2-C8 炔基、C2-C8 杂炔基、C3-C8 杂环基、C4-C10 杂环基烷基、C6-C10 芳基、或 C5-C10 杂芳基, 且各 R 任选地被卤代、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR' SO₂R'、NR' CONR'₂、NR' CSNR'₂、NR' C(=NR')NR'₂、NR' COOR'、NR' COR'、CN、C≡CR'、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR' 和 NO₂, 其中各 R' 独立地为 H、C1-C8 烷基、C2-C8 杂烷基、C1-C8 酰基、C3-C8 杂环基、C2-C8 杂酰基、C6-C10 芳基或 C5-C10 杂芳基取代。烷基、烯基和炔基也可以被 C1-C8 酰基、C2-C8 杂酰基、C6-C10 芳基、C3-C8 环烷基、C3-C8 杂环基、或 C5-C10 杂芳基取代, 其中的每一者均可被适于特定基团的取代基所取代。当取代基在相同或相邻原子上包含两个 R 或 R' 基团(例如, -NR₂ 或 -NR-C(O)R) 时, 两个 R 或 R' 基团可任选地与取代基中与它们所连接的原子合起来形成具有 5-8 环成员的环, 其可如对于 R 或 R' 自身所允许的那样被取代, 且可包含作为环成员的另外的杂原子(N、O 或 S)。

[0138] 本文使用的“任选取代的”表示特定的基团或被描述的基团可以具有非氢取代基, 或基团可以具有一个或多个非氢取代基。如果未另外指明, 这类取代基可能存在的总数量等于存在于所描述基团的未经取代的形式上的 H 原子数量。如果任选的取代基通过诸如羰基氧(=O) 的双键连接, 则基团具有两种可用化合价, 因此可包括的取代基的总数量根据可用化合价的数量而减少。

[0139] 当“取代的”用于修饰特定的基团或残基时, 其意指指定基团或残基的一个或多个氢原子彼此独立地被相同或不同的取代基替代。

[0140] 在指定的基团或残基中可用于取代饱和碳原子的取代基包括但不限于 -R^a、卤代、-O⁻、=O、-OR^b、-SR^b、-S⁻、=S、-NR^cR^c、=NR^b、=N-OR^b、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)₂R^b、-S(O)₂NR^b、-S(O)₂O⁻、-S(O)₂OR^b、-OS(O)₂R^b、-OS(O)₂O⁻、-OS(O)₂OR^b、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OR^b)(O⁻)、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-C(O)R^b、-C(S)R^b、-C(NR^b)R^b、-C(O)O⁻、-C(O)OR^b、-C(S)OR^b、-C(O)NR^cR^c、-C(NR^b)NR^cR^c、-OC(O)R^b、-OC(S)R^b、-OC(O)O⁻、-OC(O)OR^b、-OC(S)OR^b、-NR^bC(O)R^b、-NR^bC(S)R^b、-NR^bC(O)O⁻、-NR^bC(O)OR^b、-NR^bC(S)OR^b、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bC(NR^b)R^b 和 -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, 其中 R^a 选自烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基; 各 R^b 独立为氢或 R^a; 且各 R^c 独立地为 R^b 或可选地, 两个 R^c 可与它们所键合的氮原子合起来形成 4-、5-、6- 或 7- 元环杂烷基, 其可任选地包括 1 至 4 个相同或不同的另外的选自 O、N 和 S 的杂原子。作为特定实例, -NR^cR^c 意指包括 -NH₂、-NH- 烷基、N- 吡咯烷基和 N- 吗啉基。作为另一个特定实例, 取代的烷基意指

包括 - 亚烷基 -O- 烷基、- 亚烷基 - 杂芳基、- 亚烷基 - 环杂烷基、- 亚烷基 -C(O)OR^b、- 亚烷基 -C(O)NR^bR^b 和 -CH₂-CH₂-C(O)-CH₃。一个或多个取代基与它们所键合的原子合起来可形成包括环烷基和环杂烷基的环状环。

[0141] 同样,可用于在指定的基团或残基中取代不饱和的碳原子的取代基团包括但不限于 -R^a、卤代、-O⁻、-OR^b、-SR^b、-S⁻、-NR^cR^c、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-S(O)₂R^b、-S(O)₂O⁻、-S(O)₂OR^b、-OS(O)₂R^b、-OS(O)₂O⁻、-OS(O)₂OR^b、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OR^b)(O⁻)、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-C(O)R^b、-C(S)R^b、-C(NR^b)R^b、-C(O)O⁻、-C(O)OR^b、-C(S)OR^b、-C(O)NR^cR^c、-C(NR^b)NR^cR^c、-OC(O)R^b、-OC(S)R^b、-OC(O)O⁻、-OC(O)OR^b、-OC(S)OR^b、-NR^bC(O)R^b、-NR^bC(S)R^b、-NR^bC(O)O⁻、-NR^bC(O)OR^b、-NR^bC(S)OR^b、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bC(NR^b)R^b 和 -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, 其中 R^a、R^b 和 R^c 如此前所定义。

[0142] 可用于在杂烷基和环杂烷基基团中取代氮原子的取代基团包括但不限于 -R^a、-O⁻、-OR^b、-SR^b、-S⁻、-NR^cR^c、三卤代甲基、-CF₃、-CN、-NO、-NO₂、-S(O)₂R^b、-S(O)₂O⁻、-S(O)₂OR^b、-OS(O)₂R^b、-OS(O)₂O⁻、-OS(O)₂OR^b、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OR^b)(O⁻)、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-C(O)R^b、-C(S)R^b、-C(NR^b)R^b、-C(O)OR^b、-C(S)OR^b、-C(O)NR^cR^c、-C(NR^b)NR^cR^c、-OC(O)R^b、-OC(S)R^b、-OC(O)OR^b、-OC(S)OR^b、-NR^bC(O)R^b、-NR^bC(S)R^b、-NR^bC(O)OR^b、-NR^bC(S)OR^b、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bC(NR^b)R^b 和 -NR^bC(NR^b)NR^cR^c, 其中 R^a、R^b 和 R^c 如此前所定义。

[0143] “乙炔”取代基是是任选取代的 2-10C 炔基基团,并且具有式 -C≡C-R^a, 其中 R^a 是 H 或 C1-C8 烷基、C2-C8 杂烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 杂烯基、C2-C8 炔基、C2-C8 杂炔基、C1-C8 酰基、C2-C8 杂酰基、C6-C10 芳基、C5-C10 杂芳基、C7-C12 芳烷基、或 C6-C12 杂芳烷基,并且各 R^a 基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤代、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR' 和 NO₂, 其中各 R' 独立地为 H、C1-C6 烷基、C2-C6 杂烷基、C1-C6 酰基、C2-C6 杂酰基、C6-C10 芳基、C5-C10 杂芳基、C7-12 芳烷基、或 C6-12 杂芳烷基,其中的每一者任选地被一个或多个选自以下的取基团取代: 卤代、C1-C4 烷基、C1-C4 杂烷基、C1-C6 酰基、C1-C6 杂酰基、羟基、氨基和 =O; 且其中两个 R' 可连接形成 3-7 元环,该环任选地包含至多 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子。在一些实施方案中, -C≡C-R^a 中的 R^a 是 H 或 Me。

[0144] “杂烷基”,“杂烯基”,和“杂炔基”等的定义类似于相应的烃基(烷基、烯基和炔基)基团,但是“杂”术语意指在主链残基之内包含 1-3 个 O、S 或 N 杂原子或其组合的基团;因此相应的烷基、烯基、或炔基基团的至少一个碳原子被置换为指定的杂原子之一以形成杂烷基、杂烯基、或杂炔基基团。杂形式的烷基、烯基和炔基基团的典型且优选的大小与相应的烃基基团通常是相同的,和可以存在于杂形式的取代基是与那些上文针对烃基基团所述的相同的。因为化学稳定性,还应理解,除非另有说明,这样的基团不包括多于两个邻接的杂原子,除了其中氧代基团存在于 N 或 S 上(如在硝基或磺酰基中)的情况。

[0145] 尽管如本文使用的“烷基”包括环烷基和环烷基烷基基团,本文可以使用术语“环烷基”以描述通过环碳原子连接的碳环非芳族的基团,并且可以使用“环烷基烷基”以描述通过烷基连接体连接至分子的碳环非芳族的基团。同样地,可以使用“杂环基”以描述包含至少一个杂原子(其可以是 C 或 N)作为环成员和通过环原子连接至分子的非芳族的环的基团;和可以使用“杂环基烷基”以描述通过连接体连接至另一个分子的这类基团。适于环

烷基、环烷基烷基、杂环基、和杂环基烷基基团的尺寸和取代基是与那些上文针对烷基基团所述的相同的。如本文所用,这些术语还包括包含一个双键或两个双键的环,前提是环不是芳族的。

[0146] 如本文所用,“酰基”包括如下基团,所述基团包括连接于羰基碳原子的两个可用化合价位置之一的烷基、烯基、炔基、芳基或芳烷基残基,杂酰基意指相应的基团,其中至少一个不是羰基碳的碳已经被置换为选自 N、O 和 S 的杂原子。因此杂酰基包括例如, $-C(=O)OR$ 和 $-C(=O)NR^2$ 以及 $-C(=O)-$ 杂芳基。

[0147] 酰基和杂酰基基团键合于它们通过羰基碳原子的开放化合价所连接的任何基团或分子。通常,它们是 C1-C8 酰基基团(其包括甲酰基、乙酰基、新戊酰和苯甲酰基)和 C2-C8 杂酰基基团,其包括甲氧基乙酰基、乙氧羰基和 4-吡啶酰基。烃基基团,芳基基团,和杂形式的包含酰基或杂酰基基团的这样的基团可以被本文描述的取代基取代,所述取代基作为针对酰基或杂酰基基团的各自相应的成分通常是适宜的取代基。

[0148] “芳族的”部分或“芳基”部分意指具有众所周知的芳香特性的单环或稠合双环的部分;实例包括苯基和萘基。同样地,“杂芳族的”和“杂芳基”意指包含一个或多个杂原子的环成员的这类单环或稠合双环系统,所述杂原子选自 O、S 和 N。包含杂原子可使 5 元环以及 6 元环中具有芳香性。典型的杂芳族的系统包括单环 C5-C6 芳族的基团,例如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基和咪唑基,通过这些单环基团之一与苯基环或与任何杂芳族的单环基团稠合形成稠合的双环的部分,以形成 C8-C10 双环的基团,例如吲哚基、苯并咪唑基、喹啉基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡唑并吡啶基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基等。在环系统中在电子分布方面具有芳香特性的任何单环或稠合环双环系统包含于本定义中。也包括双环的基团,其中至少直接连结至分子的剩余部分的环具有芳香特性。通常,环系统包含 5-12 个环成员原子。优选地单环杂芳基包含 5-6 个环成员,双环的杂芳基包含 8-10 个环成员。

[0149] 芳基和杂芳基部分可以被多种取代基取代,所述取代基包括 C1-C8 烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 炔基、C5-C12 芳基、C1-C8 酰基、和这些的杂合形式,其中各自本身可以被进一步取代;芳基和杂芳基部分的其它取代基包括卤代、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCN₂NR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、C $\equiv$ CR、COOR、CONR₂、OOCR、COR 和 NO₂,其中各 R 独立地为 H、C1-C8 烷基、C2-C8 杂烷基、C2-C8 烯基、C2-C8 杂烯基、C2-C8 炔基、C2-C8 杂炔基、C3-C8 杂环基、C4-C10 杂环基烷基、C6-C10 芳基、C5-C10 杂芳基、C7-C12 芳烷基、或 C6-C12 杂芳烷基,且各 R 如上文对于烷基基团所述的那样被任选地取代。在芳基或杂芳基基团上的取代基当然可以进一步被本文描述的适宜于这类取代基的各类型或取代基的各成分的基团取代。因此,例如,芳烷基取代基可以被在芳基部分本文描述的通常用于芳基基团的取代基取代,且可以在烷基部分被本文描述的通常或适宜于烷基基团的取代基进一步取代。当取代基在相同或相邻的原子上包含两个 R 或 R' 基团(例如, -NR₂、或 -NR-C(O)R)时,两个 R 或 R' 基团可任选地与取代基中它们所连接的原子合起来形成具有 5-8 个环成员的环,其如对于 R 或 R' 自身所允许的那样被取代,且可包含作为环成员的另外的杂原子(N、O 或 S)。

[0150] 同样地,“芳烷基”和“杂芳烷基”意指芳族的和杂芳族的环系统,所述环系统通过例如亚烷基的连接体团键合于它们的连接点,包括被取代的或未经取代的、饱和的或不饱

和的、环的或非环的连接体。通常连接体是 C1-C8 烷基或其杂合形式。这些连接体也可以包括羰基基团,因而使它们能提供酰基或杂酰基部分的取代基。在芳烷基或杂芳烷基基团中的芳基或杂芳基环可以被上文所述的针对芳基基团的相同的取代基取代。优选地,芳烷基基团包括苯基环,所述苯基环任选地被上述定义的用于芳基基团的基团取代,以及未经取代的或被一个或两个 C1-C4 烷基基团或杂烷基基团取代的 C1-C4 亚烷基,其中烷基或杂烷基基团可任选地成环,以形成例如环丙烷、二氧杂环戊烷或氧杂环戊烷的环。同样地,杂芳烷基基团优选地包括 C5-C6 单环杂芳基基团,所述基团任选地被上文所述的通常用作芳基基团的取代基的基团取代,以及未经取代的或被一个或两个 C1-C4 烷基基团或杂烷基基团取代的 C1-C4 亚烷基,或其包括任选取代的苯基环或 C5-C6 单环杂芳基和 C1-C4 亚杂烷基,所述亚杂烷基是未经取代的或被一个或两个 C1-C4 烷基或杂烷基基团取代,其中烷基或杂烷基基团可任选地成环以形成例如环丙烷、二氧杂环戊烷或氧杂环戊烷的环。

[0151] 如果芳烷基或杂芳烷基基团被描述为任选取代的,则取代基可以在基团的烷基或杂烷基部分上或芳基或杂芳基部分上。任选地在烷基或杂烷基部分上的取代基通常与上文针对烷基基团所述的那些相同;任选地在芳基或杂芳基部分上的取代基通常与上文所述的针对芳基基团的那些相同。

[0152] 如本文使用的“芳烷基”基团如果未经取代则为烃基基团,并且通过在环和亚烷基或类似连接体中的碳原子总数来描述。因此苄基基团是 C7-芳烷基基团,苯基乙基是 C8-芳烷基。

[0153] 如上所述的“杂芳烷基”意指包括通过连接体团连接的芳基基团的部分,不同于“芳烷基”的是芳基部分的至少一个环原子或连接体团中的 1 个原子是杂原子,所述杂原子选自 N、O 和 S。杂芳烷基基团如本文根据环中和连接体接合的原子的总数而描述,它们包括通过杂烷基连接体连接的芳基基团;通过例如亚烷基的烃基连接体连接的杂芳基基团;和通过杂烷基连接体连接的杂芳基基团。因此,例如, C7-杂芳烷基将包括吡啶基甲基、苯氧基和 N-吡咯基甲氧基。

[0154] 如本文使用的“亚烷基”意指二价的烃基基团;因为它是二价的,因此其可将 2 个其它基团连接在一起。通常它意指 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 是 1-8, 优选地 n 是 1-4, 但在指定的情况下,亚烷基也可以被其它基团取代,并且可以具有其它长度,开放式化合价无需在链的相对端。因此 $-CH(Me)-$ 和 $-C(Me)_2-$ 也可以作为亚烷基被提及,诸如环丙基-1,1-二基的环基团可同样如此。其中亚烷基基团是被取代的,取代基包括如本文所描述的通常存在于烷基基团上的那些。

[0155] 通常,包含于取代基中的任何烷基、烯基、炔基、酰基或芳基或芳烷基基团或这些基团之一的任一杂合形式自身可任选地被其它取代基取代。如果对取代基不另加描述,这些取代基的性质类似于关于初始取代基本身描述的那些。因此,在例如 R^7 是烷基的实施方案中,该烷基可任选地被列举于 R^7 的实施方案中的剩余取代基取代,其中该取代具有化学意义,并且这不破坏为烷基本身提供的大小限制;例如,被烷基或烯基取代的烷基将仅仅延长这些实施方案的碳原子的上限,而不包括在内。然而,被芳基、氨基、烷氧基、=O 等取代的烷基将包含于本发明范围内,且这些取代基团的原子在用以描述所描述的烷基、烯基等基团的数目中不计数。其中取代基的数目不被指定,根据其可用化合价,各个这类烷基、烯基、炔基、酰基或芳基基团可以被诸多取代基取代;具体而言,例如任一这些基团可以被氟原子

在任一或所有其可用化合价上取代。

[0156] 如本文使用的“杂合形式”意指例如烷基、芳基、或酰基的基团的衍生物，其中所命名的碳环基团的至少一个碳原子已经被置换为杂原子，所述杂原子选自 N、O 和 S。因此烷基、烯基、炔基、酰基、芳基和芳烷基的杂合形式分别是杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂酰基、杂芳基和杂芳烷基。将理解通常不多于两个 N、O 或 S 原子连续地连接，除非其中氧代基团连接至 N 或 S 以形成硝基或磺酰基基团。

[0157] 如本文使用的“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代。通常优选氟和氯。

[0158] 如本文使用的“氨基”意指 NH_2 ，但是当氨基被描述为“被取代的”或“任选取代的”时，术语包括 $\text{NR}'\text{R}''$ ，其中各 R' 和 R'' 独立地是 H，或是烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳烷基基团或这些基团之一的杂合形式，各个烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳烷基基团或这些基团之一的杂合形式任选地被本文描述的适于相应基团的取代基取代。术语也包括 R' 和 R'' 一起连接形成 3-8 元环的形式，所述 3-8 元环可以是饱和环、不饱和环或芳香环，其包含 1-3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子作为环成员，其任选地被描述为适于烷基基团的取代基取代，或如果 $\text{NR}'\text{R}''$ 是芳族的基团，其任选地被描述为通常用于杂芳基基团的取代基取代。

[0159] 如本文使用的术语“碳环”或“碳环的”意指在环中仅仅包含碳原子的环状环，而术语“杂环”或“杂环的”意指包括杂原子的环。碳环和杂环结构包括具有单环、双环或多环系统的化合物。

[0160] 如本文使用的术语“杂原子”是指任何不是碳或氢的原子，例如氮、氧或硫。当它是链或环的主链或骨架的部分时，杂原子必须是至少二价的，且通常选自 N、O、P 和 S。

[0161] 杂环的示例性实例包括但不限于四氢呋喃、1,3- 二氧杂环戊烷、2,3- 二氢呋喃、吡喃、四氢吡喃、苯并呋喃、异苯并呋喃、1,3- 二氢 - 异苯并呋喃、异噁唑、4,5- 二氢异噁唑、哌啶、吡咯烷、吡咯烷 -2- 酮、吡咯、吡啶、嘧啶、八氢 - 吡咯并 [3,4b] 吡啶、哌嗪、吡嗪、吗啉、硫代吗啉、咪唑、咪唑烷 2,4- 二酮、1,3- 二氢苯并咪唑 -2- 酮、吡啶、噻唑、苯并噻唑、噻二唑、噻吩、四氢噻吩 1,1- 二氧化物、二氮杂环庚三烯、三唑、胍、二氮杂双环并 [2.2.1] 庚烷、2,5- 二氮杂双环并 [2.2.1] 庚烷、2,3,4,4a,9,9a- 六氢 -1H- β - 咔啉、氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、四氢吡喃、二噁烷、内酯、氮丙啶、氮杂环丁烷、哌啶、内酰胺，也可以包括杂芳基。杂芳基的其它示例性实例包括但不限于呋喃、吡咯、吡啶、嘧啶、咪唑、苯并咪唑和三唑。

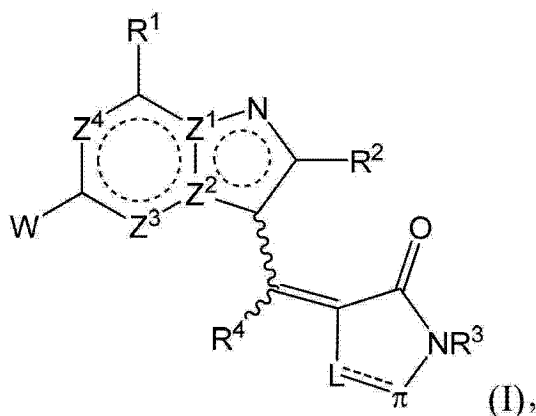
[0162] 如本文使用的术语“治疗”意指改善、缓和、减轻和消除病症或病症的症状。本文描述的候选分子或化合物可以治疗有效量存在于制剂或药物中，该治疗有效量可为导致生物效应的量，例如某些细胞（例如，癌细胞）的凋亡、某些细胞增殖减少，或例如导致改善、缓和、减轻或消除病症或病症的症状。术语也可以意指降低或停止细胞增殖速率（例如，延缓或暂停肿瘤生长）或减少增殖癌细胞的数量（例如，移除肿瘤的部分或所有）。这些术语也可用于在受微生物感染的系统（即，细胞，组织或受试者）中降低微生物体的效价、降低微生物传播的速率、减少与微生物感染相关的症状的症状或作用的数量，和 / 或从系统中移除可检测的量的微生物。微生物体的实例包括但不限于病毒、细菌和真菌。

[0163] 如本文使用的术语“凋亡”意指内源性细胞自身破坏或自杀程序。响应于触发刺激，细胞经历一系列事件，包括细胞皱缩、细胞膜起泡、色素沉淀和断裂。这些事件最终导致细胞转化为膜边缘颗粒的簇（程序性死亡的细胞体），其后其被巨噬细胞吞噬。

[0164] 化合物的实施方案：

[0165] 在一个实施方案中,本发明提供具有结构式 (I) 的化合物:

[0166]



[0167] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药,

[0168] 其中:

[0169] 所述双环系统包含 Z^1 - Z^4 是芳族的;

[0170] Z^1 和 Z^2 中的一个为 C, Z^1 和 Z^2 中的另一个为 N;

[0171] Z^3 和 Z^4 独立地为 CR^{1a} 或 N,

[0172] R^1 和 R^{1a} 独立地为 H、卤代、CN、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 C2-C4 烯基、任选取代的 C2-C4 炔基、任选取代的 C1-C4 烷氧基、或 $-NR^7R^8$;

[0173] R^2 是 H、卤代、CN、或任选取代的选自 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的基团;

[0174] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和任选取代的 C1-C10 烷基;

[0175] π 是 sp^2 -杂化的 C 或 N;

[0176] 如果 π 是 C=Y, 其中 Y 是 O 或 S 时, 则用虚线所示的键是单键;

[0177] 或者如果 π 是 N 或 CR^1 , 则用虚线所示的键是双键;

[0178] L 是单碳或双碳连接体;

[0179] 或 L 和 π 合起来形成另外的稠合至包含 NR^3 的 N 的环上的 6 元环, 其中 6 元环任选地包含作为环成员的至多两个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0180] W 是卤代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C3-C8 环烷基、或 $CR^7R^8R^9$,

[0181] 其中 n 是 0、1 或 2,

[0182] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、任选取代的 C1-C10 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基和任选取代的杂环基; 或可选地, NR^7R^8 中的 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合起来形成 5 至 8 元环, 该环被任选地取代且任选地包含作为环成员的另外的选自 N、O 或 S 的杂原子。

[0183] 本发明的化合物的特征在于包含两个或多个氮原子的二环芳族杂环系统: 一个 N 原子被示出, 而 Z^1 和 Z^2 中的一个也为 N。在所关注的某些实施方案中, Z^1 是 N 且 Z^2 是 C; 在其它实施方案中, Z^1 是 C 且 Z^2 是 N。

[0184] 任选地, Z^3 和 / 或 Z^4 也可 N。在某些实施方案中, 它们都为 CR^1 ; 在其它实施方案中, Z^3 是 N 且 Z^4 是 CR^1 ; 且在其它实施方案中, Z^4 是 N 且 Z^3 是 CR^1 ; 而在其它实施方案中,

Z^3 和 Z^4 都为 N。

[0185] 此外,式 (I) 的化合物包含与双环基团连接的另一个杂环基团,且另外的杂环基团包含在环内的酰胺键合,以及形成 5-6 元环的另外的原子。所述另外的原子包括连接体 L,其可包含作为环成员的一个或两个碳原子(可被取代),例如 L 可以是 $C(R^6)_2$ 或 $C(R^6)_2C(R^6)_2$ 。可选地,当其由 π 所示的相邻中心双键键合时, L 可以是 CR^6 。各 R^6 可以是相同或不同的。

[0186] 在式 (I) 的化合物中, R^6 在每次出现时可以独立地是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基。

[0187] π 表示 sp^2 杂化的环成员,其可以是 C 或 N。当其表示 N 时,其与连接体 L 双键键合。因此在一些实施方案中, $-L-\pi-NR^3$ 是 $-CR^6=N-NR^3$,且该环成为吡唑酮环。当其表示 C 时,其可以是 $C=Y$ 或 CR^1 ,取决于其双键的位置,该双键可以在环内或环外(即,其可以是 $C=Y$,如下所解释)。

[0188] 在一些实施方案中, π 表示 sp^2 杂化的碳原子,例如 $C=Y$;在这些实施方案中, Y 通常是选自 N、O 和 S 的杂原子,且通常 Y 是 O 或 S。因此在这些实施方案中, $-L-\pi-NR^3$ 经常为 $-C(R^6)_2-C(=Y)-NR^3$ 或 $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-C(=Y)-NR^3$ 。在这些实施方案中,各 R^6 可以是 H 或任选取代的烷基;在特定的实施方案中,存在的至少一个 R^6 为 H。在某些实施方案中,由 L 表示的基团的各 R^6 为 H。

[0189] 在此类化合物的一些实施方案中, Y 是 O 且在一些实施方案中 Y 是 S。

[0190] 在另外其它实施方案中, π 表示式 $=C(R^1)-$ 的 sp^2 杂化的碳原子(其中具有虚线的键为双键,于是该碳原子与一个单价基团 R^1 连接)。

[0191] 另外的杂环基团还包含 NR^3 ,且该基团中的 R^3 可以是 H 或小烷基例如 Me 或乙基或环丙基。在一些实施方案中,其是被取代的烷基,例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基等;这些本身可以是有活性的,或可起前药作用,该前药当失去酰基时变得有活性。优选, R^3 是 H。

[0192] 连接两个杂环基团的 sp^2 碳是 CR^4 ,其中 R^4 可以是 H 或小烷基(Me、Et、iPr、tBu、环丙基);在优选的实施方案中,其为 H。

[0193] 双环基团的五元环被 R^2 取代。这可以是 H、卤代或小烷基,例如 Me、Et、 CF_3 、 $-CH_2Ome$ 、乙烯基或乙炔。在优选的实施方案中, R^2 是 H。

[0194] 双环基团的六元环被 R 和 R^1 取代或仅被 R^1 取代。这可以是多种基团,包括 H、卤代或任选取代的烷基、胺或烷氧基。在一些实施方案中, R 和 R^1 独立地选自 H、卤代和小烷基,例如 Me、Et、 CF_3 、 $-CH_2Ome$ 、乙烯基、或乙炔。在某些实施方案中, R 和 R^1 独立地是 H、卤代、Me、NHMe、 NMe_2 、 CF_3 或 CN。

[0195] 双环基团的六元环也被基团 W 取代。这可表示多种不同的特征,同时保持所需蛋白激酶调节活性。在某些实施方案中, W 是任选取代的芳基或杂芳基,通常选自苯基、吡啶基、嘧啶基和哌嗪基。具体而言,其可以是任选取代的苯基。在特定的实施方案中, W 是被至多两个取代基取代的苯基;在某些实施方案中,苯基在相对于苯基与双环基团连接的点的邻位或间位被至少一个除了 H 之外的基团(例如 F、Cl、Me、 CF_3 、CN、OMe、COOH、或 COOMe)取代。

[0196] 可以是 W 的被取代的苯基的特定实施方案包括 3-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、

3-羧基苯基和 3-(COOMe)-苯基。

[0197] 在其它实施方案中, W 可以是式 $-NR^7R^8$ 的基团, 其中 R^7 和 R^8 如上所述。通常, R^7 和 R^8 不都为 H。在这些实施方案的某些中, R^7 是 H、Me、或酰基例如甲酰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、苯甲酰基、或三氟乙酰基; 此类酰化的化合物可以作为激酶抑制剂具有活性, 或它们可用作其中 R^7 是 H 的化合物的前药。在这些实施方案中, R^8 可以是任选取代的烷基、或芳基或杂芳基, 例如可被任选取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、哌嗪基等。合适的任选取代的烷基基团包括 C1-C6 烷基, 例如甲基、以及、丁基、丙基、异丙基、叔丁基、氟乙基、甲氧基乙基、异丁基等。在某些实施方案中, 芳基或杂芳基被至少一个非 -H 取代基取代。一些特定的非 -H 取代基包括卤代 (尤其是 Cl 或 F)、小烷基 (例如, Me、Et、iPr、CF₃、环丙基等); C1-C4 烷氧基、CN 等, 且可以在芳基 / 苯基环连接 NR^7R^8 的氮原子的点的间位或对位。

[0198] R^8 也可以是这样的芳基或杂芳基, 其通过 C1-C4 亚烷基链连接于 NR^7 ; 例如, 其可以是咪唑基甲基、苯基乙基等。在特定的实施方案中, 芳基是苯基, 且被至少一个非 -H 取代基取代, 通常在苯基连接 NR^7R^8 的 N 的点的间位或对位。

[0199] 芳基或杂芳基基团上的取代基可以是卤代、C1-C4 烷基、或 C1-C4 烷氧基基团、或芳基或杂芳基基团例如咪唑、苯基、吡啶基、吡唑基、三唑基等; 或它们可以是 C5-C8 杂环基团, 例如吗啉、哌啶、哌嗪等。在一些实施方案中, 由 R^8 所示的芳基环 (例如, 苯基) 被式 $R'_2N-(CH_2)_p-L-$ 的基团取代, 其中 p 是 0-3, L 是键、O、S 或 NR'' (R'' 是 H 或 C1-C4 烷基), 且各 R' 独立地为 H 或任选取代的 C1-C6 烷基, 且其中两个 R' 基团可任选地被环化形成环, 其可包括作为环成员的另外的杂原子 (N、O 或 S)。 R^8 形式的代表性实例包括二甲基氨基; 4-甲基哌嗪基; 4-吗啉基; 4-吗啉代甲基; 4-Me-哌嗪代乙基; 二甲基氨基甲基; 二乙基氨基甲基; 二甲基氨基乙氧基等。

[0200] 可选地, R^8 可以是芳烷基或杂芳烷基, 例如任选取代的苄基。

[0201] 可选地, W 可以是 NR^7R^8 , 其中 R^7 和 R^8 与 N 合起来形成环, 其一些实施方案中是 5-8 元环, 其可任选地包含作为另外的环成员的 N、O 或 S 且可被取代。示例性环包括哌啶、哌嗪、高哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷、吡咯烷酮等。

[0202] 在式 (I) 的化合物中, X 和 Y 各自表示杂原子, 且它们可以是相同的或它们可以是不同的。在一些实施方案中, Y 是 O, 而 X 是 S 或 NH 或 NMe 或 O; 在其它实施方案中, Y 是 S, 而 X 是 S 或 NH、或 NMe 或 O。当 X 是 NR^6 时, R^6 可以是 H、甲基、乙基、甲氧基乙基等; 在优选的实施方案中, R^6 是 H 或是 Me。

[0203] 本发明的化合物包括包含以下明确所述的特征或这些特征的任何组合的式 (I) 的化合物。

[0204] 在式 (I) 的化合物的某些实施方案中, Z^1 是 N 且 Z^2 是 C。

[0205] 在上述的化合物的某些实施方案中, Z^3 是 N。

[0206] 在上述的化合物的某些实施方案中, Z^4 是 N 或 CR^{1a} , 其中 R^{1a} 是 H 或 C1-C4 烷基。

[0207] 在上述的化合物的某些实施方案中, R^2 是 H 或 Me。

[0208] 在上述的化合物的某些实施方案中, R^3 和 R^4 都是 H。

[0209] 在上述的化合物的某些实施方案中, R^1 是 Me、卤代、OMe、或 CF₃。

[0210] 在上述的化合物的某些实施方案中, R^1 是 H 或 $-NR^7R^8$ 。

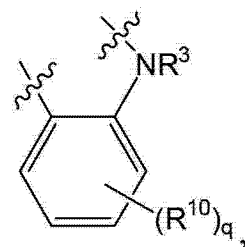
[0211] 在上述的化合物的某些实施方案中, π 是 C=Y, 其中 Y 是 O 或 S。

[0212] 在上述的化合物的某些实施方案中, L 是 $C(R^6)_2$ 。

[0213] 在上述的化合物的某些实施方案中, $-L-\pi-N(R^3)-$ 是 $-CR^6=N-N(R^3)-$ 。

[0214] 在上述的化合物的某些实施方案中, R^6 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基。

[0215] 在上述的化合物的某些实施方案中, $-L-\pi-N(R^3)-$ 是



其中 R^{10}

选自卤素、氰基、 R'' 、 OR'' 、 $NR''R''$ 、 $CONR''R''$ 、 $SO_2NR''R''$, 其中各 R'' 独立地为 H 或 C1-C4 烷基和 q 是 0-2。

[0216] 在上述的化合物的某些实施方案中, W 是 $-OR^7$ 或 $-NR^7R^8$ 。

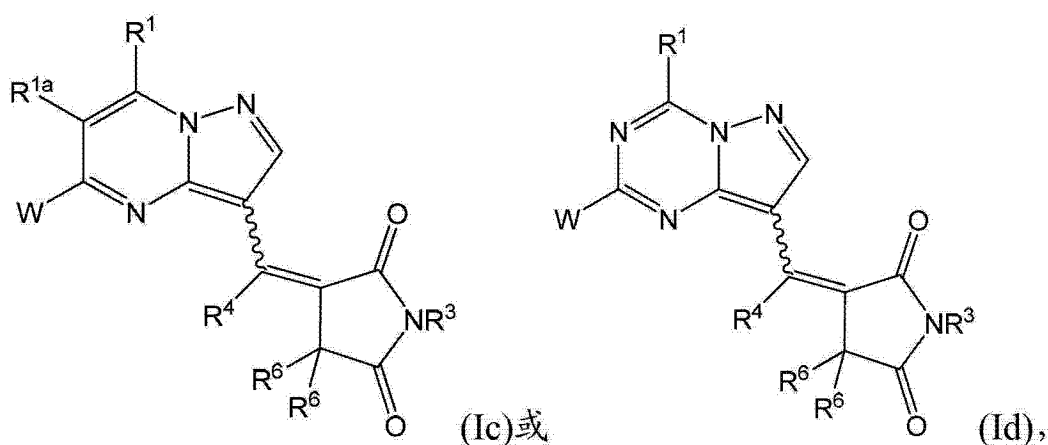
[0217] 在上述的化合物的某些实施方案中, W 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0218] 在上述的化合物的某些实施方案中, W 是任选取代的苯基。

[0219] 在上述的化合物的某些实施方案中, R^8 是 H, 或可选地, R^7 和 R^8 与氮原子合起来形成 5 至 8 元环, 该环被任选取代且任选地包含作为环成员的另外的选自 N、O 和 S 的杂原子。

[0220] 在上述的化合物的某些实施方案中, 该化合物由式 (Ic) 或式 (Id) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药所示:

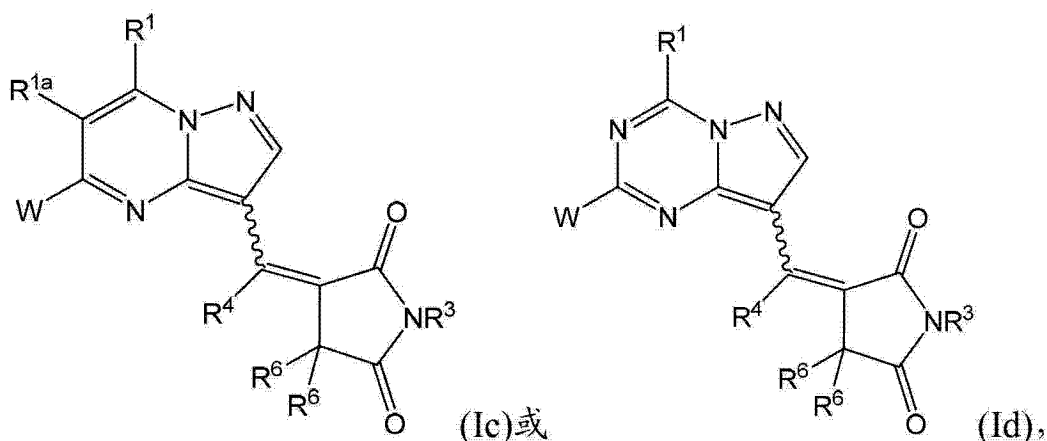
[0221]



[0222] 其中 R^{1a} 是 H 或 C1-C4 烷基; R^1 是 $-NR^7R^8$; 且各 R^6 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基。

[0223] 在上述的化合物的某些实施方案中, 该化合物由式 (Ic) 或式 (Id) 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药所示:

[0224]



[0225] 其中 R^{1a} 是 H 或 C1-C4 烷基； R^1 是 $-NR^7R^8$ ；且各 R^6 或任选取代的 C1-C10 烷基。

[0226] 在上述的化合物的某些实施方案中，W 是 $-NH-A$ ，其中 A 是任选取代的苯基。在上述化合物的替代实施方案中，W 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在这种类型的特定实施方案中，W 可以是任选取代的苯基。合适的取代基模式包含至少三个取代基，且在一些实施方案中，该苯基具有 1 或 2 个取代基。该取代基经常连接在苯基与 $-NR^7R^8$ 的氮连接的点的间位或对位的碳上。

[0227] 在此类化合物的某些实施方案中，W 是任选取代的苯基。在这些实施方案中， R^3 和 R^4 在一些情况下选自 H 和 Me，且优选 R^3 和 R^4 都是 H。在这些实施方案中， R^1 可以是 H、Me、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 OMe 或卤代。

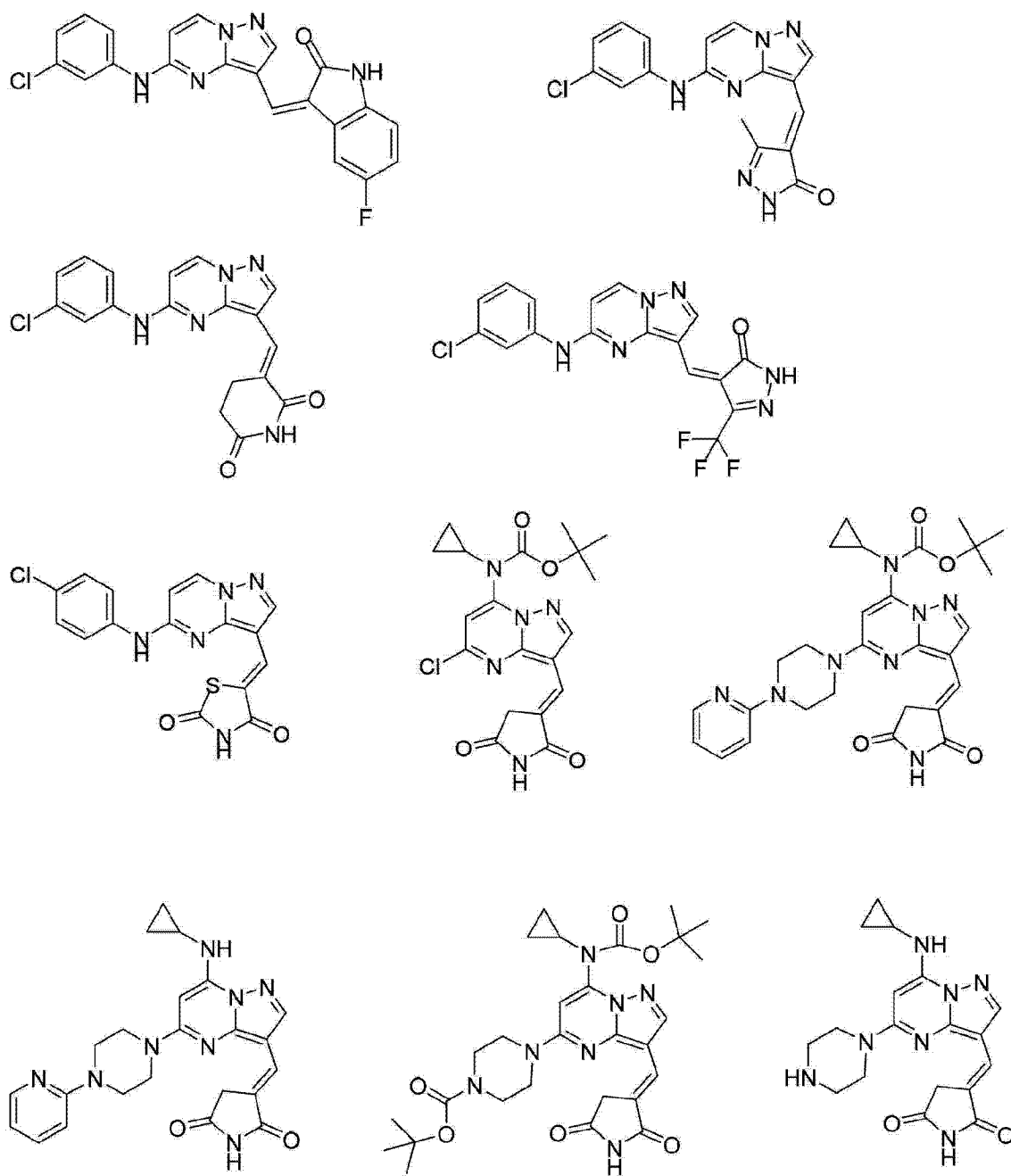
[0228] 在式 (Ia) 中， R^6 可以是 H 或其可以取代的 C1-C10 烷基。当其表示任选取代的烷基，其经常是 Me、Et、iPr 或环丙基、或取代的烷基例如 CF_3 或 CH_2CF_3 、或 $-CH_2OMe$ 。在优选的实施方案中， R^6 是 H 或 Me 或 CF_3 。

[0229] 在式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 中，W 可以是 $-NR^7R^8$ ，其中 R^8 可以是任选取代的芳基或杂芳基或芳烷基或杂芳烷基。在一些实施方案中， R^8 是任选取代的苯基吡啶基、嘧啶基、或哌嗪基，而 R^7 是 H。

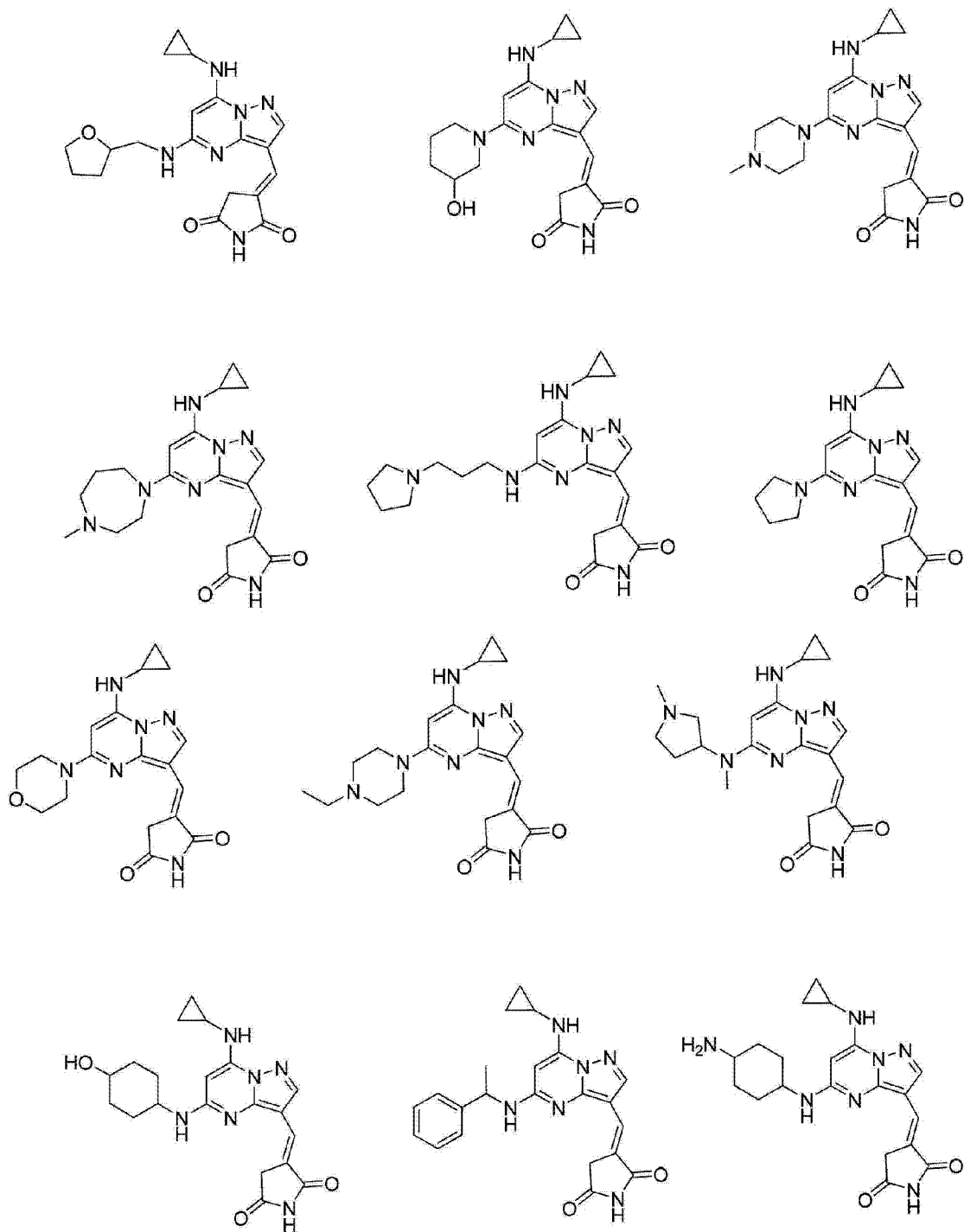
[0230] 在式 (Ib) 中，q 可以是 0-2，且经常是 0 或 1。当一个或多个 R^{10} 基团存在（即，q 不为 0）时，它们经常选自 F、Cl、Me、OMe、 CN 、SMe、 SO_2Me 、 $COOMe$ 和 CF_3 。

[0231] 在某些特定实施方案中，本发明提供选自由以下组成的组的化合物：

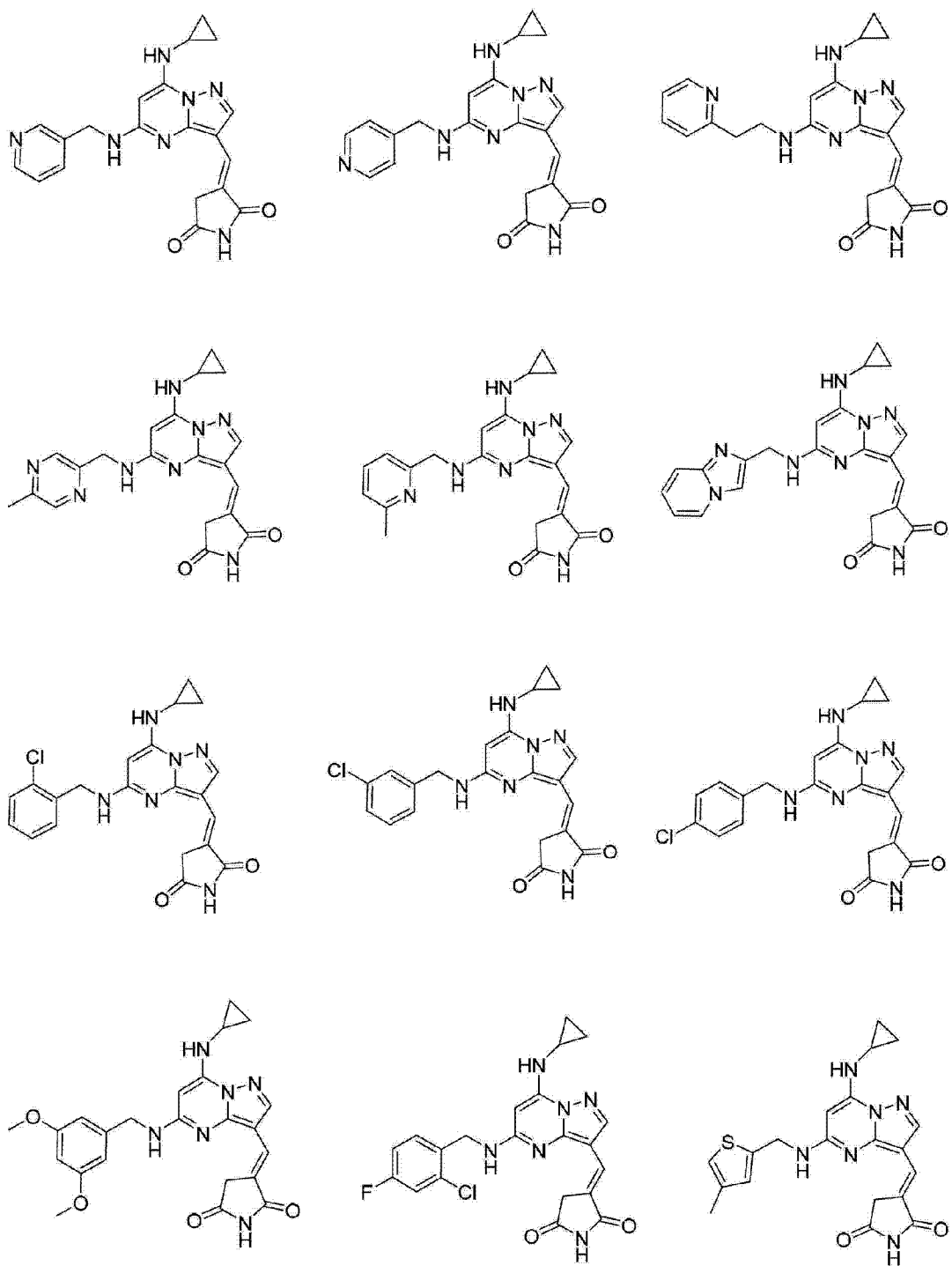
[0232]



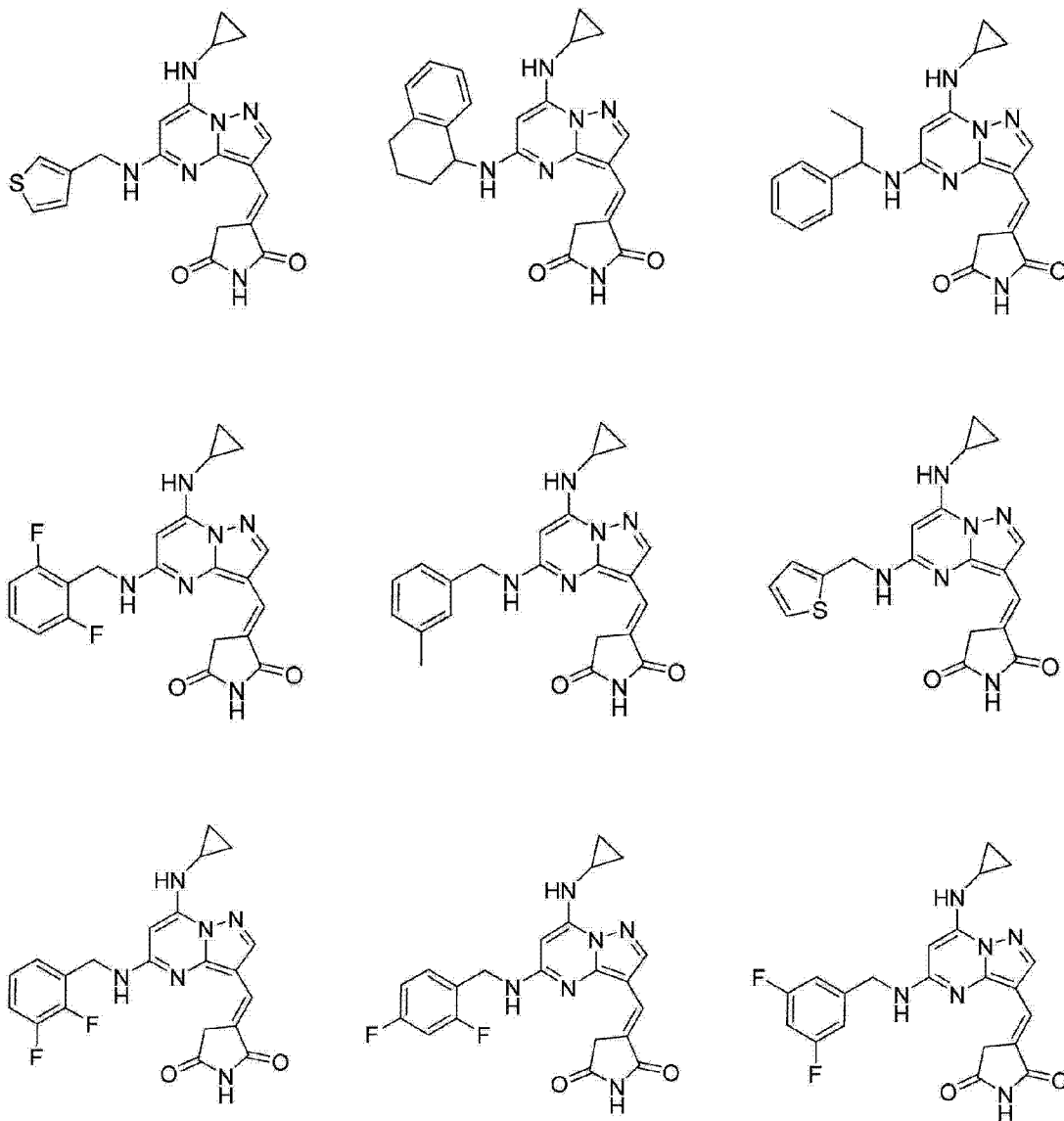
[0233]



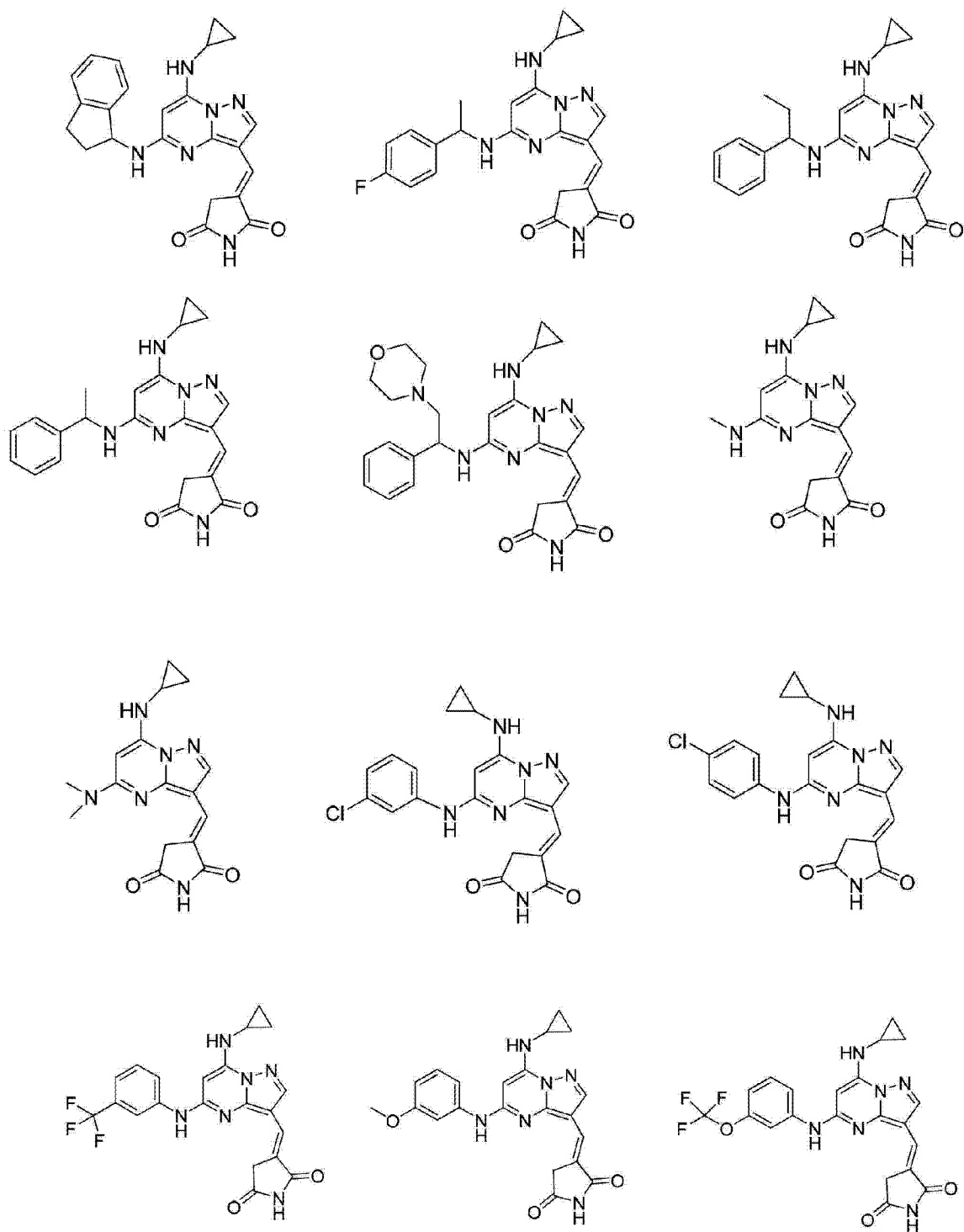
[0234]



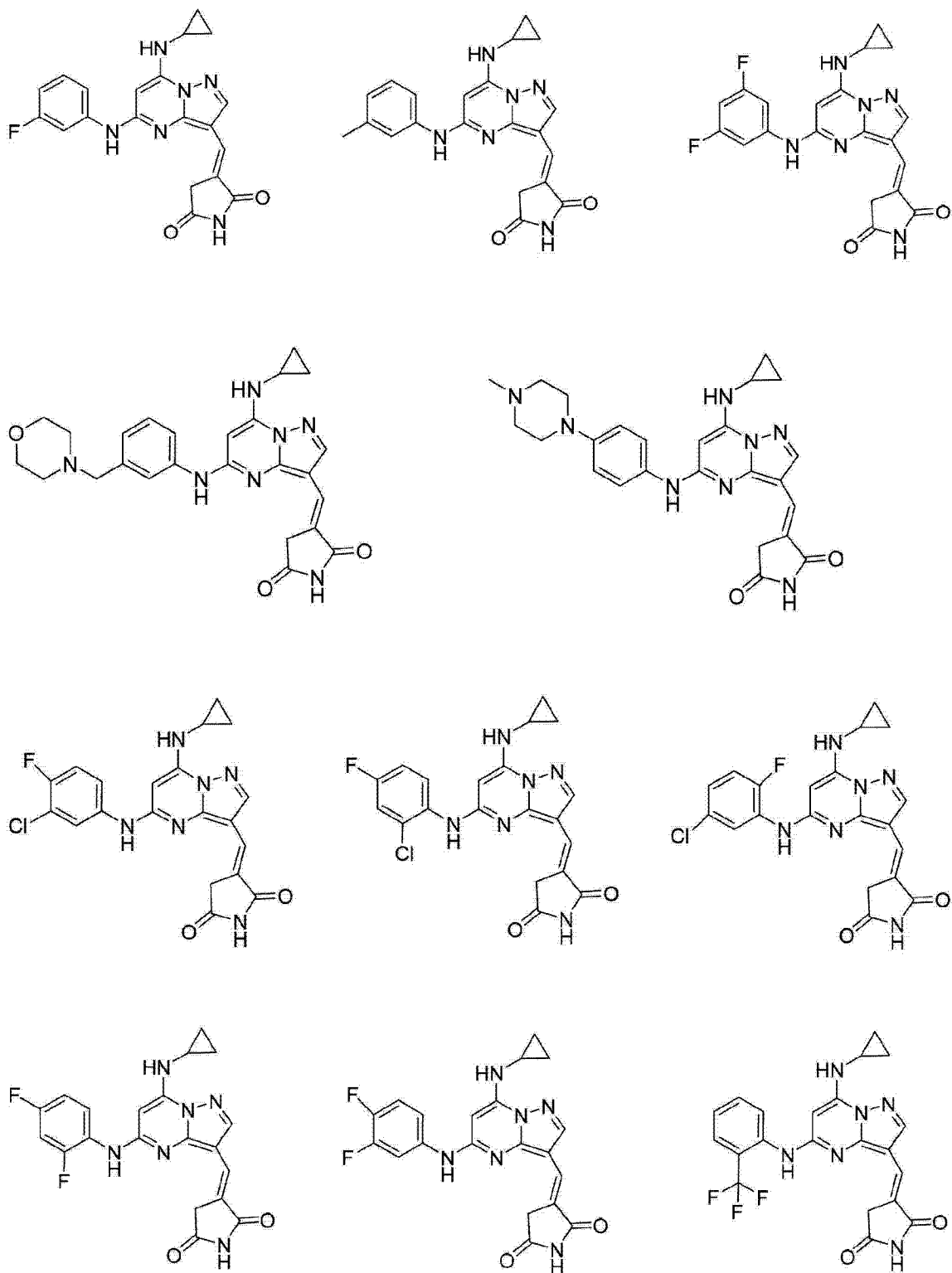
[0235]



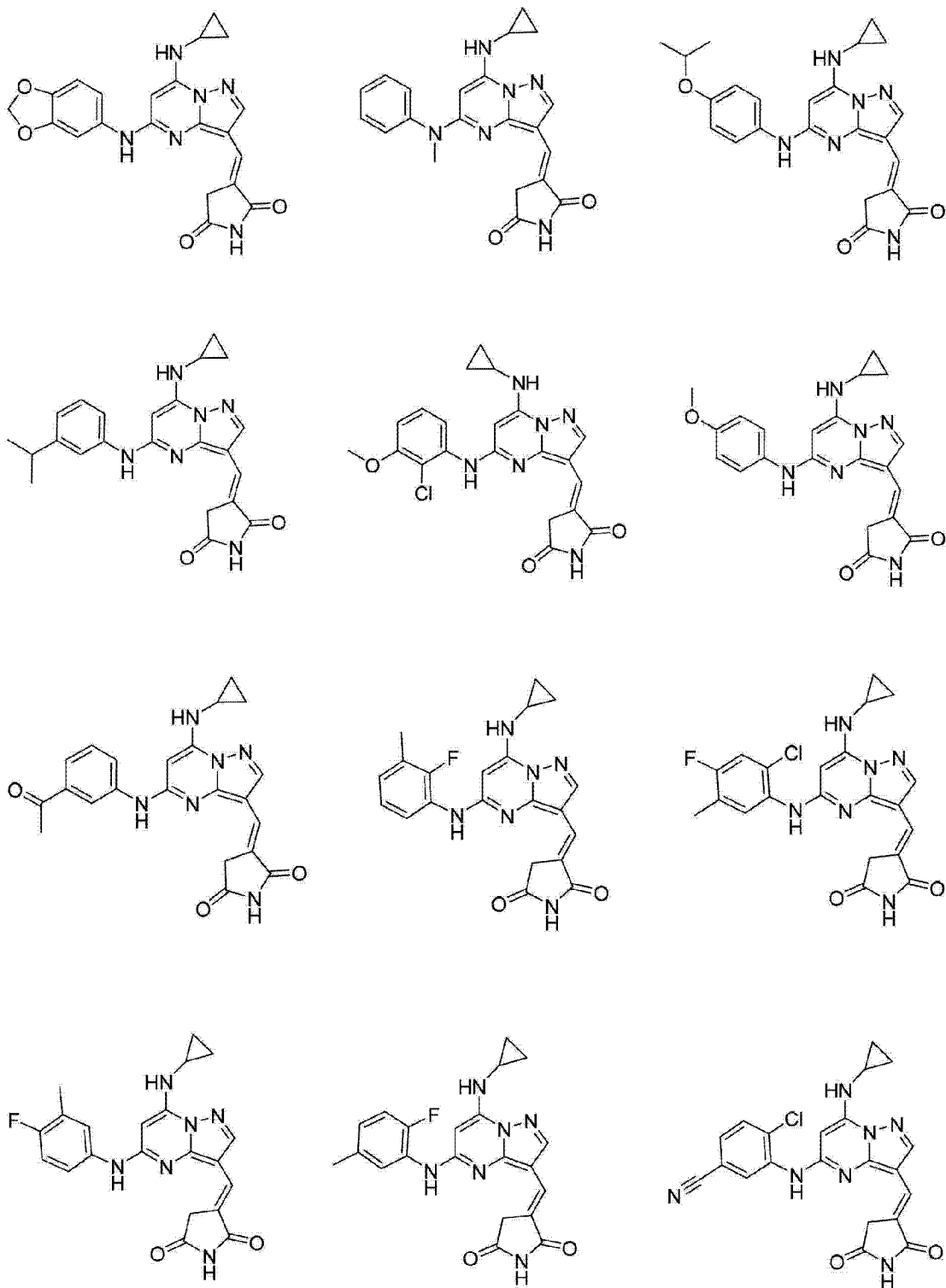
[0236]



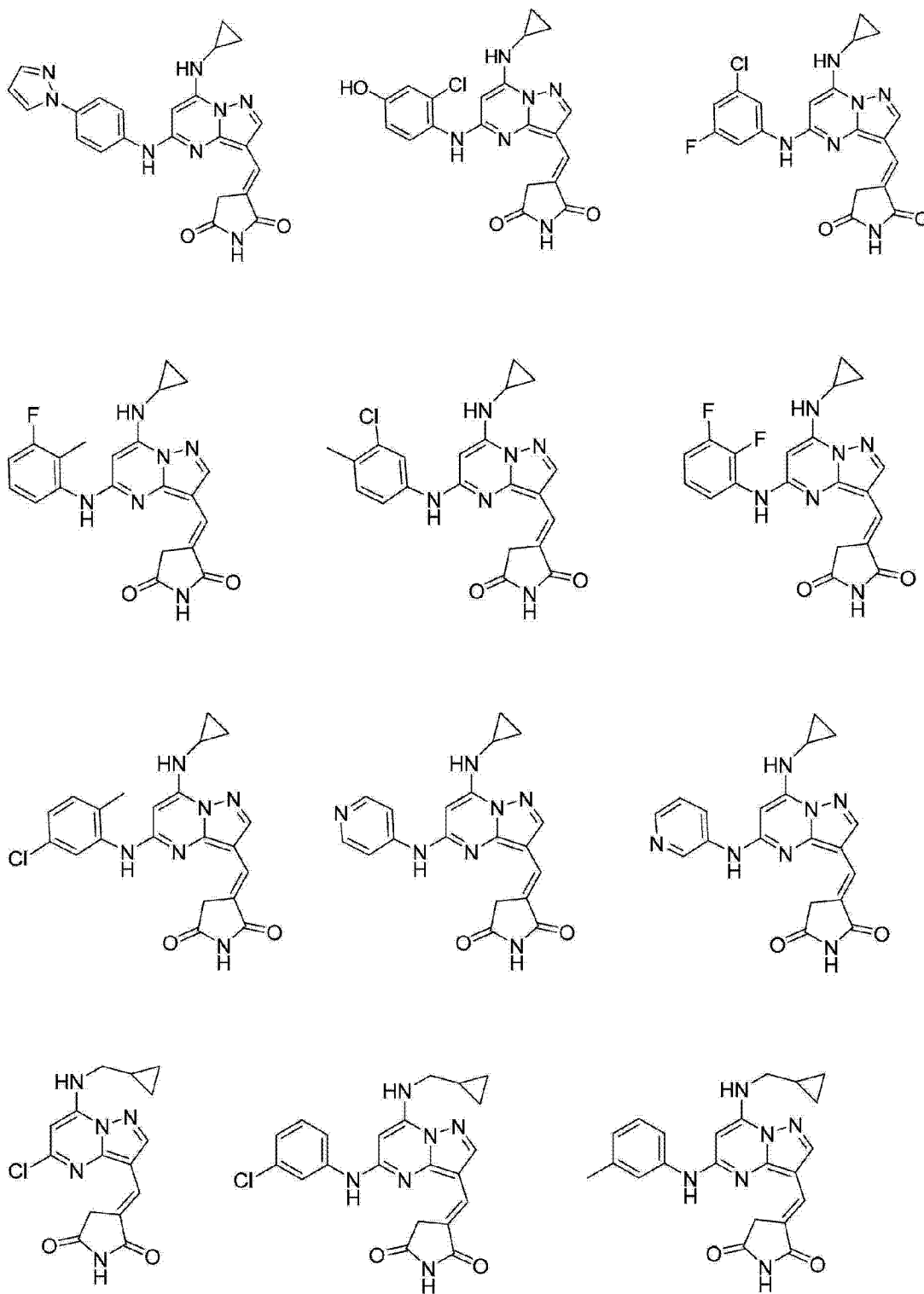
[0237]



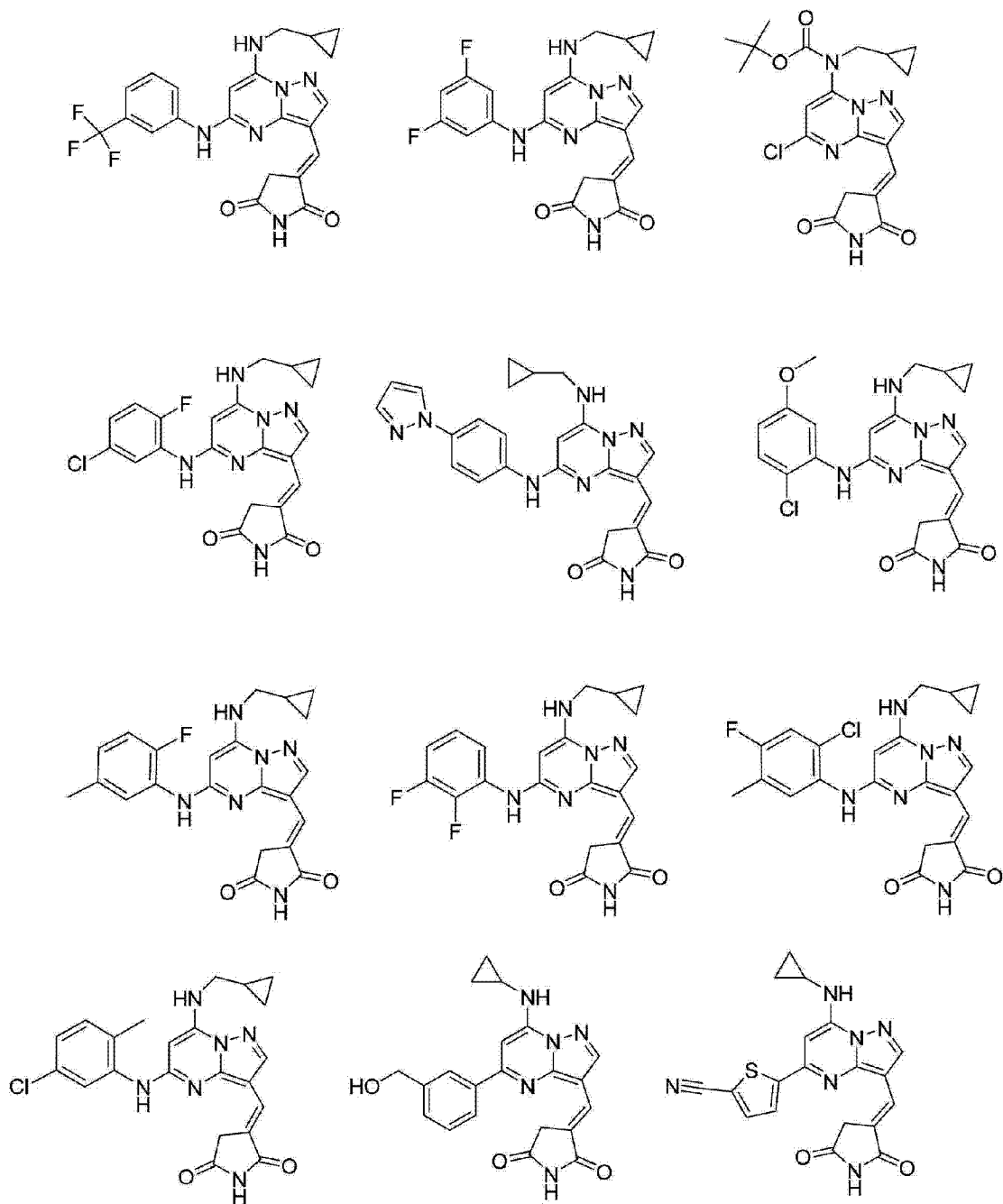
[0238]



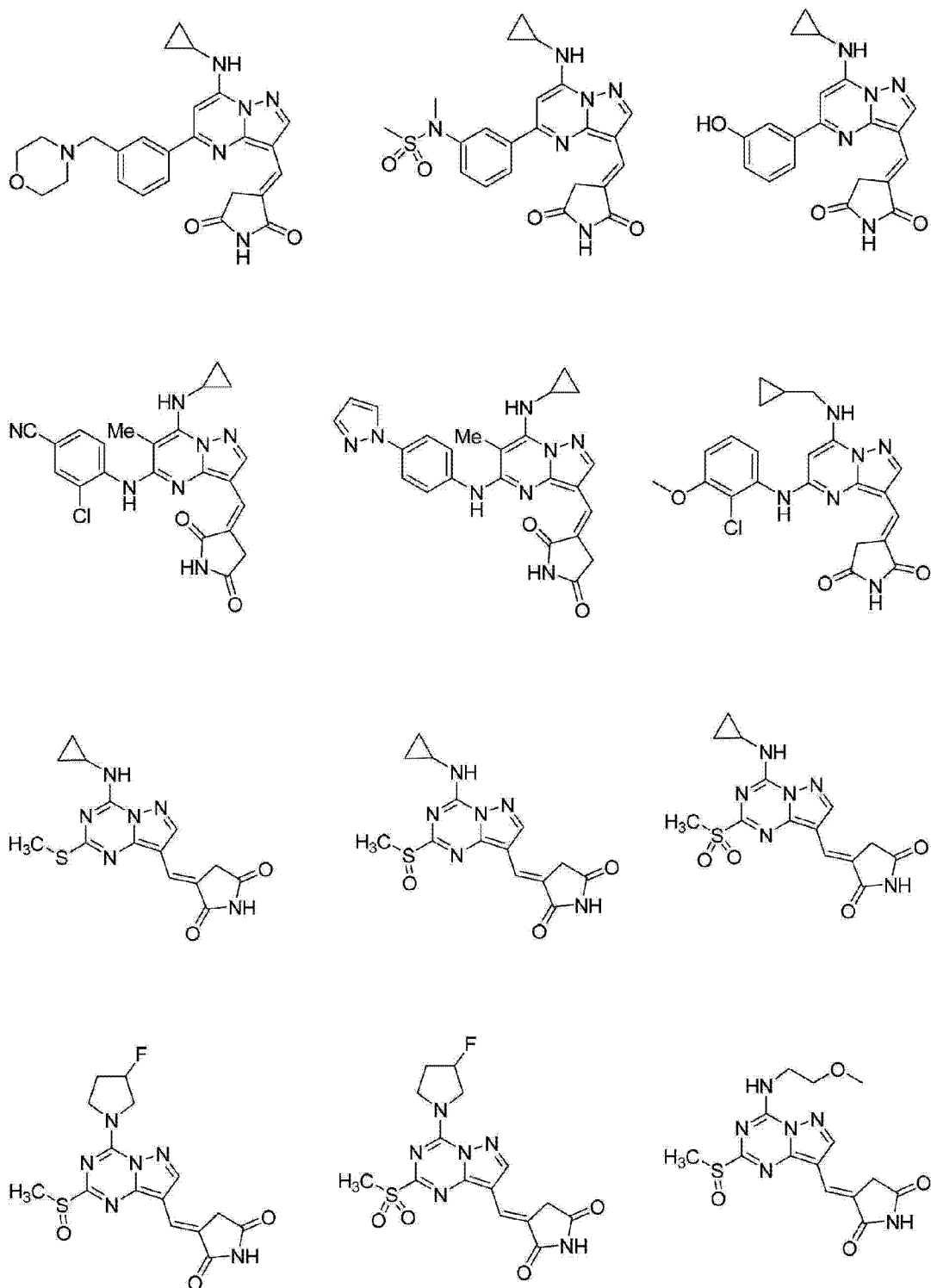
[0239]



[0240]

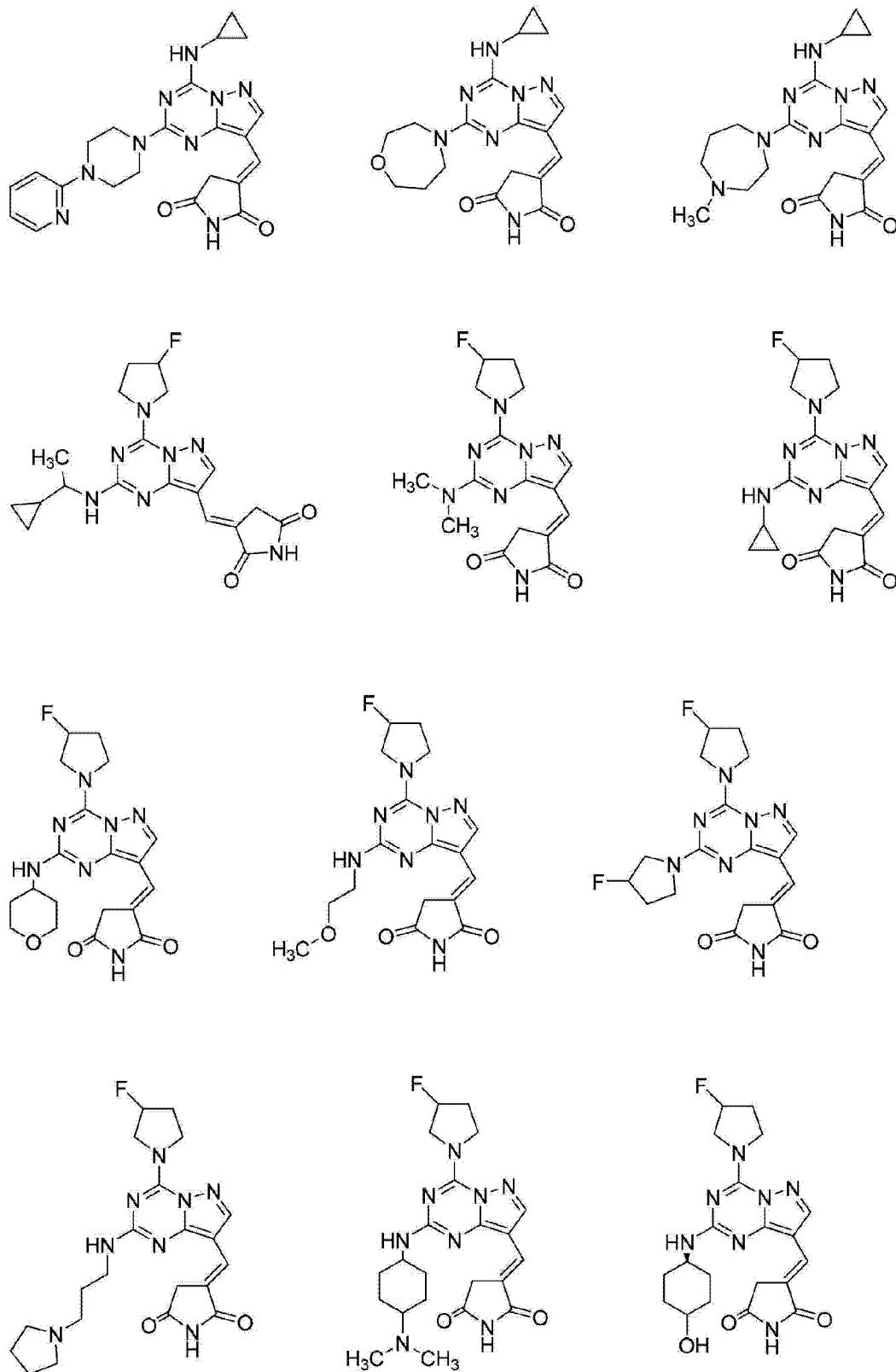


[0241]

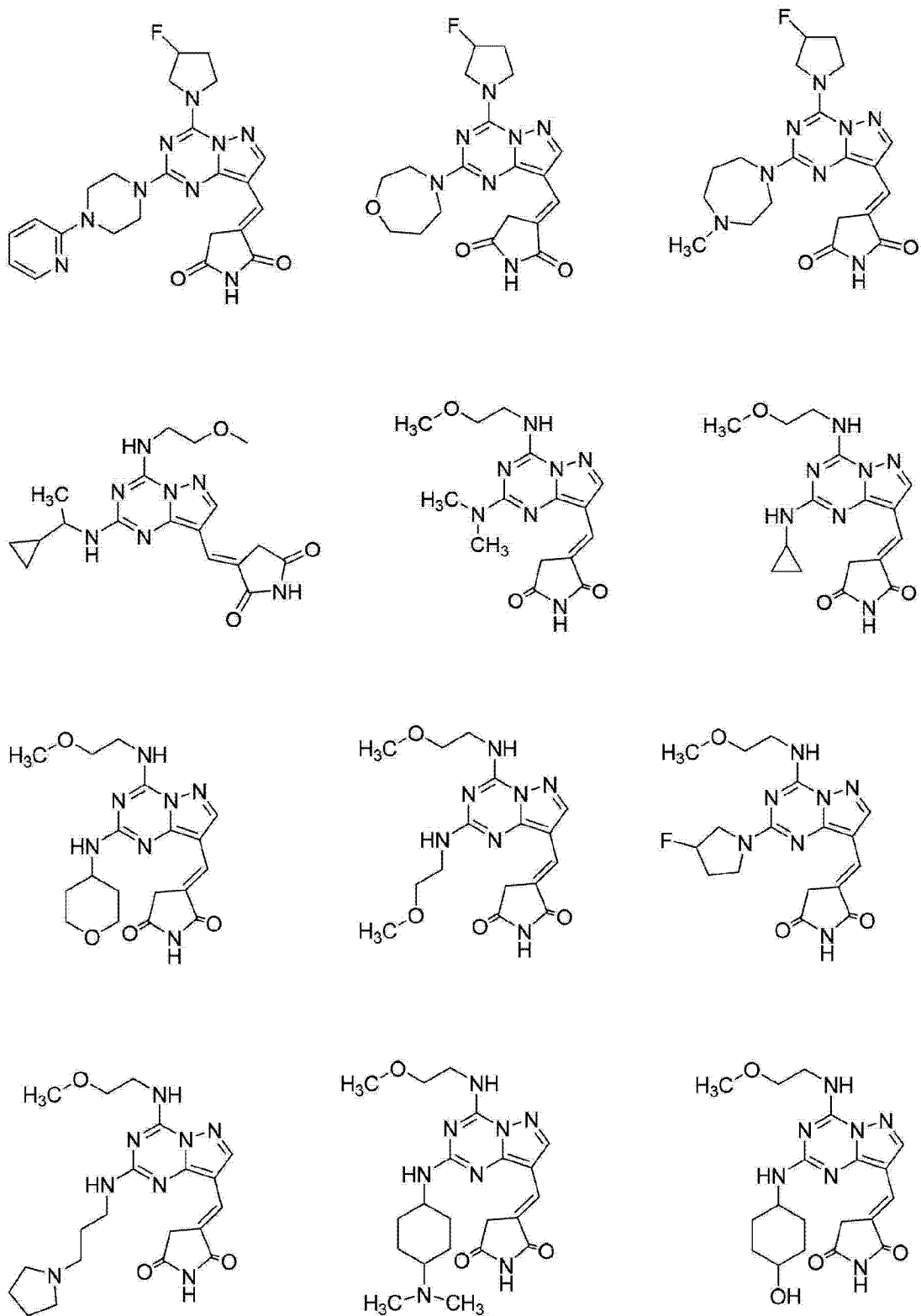


[0242]

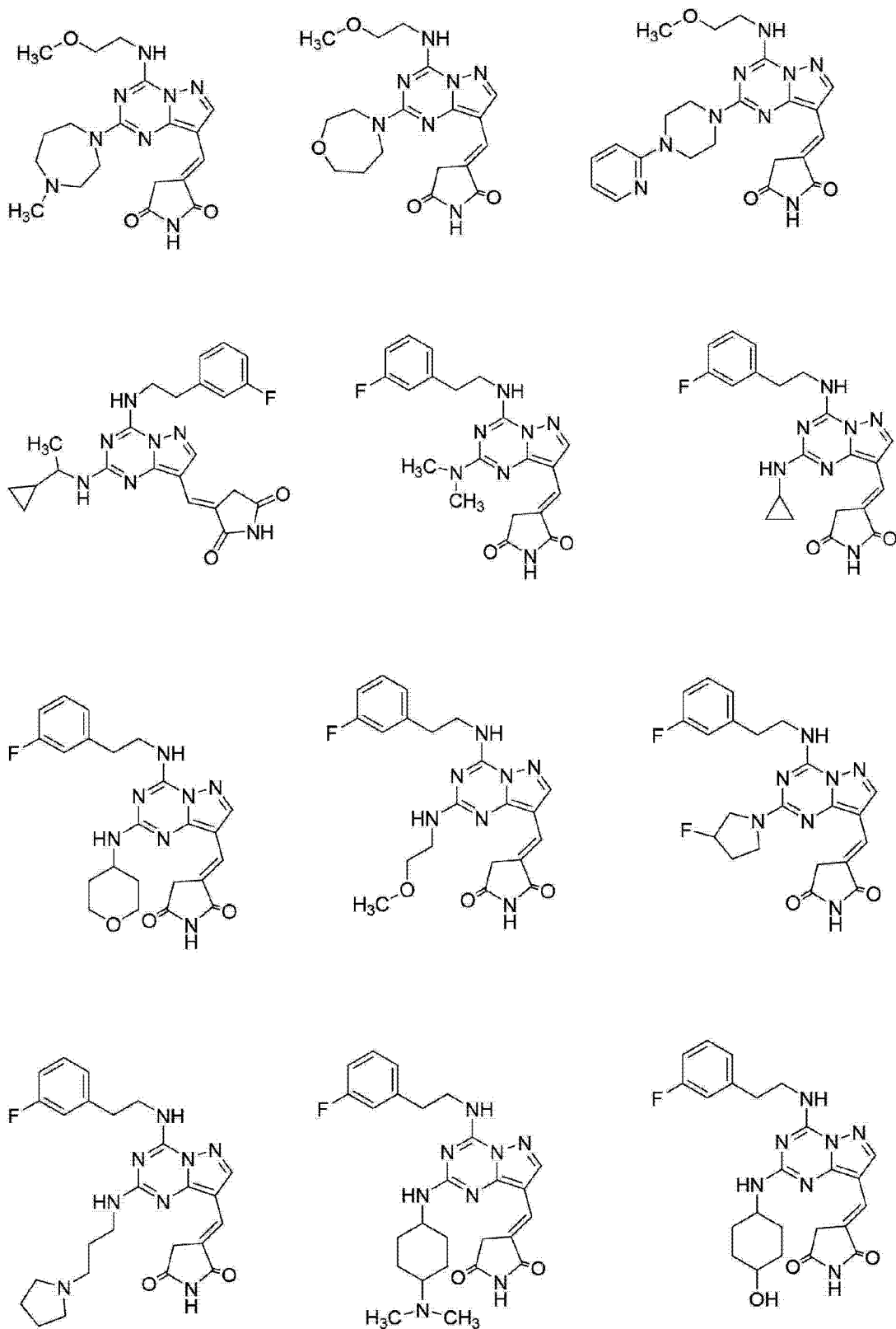




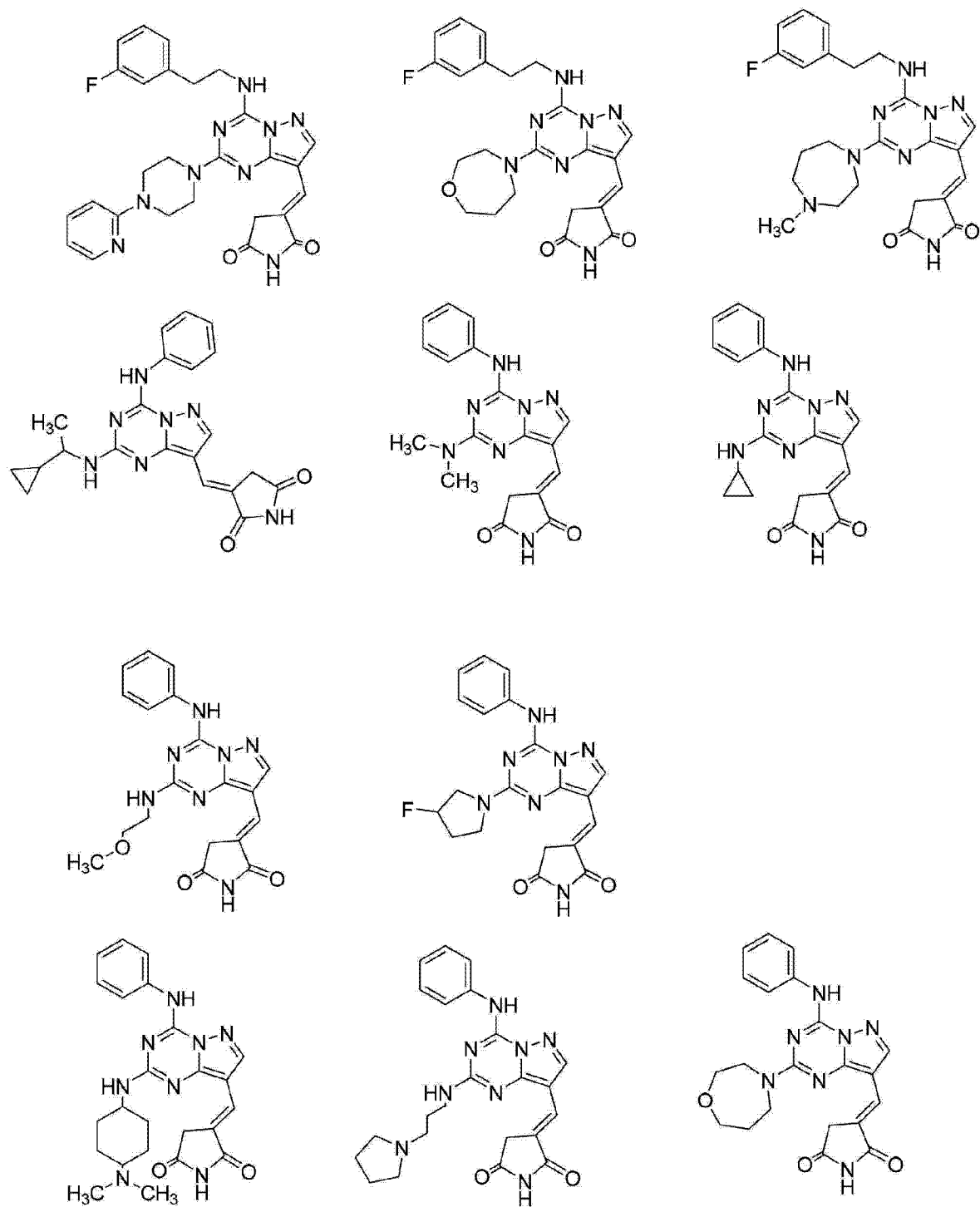
[0244]



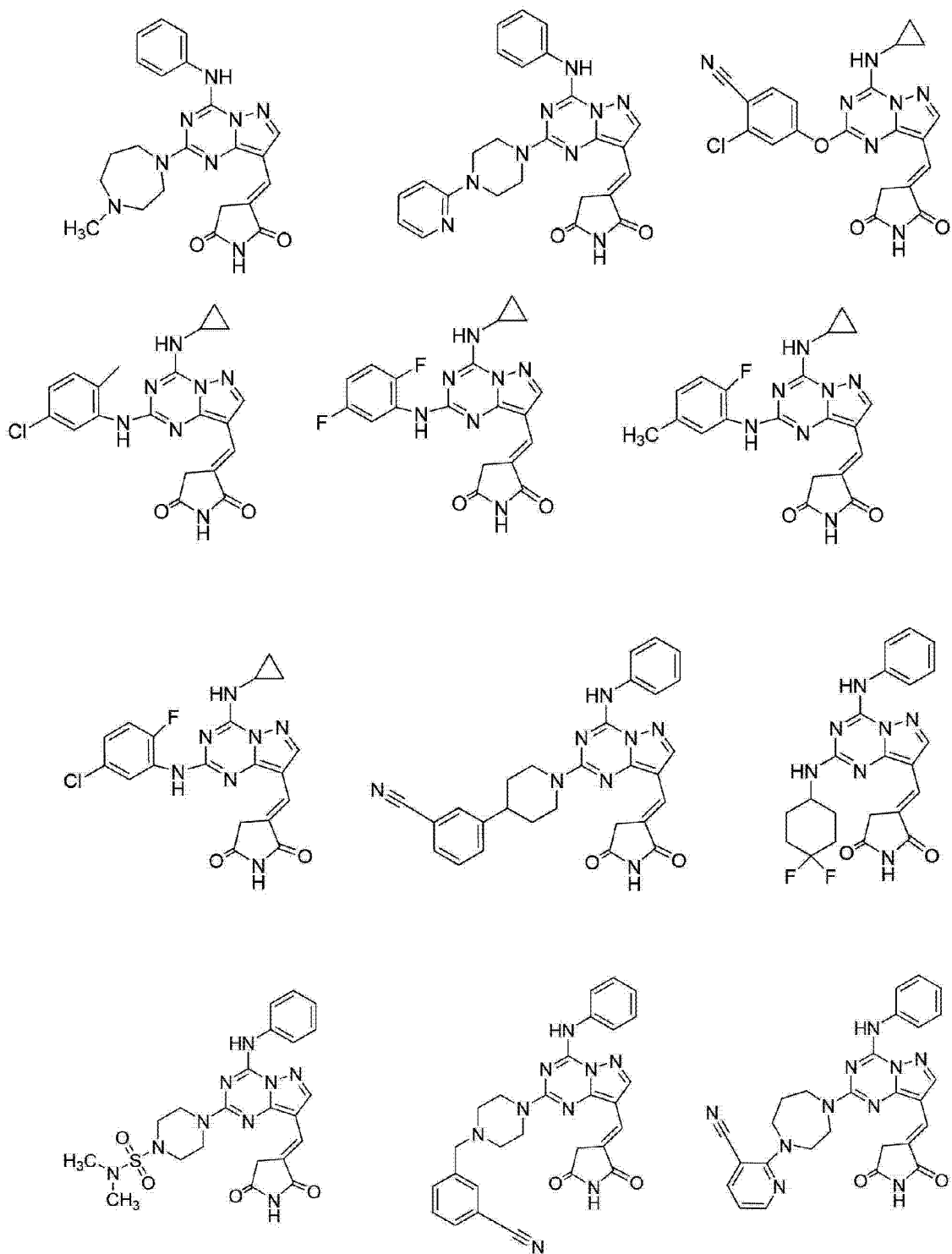
[0245]



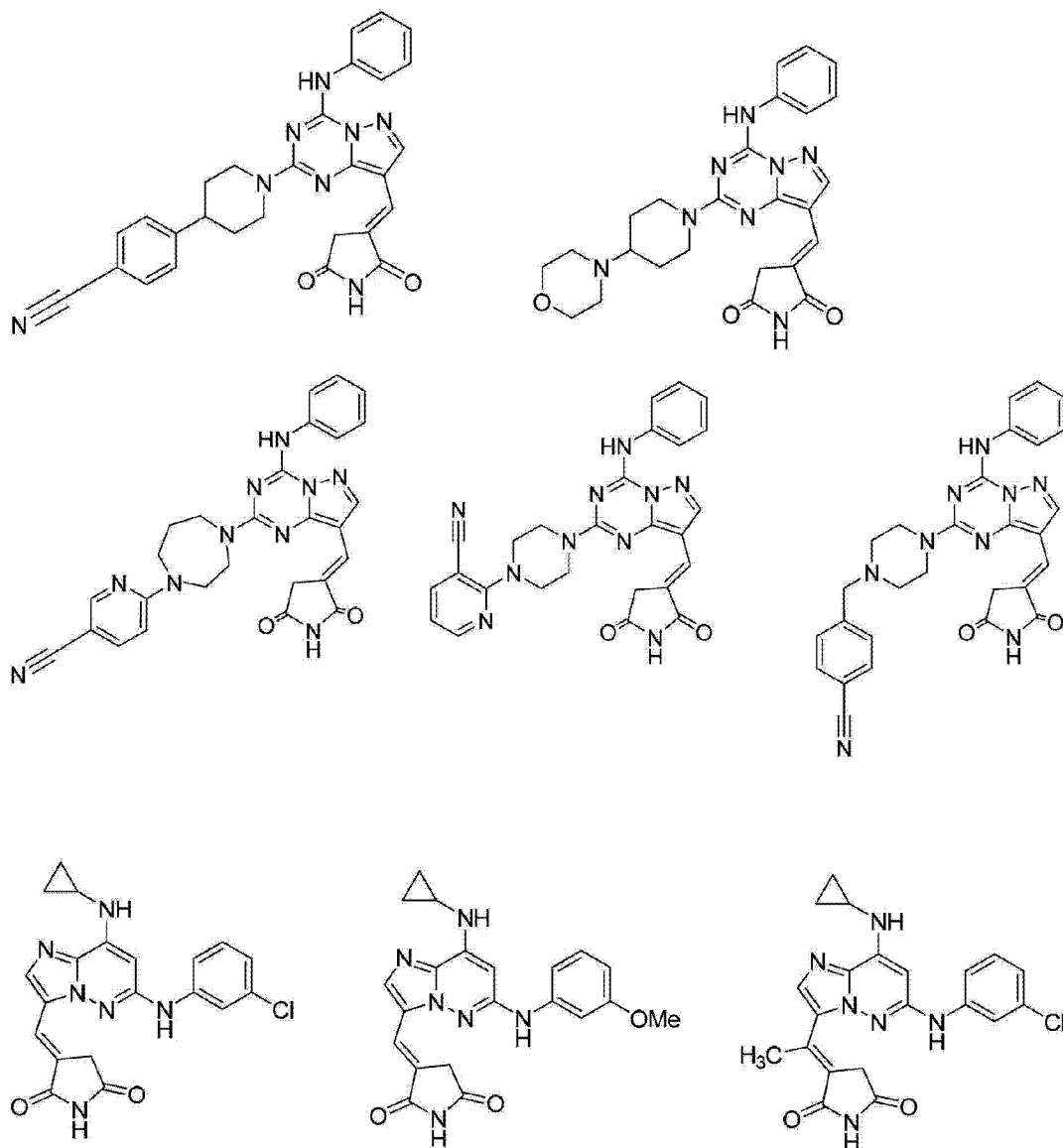
[0246]



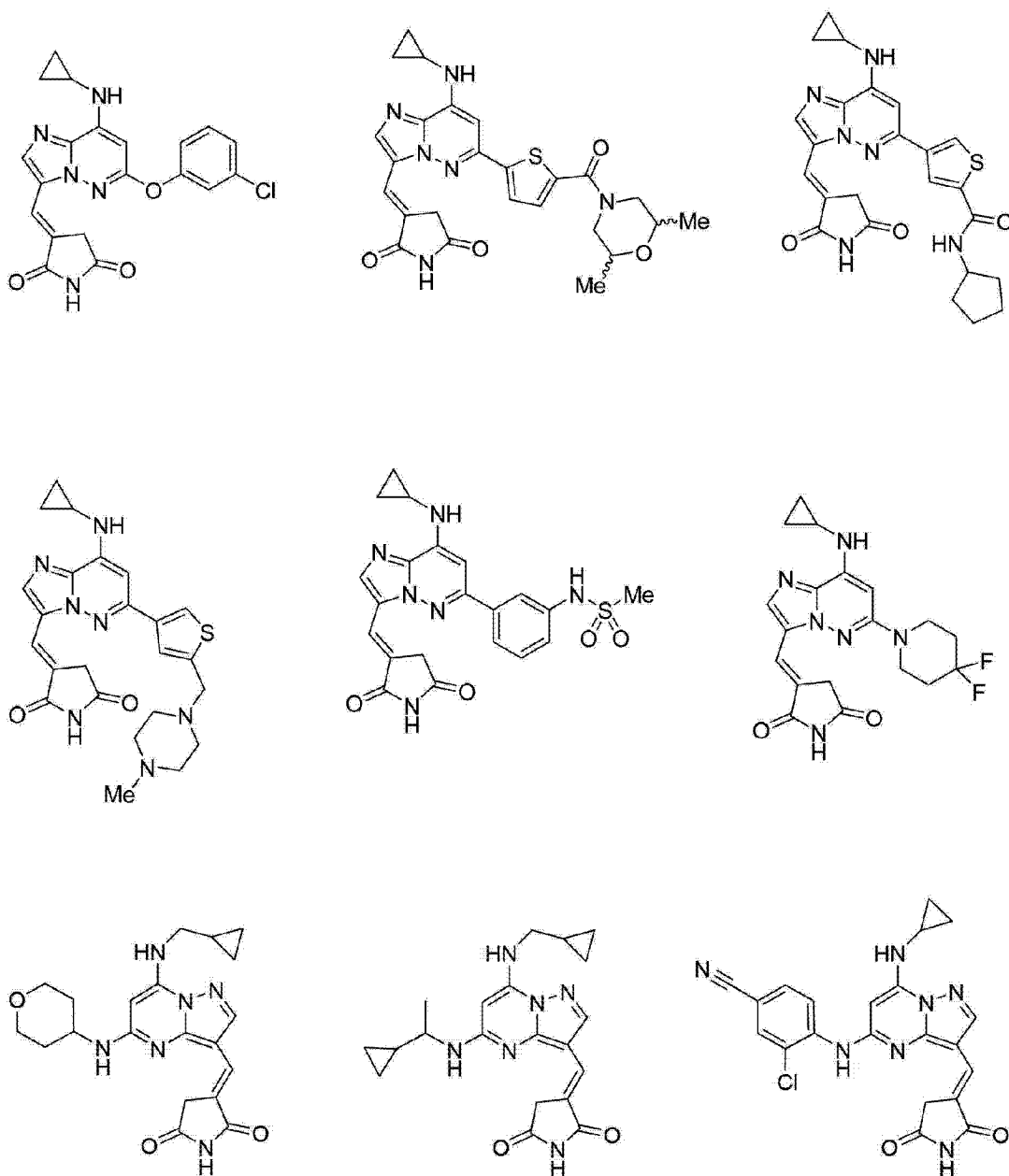
[0247]



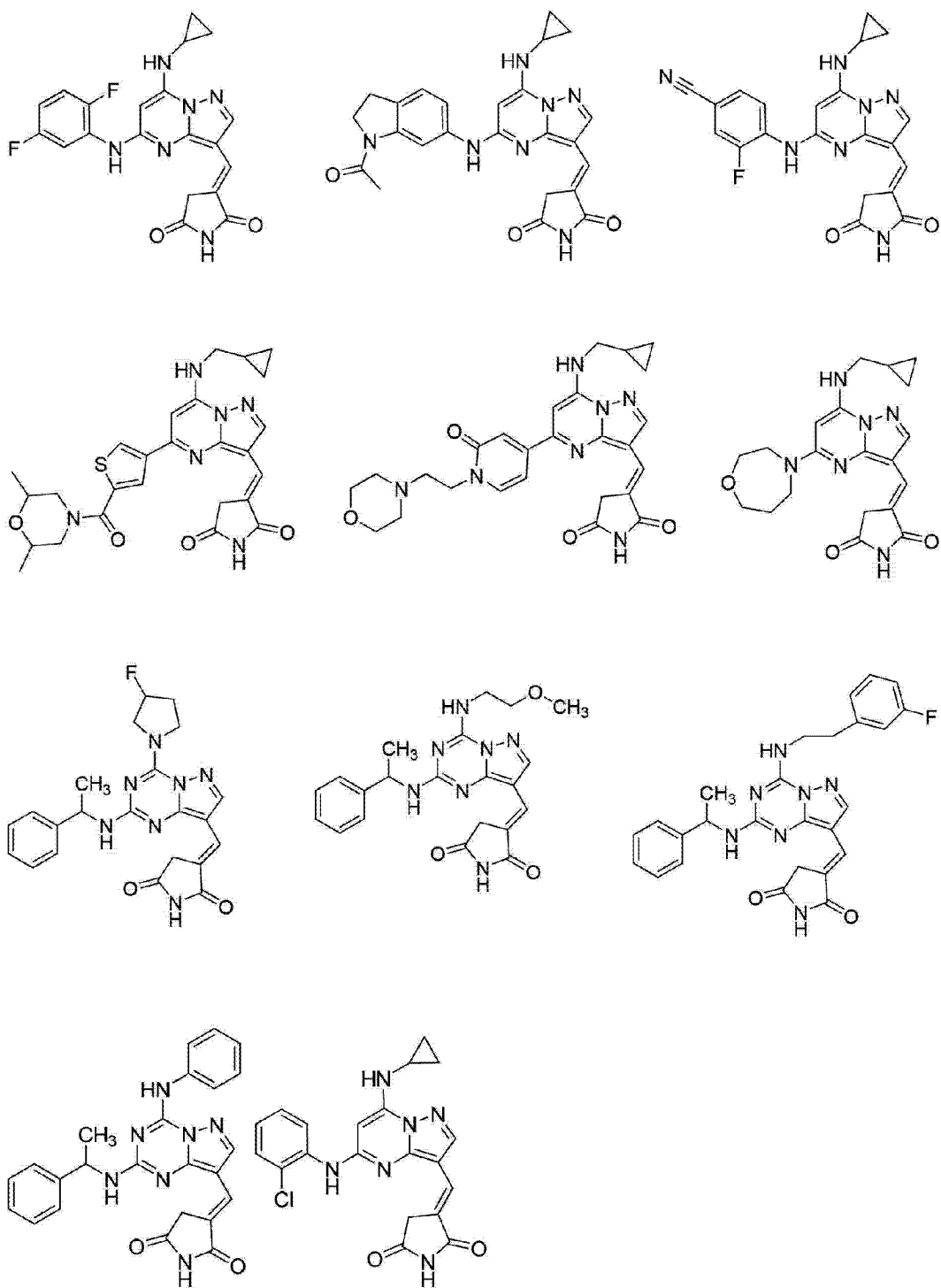
[0248]



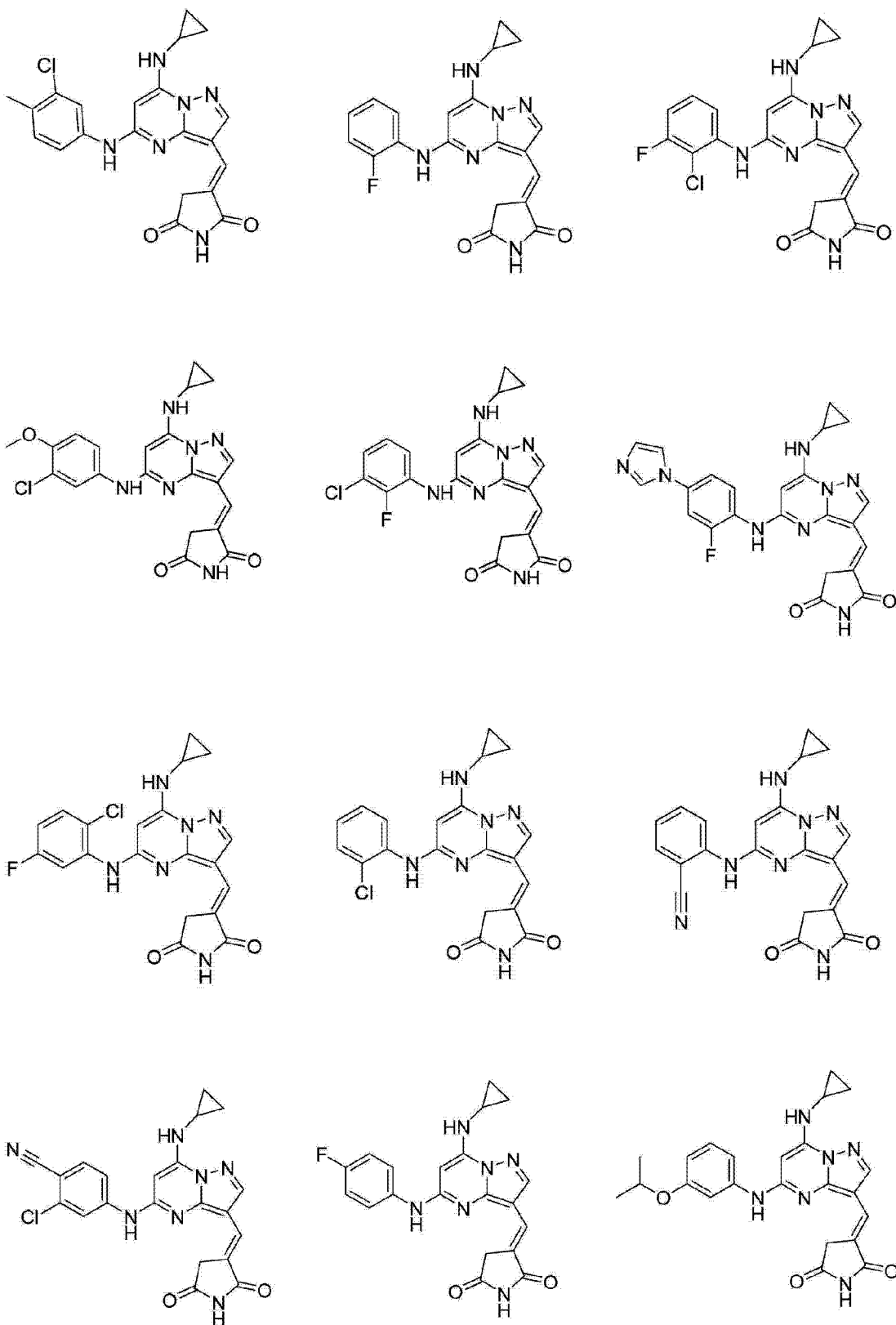
[0249]



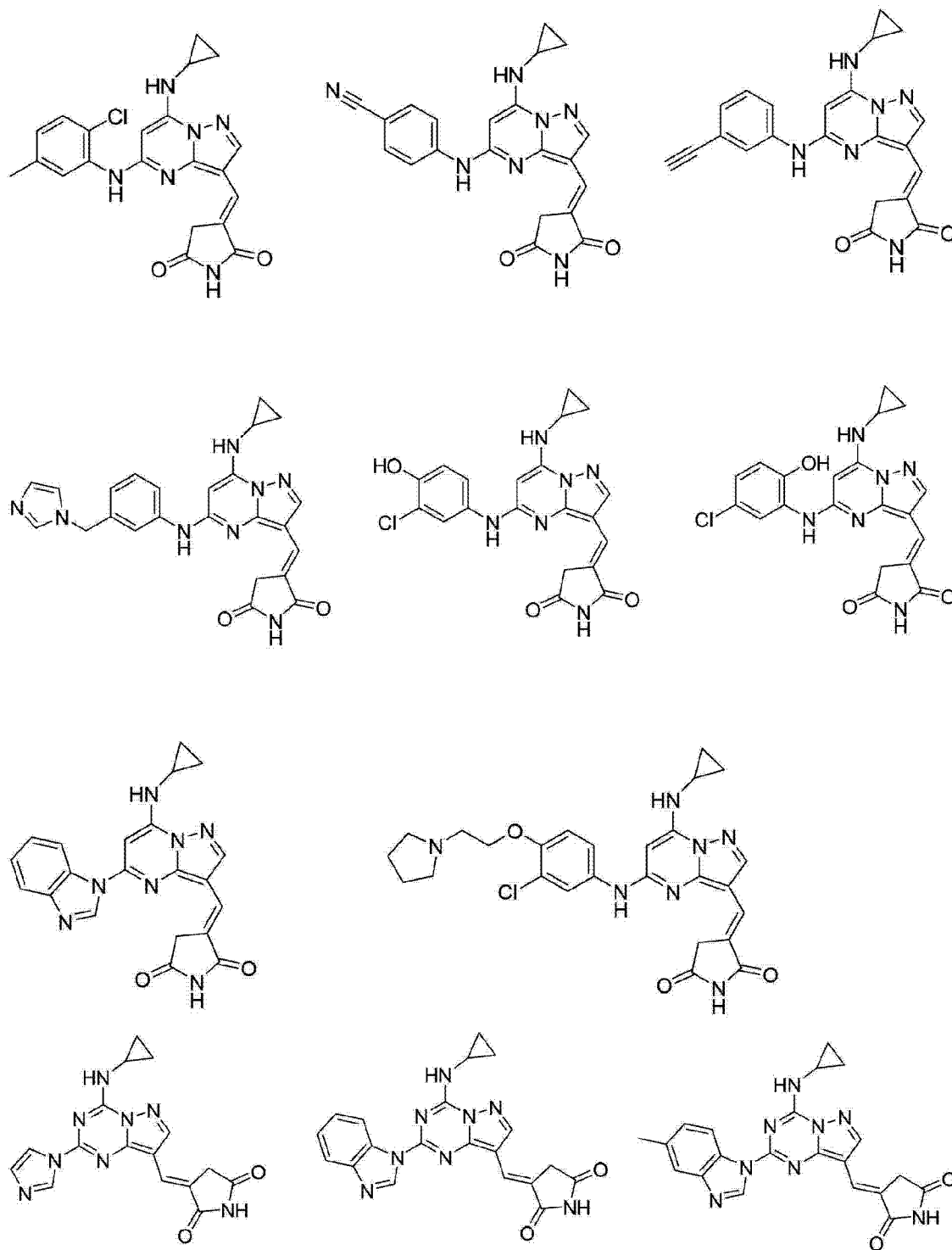
[0250]



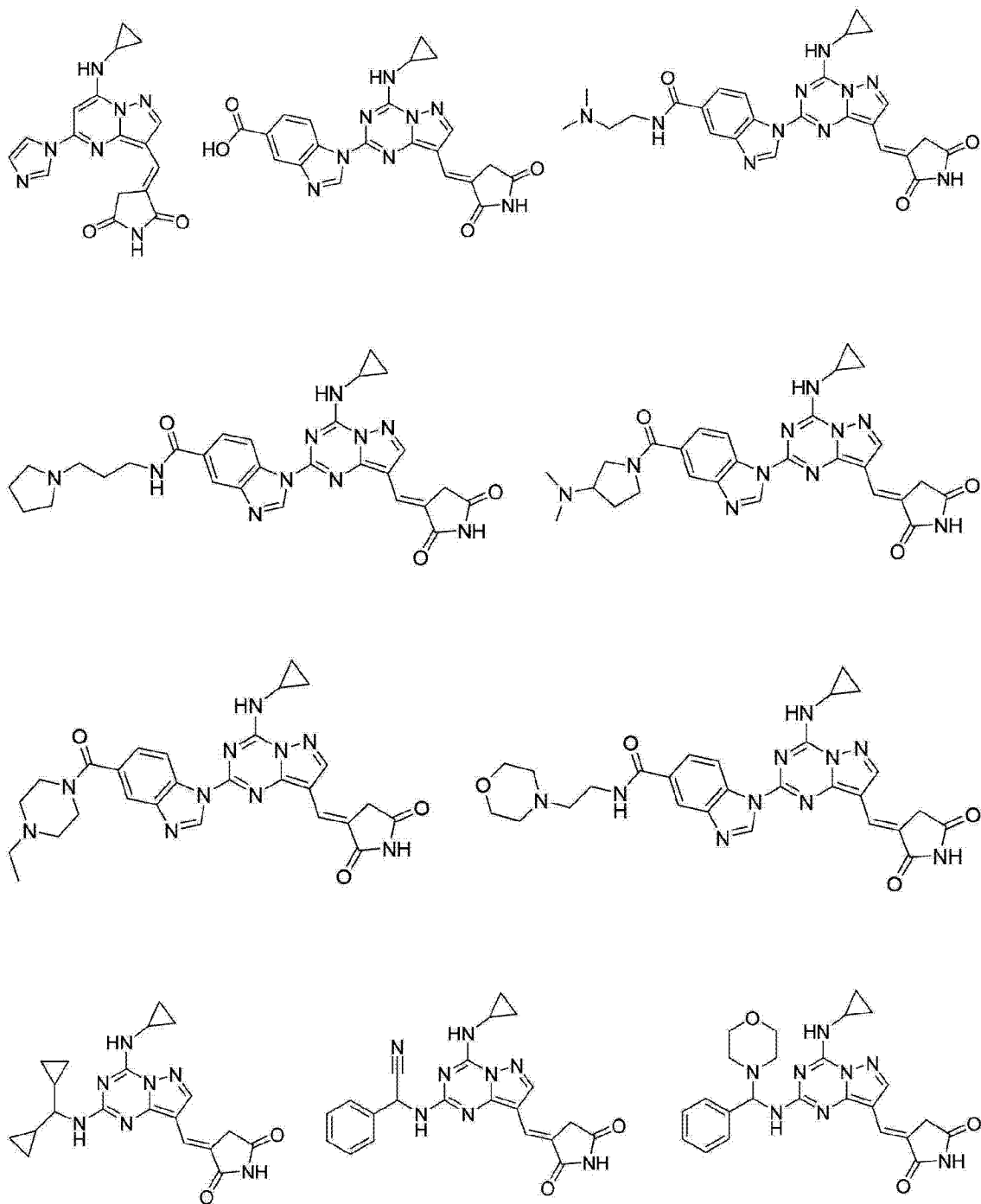
[0251]



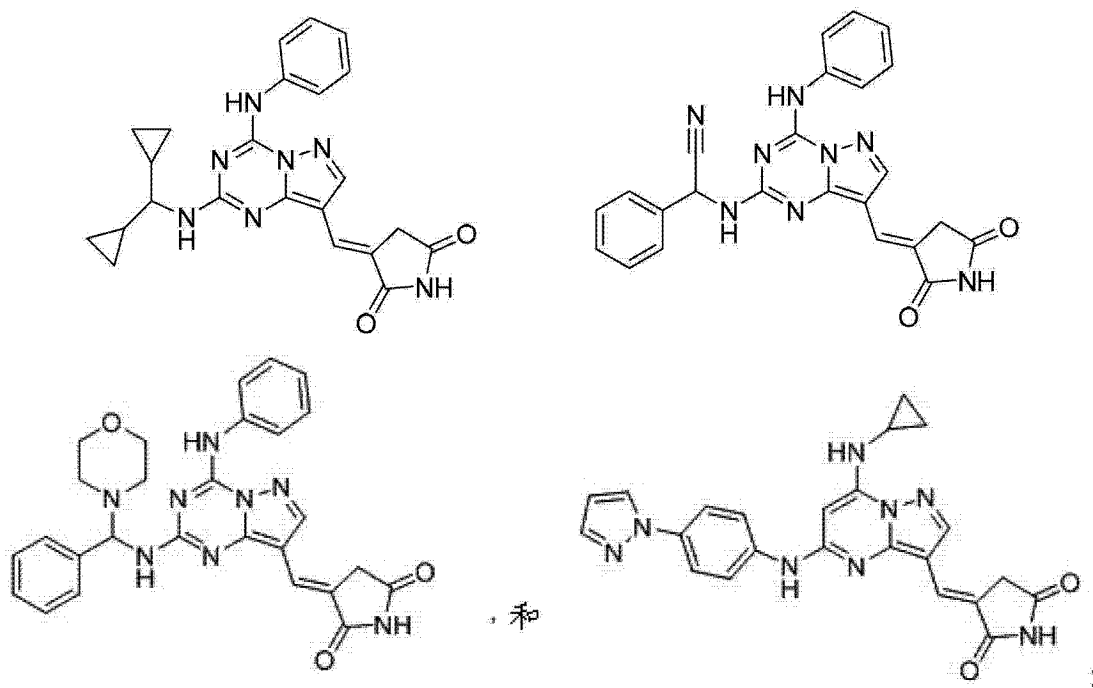
[0252]



[0253]



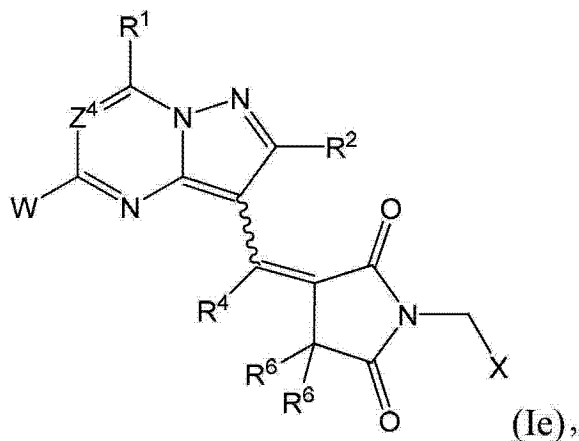
[0254]



[0255] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药。

[0256] 在某些实施方案中, 本发明化合物可以呈前药形式, 例如式 (Ie) 或其药学上可接受的盐和 / 或溶剂合物所示的化合物:

[0257]



[0258] 其中,

[0259] Z^4 独立地是 CR^{1a} 或 N,

[0260] R^1 和 R^{1a} 独立地是 H、卤代、CN、任选取代的 C1-C4 烷基、任选取代的 C2-C4 烯基、任选取代的 C2-C4 炔基、任选取代的 C1-C4 烷氧基、或 $-NR^7R^8$;

[0261] R^2 是 H、卤代、CN、或任选取代的选自 C1-C4 烷基、C2-C4 烯基和 C2-C4 炔基的基团;

[0262] R^4 是 H 或任选取代的 C1-C10 烷基;

[0263] 各 R^6 独立地为 H 或任选取代的 C1-C10 烷基;

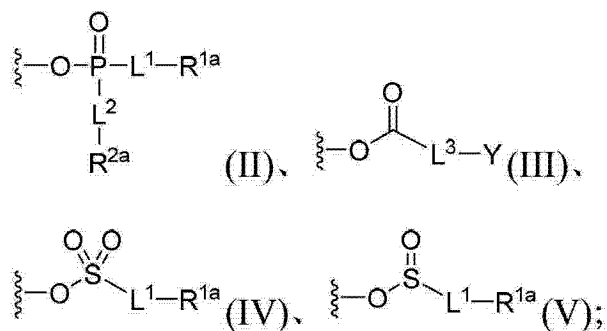
[0264] W 是卤代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的 C3-C8 环烷基、或 $CR^7R^8R^9$,

[0265] 其中 n 是 0、1 或 2，

[0266] R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、任选取代的 C1-C10 烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基和任选取代的杂环基；或可选地， NR^7R^8 中的 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子合起来形成 5 至 8 元环，该环被任选地取代且任选地包含作为环成员的另外的选自 N、O 或 S 的杂原子；

[0267] X 是羟基或具有结构式 (II)、(III)、(IV) 或 (V) 的基团：

[0268]



[0269] L^1 和 L^2 各自独立地为共价键、-O-、或 $-NR^{3a}-$ ；

[0270] R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为氢、烷基、杂烷基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基烷基、-亚烷基 $-C(O)-O-R^{4a}$ 、或 -亚烷基 $-O-C(O)-O-R^{4a}$ ；且

[0271] R^{3a} 和 R^{4a} 各自独立地为氢、烷基、杂烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、芳烷基、杂环基烷基、或杂芳烷基；

[0272] L^3 是共价键或亚烷基；

[0273] Y 是 OR^{5a} 、 $NR^{5a}R^{6a}$ 、或 $C(O)OR^{7a}$ ，条件是当 Y 是 $C(O)OR^{7a}$ 时，那么 L^3 不是共价键；且

[0274] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地为氢、烷基、芳烷基、芳基、杂烷基、烷基杂芳基、杂环基、或杂芳基；或可选地， R^{5a} 和 R^{6a} 与它们所连接的氮原子合起来形成杂环基环任选包含一个或多个另外的杂原子例如 N、O 或 S。

[0275] 应理解，当亚烷基如本文所述被取代，例如被 $-C(O)-O-R^{4a}$ 、 $-O-C(O)-O-R^{4a}$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-NR^{5a}R^{6a}$ 、或 $-C(O)OR^{7a}$ 取代时，该取代基可以与亚烷基的任意一个或多个碳原子连接。

[0276] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， R^2 是 H。

[0277] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， R^4 是 H。

[0278] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， R^1 是 $-NR^7R^8$ 。

[0279] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中，W 是 $-OR^7$ 或 $-NR^7R^8$ 。

[0280] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， R^7 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且 R^8 是 H。

[0281] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， R^8 是任选取代的苯基。

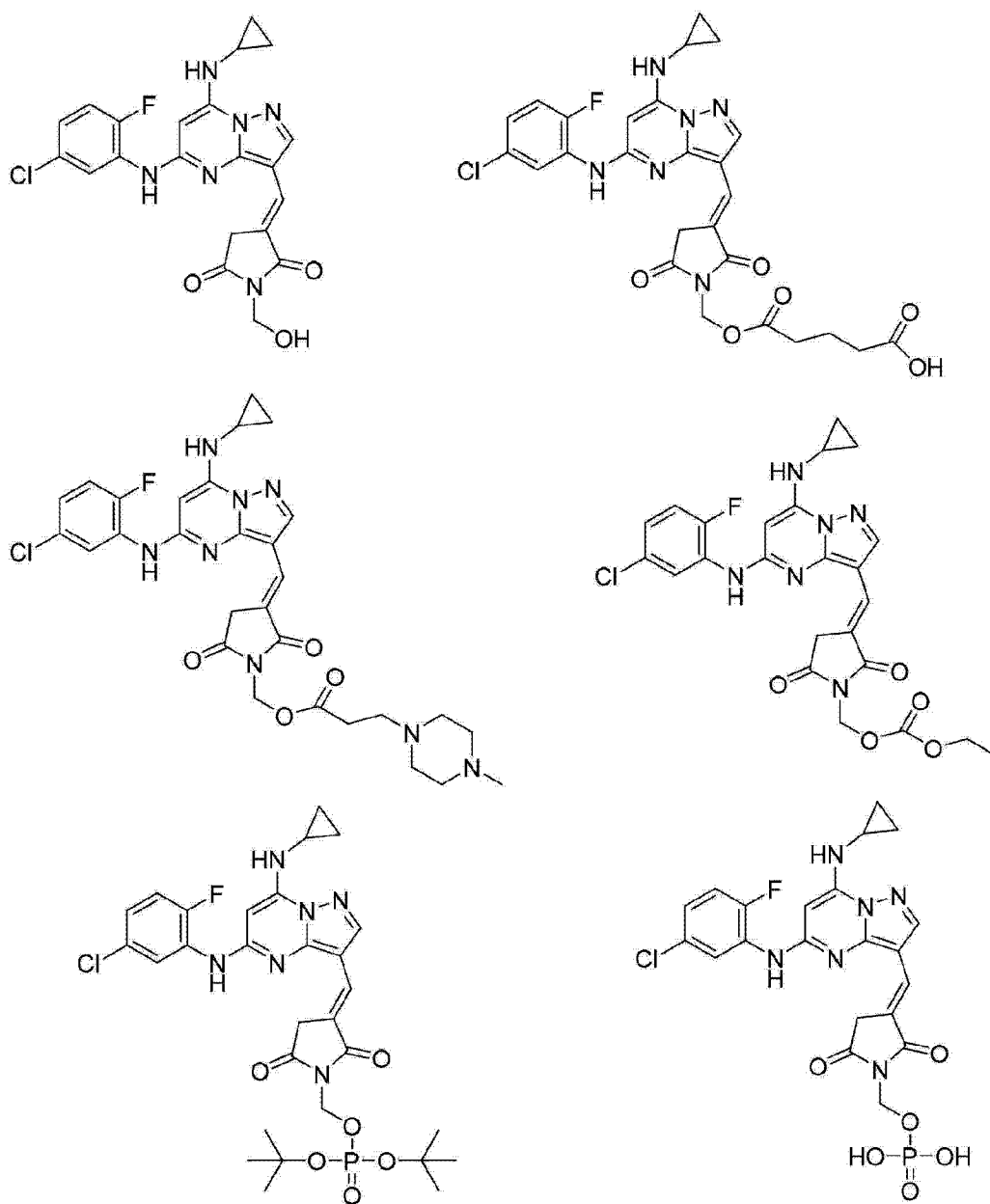
[0282] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， L^1 和 L^2 是 -O-；且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地是氢或烷基。

[0283] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， L^3 是亚烷基；且 Y 是 $C(O)OR^{7a}$ 或 $NR^{5a}R^{6a}$ 。

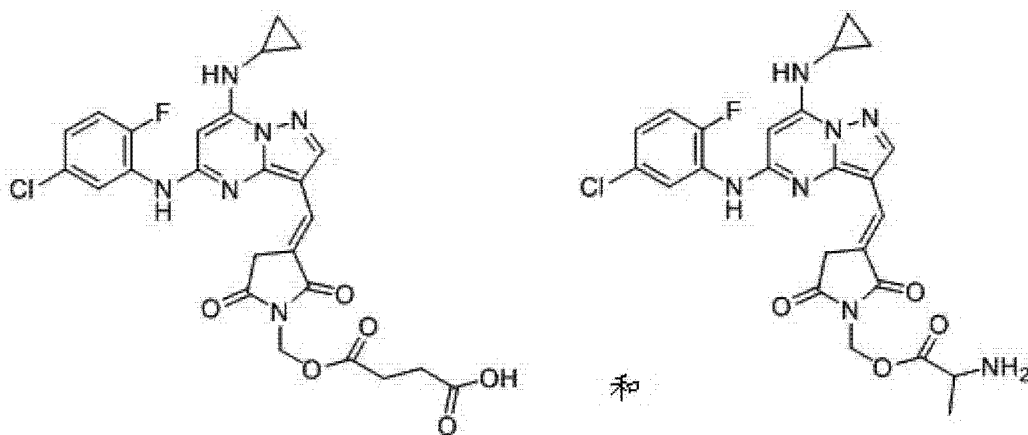
[0284] 在上述的式 (Ie) 的某些实施方案中， L^3 是共价键；且 Y 是 OR^{5a} 或 $NR^{5a}R^{6a}$ 。

[0285] 在某些特定实施方案中，本发明提供选自由以下组成的组的化合物：

[0286]



[0287]



[0288] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物和 / 或前药。

[0289] 化合物的效用：

[0290] 在另一方面，本发明提供治疗癌症、血管病症、炎症或病原性感染的方法，包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的任何上述化合物。

[0291] 本发明的化合物可用作药物，且可用于制造药物，包括治疗本文所公开的疾患、例如癌症、炎症疾患、感染、疼痛和免疫学病症的药物。

[0292] 式 (I) 的化合物作为 CK2 和 / 或 Pim 激酶的抑制剂具有活性，且因此可用于治疗由某些病原体（原生动物和病毒）引起的感染。本发明因此提供用于治疗原生动物病症，例如原生动物寄生虫病的方法，包括寄生原生动物导致的感染，所述感染导致神经病症例如在免疫受损的患者中的精神分裂症、偏执狂和脑炎，以及恰加斯病。还提供了治疗多种病毒病症的方法，所述病毒包括 1 型人免疫缺陷病毒 (HIV-1)、人乳头瘤病毒 (HPV)、单纯性疱疹病毒 (HSV)、Epstein-Barr 病毒 (EBV)、人巨细胞病毒、丙肝和乙肝病毒、流感病毒、Borna 病病毒、腺病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒和水痘带状疱疹病毒。用于治疗这些病症的方法包括向需要其的受试者施用有效量的式 (I) 化合物。

[0293] 而且，本发明部分提供鉴定与 CK2 和 / 或 Pim 蛋白相互作用的候选分子的方法，所述方法包括使包含 CK2 或 Pim 蛋白的组合物和本文描述的分子接触候选分子，并测定与所述蛋白相互作用的本文所述分子的量是否受到调节，据此将与所述蛋白相互作用的本文所述分子的量鉴定为与所述蛋白相互作用的候选分子。

[0294] 本发明还提供了调节某些蛋白激酶活性的方法。在肽或蛋白底物中，蛋白激酶催化 γ 磷酸酯从腺苷三聚磷酸酯转化为丝氨酸或苏氨酸氨基酸（丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶）、酪氨酸氨基酸（酪氨酸蛋白激酶）、酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸（双特异性蛋白激酶）或组氨酸氨基酸（组氨酸蛋白激酶）。

[0295] 因此，本文包括包含以有效调节蛋白激酶的（例如，抑制）活性的量使包括蛋白激酶蛋白的系统接触本文所述的化合物的方法。在一些实施方案中，蛋白激酶的活性是蛋白的催化活性（例如，催化 γ 磷酸酯从腺苷三聚磷酸酯转化为肽或蛋白底物）。在某些实施方案中，提供了鉴别与蛋白激酶相互作用的候选分子的方法，其包含：在化合物和蛋白激酶相互作用的情况下使包含蛋白激酶的组合物和本文所述的化合物与候选分子接触，测定相对于不采用候选分子的化合物和蛋白激酶之间的对照相互作用，与蛋白激酶相互作用的化

化合物的量是否被调节,借此相对于对照相互作用,调节与蛋白激酶相互作用的化合物的量的候选分子被鉴定为与蛋白激酶相互作用的候选分子。在这类实施方案中系统可以是包含细胞的系统或包括细胞的系统(例如,体外)。

[0296] 蛋白激酶,化合物或分子在某些实施方案中与固相结合。在某些实施方案中,在化合物和蛋白激酶之间的相互作用是通过可检测的标记测定的,其中在某些实施方案中蛋白激酶包含可检测的标记和在某些实施方案中化合物包含可检测的标记。有时不采用可检测的标记测定在化合物和蛋白激酶之间的相互作用。

[0297] 还提供包含本文所述蛋白激酶和化合物的物质的组合物。在一些实施方案中,组合物中的蛋白激酶是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。在某些实施方案中,组合物中的蛋白激酶是或包含亚单位(例如,催化亚单位,SH2 域,SH3 域)的 CK2 或 Pim 亚家族蛋白激酶(例如, PIM1、PIM2、PIM3)。在某些实施方案中,组合物不含细胞,并且有时蛋白激酶是重组蛋白。

[0298] 蛋白激酶可来自任何来源,例如来自哺乳动物、猿或人的细胞。可以被本文公开的化合物抑制或潜在抑制的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶的实例包括但不限于人型的 CK2、CK2 α 2 和 Pim 亚家族激酶(例如, PIM1、PIM2、PIM3)。有时丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶是亚家族的成员,所述亚家族在对应于那些在人 CK2 中列举的位置包含一个或多个的下列氨基酸:在位置 45 的亮氨酸,在位置 163 的蛋氨酸和在位置 174 的异亮氨酸。这类蛋白激酶的实例包括但不限于人型 CK2、STK10、HIPK2、HIPK3、DAPK3、DYK2 和 PIM-1。蛋白激酶的核苷酸和氨基酸序列和试剂是公众可用的(例如,World Wide Web URLs ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/and Invitrogen.com)。例如,多种核苷酸序列可以使用下列检索号是获得:NM_002648.2 和 NP_002639.1,针对 PIM1;NM_006875.2 和 NP_006866.2,针对 PIM2;XM_938171.2 和 XP_943264.2,针对 PIM3。

[0299] 发明还部分提供用于治疗与异常细胞增殖有关的病症的方法。例如,提供了治疗受试者的细胞增殖性病症的方法,其包括将本文所述的化合物以有效治疗细胞增殖性病症的量施用给需要其的受试者。所述受试者可例如为研究用动物(例如,啮齿动物、犬、猫、猴子),其任选地具有肿瘤例如异种移植物肿瘤(例如,人肿瘤),或可以是人。细胞增殖性病症有时是肿瘤或非肿瘤癌症,包括但不限于结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、淋巴结核、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、肝癌、肾癌、血症和心癌(例如,白血病、淋巴瘤、癌)。

[0300] 还提供的是用于治疗与炎症或疼痛相关的病症的方法。例如,提供了治疗受试者的疼痛的方法,其包括将本文所述的化合物以有效治疗疼痛的量施用给需要其的受试者。还提供的是治疗受试者的炎症的方法,其包括将本文所述的化合物以有效治疗炎症的量施用给需要其的受试者。所述受试者可例如为研究用动物(例如,啮齿动物、犬、猫、猴子)或可以是人。与炎症和疼痛相关的病症包括但不限于酸返流、胃灼热、痤疮、变态反应和变应原敏感症、阿尔茨海默氏病、哮喘、动脉粥样硬化、支气管炎、心肌炎、乳糜泻、慢性疼痛、克罗恩氏病、硬化症、结肠炎、痴呆、皮炎、糖尿病、眼感干涩、水肿、气肿、湿疹、纤维肌痛、胃肠炎、龈炎、心脏病、肝炎、高血压、胰岛素耐受、间质膀胱炎、关节疼痛/关节炎/类风湿关节炎、代谢综合征(综合征 X)、肌炎、肾炎、肥胖症、骨质减少、肾小球肾炎(GN)、幼年型囊性肾病变和 I 型肾痹(NPHP)、骨质疏松症、帕金森氏病、Guam-Parkinson 痴呆、核上性麻痹、Kuf

氏病、和皮克病以及记忆损伤、脑局部缺血、和精神分裂症、牙周病症、多发性动脉炎、多软骨炎、银屑病、硬皮病、鼻窦炎、**Sjögren** 综合征、痉挛性结肠、全身性念珠菌病、肌腱病、尿道感染、阴道炎、炎症性癌症（例如，炎症性乳腺癌）等。

[0301] 测定和监测本文化合物对疼痛或炎症的效果的方法是已知的。例如，可以在施用本文所述的化合物之后监测在研究动物中福尔马林 - 刺激的疼痛行为，以评价疼痛治疗（例如，Li 等，*Pain* 115(1-2) :182-90(2005)）。还可以在施用本文所述的化合物之后监测促炎性分子（例如，IL-8, GRO- α , MCP-1, TNF α 和 iNOS）的调节以评价炎症治疗（例如，Parhar 等，*Int J Colorectal Dis.* 22(6) :601-9(2006)），例如。因此，还提供的是测定本文化合物是否减轻炎症或疼痛的方法，其包括使系统与有效调节（例如，抑制）疼痛信号或炎症信号活性的量的本文所述的化合物接触。

[0302] 还提供的是鉴定减轻炎症或疼痛的化合物的方法，其包括：使系统接触式 (I) 的化合物；和检测疼痛信号或炎症信号，由此相对于对照分子调节疼痛信号的化合物被鉴定为减少疼痛性炎症的化合物。非限制性的疼痛信号实例是福尔马林 - 刺激的疼痛行为，并且炎症信号的实例包括但不限于促炎性分子的水平。本发明因此部分关于调节受试者的血管发生的方法，和用于治疗受试者的与异常的血管发生相关的病症的方法以及用于治疗增殖性糖尿病视网膜病变的方法。

[0303] 还证实 CK2 在动脉粥样硬化的发病机制中发挥作用，并且可以通过保持层流剪切应力流而预防动脉粥样硬化。CK2 在血管形成中起作用，并已被证实介导组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 的缺氧诱导的活化。CK2 还涉及与骨骼肌和骨组织相关的病症，包括例如心肌细胞肥大、心力衰竭、胰岛素信号传导途径异常和胰岛素耐受、低磷血症和不充足骨基质矿化。

[0304] 因此在一个方面，本发明提供治疗这些病症的方法，其包括将有效量的 CK2 抑制剂（例如本文所述的式 (I) 化合物）施用给需要此类治疗的受试者。

[0305] 本发明还部分涉及用于调节受试者的免疫反应，以及用于治疗受试者的与异常的免疫反应相关的病症的方法。因此，提供了用于测定本文的化合物是否调节免疫反应的方法，其包括将系统与有效调节（例如，抑制）免疫反应或与免疫反应相关的信号的量的本文所述的化合物接触。与免疫调节活性相关的信号包括，例如，T- 细胞增殖的刺激，细胞因子（包括例如白介素、干扰素 - γ 和 TNF）的遏抑或诱导。测定免疫调节活性的方法是本领域已知的。

[0306] 还提供的是用于治疗受试者的与异常的免疫反应相关的病症的方法，其包括将本文所述的化合物以有效治疗病症的量施用给需要其的受试者。由异常的免疫反应表征的病症包括但不限于器官移植排斥、哮喘、自身免疫病症、包括类风湿关节炎、多发性硬化、重症肌无力、系统性红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、混合性结缔组织病 (MCTD)、克隆病、和溃疡性结肠炎。在某些实施方案中，可以通过施用与分子组合的本文化合物调节免疫反应，所述分子调节（例如，抑制）mTOR 途径成员或相关的途径的成员（例如，mTOR, PI3 激酶, AKT）的生物活性。在某些实施方案中，调节 mTOR 途径成员或相关的途径的成员的生物活性的分子是雷帕霉素。在某些实施方案中，本文提供的是包含与分子组合的本文所述的化合物的组合，所述分子调节 mTOR 途径成员或相关的途径的成员的生物活性，例如，比如雷帕霉素。

[0307] 组合物和施用的途径：

[0308] 在另一个方面,本发明提供药物组合物(即,制剂)。药物组合物可以包含与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体混合的如本文所描述的式 I、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 中任一个的化合物。通常,组合物包含至少两种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0309] 可通过本领域已知的方法制备上述化合物的任何适合的制剂以用于施用。根据所需的施用路径和待施用化合物的物理性质,无需过多实验即可实现有用的赋形剂或载体的选择。

[0310] 如由治疗医生确定,可以使用任何适宜的施用途径,包括但不限于口服、胃肠外、静脉内、肌内、透皮、局部和皮下途径。根据要治疗的受试者,施用模式和所需的治疗类型,例如预防、预防性治疗、治疗;将化合物以与这些参数一致的方法进行配制。用于各施用途径的适宜的制剂的制备是本领域已知的。这类制剂方法和技术的概述见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 最新版, Mack Publishing Co., Easton, PA 中, 其以引用方式并入本文。每种物质或两种物质的组合的制剂将通常包括稀释剂以及(在某些情况下)助剂、缓冲剂、防腐剂等。待施用的物质也可以脂质体组合物或微乳液的形式施用。

[0311] 对于注射而言,制剂可以常规形式制备为液体溶液或混悬剂,或制备为注射前的固体形式(可用于溶液或液体中的混悬剂),或制备为乳剂。适宜的赋形剂包括例如水、盐水、右旋糖、甘油等。这类组合物也可以包含例如湿润剂或乳化剂、pH 缓冲剂等大量无毒性的助剂物质,例如,乙酸钠、失水山梨糖醇单月桂酸酯等。

[0312] 已设计了用于药物的多种持续释放系统,并且可以将其应用于本发明的化合物。参见例如美国专利 NO. 5, 624, 677, 该专利的方法以引用并入本文。

[0313] 全身性施用也可包括例如使用栓剂、透皮贴剂、透黏膜递送施用和鼻内施用的相对无创性方法。口服施用也适用于本发明的化合物。适宜的形式包括如本领域所理解的糖浆剂、胶囊、片剂。

[0314] 对于向动物或人受试者的施用,上文所述化合物的适当剂量常是 0.01 至 15mg/kg, 并且有时是 0.1 至 10mg/kg。在一些实施方案中,对于成人患者而言,本发明的化合物的适宜剂量将为 1 至 1000mg/ 剂量,通常为 10 至 300mg, 且该剂量可以每天施用 1-4 次。剂量水平取决于病症的性质、药物功效、患者的身体状况、医生的判断以及施用的频率和方式;然而,这类参数的优选在本领域技术人员的普通水平之内。

[0315] 治疗组合:

[0316] 本发明的化合物可以单独使用或与另一治疗剂组合使用。本发明提供了治疗疾患例如癌症、炎症和免疫病症的方法,所述方法通过向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的可用于治疗所述病症的治疗剂,并通过向该受试者施用治疗有效量的本发明调节剂(即本发明的化合物)来进行。所述治疗剂和调节剂可以单独的药物组合物共施用、即一起施用或混合为单一药物组合物。所谓“一起施用”,所述治疗剂和调节剂也可以单独地(包括在不同时间和以不同的频率)施用。所述调节剂可以通过任何已知的途径,例如口服、静脉内、肌内、经鼻等施用;并且所述治疗剂也可以通过任何常规途径施用。在许多实施方案中,可以口服施用调节剂和治疗剂中至少一者和任选地二者。

[0317] 优选地,该调节剂是抑制剂,且其可抑制 CK2 和 Pim 中的任一种、或它们两者以提供本文所述的治疗效应。

[0318] 在某些实施方案中,如上所述“调节剂”可能与治疗剂组合使用,所述的治疗剂可

以通过与 DNA 区域结合形成某些四链体结构起作用。在这类实施方案,所述治疗剂自身具有抗癌活性,但是当它们与调节剂组合使用时,它们的活性被增强。这种协同作用使得治疗剂在实现至少一种所需的作用的等效或更高水平的同时以更低剂量施用。

[0319] 对于治疗癌症,调节剂可以具有单独活性。对于上文所述的组合治疗,当与治疗剂组合使用时,调节剂的剂量常会比所述调节剂单独用于治疗该病症或该受试者时需要的剂量低 2 倍至 10 倍。通过本领域已知的方法易于确定用于与治疗剂组合使用的调节剂的适宜量。

[0320] 本发明的化合物和组合物可以与抗癌剂或其它药剂(例如姑息剂,其通常是施用于待治疗癌症的患者)组合使用。这种“抗癌剂”包括例如典型的化疗剂,以及分子靶向治疗剂、生物治疗剂和放射治疗剂。

[0321] 当本发明的化合物或组合物与抗癌剂或另一治疗剂组合使用时,本发明提供了例如同时、错开或交替治疗。因此,本发明的化合物可以相同的药物组合物与抗癌剂或另外的治疗剂同时施用;本发明的化合物可以单独的药物组合物与其它药剂同时施用;本发明的化合物可在其它抗癌剂之前施用,或所述的其它抗癌剂可以在本发明的化合物之前施用,例如相隔几秒、几分钟、几小时、几天或几周。

[0322] 在错开治疗的实施例中,可将本发明的化合物施用一个疗程,接着用抗癌剂进行一个疗程,或可使用相反的治疗次序,并且还可使用各组分进行多于一个系列的治疗。在本发明的某些实施例中,在所述其它成分或其衍生物产物停留在哺乳动物的血流中的同时将一种组分(例如,本发明的化合物或所述的抗癌剂)施用于哺乳动物。例如,可在所述其它抗癌剂或它的衍生物产物停留在血流中的同时施用式(I)-(IV)化合物,或可在式(I)-(IV)化合物或其衍生物停留在血流中的同时施用所述抗癌剂。在其它实施例中,可在全部或大部分第一种组分或其衍生物离开哺乳动物的血流之后施用第二种组分。

[0323] 本发明的化合物和另外的治疗剂可以相同的剂型施用,例如,二者施用为静脉内溶液,或它们可以不同剂型施用,例如,一种化合物可以局部施用而另一种口服施用。根据药物的具体特性和所涉及的癌症,本领域普通技术人员将能够辨别何种药剂的组合是有用的。

[0324] 可用于与本发明化合物组合的抗癌剂可以包括选自本领域的普通技术人员已知的任何种类的药剂,包括但不限于例如二萜类和长春花生物碱类的抗微管剂;铂配位络合物;例如氮芥、氧氮磷环己烷类(oxazaphosphorines)、烷基磺酸盐、亚硝基脲类和三氮烯类的烷化剂;例如蒽环类、防线菌素和博来霉素的抗菌剂;例如表鬼臼毒素类的拓扑异构酶 II 抑制剂;例如嘌呤和嘧啶类似物以及抗叶酸化合物的抗代谢药;例如喜树碱的拓扑异构酶 I 抑制剂;激素和激素类似物;信号转导途径抑制剂;非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促死亡剂;以及细胞周期信号传导抑制剂;下文所述的其它药剂。

[0325] 抗微管剂或抗有丝分裂剂是细胞周期特异性(phase specific)药剂,其通常在细胞周期的 M 期或有丝分裂期间具有抗肿瘤细胞微管的活性。抗微管剂的实施例包括但不限于二萜类和长春花生物碱类。

[0326] 植物生物碱和三萜类源性药剂包括有丝分裂抑制剂例如长春花生物碱类长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨;且微管聚合物稳定剂例如紫杉烷类,包括但不限于紫杉醇、多烯他赛、拉罗他赛、奥他赛和替司他赛。

[0327] 二萜类（源自天然来源）是细胞周期特异性抗癌剂（被认为在细胞周期 G2/M 期发挥作用）。据信，所述二萜类通过与此蛋白结合而稳定微管的 p- 微管蛋白亚单位。然后，所述蛋白的分解似乎被停滞的有丝分裂和随后的细胞死亡所抑制。

[0328] 二萜类的实例包括但不限于紫杉烷类，例如紫杉醇、多西他赛、拉罗他赛、奥他赛和替司他赛。紫杉醇是从太平洋紫杉树 (Pacific yew tree) 紫杉属短叶苏木酚 (*Taxus brevifolia*) 中分离出的天然二萜产物，并且以可注射溶液 **TAXOL®** 市售。多西他赛是紫杉醇 q. v. 的半合成衍生物（使用天然前体 10- 脱乙酰巴卡丁 III 制备，从欧洲紫杉树 (European Yew tree) 针中萃取）。多西他赛以可注射溶液 **TAXOTERE®** 市售。

[0329] 长春花生物碱是源自小长春花 (periwinkle plant) 的细胞周期特异性抗肿瘤剂。据信长春花生物碱通过特异性地与微管蛋白结合而在细胞周期 M 相（有丝分裂）起作用。因此，结合的微管蛋白分子不能聚合成微管。据信，有丝分裂在中期停滞，随后细胞死亡。长春花生物碱的实例包括但不限于长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。长春碱、长春碱硫酸盐，作为可注射溶液以 **VELBAN®** 市售。长春新碱、长春碱 22- 氧代 - 硫酸盐，作为可注射溶液以 **ONCOVIN®** 市售。长春瑞滨，以长春瑞滨(**NAVELBINE®**)的可注射溶液市售，且是半合成长春花生物碱衍生物。

[0330] 铂配位络合物是非细胞周期特异性抗癌剂，其与 DNA 相互作用。据信铂络合物进入肿瘤细胞，经历水合作用，并与 DNA 形成链内和链间交联，引起对肿瘤不利的生物效应。基于铂的配位络合物包括但不限于顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂、沙铂和 (SP-4-3)-(顺式)- 氨合二氯 -[2- 甲基吡啶] 铂 (II)。顺铂、顺式 - 二氨合二氯铂，作为可注射溶液以 **PLATINOL®** 市售。卡铂、铂、二胺 [1, 1- 环丁烷 - 二羧酸酯 (2-)-0, 0']，作为可注射溶液以 **PARAPLATIN®** 市售。

[0331] 烷化剂通常是非细胞周期特异性试剂，并且通常是强亲电体。通常，通过烷化反应，烷化剂穿过 DNA 分子的亲核部分（例如磷酸盐 / 酯基、氨基、巯基、羟基、羧基和咪唑基）与 DNA 形成共价键。这类烷化反应破坏了核苷酸功能导致细胞死亡。烷化剂的实例包括但不限于例如白消安的烷基磺酸盐；例如六甲蜜胺和噻替派的乙撑亚胺和甲基蜜胺衍生物；例如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、美法仑和乌拉莫司汀的氮芥类；例如卡莫司汀、洛莫司汀和链佐星的亚硝基脲类；例如达卡巴嗪、丙卡巴肼、替莫唑胺 (temozolamide) 和替莫唑胺 (temozolomide) 的三氮烯类和咪唑四嗪类。环磷酰胺，2-[双 (2- 氯乙基)- 氨基] 四氢 -2H-1, 3, 2- 氧氮磷环己烷 2- 氧化物单水合物，作为可注射溶液或片剂以 **CYTOXAN®** 市售。美法仑，4-[双 (2- 氯乙基) 氨基]-L- 苯丙氨酸，作为可注射溶液或片剂以 **ALKERAN®** 市售。苯丁酸氮芥，4-[双 (2- 氯乙基) 氨基]- 苯丁酸，以 **LEUKERAN®** 片剂市售白消安，1, 4- 丁二醇二甲烷磺酸盐，以 **MYLERAN®** 片剂市售。卡莫司汀，1, 3-[双 (2- 氯乙基)-1- 亚硝基脲，作为单瓶冻干物质以 **BiCNU®** 市售。5-(3, 3- 二甲基 -1- 三氮烯基)- 咪唑 -4- 甲酰胺，作为单瓶物质以 **DTIC-Dome®**

市售。而且,烷化剂包括(a)烷化样基于铂的化疗剂例如顺铂、卡铂、奈达铂、奥利沙铂、沙铂和(SP-4-3)-(顺)-氨合二氯-[2-甲基吡啶]铂(II);(b)烷基磺酸盐例如白消安;(c)乙烯亚胺和甲基蜜胺衍生物例如六甲蜜胺和硫替哌;(d)氮芥例如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、异磷酰胺、氮芥、曲磷胺、泼尼莫司汀、美法仑和尿嘧啶氮芥;(e)亚硝基脲例如卡莫司汀、洛莫司汀、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀和链佐星;(f)三嗪类化合物和咪唑并三嗪类例如达卡巴嗪、丙卡巴肼、替莫唑胺和替莫唑胺。

[0332] 抗肿瘤抗生素是非细胞周期特异性试剂,其被认为与DNA结合或嵌入DNA。这样可以导致稳定DNA复合体或链断裂,其破坏核苷酸的普通功能,导致细胞死亡。抗肿瘤抗菌剂的实例包括但不限于例如柔红霉素(包括脂质体柔红霉素)、多柔比星(包括多柔比星脂质体)、表柔比星、伊达比星和戊柔比星的蒽环类;例如博来霉素,放线菌素,普卡霉素,丝裂霉素,泊非霉素的链霉菌属相关的药剂;以及米托蒽醌。放线菌素D(Dactinomycin),也称为放线菌素D(Actinomycin D),以可注射的形成以**COSMEGEN®**市售。柔红霉素,(8S-顺式)-8-乙酰基-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧- α -L-来苏己吡喃糖基)氧基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-并四苯二酮盐酸盐,作为脂质体的可注射形式以**DAUNOXOME®**市售,或作为可注射剂以**CERUBIDINE®**市售。多柔比星,(8S,10S)-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧- α -L-来苏己吡喃糖基)氧基]-8-乙醇酰,7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-并四苯二酮盐酸盐,以可注射的形式以**RUBEX®**或**ADRIAMYCINRDF®**市售。博来霉素,从轮枝链霉菌(*Streptomyces verticillus*)菌株中分离的细胞毒性糖肽抗生素的混合物,以**BLENOXANE®**市售。

[0333] 拓扑异构酶抑制剂包括拓扑异构酶I抑制剂例如喜树碱、托泊替康、伊立替康、鲁比替康和倍罗替康;且拓扑异构酶II抑制剂例如依托泊苷、替尼泊苷和安吡啶。

[0334] 拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于表鬼臼毒素(是衍生自盾叶鬼臼植物(mandrake plant)的细胞周期特异性抗肿瘤剂)。表鬼臼毒素通过与拓扑异构酶II和DNA形成三元络合物,通常影响在细胞周期S和G₂期的细胞,导致DNA链断裂。链断裂蓄积,随后细胞死亡。表鬼臼毒素的实例包括但不限于依托泊苷、替尼泊苷和安吡啶。依托泊苷,4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-O-(R)-亚乙基- β -D-吡喃葡萄糖苷],作为可注射溶液或胶囊市售为**VePESID®**,并且通常称为VP-16。替尼泊苷,4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-O-(R)-噻吩亚甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷],作为可注射溶液市售为**VUMON®**,并且通常称为VM-26。

[0335] 拓扑异构酶I抑制剂包括喜树碱和喜树碱衍生物。拓扑异构酶I抑制剂的实例包括,但不限于喜树碱、托泊替康、伊立替康、卢比替康、贝洛替康以及多种光学形式(即,(R)、(S)或(R,S))的7-(4-甲基哌嗪并-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-喜树碱,如美国专利NO.6,063,923;NO.5,342,947;NO.5,559,235号;NO.5,491,237和提交于1997年11月24日待批的美国专利申请第08/977,217号所述。伊立替康HCl,(4S)-4,11-二乙基-4-羟基-9-[(4-哌啶基哌啶)-羰基氧基]-1H-吡喃并[3',4',6,7]吡啶啉[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮盐酸盐,作为可注射溶液以**CAMPTOSAR®**市售。伊

立替康是喜树碱的衍生物,伊立替康与其活性代谢物 8N-38 一同结合至拓扑异构酶 I-DNA 络合物。托泊替康 HCl, (S)-10-[(二甲氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4',6,7]吡啶[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮单盐酸盐,以可注射溶液 **HYCAMTIN®** 市售。

[0336] 抗代谢药包括 (a) 嘌呤类似物例如氟达拉滨、克拉屈滨、氯脱氧腺苷、氯法齐明、巯嘌呤、喷司他丁和硫鸟嘌呤;(b) 嘧啶类似物例如氟尿嘧啶、吉西他滨、卡培他滨、阿糖胞苷、阿扎胞苷、依达曲沙、氟尿苷和曲沙他滨;(c) 抗叶酸剂,例如氨甲喋呤、培美曲塞、雷替曲塞和曲美沙特。抗代谢药还包括胸苷酸合成酶抑制剂,例如氟尿嘧啶、雷替曲塞、卡培他滨、氟尿苷和培美曲塞;和核苷酸还原酶抑制剂例如克拉霉素、氯法齐明和氟达拉滨。抗代谢药瘤形成剂是相特异性抗癌剂,通过抑制 DNA 合成或通过抑制嘌呤或嘧啶碱基合成,并且由此限制 DNA 合成,通常在细胞分裂周期的 S 期 (DNA 合成) 起作用。因此, S 期不进行,随后细胞死亡。抗代谢药,包括嘌呤类似物,例如氟达拉滨、克拉屈滨、氯脱氧腺苷、氯法齐明、巯嘌呤、喷司他丁、赤藓羟基壬烷基腺嘌呤、氟达拉滨磷酸盐和硫鸟嘌呤;嘧啶类似物例如氟尿嘧啶、吉西他滨、卡培他滨、阿糖胞苷、阿扎胞苷、依达曲沙、氟尿苷和曲沙他滨;抗叶酸剂,例如甲氨蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞和三甲曲沙。阿糖胞苷, 4-氨基-1-对-D-阿拉伯呋喃糖苷基-2(1H)-嘧啶酮,以 **CYTOSAR-U®** 市售,并且通常称为 Ara-C。巯嘌呤, 1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮单水合物,以 **PURINETHOL®** 市售。硫鸟嘌呤, 2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮,以 **TABLOID®** 市售。吉西他滨, 2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷单盐酸盐 (对位-异构体),以 **GEMZAR®** 市售。

[0337] 激素疗法包括 (a) 雄激素例如氟甲睾酮和睾内酯;(b) 抗雄激素例如比卡鲁胺、环丙孕酮、氟他胺和尼鲁米特;(c) 芳香酶抑制剂例如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、福美坦和来曲唑;(d) 皮质甾类例如地塞米松和泼尼松;(e) 雌激素类例如己烯雌酚;(f) 抗雌激素药例如氟维司群、雷洛昔芬、他莫昔芬和托瑞米芬;(g) LHRH 激动剂和拮抗剂例如布舍瑞林、戈舍瑞林、亮丙立德和曲普瑞林;(h) 孕激素类例如醋酸甲羟孕酮和醋酸甲地孕酮;和 (i) 甲状腺激素例如左甲状腺素和碘塞罗宁。激素和激素的类似物是用于治疗其中激素和生长和/或不生长的癌症之间存在关联的癌症适用的化合物。可用于癌症治疗的激素和激素的类似物的实例包括但不限于例如氟甲睾酮和睾内酯的雄激素类;例如比卡鲁胺、环丙孕酮、氟他胺和尼鲁米特的抗雄激素药;例如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、福美坦、伏氯唑和来曲唑的芳香酶抑制剂;例如地塞米松、泼尼松和泼尼松龙的皮质甾类;例如己烯雌酚的雌激素类;例如氟维司群、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene 的抗雌激素药,以及美国专利 NO. 5,681,835、NO. 5,877,219 和 NO. 6,207,716 中所述的选择性雌性激素受体调节剂 (SERMS);例如非那雄胺和度他雄胺的 5 α -还原酶类;刺激黄体化激素 (LH) 和/或滤泡刺激激素 (FSH) 释放的促性腺素释放激素 (GnRH) 及其类似物,例如 LHRH 激动剂和拮抗剂 (例如布舍瑞林、戈舍瑞林、亮丙立德和曲普瑞林);例如醋酸甲羟孕酮和醋酸甲地孕酮的孕激素类;以及例如左甲状腺素和碘塞罗宁的甲状腺激素。

[0338] 信号转导途径抑制剂是阻断或抑制引起细胞内变化的化学过程 (例如细胞增殖或分化) 的抑制剂。可用于本发明的信号转导抑制剂包括例如受体酪氨酸激酶抑制剂、非

受体酪氨酸激酶抑制剂、SH2/SH3 结构域阻断抑制剂、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂、磷脂酰肌醇 -3 激酶抑制剂、肌醇信号传导抑制剂和 Ras 癌基因抑制剂。

[0339] 分子靶向剂包括 (a) 受体酪氨酸激酶 (‘RTK’) 抑制剂, 如 EGFR 的抑制剂, 包括厄洛替尼、吉非替尼和来那替尼; VEGFR 的抑制剂, 包括凡德它尼、司马沙尼和西地尼布; 及 PDGFR 的抑制剂; 进一步包括在多受体位点作用的 RTK 抑制剂, 如拉帕替尼, 其抑制 EGFR 和 HER2 两者, 以及作用于 C-kit、PDGFR 和 VEGFR 每一者的抑制剂, 包括但不限于阿西替尼、舒尼替尼、索拉非尼和托西尼布; 还包括 BCR-ABL、c-kit 和 PDGFR 的抑制剂, 如伊马替尼; (b) FKBP 结合剂, 如免疫抑制性大环内酯抗生素, 包括巴弗洛霉素、雷帕霉素 (西罗莫司) 和依维莫司; (c) 基因治疗剂、反义治疗剂和基因表达调节剂, 如维甲酸和 rexinoid, 例如阿达帕林、贝沙罗汀、反式维甲酸、9-顺维甲酸和 N-(4-羟苯基) 维甲酰胺; (d) 表型定向的治疗剂, 包括单克隆抗体, 如阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、替伊莫单抗、利妥昔单抗和群司珠单抗; (e) 免疫毒素类, 如吉姆单抗奥佐米星; (f) 放射免疫偶联物, 如 ^{131}I -奥托西莫单抗; 和 (g) 癌症疫苗。

[0340] 若干蛋白酪氨酸激酶在涉及细胞生长调节的多种蛋白中催化特异性酪氨酸残基磷酸化。这类蛋白酪氨酸激酶可以明显地划分为受体或非受体激酶。受体酪氨酸激酶是具有细胞外配体结合域、跨膜域和酪氨酸激酶域的跨膜蛋白。受体酪氨酸激酶涉及细胞生长的调节, 并且有时称作生长因子受体。

[0341] 许多这些激酶不适当或不受控制的活化 (例如通过过表达或突变) 已经显示会导致细胞不受控制的生长。因此, 已经把这类激酶的异常活性与恶性组织生长相联系。因此, 这类激酶的抑制剂可以提供癌症治疗方法。生长因子受体包括例如表皮生长因子受体 (EGFR)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、erbB2、erbB4、血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、具免疫球蛋白样及表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶 (TIE-2)、胰岛素生长因子 -I (IGFI) 受体、巨噬细胞集落刺激因子 (cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体、Trk 受体 (TrkA、TrkB 和 TrkC)、ephrin(eph) 受体, 以及 RET 原癌基因。

[0342] 生长受体的若干抑制剂还在研究之中, 并包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。生长因子受体和抑制生长因子受体功能的药剂描述于例如, Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6) :803-818; Shawver 等, Drug Discov. Today (1997), 2 (2) :50-63; 以及 Lofts, F. J. 等, “Growth factor receptors as targets”, New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy 编, Workman, Paul 和 Kerr, David, CRC press 1994, London 中。受体酪氨酸激酶抑制剂的具体实例包括但不限于舒尼替尼、埃罗替尼、吉非替尼和伊马替尼。

[0343] 不是生长因子受体激酶的酪氨酸激酶称作非受体酪氨酸激酶。可用于本发明的非受体酪氨酸激酶 (是抗癌药物的靶标或潜在靶标), 包括 cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK (粘着斑激酶)、Brutons 酪氨酸激酶和 Bcr-Abl。这类非受体激酶和抑制非受体酪氨酸激酶功能的药剂描述于 Sinh, S. 和 Corey, S. J., J. Hematotherapy & Stem Cell Res. (1999) 8 (5) :465-80; 以及 Bolen, J. B., Brugge, J. S., Annual Review of Immunology. (1997) 15 :371-404 中。

[0344] SH2/SH3 结构域阻断剂是破坏 SH2 或 SH3 结构域在多种酶或衔接蛋白中结合的试剂, 包括, PI3-Kp85 亚单位、Src 家族激酶、衔接分子 (Shc、Crk、Nck、Grb2) 和 Ras-GAP。

作为抗癌药物的靶标的 SH2/SH3 结构域讨论于 Smithgall, T. E., J. Pharmacol. Toxicol. Methods. (1995), 34(3) :125-32 中。包括 MAP 激酶串联阻断剂 (包括 Raf 激酶 (rafk) 阻断剂、丝裂原或细胞外调节激酶 (MEKs) 阻断剂和细胞外调节激酶 (ERKs) 阻断剂) 的丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂; 以及包括 PKCs (α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、 ι 、 ζ) 阻断剂的蛋白激酶 C 家族成员阻断剂。I κ B 激酶家族 (IKK α 、IKK β)、PKB 家族激酶、AKT 激酶家族成员和 TGF β 受体激酶。这类丝氨酸 / 苏氨酸激酶及其抑制剂描述于 Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., J. Biochemistry. (1999) 126(5) :799-803 ; Brodt, P., Samani, A., & Navab, R., Biochem. Pharmacol. (2000) 60 :1101-1107 ; Massague, J., Weis-Garcia, F., Cancer Surv. (1996) 27 :41-64 ; Philip, P. A., 和 Harris, AL, Cancer Treat. Res. (1995) 78 :3-27 ; Lackey, K. 等. Bioorg. Med. Chem. Letters, (2000) 10(3) :223-226 ; 美国专利第 6, 268, 391 号 ; 以及 Martinez-Lacaci, I. 等, Int. J. Cancer (2000), 88(1) :44-52 中。包括 PI3- 激酶阻断剂、ATM 阻断剂、DNA-PK 阻断剂和 Ku 阻断剂的磷脂酰肌醇-3 激酶家族成员抑制剂也可用于本发明。这类激酶讨论于 Abraham, RT. Current Opin. Immunol. (1996), 8(3) :412-8 ; Canman, C. E., Lim, D. S., Oncogene (1998) 17(25) :3301-8 ; Jackson, S. P., Int. J. Biochem. Cell Biol. (1997) 29(7) :935-8 ; 以及 Zhong, H. 等, Cancer Res. (2000) 60(6) :1541-5 中。也可用于本发明的是例如磷脂酶 C 阻断剂和肌醇类似物的肌醇信号传导抑制剂。这类信号抑制剂描述于 Powis, G., 和 Kozikowski A, (1994) NEW MOLECULAR TARGETS FOR CANCER CHEMOTHERAPY 编, Paul Workman 和 David Kerr, CRC Press 1994, London 中。

[0345] 另一类的信号转导途径抑制剂是 Ras 癌基因抑制剂。这类抑制剂包括, 法尼基转移酶抑制剂、牻牛儿基 - 牻牛儿基转移酶抑制剂和 CAAX 蛋白酶抑制剂, 以及反义寡核苷酸抑制剂、核酶抑制剂和免疫治疗抑制剂。这类抑制剂已显示在包含野生突变型 ras 的细胞中阻断了 ras 活化, 由此作为抗增殖试剂。Ras 癌基因抑制讨论于 Scharovsky, O. G., Rozados, V. R, Gervasoni, SI, Matar, P., J. Biomed. Sci. (2000) 7(4) :292-8 ; Ashby, M. N., Curr. Opin. Lipidol. (1998) 9(2) :99-102 ; 以及 Oliff, A., Biochim. Biophys. Acta, (1999) 1423(3) :C19-30 中。

[0346] 如上述所提及, 受体激酶配体结合的抗体拮抗剂也可以用作信号转导抑制剂。该类信号转导途径抑制剂包括将人化抗体用于细胞外配体结合受体酪氨酸激酶的域。例如 Imclone C225 EGFR 特异性抗体 (参见 Green, M. C. 等, Cancer Treat. Rev., (2000) 26(4) :269-286) ; **Herceptin®** erbB2 抗体 (参见 Stern, DF, Breast Cancer Res. (2000) 2(3) :176-183) ; 以及 2CB VEGFR2 特异性抗体 (参见 Brekken, R. A. 等, Cancer Res. (2000) 60(18) :5117-24) 。

[0347] 非受体激酶血管生成抑制剂也可能被用于本发明。针对信号转导抑制剂 (两种受体都是受体酪氨酸激酶), 在上文中讨论了与 VEGFR 和 TIE2 相关的血管生成抑制剂。血管生成通常与 erbB2/EGFR 信号传导相关, 因为 erbB2 和 EGFR 的抑制剂已显示抑制了血管生成, 主要是 VEGF 表达。因此, erbB2/EGFR 抑制剂与血管生成抑制剂的组合行之有理。因此, 非受体酪氨酸激酶抑制剂可以与本发明的 EGFR/erbB2 抑制剂组合使用。例如, 抗 VEGF 抗体 (其并不识别 VEGFR (受体酪氨酸激酶), 而是与配体结合) ; 抑制血管生成的整合素 (α v β 3) 的小分子抑制剂 ; 内皮抑素和血管抑素 (非 RTK) 也可以显示可用于与公开的 erb 家族抑制剂组合。 (参见 Bruns, CJ 等, Cancer Res. (2000), 60(11) :2926-2935 ;

Schreiber AB, Winkler ME, & Derynck R., Science (1986) 232 (4755) :1250-53; Yen L. 等, Oncogene (2000) 19 (31) :3460-9)。

[0348] 用于免疫治疗方案的试剂也可以用于与式 (I) 化合物组合。有诸多免疫学策略对 erbB2 或 EGFR 产生免疫反应。这些策略通常存在于肿瘤疫苗领域。通过使用小分子抑制剂联合抑制 erbB2/EGFR 信号传导途径可能会大大地增强免疫学方法的功效。在 Reilly RT 等, Cancer Res. (2000) 60 (13) :3569-76; 以及 Chen Y 等, Cancer Res. (1998) 58 (9) :1965-71 中找到了抗 erbB2/EGFR 的免疫学 / 肿瘤疫苗方法的讨论。

[0349] 在凋亡前方案中所用的药剂 (例如, bcl-2 反义寡核苷酸) 也可以用于本发明的组合。蛋白 Bcl-2 家族的成员阻断了细胞凋亡。因此, bcl-2 的正调节与化学耐药性相关。研究已显示, 表皮生长因子 (EGF) 刺激了 bcl-2 家族的抗细胞凋亡成员。因此, 旨在下调肿瘤中 bcl-2 表达的策略已显示出了临床收益, 并且现在处于 II/III 期试验中, 即 Genta' sG3139bcl-2 反义寡核苷酸。使用用于 bcl-2 的反义寡核苷酸策略的这类促细胞凋亡策略讨论于 Waters JS, 等, J. Clin. Oncol. (2000) 18 (9) :1812-23; 以及 Kitada S, 等, Antisense Res. Dev. (1994) 4 (2) :71-9 中。细胞周期信号传导抑制剂抑制分子涉及细胞周期的控制。称为细胞周期蛋白依赖激酶 (CDK) 的蛋白激酶家族, 及它们与称为细胞周期蛋白的蛋白家族的相互作用, 控制了真核细胞周期的进展。对细胞周期的正常进展, 不同细胞周期蛋白 /CDK 复合物的配位活化和失活是必需的。细胞周期信号传导的若干抑制剂还在研究中。例如, 细胞周期蛋白依赖激酶的实例, 包括 CDK2、CDK4 和 CDK6 和在例如, RosaniaGR & Chang Y-T., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (2) :215-30 中所述的抑制剂。

[0350] 其它分子靶向剂包括 FKBP 结合剂, 例如免疫抑制的大环内酯类抗生素、雷帕霉素; 基因治疗试剂、反义治疗剂和基因表达调节剂 (例如维甲酸类和 rexinoids), 例如阿达帕林、贝沙罗汀、反式 - 维 A 酸、9- 顺式维 A 酸和 N-(4 羟苯基) 维甲酰胺; 表型 - 定向治疗剂, 包括: 例如阿仑珠单抗、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、替伊莫单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗的单克隆抗体; 例如吉姆单抗奥佐米星的免疫毒素, 例如 131- 托西莫单抗的放射免疫轭合物; 以及癌症疫苗。

[0351] 抗肿瘤抗生素包括 (a) 蒽环类药物, 如道诺霉素 (包括脂质体柔红霉素)、多柔比星 (包括脂质体多柔比星)、表柔比星、去甲氧基柔红霉素和戊柔比星; (b) 链霉菌相关的药剂, 如争光霉素、放线菌素、光神霉素、丝裂霉素、紫菜霉素; 和 (c) 蒽二酮类, 如米托蒽醌和匹杉琼。蒽环类药物具有三种作用机制: 在 DNA/RNA 链的碱基对之间插入; 抑制拓扑异构酶 II 酶; 和产生破坏 DNA 和细胞膜的铁介导的氧自由基。蒽环类药物通常被表征为拓扑异构酶 II 抑制剂。

[0352] 单克隆抗体包括但不限于鼠科动物、嵌合或部分或完全人源化的单克隆抗体。这种治疗性抗体包括但不限于在细胞表面上或在细胞内定向于肿瘤或癌抗原的抗体。这种治疗性抗体还包括但不限于定向于直接或间接与 CK2 相关的靶或途径的抗体。治疗性抗体可进一步包括但不限于定向于直接同与本发明化合物相关的靶或途径相互作用的靶或途径的抗体。在一个变化形式中, 治疗性抗体包括但不限于抗癌剂, 如阿巴伏单抗、阿德木单抗、阿夫土珠、培化阿珠单抗、阿仑单抗、阿妥莫单抗三胺五乙酸、麻安莫单抗、奥马珠单抗、巴维昔单抗、贝利单抗、贝伐单抗、Bivatuzumab mertansine、兰妥莫单抗、Brentuximab vedotin、莫坎妥珠单抗、卡妥索单抗、西妥昔单抗、泊西他珠单抗、

Cixutumumab、Clivatuzumab tetraxetan、帕尼单抗、达西珠单抗、地莫单抗、依美昔单抗、依决可单抗、埃罗妥珠、依帕珠单抗、厄马索单抗、埃达珠单抗、法利珠单抗、Figitumumab、夫苏木单抗、加利昔单抗、Glembatumumab vedotin、替伊莫单抗、英妥木单抗、奥英妥珠单抗、伊匹单抗、伊妥木单抗、拉贝珠单抗、来沙木单抗、林妥珠单抗、鲁卡木单抗、鲁昔单抗、马帕木单抗、马妥珠单抗、阿仑单抗、米妥莫单抗、他那可单抗、他那莫单抗、奈昔木单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、Olaratumab、莫奥珠单抗、奥戈伏单抗、潘尼单抗、帕尼单抗、帕妥株单抗、平妥单抗、普托木单抗、雷莫芦单抗、利妥木单抗、利妥昔单抗、罗妥木单抗、西罗珠单抗、他珠单抗、帕他普莫单抗、替妥莫单抗、Ticilimumab、替加珠单抗、奥托西莫单抗、群司珠单抗、曲美木单抗、西莫白介素单抗、维妥珠单抗、伏洛昔单抗、伏妥莫单抗、扎鲁木单抗和扎木单抗。在一些实施方案中,这种治疗性抗体包括阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、达克珠单抗、吉姆单抗、替伊莫单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、奥托西莫单抗和群司珠单抗;在其它实施方案中,这种单克隆抗体包括阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、替伊莫单抗、利妥昔单抗和群司珠单抗;作为另外的选择,这种抗体包括达克珠单抗、吉姆单抗和帕尼单抗。在又一实施方案中,适用于治疗感染的治疗性抗体包括但不限于阿非莫单抗、依芬古单抗、艾韦单抗、泛维珠单抗、夫瑞韦如、Ibalizumab、利韦单抗、莫维珠单抗、奈巴库单抗、帕吉昔单抗、帕利珠单抗、帕诺库单抗、雷韦单抗、拉巴库单抗、瑞加韦单抗、司韦单抗、特非珠单抗、妥韦单抗和乌珠单抗。在进一步的实施方案中,可适用于治疗炎症和/或自身免疫性病症的治疗性抗体包括但不限于阿达木单抗、Atlizumab、阿托木单抗、阿塞珠单抗、巴品珠单抗、巴利昔单抗、贝那利珠单抗、柏替木单抗、贝西索单抗、贝伐珠单抗、卡那奴单抗、西利珠单抗、赛妥珠单抗、克立昔单抗、达利珠单抗、地诺单抗、依库珠单抗、埃巴单抗、依法利珠单抗、厄利珠单抗、非扎奴单抗、芳妥珠单抗、夫苏木单抗、更汀芦单抗、加维莫单抗、戈利木单抗、Gomiliximab、英夫利昔单抗、伊诺莫单抗、凯利昔单抗、Lebrikizumab、乐地单抗、美泊利单抗、美替木单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗、奥瑞珠单抗、奥度莫单抗、奥马珠单抗、奥昔珠单抗、帕考珠单抗、普立昔单抗、瑞利珠单抗、利妥昔单抗、罗利珠单抗、罗维珠单抗、鲁利单抗、西法木单抗、托珠单抗、Solanezumab、司他芦单抗、他利珠单抗、他尼珠单抗、替利珠单抗、托珠单抗、托利珠单抗、优特克单抗、维多珠单抗、维帕莫单抗、维西珠单抗、扎木单抗和阿佐莫单抗。在又一实施方案中,这种治疗性抗体包括但不限于阿达木单抗、巴利昔单抗、赛妥珠单抗、依库珠单抗、依法利珠单抗、英夫利昔单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗和奥马珠单抗。作为另外的选择,治疗性抗体可包括阿昔单抗或雷珠单抗。通常治疗性抗体是非偶联的,或者是与放射性核素、细胞因子、毒素、药物激活酶或填充药物的脂质体偶联的。

[0353] Akt 抑制剂包括 1L6-羟甲基-手性-肌醇-2-(R)-2-O-甲基-3-O-十八基-sn-碳酸甘油酯、SH-5(Calbiochem Cat. No. 124008)、SH-6(Calbiochem Cat. No. Cat. No. 124009)、Calbiochem Cat. No. 124011、曲西立滨(NSC 154020、Calbiochem Cat. No. 124012)、10-(4'-(N-二乙氨基)丁基)-2-氯吩噻嗪、Cu(II)Cl₂(3-甲酰基色酮缩氨基硫脲)、1,3-二氢-1-(1-((4-(6-苯基-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-7-基)苯基)甲基)-4-哌啶基)-2H-苯并咪唑-2-酮、GSK690693(4-(2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(3S)-3-哌啶基甲基]氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇)、SR13668((2,10-二乙酯基-6-甲氧基-5,7-二氢-吡啶[2,3-b]吡啶)、GSK2141795、哌立福辛、GSK21110183、XL418、XL147、PF-04691502、

BEZ-235[2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-基)-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈]、PX-866((乙酸(1S,4E,10R,11R,13S,14R)-[4-二烯丙基氨基亚甲基-6-羟基-1-甲氧基甲基-10,13-二甲基-3,7,17-三氧代-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-2-氧杂-环戊二烯并[a]菲-11-基酯))、D-106669、CAL-101、GDC0941(2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶)、SF1126、SF1188、SF2523、TG100-115[3-[2,4-二氨基-6-(3-羟苯基)蝶啶-7-基]苯酚]。这些抑制剂中的许多,作为例子,比如 BEZ-235、PX-866、D106669、CAL-101、GDC0941、SF1126、SF2523,在本领域中被确定为 PI3K/mTOR 抑制剂;另外的例子,如 PI-103[3-[4-(4-吗啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚盐酸盐]是本领域技术人员熟知的。另外熟知的 PI3K 抑制剂包括 LY294002[2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮]和渥曼青霉素。本领域技术人员已知的 mTOR 抑制剂包括坦罗莫司、西罗莫司、西罗莫司、依维莫司、佐它莫司和比欧莫司 A9。这种抑制剂的代表性亚组包括坦罗莫司、西罗莫司、佐它莫司和比欧莫司 A9。

[0354] HDAC 抑制剂包括 (i) 羟肟酸,如曲古柳菌素 A、伏瑞斯特(辛二酰基酰替苯胺异羟肟酸(SAHA))、帕比司他(LBH589)和 N-羟基-3-(3-苯基氨基磺酰基苯基)丙烯酰胺(PXD101), (ii) 环肽,如 trapoxin B 和缩酚酸肽,如罗米地辛(NSC 630176), (iii) 苯甲酰胺,如 MS-275(3-吡啶甲基-N-{4-[(2-氨基苯基)-氨基酰基]-苄基}-氨基甲酸酯)、CI994(4-乙酰氨基-N-(2-氨基苯基)-苯甲酰胺)和 MGCD0103(N-(2-氨基苯基)-4-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺), (iv) 亲电子酮, (v) 脂族酸化合物,如丁酸苯酯和丙戊酸。

[0355] Hsp90 抑制剂包括苯醌霉素类,如格尔德霉素、17-DMAG(17-二甲基氨基-乙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素)、坦螺旋霉素(17-AAG、17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素)、EC5、瑞他霉素(IPI-504、18,21-双脱氢-17-去甲氧基-18,21-双脱氧代-18,21-二羟基-17-(2-丙烯氨基)-格尔德霉素)和除莠霉素;吡唑类,如 CCT 018159(4-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烷-6-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基]-6-乙基-1,3-苯二醇);大环内酯物,如根赤壳菌素;以及 BIIB021(CNF2024)、SNX-5422、STA-9090 和 AUY922。

[0356] 其它药剂包括六甲蜜胺、三氧化二砷、硝酸镓、羟基脲、左旋咪唑、米托坦、奥曲肽、丙卡巴肼、舒拉明、沙利度胺、来那度胺、诸如甲氧沙林和卜菲尔钠的光促化合物,以及诸如硼替佐米的蛋白酶体抑制剂。

[0357] 生物治疗剂包括:诸如干扰素- α 2a 和干扰素- α 2b 的干扰素类,以及诸如阿地白介素、地尼白介素和奥普瑞白介素的白介素类。

[0358] 除了将会起抗癌细胞作用的这些抗癌剂以外,还设想了包括使用保护剂或辅助剂(包括:例如氨磷汀、右雷佐生和美司钠的细胞保护剂,例如帕米膦酸盐和唑来膦酸的膦酸类,以及例如依泊亭(epoetin)、达贝泊汀、非格司亭、PEG-非格司亭和沙格司亭的刺激因子)的组合治疗。

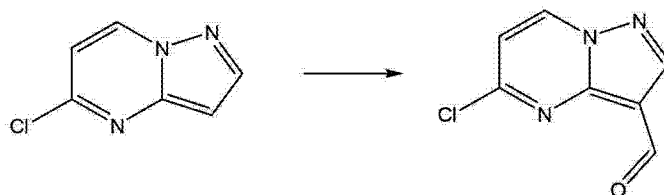
[0359] 实施例:

[0360] 一般而言,可根据本领域技术人员已知的方法和/或下面示例性方法和方案合成本发明的化合物。下面实施例用于举例说明而不限本发明。

[0361] 实施例 1

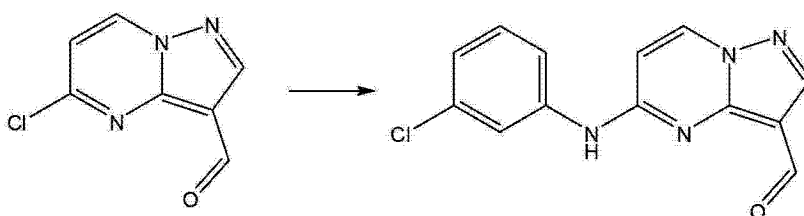
[0362] 合成 3-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-5-氟吲哚啉-2-酮

[0363]



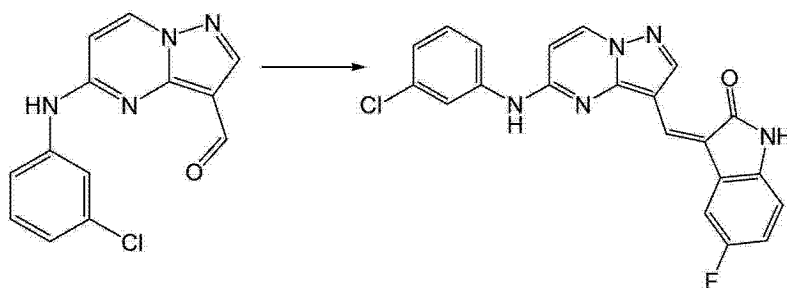
[0364] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (200mg, 1.31mmol) 的 1.5ml DMF 中加入 POCl_3 (358 μL , 3.92mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。在冰浴中将混合物冷却至 0°C ，然后用 6M NaOH 中和。将所形成的固体经过滤分离，空气干燥，得到 165mg 呈黄色固体的 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (70% 收率)。LCMS ($M+1=182$)

[0365]



[0366] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (120mg, 0.66mmol) 的 1.5ml 二噁烷中加入 3-氯苯胺 (35 μL , 3.31mmol)。将混合物在 120°C 下在微波中加热 10 分钟。将所形成的固体经过滤分离，空气干燥，得到呈橙色固体的 5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。LCMS ($M+1=273$)

[0367]

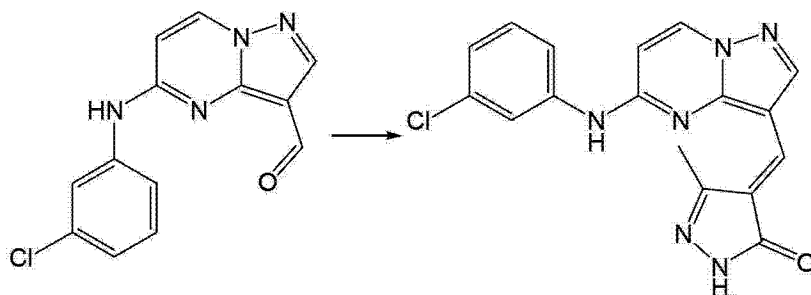


[0368] 向含 5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (50mg, 0.184mmol) 的 1mL EtOH 中加入 5-氟氧化吲哚 (28mg, 0.184mmol) 和哌啶 (18 μL , 0.184mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂，通过 HPLC 制备所得产物，得到 3-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-5-氟吲哚啉-2-酮。LCMS ($M+1=406$)

[0369] 实施例 2

[0370] 合成 4-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5(4H)-酮

[0371]

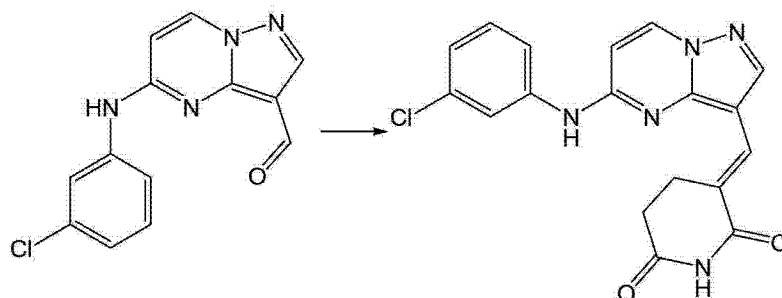


[0372] 向含 5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (80mg, 0.294mmol) 的 EtOH 中加入 3-甲基-1H-吡唑-5(4H)-酮 (29mg, 0.294mmol) 和哌啶 (30 μ L, 0.294mmol)。将混合物在 70℃ 加热过夜。将所形成的固体经过滤分离, 得到 4-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5(4H)-酮。LCMS (M+1=353)

[0373] 实施例 3

[0374] 合成 3-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)哌啶-2,6-二酮

[0375]

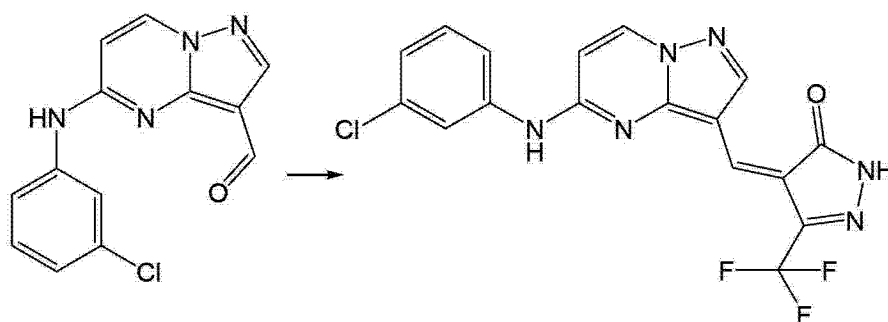


[0376] 向含 5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (80mg, 0.294mmol) 的甲苯中加入哌啶-2,6-二酮 (99mg, 0.882mmol)、哌啶 (60 μ L, 0.588mmol) 和分子筛。将混合物在 105℃ 加热过夜。将所形成的固体过滤, 将滤液通过 HPLC 纯化, 得到 3-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)哌啶-2,6-二酮。LCMS (M+1=368)

[0377] 实施例 4

[0378] 合成 4-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5(4H)-酮

[0379]



[0380] 向含 5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (76mg, 0.279mmol) 的

EtOH 中加入 3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5(4H)-酮 (42mg, 0.279mmol) 和 哌啶 (28 μ L, 0.279mmol)。将混合物在 70℃ 加热过夜, 进行两次。将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到 4-((5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5(4H)-酮。LCMS (M+1=407)

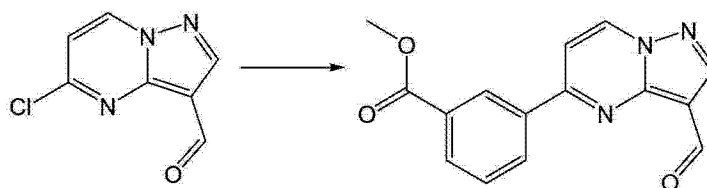
[0381] 实施例 5

[0382] 合成在制备相关化合物中使用的另外的醛

[0383] 上文所举例说明的方法可适用于合成多种另外的式 (I) 的化合物;

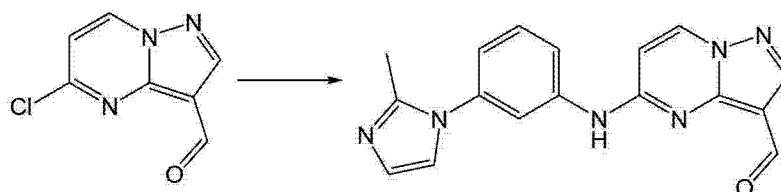
[0384] 下面提供多种在此类方法中使用的示例性醛的合成。

[0385]



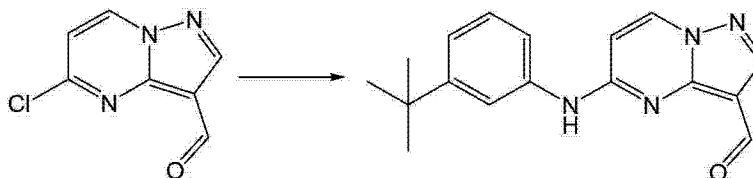
[0386] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (115mg, 0.64mmol) 的二噁烷/水 (2850 μ L/150 μ L) 中加入 3-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (171mg, 0.95mmol) 和碳酸铯 (623mg, 1.91mmol)。将混合物在氮气下脱气 10 分钟, 然后加入 PdCl₂dppf (23mg, 0.03mmol)。将混合物在 105℃ 加热过夜。加入水, 将所得固体通过过滤分离。然后将固体溶解于二氯甲烷中, 用水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 通过二氧化硅短柱。将所得溶液在真空下浓缩得到 125mg 呈黄色固体的苯甲酸 3-(3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)酯 (70% 收率)。LCMS (M+1=282)

[0387]



[0388] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (39mg, 0.215mmol) 的二噁烷中加入 3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (90mg, 0.520mmol)。将混合物在微波 (200W) 中在 120℃ 下加热 50 分钟。将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到 48mg 5-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (70% 收率)。LCMS (M+1=319)

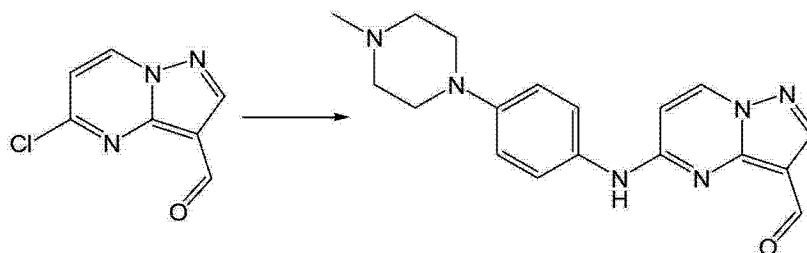
[0389]



[0390] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (50mg, 0.276mmol) 的二噁烷中加入 3-叔丁基苯胺 (206mg, 1.381mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 10 分钟。将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到 78mg 5-(3-叔丁基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛

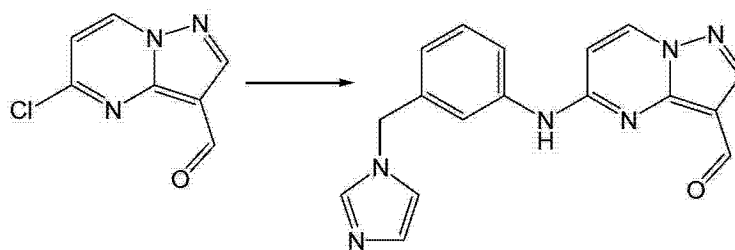
(96% 收率)。LCMS (M+1=295)

[0391]



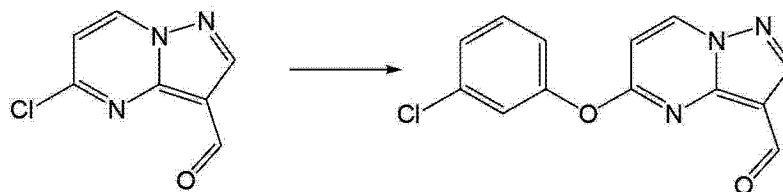
[0392] 向含 5-氯吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (50mg, 0.276mmol) 的二噁烷中加入 4-(4-甲基哌嗪 -1- 基) 苯胺 (264mg, 1.381mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 20 分钟。将所形成的固体经过滤分离, 得到 5-(4-(4-甲基哌嗪 -1- 基) 苯基氨基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。将残余物不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS (M+1=337)。

[0393]



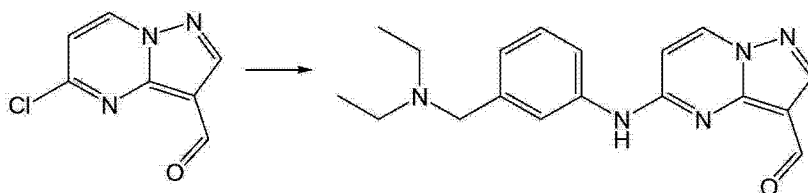
[0394] 向含 5-氯吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (40mg, 0.221mmol) 的二噁烷中加入 3-((1H-咪唑 -1- 基) 甲基) 苯胺 (115mg, 0.663mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 120 分钟。将 EtOAc 加至混合物, 用水洗涤。然后将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到 5-(3-((1H-咪唑 -1- 基) 甲基) 苯基氨基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。将所得固体不经进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS (M+1=319)

[0395]



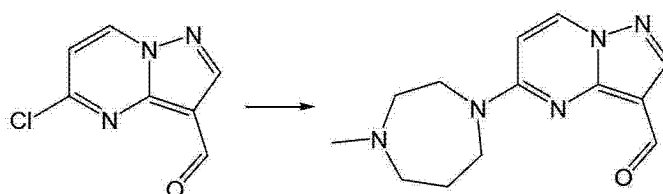
[0396] 向含 5-氯吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (50mg, 0.276mmol) 的 DMF 中加入 3-氯苯酚 (42mg, 0.331mmol) 和 K₂CO₃ (190mg, 1.380mmol)。将混合物在 70℃ 加热数小时。加入水, 将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到 70mg 呈橙色固体的 5-(3-氯苯氧基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (93% 收率)。LCMS (M+1=274)

[0397]



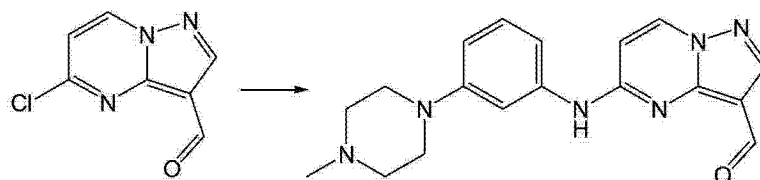
[0398] 向含 5-氯吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (50mg, 0.276mmol) 的二噁烷中加入 3-((二乙基氨基)甲基)苯胺 (148mg, 0.829mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 140 分钟。加入二氯甲烷, 用水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩。所得溶液通过 TLC (10%MeOH/DCM) 制备, 得到 10mg 5-(3-((二乙基氨基)甲基)苯基氨基)吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (11% 收率)。LCMS ($M+1=324$)

[0399]



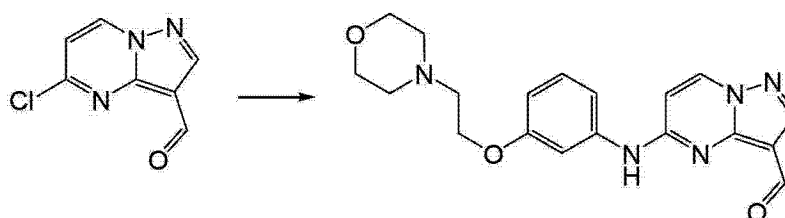
[0400] 向含 5-氯吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (50mg, 0.276mmol) 的 NMP 中加入 1-甲基高哌啶 (103 μL , 0.829mmol)。将混合物在微波中在 140℃ 下加热 10 分钟。加入二氯甲烷和水, 在二氯甲烷中萃取产物。然后将有机层用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩, 得到 5-(4-甲基 -1,4-二氮杂环庚烷 -1-基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。LCMS ($M+1=260$)

[0401]



[0402] 向含 5-氯吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (40mg, 0.221mmol) 的二噁烷中加入 3-(4-甲基哌啶 -1-基) 苯胺 (127mg, 0.663mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热。加入二氯甲烷和水, 在二氯甲烷中萃取产物。然后将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩, 得到 5-(3-(4-甲基哌啶 -1-基) 苯基氨基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。LCMS ($M+1=337$)

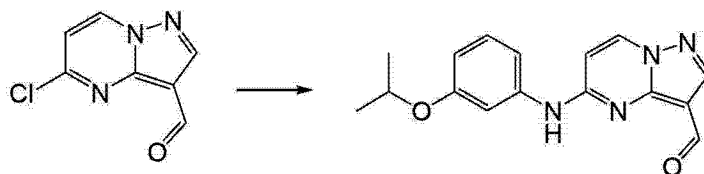
[0403]



[0404] 向含 5-氯吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (40mg, 0.221mmol) 的二噁烷中加入 3-(2-吗啉代乙氧基) 苯胺 (147mg, 0.663mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热。加入二氯甲烷, 用水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩, 得到 5-(3-(2-吗啉代乙氧基) 苯基氨基) 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。

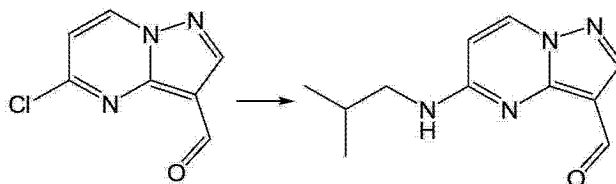
基) 苯基氨基) 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。将固体不经进一步纯化即用于下一步骤。
LCMS (M+1=368)

[0405]



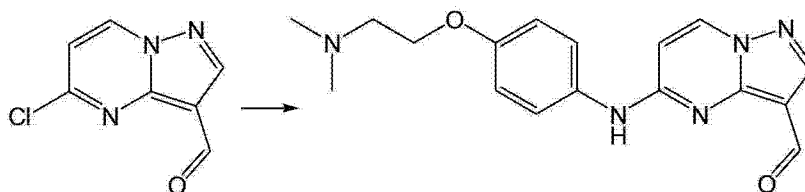
[0406] 向含 5-氯吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (50mg, 0.276mmol) 的二噁烷中加入 3-异丙氧基苯胺 (125mg, 0.829mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 20 分钟。将所生成的固体经过滤分离, 然后通过制备型 TLC (2% MeOH/DCM) 纯化, 得到 5-(3-异丙氧基苯基氨基) 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。LCMS (M+1=297)

[0407]



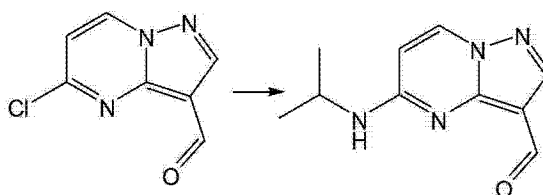
[0408] 向含 5-氯吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (20mg, 0.110mmol) 的乙腈中加入 2-甲基丙-1-胺 (22 μL, 0.221mmol)。将混合物在 70℃ 加热, 产生所需产物, 5-(异丁基氨基) 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。LCMS (M+1 = 219)

[0409]



[0410] 向含 5-氯吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (50mg, 0.276mmol) 的二噁烷中加入 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯胺 (149mg, 0.829mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 100 分钟。加入水和二氯甲烷, 将产物用二氯甲烷萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下浓缩, 得到 5-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基氨基) 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛。LCMS (M+1=408)

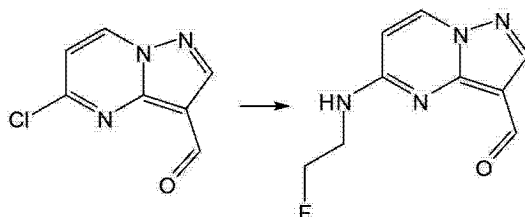
[0411]



[0412] 向含 5-氯吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲醛 (20mg, 0.11mmol) 的乙腈中加入异丙胺

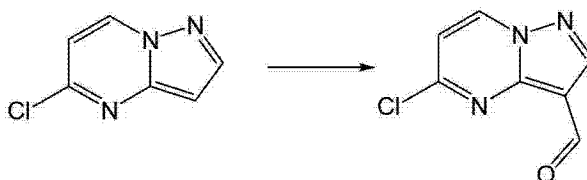
(19 μ L, 0.22mmol)。将混合物在 70℃ 加热。在溶液中形成所需产物 5-(异丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。LCMS(M+1=205)

[0413]



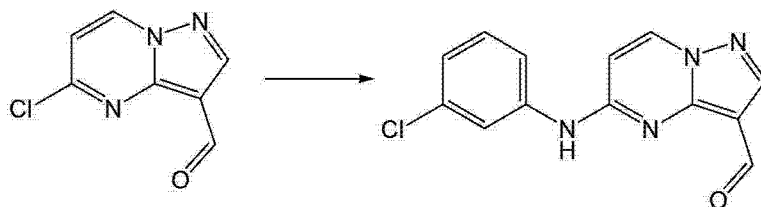
[0414] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (20mg, 0.11mmol) 的 CAN 中加入 2-氟乙胺盐酸盐 (22mg, 0.22mmol)。将混合物在 70℃ 加热。在溶液中形成所需产物 5-(2-氟乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。LCMS(M+1=209)

[0415]



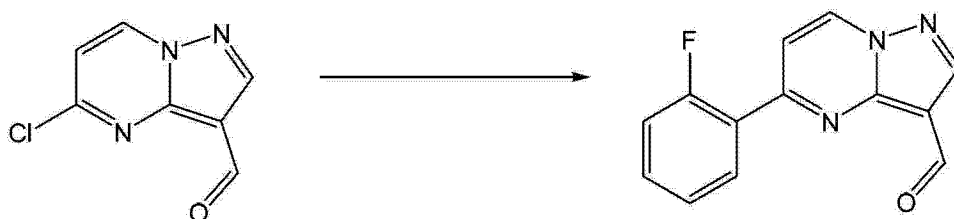
[0416] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (200mg, 1.31mmol) 的 1.5mL DMF 中加入 POCl₃ (358 μ L, 3.92mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将混合物在冰浴中冷却至 0℃ 然后用 6M NaOH 中和。将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到 165mg 呈黄色固体的 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (70% 收率)。LCMS(M+1=182)

[0417]



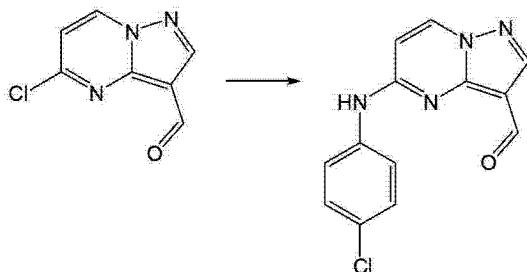
[0418] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (120mg, 0.66mmol) 的 1.5mL 二噁烷中加入 3-氯苯胺 (351 μ L, 3.31mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 10 分钟。将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到呈橙色固体的 5-(3-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。LCMS(M+1=273)

[0419]



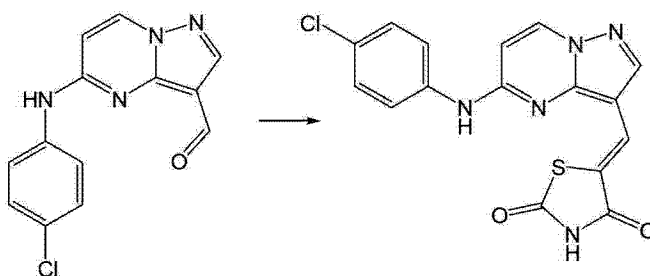
[0420] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (150mg, 0.83mmol) 的 4mLDMF/水 (0.05%) 中加入 2-氟苯基硼酸 (174mg, 1.245mmol) 和碳酸铯 (812mg, 2.49mmol)。在 10 分钟内将混合物在氮气下脱气。然后加入 PdCl₂(dppf) 2 (30.3mg, 0.041mmol)。将混合物在微波中在 100℃ 下加热 10 分钟。加入水, 将沉淀经过滤分离, 空气干燥, 得到 5-(2-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。LCMS (M+1)=241

[0421]



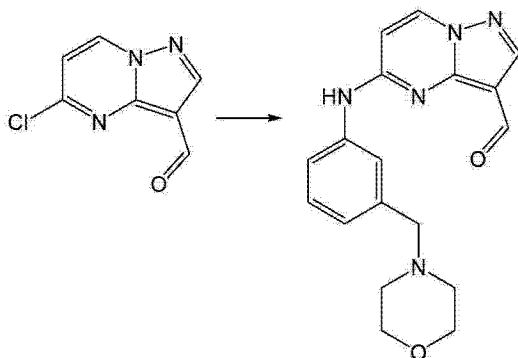
[0422] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (120mg, 0.633mmol) 的二噁烷中加入 3-氯苯胺 (421mg, 3.315mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 20 分钟。将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到 5-(4-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。LCMS (M+1)=273

[0423]



[0424] 向含 5-(4-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (117mg, 0.430mmol) 的 EtOH 中加入噻唑烷-2,4-二酮 (50mg, 0.430mmol) 和哌啶 (43 μl, 0.430mmol)。将混合物在 70℃ 下加热, 快速形成产物。将所形成的固体经过滤分离, 空气干燥, 得到 5-((5-(4-氯苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮。LCMS (M+1)=372

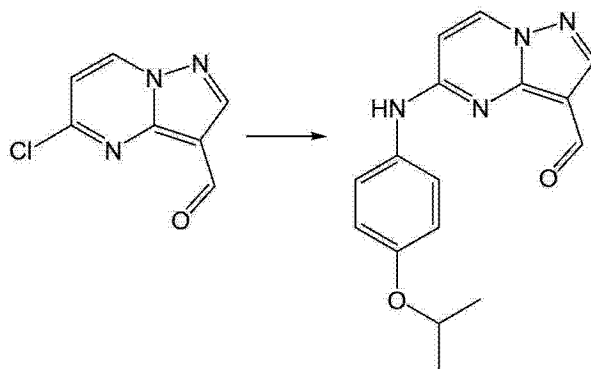
[0425]



[0426] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (30mg, 0.166mmol) 的 DMF 中加入 3-(吗啉代甲基)苯胺 (233mg, 1.213mmol)。将混合物在微波中在 140℃ 下加热 40 分钟。加入

水,将所形成的固体经过滤分离,得到 5-(3-(吗啉代甲基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。LCMS(M+1 = 338)

[0427]

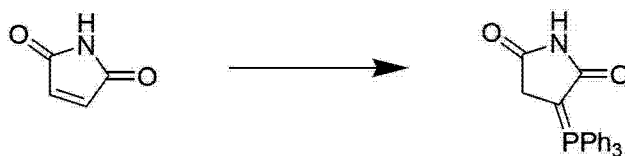


[0428] 向含 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (30mg, 0.166mmol) 的二噁烷中加入 4-异丙氧基苯胺 (125mg, 0.829mmol)。将混合物在微波中在 120℃ 下加热 20 分钟。将所形成的固体经过滤分离,空气干燥,得到含有杂质的 5-(4-异丙氧基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛,杂质将在最后一步中去除。LCMS(M+1=297)

[0429] 实施例 6

[0430] 合成三苯基亚磷基琥珀酰亚胺

[0431]

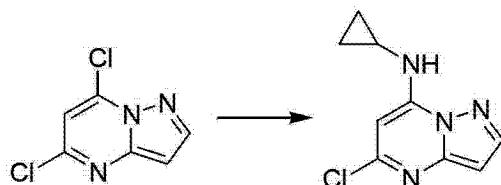


[0432] 向马来酰亚胺 (1.0g, 10.3mmol) 于丙酮 (11mL) 加入三苯基膦 (2.7g, 10.3mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温,将所得沉淀滤掉,用 50mL 丙酮漂洗。在真空下干燥,提供 3.30g 三苯基亚磷基琥珀酰亚胺。LCMS(M+1=360.3)

[0433] 实施例 7

[0434] 合成 5-氯-N-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺

[0435]

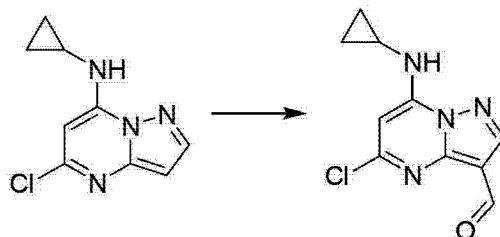


[0436] 向含 5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (200mg, 1.06mmol) 的 CAN 中加入 Et₃N(148 μl, 1.06mmol) 和环丙烷 (75 μl, 1.06mmol)。将反应在 80℃ 回流过夜。将混合物在减压下浓缩,溶解于 DCM 中,用水洗涤。将所得有机层经 Na₂SO₄ 干燥,在减压下浓缩,得到 156mg 5-氯-N-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺 (70% 收率)。LCMS(M+1=209)

[0437] 实施例 8

[0438] 合成 5-氯-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛

[0439]

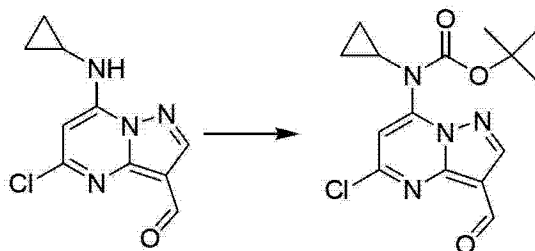


[0440] 向含 5-氯-N-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺 (156mg, 0.75mmol) 的 DMF 中加入 POCl_3 (205 μl , 2.25mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入冰, 淬灭 POCl_3 , 然后将混合物用 1M NaOH 中和。加入 DCM, 将产物萃取三次。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩, 得到 5-氯-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛。不能去除一些残余的 DMF。LCMS ($M+1=237$)

[0441] 实施例 9

[0442] 合成 5-氯-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0443]

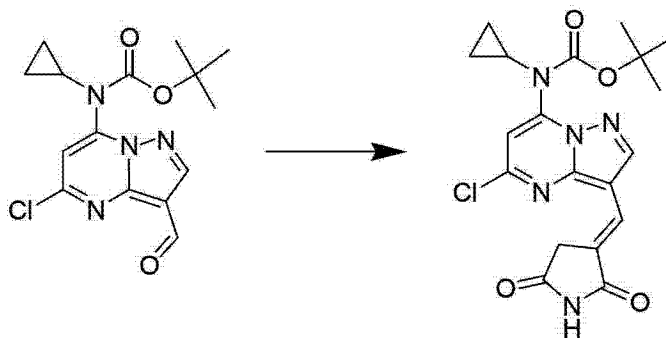


[0444] 向含 5-氯-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (4.52g, 19.15mmol) 的二氯甲烷 (80mL) 中加入三乙胺 (3.2mL, 23mmol)、二甲基氨基吡啶 (350mg, 2.87mmol) 和碳酸二叔丁酯 (12.53g, 57.44mmol), 将混合物在室温下搅拌 60 分钟。将反应混合物转移到分液漏斗, 用 H_2O 洗涤 1 次, 用盐水洗涤 2X。经 MgSO_4 干燥, 过滤, 除去溶剂, 提供油性残余物, 其通过硅胶色谱法 (0%-20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到 5.68g (88% 收率) 5-氯-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS ($M+1=337$)

[0445] 实施例 10

[0446] 合成 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0447]

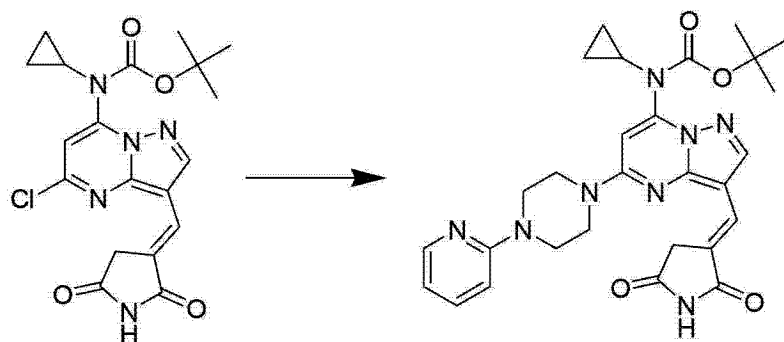


[0448] 向含 5-氯-3-(甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.87g, 5.56mmol) 的甲醇 (55mL) 中加入三苯基亚磷基琥珀酰亚胺 (2.0g, 5.56mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 滤掉所得沉淀, 用冷甲醇漂洗。在真空下干燥, 提供 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS(M+1=318.3)

[0449] 实施例 11

[0450] 合成环丙基(3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)-5-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0451]

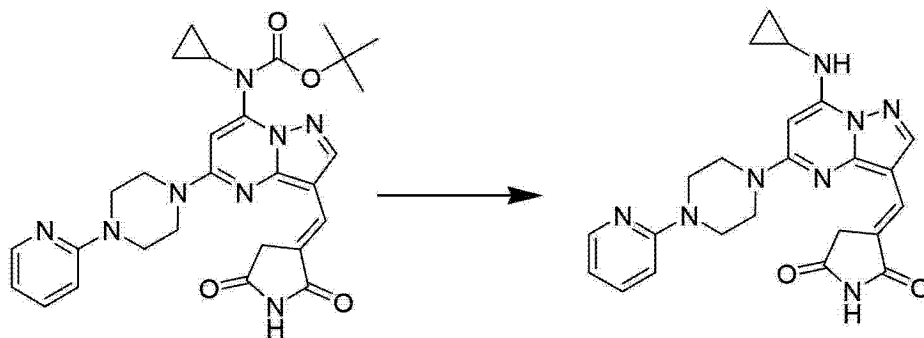


[0452] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.239mmol) 的 DMF (3mL) 中加入 K_2CO_3 (50mg, 0.358mmol) 和 1-(吡啶-2-基)哌啶 (58mg, 0.358mmol)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 30 分钟。将反应混合物在 EtOAc 与 H_2O 之间分配, 分离各层。将有机层用盐水洗涤 2 次, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过路车, 除去溶剂。将残余物通过用 1:1 EtOAc/己烷洗脱的快速层析法纯化, 提供 58mg 环丙基(3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)-5-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯。(45%) LCMS(M+1=545)

[0453] 实施例 12

[0454] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0455]



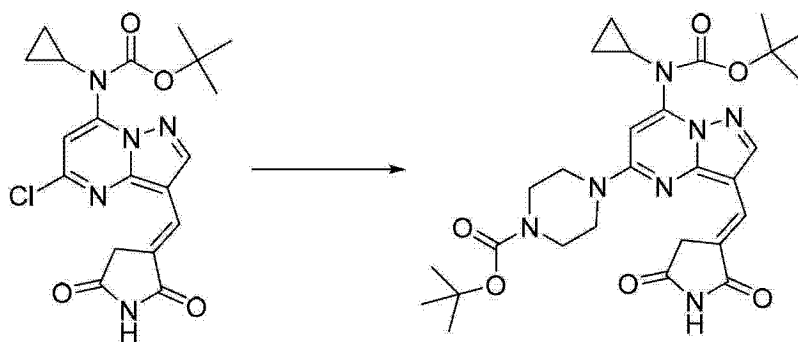
[0456] 向环丙基(3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)-5-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (58mg, 0.106mmol) 加入 4mL 的

TFA/二氯甲烷的1:1混合物。将反应混合物在室温搅拌1小时。除去溶剂,提供呈TFA盐形式的3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=445)

[0457] 实施例 13

[0458] 合成 4-(7-(叔丁氧基羰基(环丙基)氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0459]

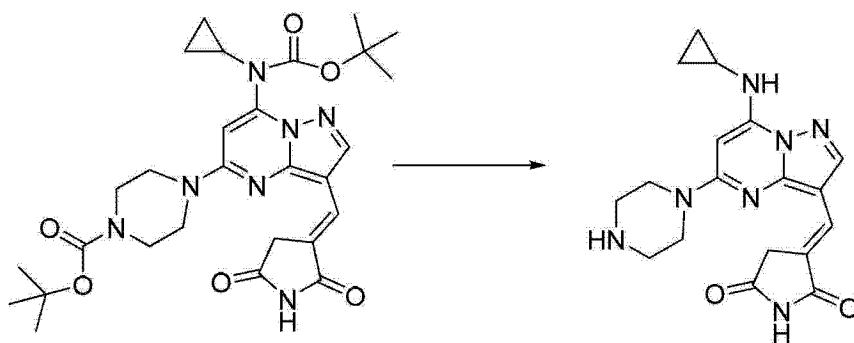


[0460] 与[合成f]相同的方法。LCMS(M+1=568)

[0461] 实施例 14

[0462] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0463]

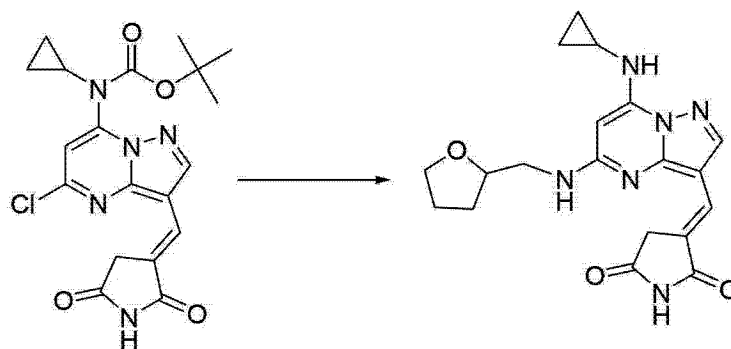


[0464] 向含 4-(7-(叔丁氧基羰基(环丙基)氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g,3.87mmol)加入8mL 4M HCl/二噁烷。将反应混合物在80℃搅拌30min。冷却至室温,滤掉固体,提供1.75g呈HCL盐形式的3-((7-(环丙基氨基)-5-(哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=368)

[0465] 实施例 15

[0466] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0467]



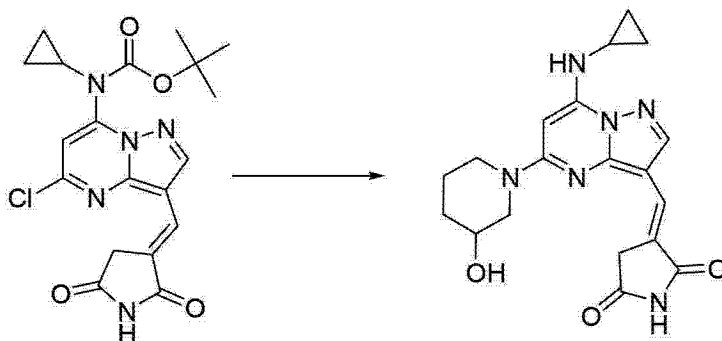
[0468] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (30mg, 0.072mmol) 的 1mL DMF 加入 K_2CO_3 (15mg, 0.108mmol) 和 (四氢呋喃-2-基)甲胺 (11mg, 0.108mmol)。将反应混合物在 95℃ 搅拌 30min。冷却至室温,用 EtOAc 稀释。用盐水洗涤有机层 1 次。用 $MgSO_4$ 干燥有机层,过滤。向小瓶加入 1mL 4M HCl/二噁烷。在 75℃ 搅拌 45min。冷却至室温,过滤所得固体,用 EtOAc 漂洗,提供呈 HCl 盐形式的 3-((7-(环丙基氨基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS ($M+1=383$)

[0469] 通过上文所述的方法(包括实施例 15 的方法)制备下面实施例 16 至 19。

[0470] 实施例 16

[0471] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-羟基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0472]

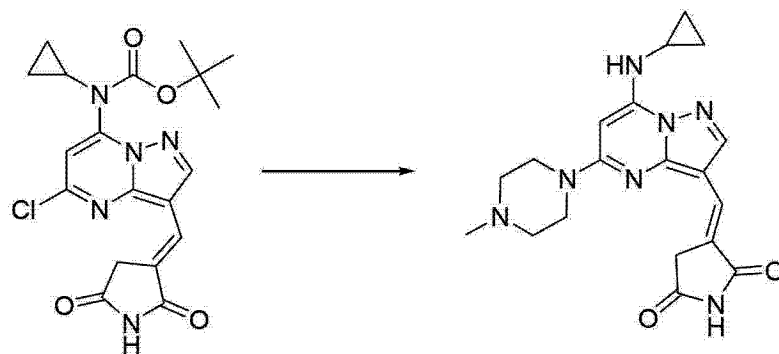


[0473] LCMS ($M+1 = 383$)

[0474] 实施例 17

[0475] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0476]

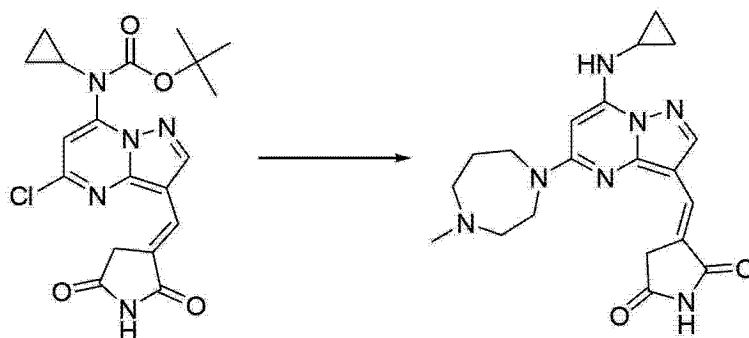


[0477] LCMS (M+1=382)

[0478] 实施例 18

[0479] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0480]

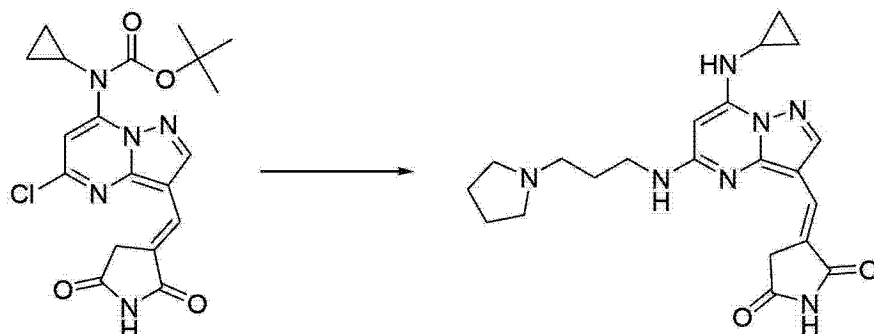


[0481] LCMS (M+1=396)

[0482] 实施例 19

[0483] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0484]



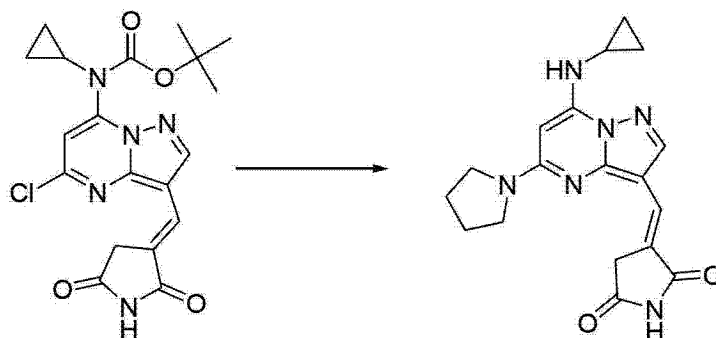
[0485] LCMS (M+1=410)

[0486] 实施例 20

[0487] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚

甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0488]

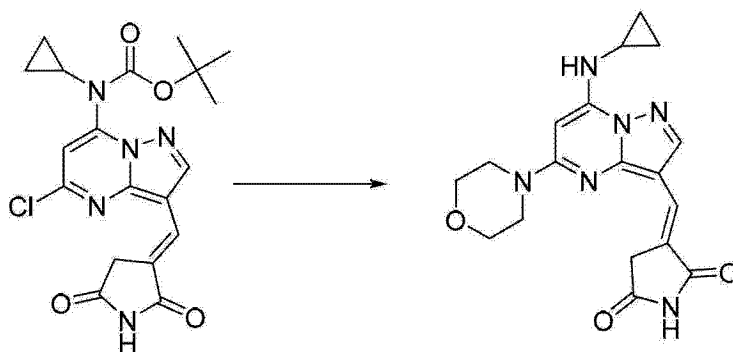


[0489] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.072mmol)的 1mL DMF 中加入 K_2CO_3 (15mg, 0.108mmol) 和吡咯烷(8mg, 0.108mmol)。将反应混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温,用 EtOAc 稀释。用盐水洗涤有机层 1 次。用 $MgSO_4$ 干燥有机层,过滤。向小瓶加入 1mL 4M HCl/二噁烷。在 75℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温,将溶剂滗去。将 EtOAc 加至固体,再次滗去。提供呈 HCl 盐形式的 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS($M+1=353$)

[0490] 实施例 21

[0491] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-吗啉代吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0492]



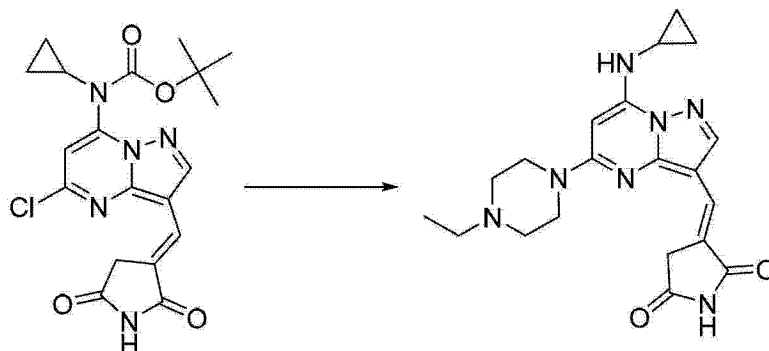
[0493] 通过上述的方法(包括实施例 20 的方法)制备实施例 21。

[0494] LCMS($M+1=367$)

[0495] 实施例 22

[0496] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0497]

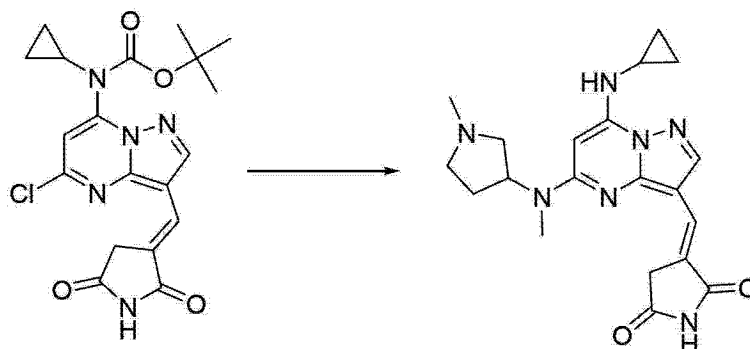


[0498] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.072mmol)的 1mL DMF 中加入 K_2CO_3 (15mg, 0.108mmol) 和吡咯烷(8mg, 0.108mmol)。将反应混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温, 用 EtOAc 稀释。用盐水洗涤有机层 1 次。用 $MgSO_4$ 干燥有机层, 过滤。向小瓶加入 1mL 4M HCl/二噁烷。在 75℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温, 将溶剂滙去。将 EtOAc 加至固体, 再次滙去。将该固体通过质谱联用的制备型 LC/MS 进一步纯化, 提供 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS ($M+1=396$)

[0499] 实施例 23

[0500] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0501]

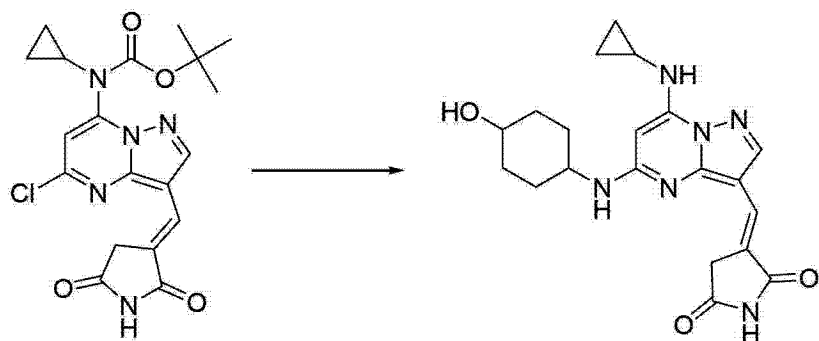


[0502] 通过上述的方法(包括实施例 22 的方法)制备实施例 23。LCMS ($M+1=396$)

[0503] 实施例 24

[0504] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-羟基环己基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0505]



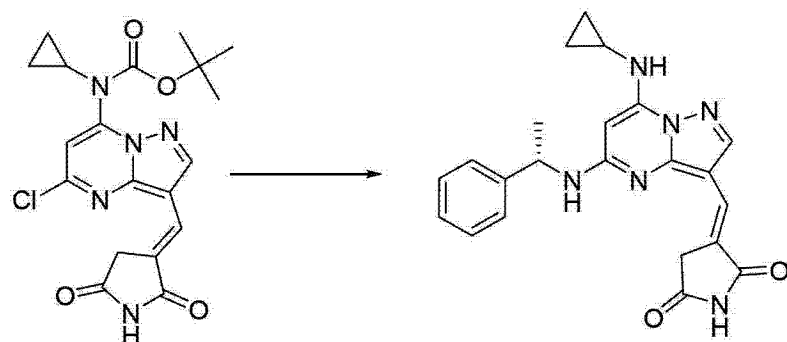
[0506] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(15mg, 0.03mmol)的 1mL DMF 中加入 K_2CO_3 (6mg, 0.05mmol) 和反式-4-氨基环己醇(7mg, 0.06mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16h。用 EtOAc 稀释, 用 0.5M HCl 洗涤 1 次。

[0507] 用 $MgSO_4$ 干燥有机层, 过滤, 除去溶剂。向残余物加入 1mL 4M HCl/二噁烷。在 50℃ 搅拌 45min。在旋转蒸发器上除去过量 HCl/二噁烷, 加入 1mL DMSO, 通过质谱联用的制备型 LC/MS 纯化, 提供 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-羟基环己基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS($M+1=397$)

[0508] 实施例 25

[0509] 合成 (S)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1-苯基乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0510]



[0511] 通过上述的方法(包括实施例 24 的方法)制备实施例 25。LCMS($M+1=403$)

[0512] 实施例 25 的对映异构体(其结构如下所示)可通过与实施例 25 类似的方法来制备。

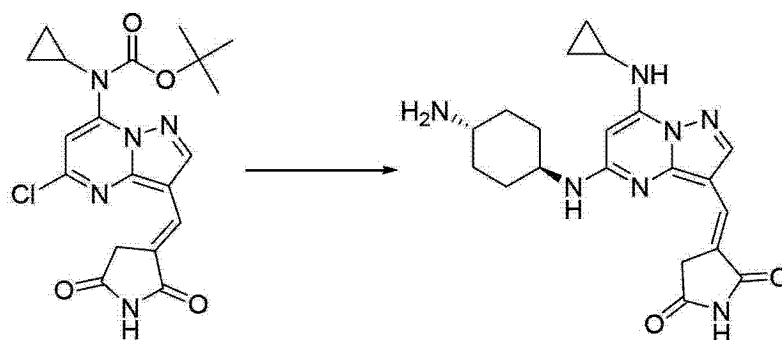
[0513]



[0514] 实施例 26

[0515] 合成 3-((5-((1*r*, 4*r*)-4-氨基环己基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0516]

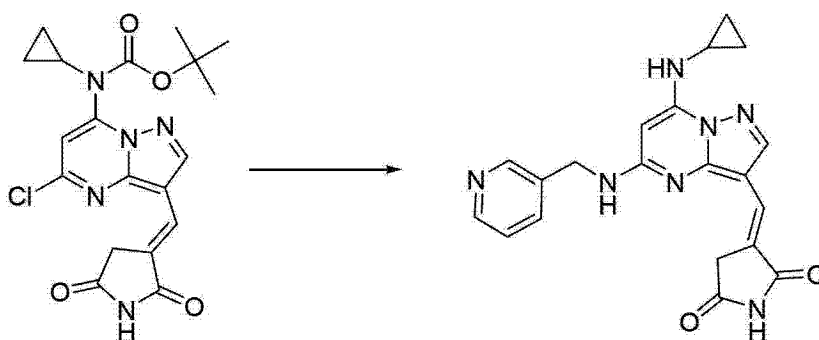


[0517] 通过上述的方法（包括实施例 24 的方法）制备实施例 26。LCMS ($M+1=396$)

[0518] 实施例 27

[0519] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡啶-3-基甲基氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0520]



[0521] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (15mg, 0.036mmol) 的 1mL DMF 中加入 K_2CO_3 (7mg, 0.072mmol) 和吡啶-3-基甲胺 (8mg, 0.072mmol)。将反应混合物在 60℃ 搅拌 2h。用 CH_2Cl_2 稀释, 用 1M NH_4Cl 洗涤 1 次。用 $MgSO_4$ 干燥有机层, 过滤, 除去溶剂。向残余物加入 0.6mL 4M HCl/二噁烷。在 60℃ 搅拌 1 小时。加入 0.5mL DMSO, 通过质谱联用的制备型 LC/MS 纯化, 提供 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡啶-3-基甲基氨基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)亚甲基)

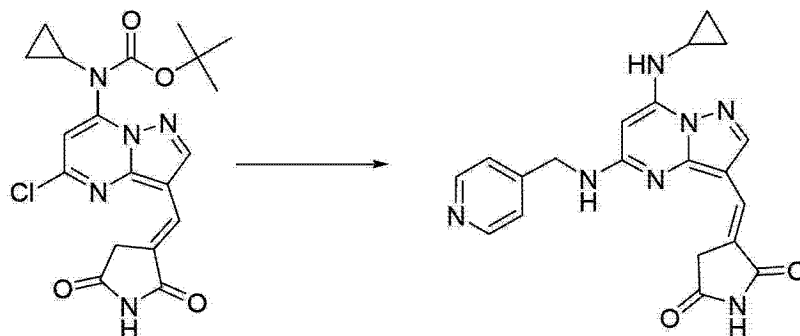
吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=390)

[0522] 通过上述的方法(包括实施例 27 的方法)制备下面实施例 28 至 35。

[0523] 实施例 28

[0524] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡啶-4-基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0525]

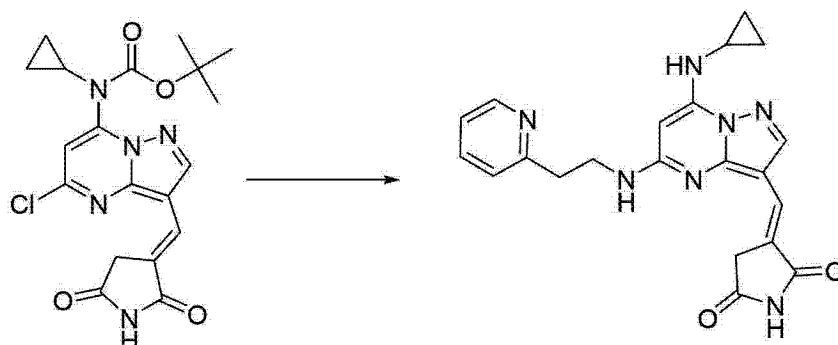


[0526] LCMS(M+1=390)

[0527] 实施例 29

[0528] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2-(吡啶-2-基)乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0529]

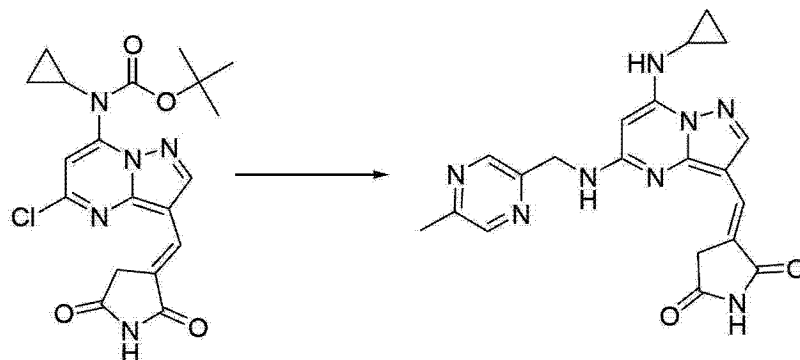


[0530] LCMS(M+1=404)

[0531] 实施例 30

[0532] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0533]

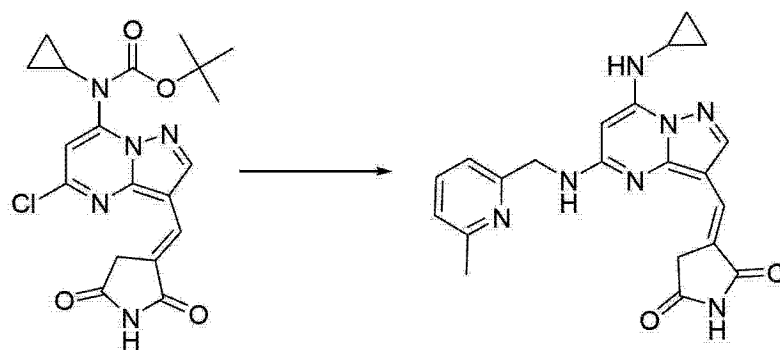


[0534] LCMS (M+1=405)

[0535] 实施例 31

[0536] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-((6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0537]

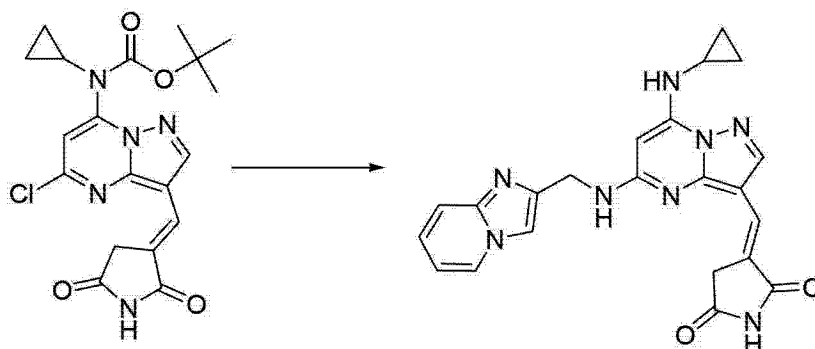


[0538] LCMS (M+1=404)

[0539] 实施例 32

[0540] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0541]

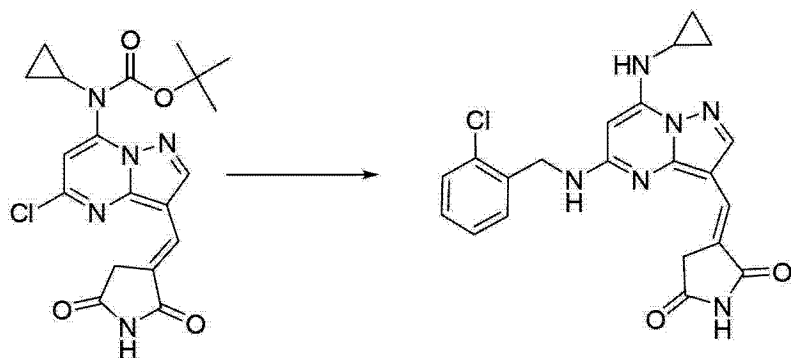


[0542] LCMS (M+1=429)

[0543] 实施例 33

[0544] 合成 3-((5-(2-氯苄基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0545]

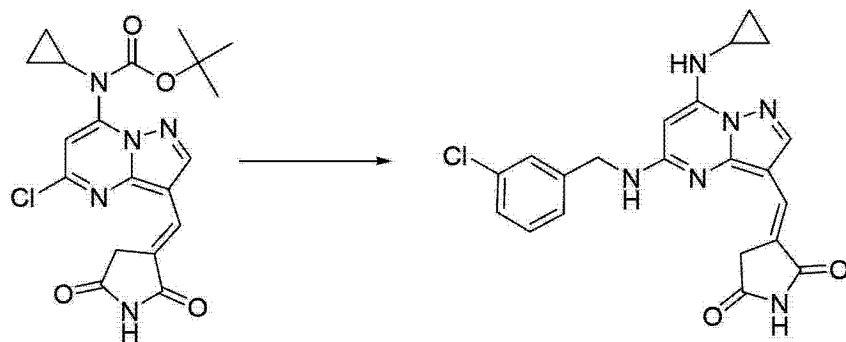


[0546] LCMS (M+1=423)

[0547] 实施例 34

[0548] 合成 3-((5-(3-氯苄基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0549]

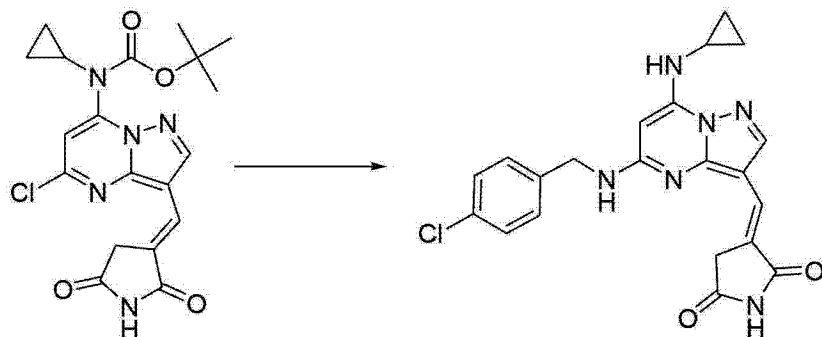


[0550] LCMS (M+1=423)

[0551] 实施例 35

[0552] 合成 3-((5-(4-氯苄基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0553]



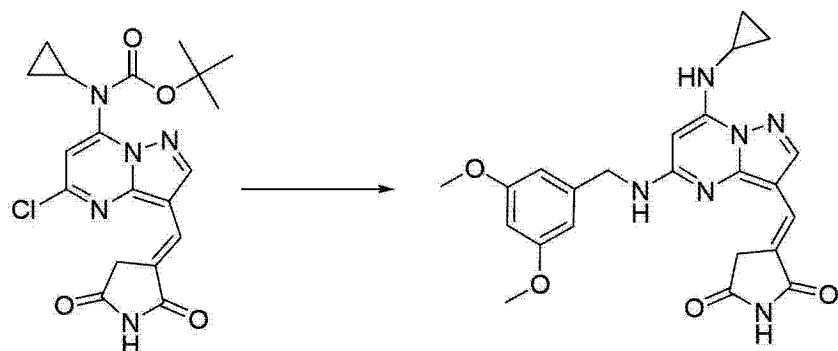
[0554] LCMS (M+1=423)

[0555] 实施例 36

[0556] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3,5-二甲氧基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

啉-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0557]



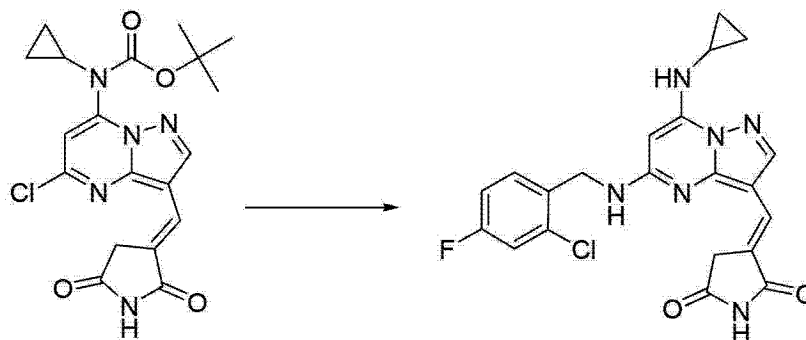
[0558] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (10mg, 0.024mmol) 的 0.5mL NMP 中加入 K_2CO_3 (7mg, 0.048mmol) 和 (3,5-二甲氧基苯基)甲胺 (240 μ L 0.2M 在 NMP 中的溶液)。将反应混合物在室温搅拌 16 小时。向小瓶加入 0.3mL 4M HCl/二噁烷。在 80℃ 搅拌 2 小时。滤过 PTFE 滤器,通过质谱联用的制备型 LC/MS 纯化,提供 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3,5-二甲氧基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS ($M+1=449$)

[0559] 通过上述的方法(包括实施例 36 的方法)制备下面实施例 37 至 55。

[0560] 实施例 37

[0561] 合成 3-((5-(2-氯-4-氟苄基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0562]

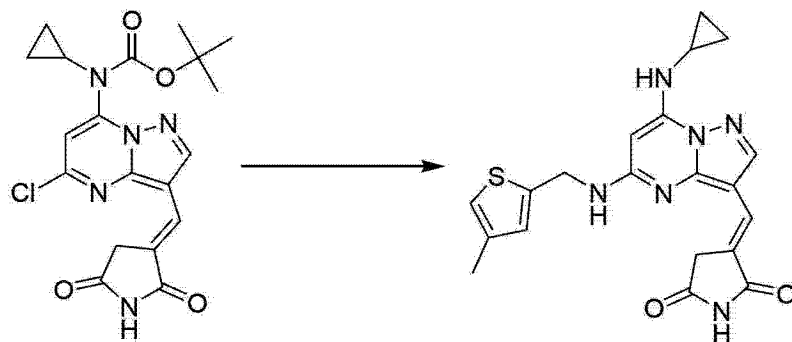


[0563] LCMS ($M+1=441$)

[0564] 实施例 38

[0565] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-((4-甲基噁吩-2-基)甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0566]

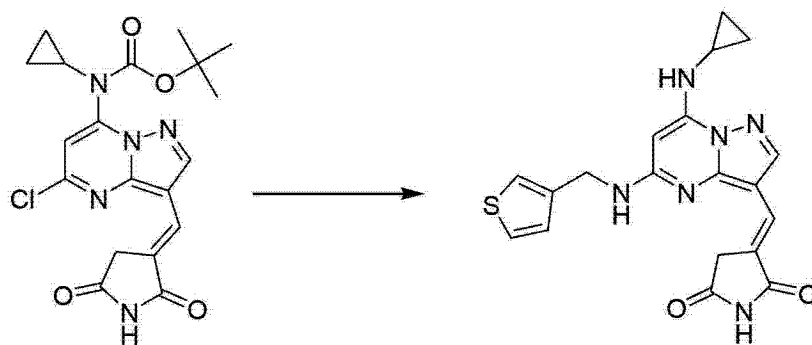


[0567] LCMS (M+1=409)

[0568] 实施例 39

[0569] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(噻吩-3-基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0570]

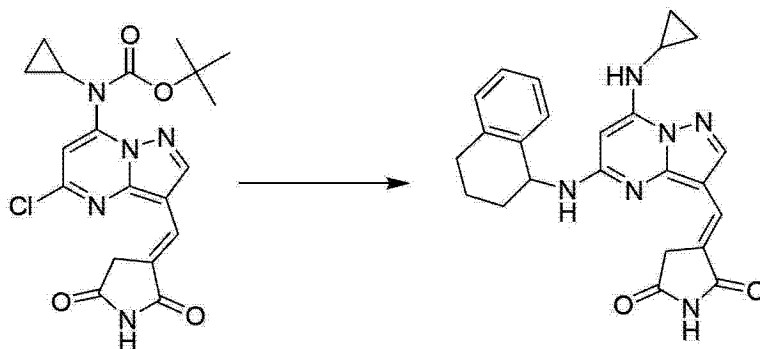


[0571] LCMS (M+1=395)

[0572] 实施例 40

[0573] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0574]

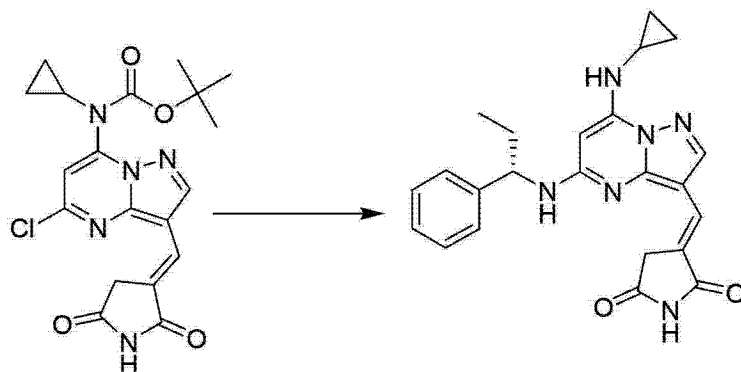


[0575] LCMS (M+1=429)

[0576] 实施例 41

[0577] 合成 (S)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1-苯基丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0578]

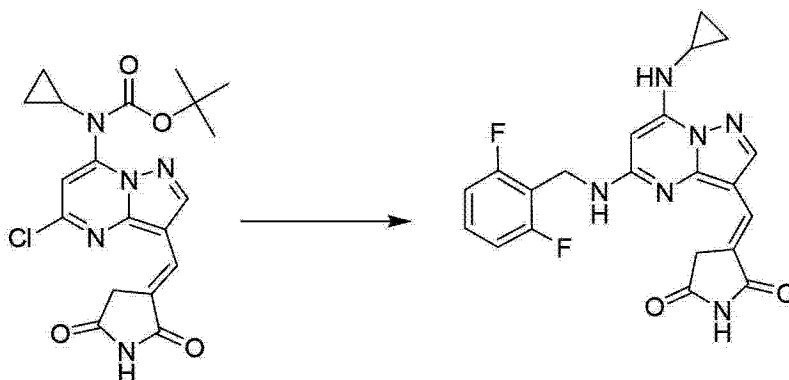


[0579] LCMS (M+1=417)

[0580] 实施例 42

[0581] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2,6-二氟苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0582]

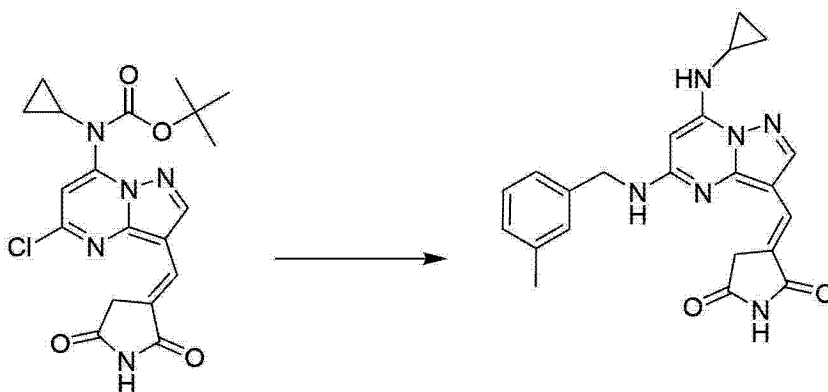


[0583] LCMS (M+1=425)

[0584] 实施例 43

[0585] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-甲基苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0586]

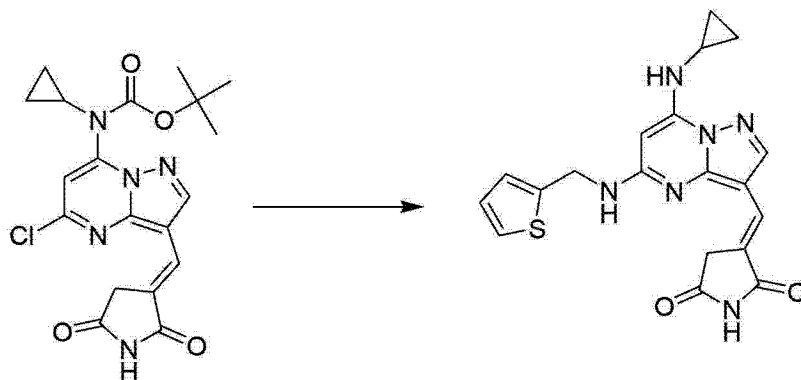


[0587] LCMS (M+1=403)

[0588] 实施例 44

[0589] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(噻吩-2-基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0590]

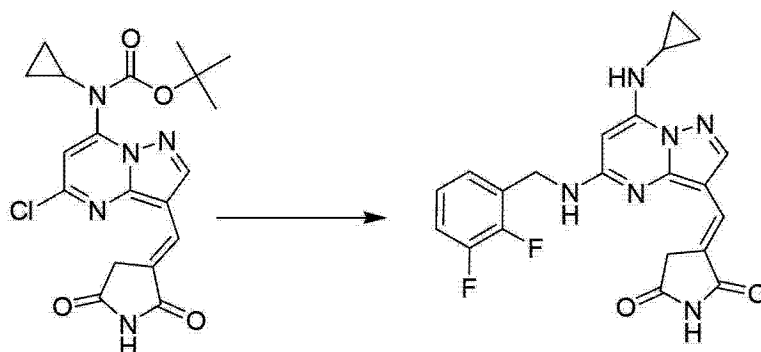


[0591] LCMS (M+1=395)

[0592] 实施例 45

[0593] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2,3-二氟苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0594]

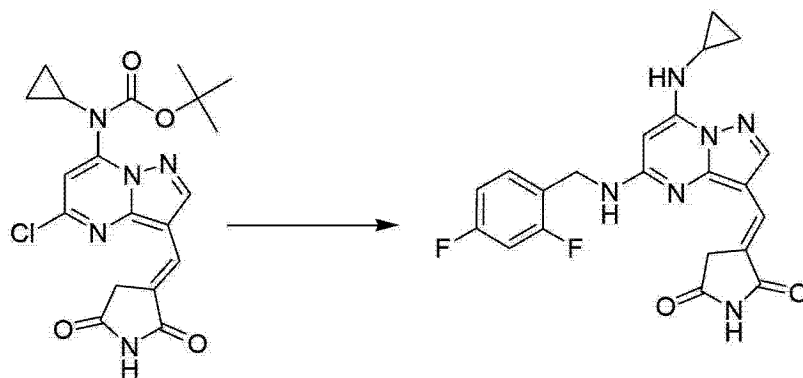


[0595] LCMS (M+1=425)

[0596] 实施例 46

[0597] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2,4-二氟苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0598]

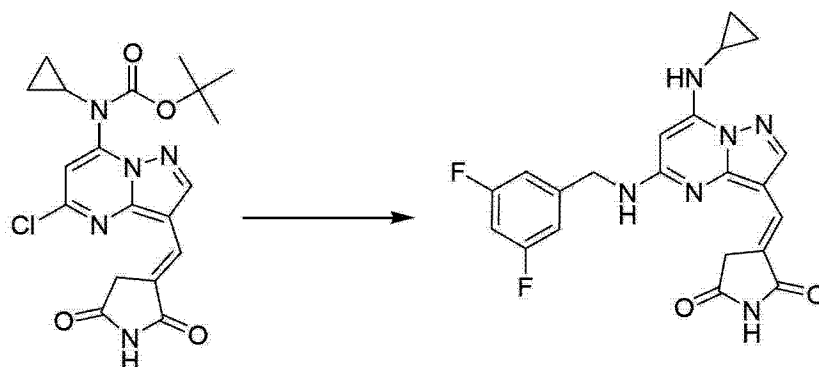


[0599] LCMS (M+1=425)

[0600] 实施例 47

[0601] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3,5-二氟苄基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0602]

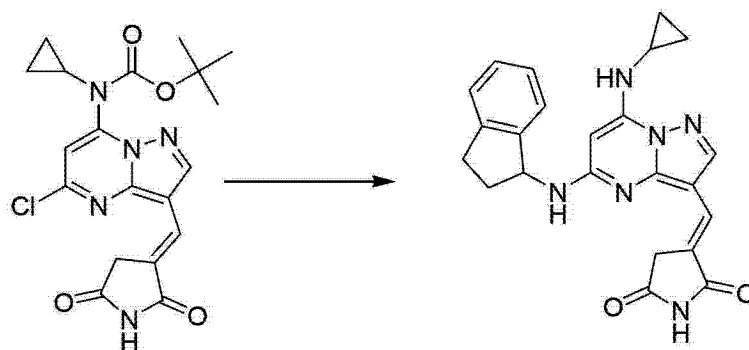


[0603] LCMS (M+1=425)

[0604] 实施例 48

[0605] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0606]



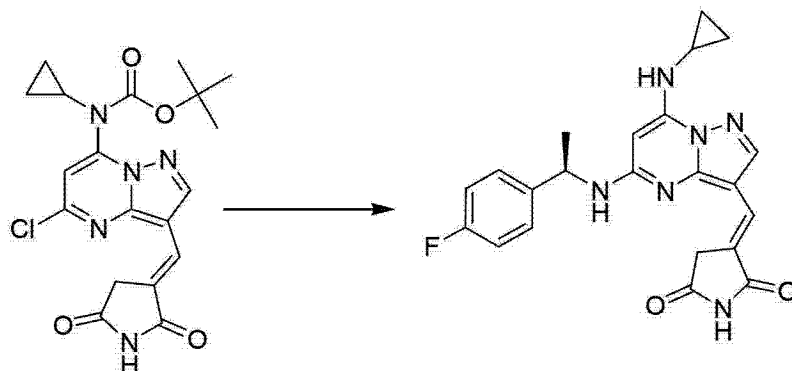
[0607] LCMS (M+1=415)

[0608] 实施例 49

[0609] 合成 (R)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基)吡唑并[1,5-a]

嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0610]

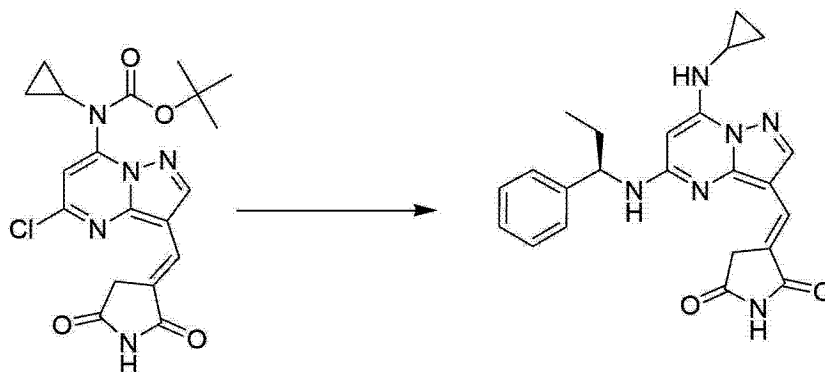


[0611] LCMS (M+1=421)

[0612] 实施例 50

[0613] 合成 (R)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1-苯基丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0614]

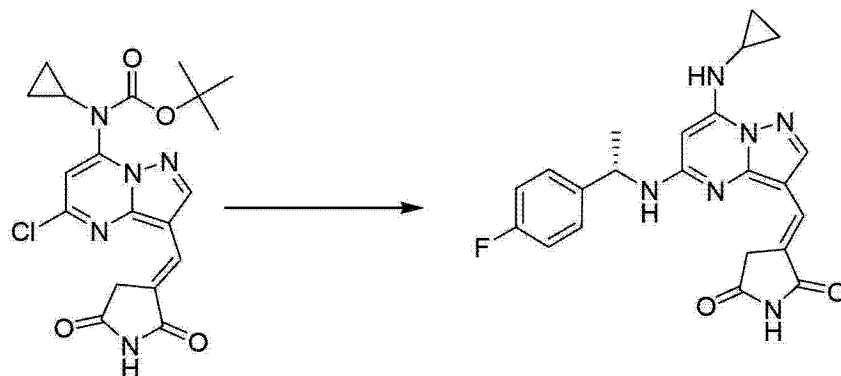


[0615] LCMS (M+1=417)

[0616] 实施例 51

[0617] 合成 (S)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0618]

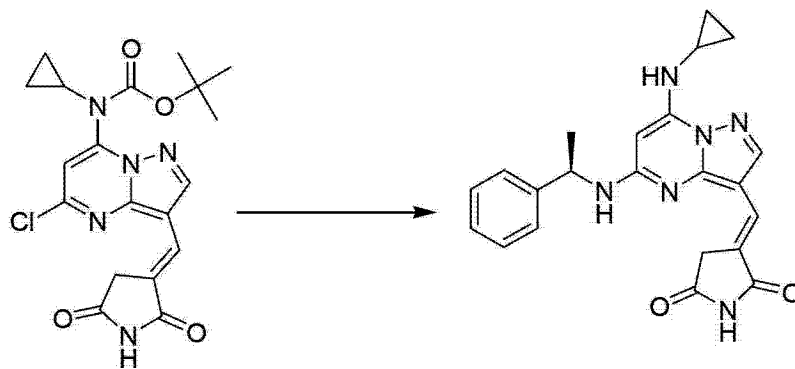


[0619] LCMS (M+1=421)

[0620] 实施例 52

[0621] 合成 (R)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1-苯基乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0622]

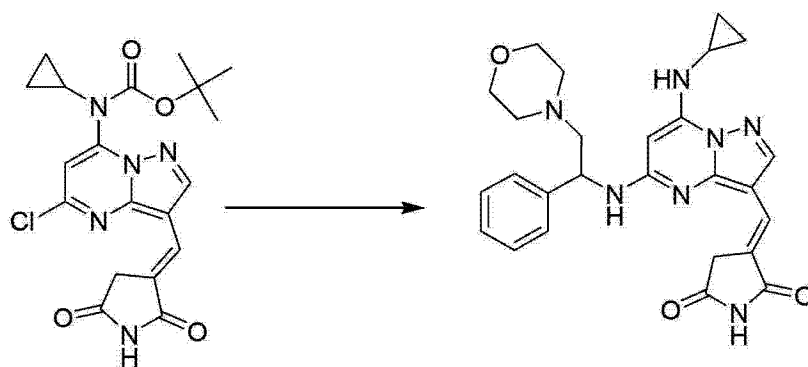


[0623] LCMS (M+1=403)

[0624] 实施例 53

[0625] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2-吗啉代-1-苯基乙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0626]

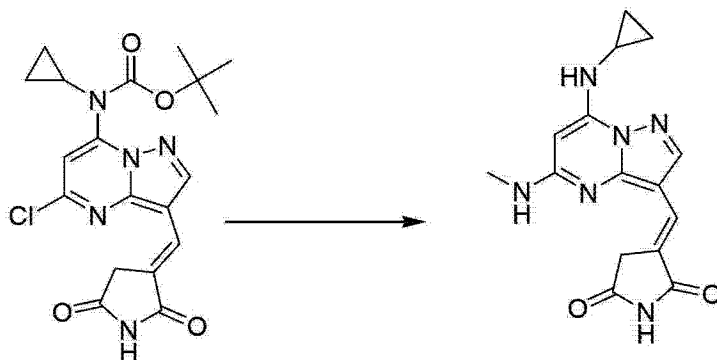


[0627] LCMS (M+1=488)

[0628] 实施例 54

[0629] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0630]

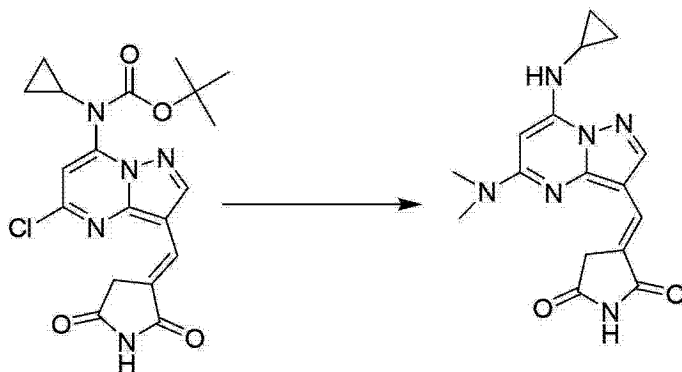


[0631] LCMS (M+1=313)

[0632] 实施例 55

[0633] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(二甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0634]

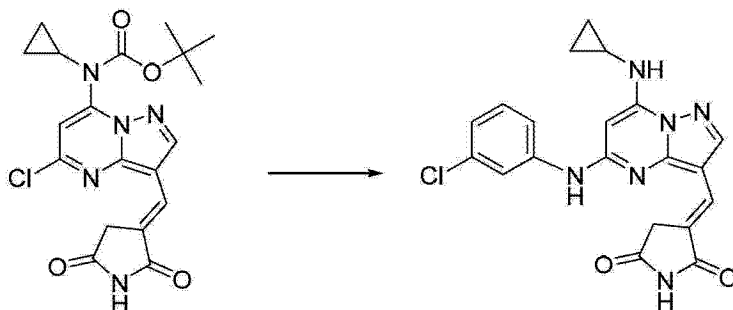


[0635] LCMS (M+1=327)

[0636] 实施例 56

[0637] 合成 3-((5-(3-氯苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0638]



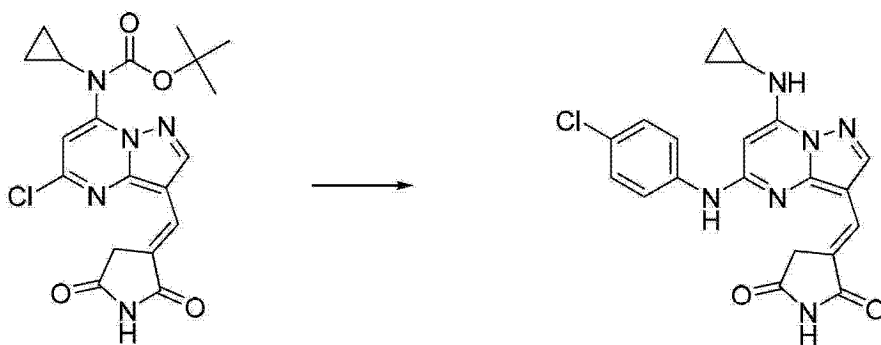
[0639] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 0.191mmol) 的 1,4-二噁烷 (3mL) 中加入 PTSA (7mg, 0.038mmol) 和 3-氯苯胺 (200 μ L, 1.91mmol)。将反应混合物在回流温度下搅拌过夜。在二氯甲烷和 H₂O 之间分配。分离各层。用 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤, 除去溶剂。通过快速

柱层析法 (40%–60% EtOAc/ 己烷) 纯化所得残余物。将纯级分合并, 提供 3-((5-(3-氯苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。
LCMS(M+1=409)

[0640] 实施例 57

[0641] 合成 3-((5-(4-氯苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0642]



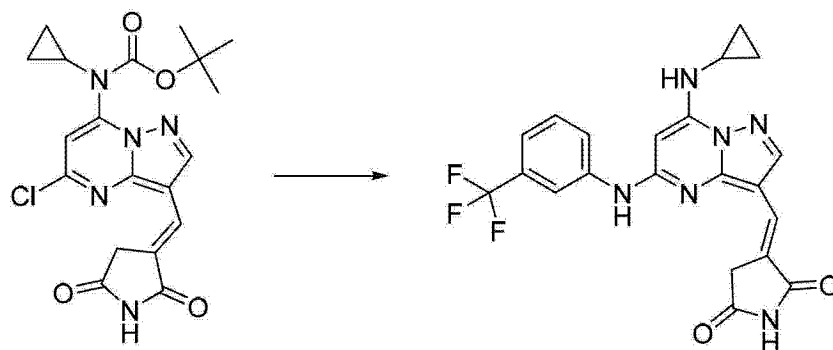
[0643] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (75mg, 0.179mmol) 的 1,4-二噁烷 (2mL) 中加入碳酸铯 (82mg, mg, 0.358mmol)、4-氯苯胺 (34mg, 0.197mmol)、Pd(OAc)₂ (2mg, 0.007mmol) 和外消旋 BINAP (7mg, 0.011mmol)。将反应混合物在微波加热下于 150℃ 搅拌 20 分钟。用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 0.5M HCl 洗涤 1 次。用 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤, 除去溶剂, 得到残余物, 用 1mL 4M HCl 的二噁烷溶液处理。在 50℃ 搅拌 1h。冷却至室温, 在旋转蒸发仪上除去过量 HCl/二噁烷。加入 4mL 饱和 NaHCO₃。将所得沉淀滤掉, 用 H₂O 漂洗, 然后用甲醇漂洗。在真空下干燥, 提供 20mg 3-((5-(4-氯苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=409)

[0644] 通过上述的方法 (包括实施例 56 和 57 的方法) 制备实施例 58 至 90。

[0645] 实施例 58

[0646] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0647]

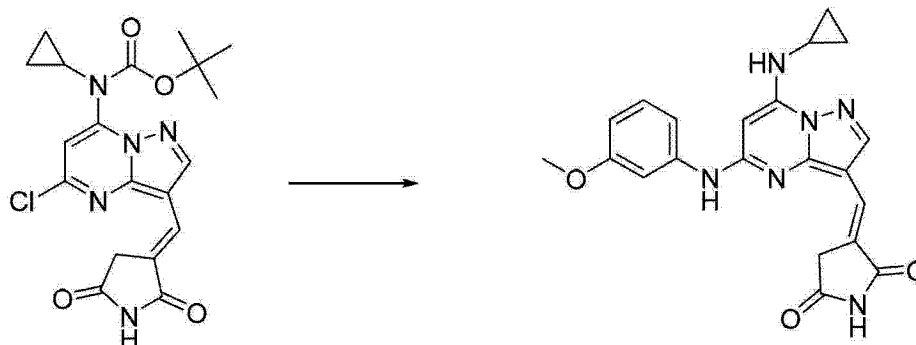


[0648] LCMS(M+1=443)

[0649] 实施例 59

[0650] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-甲氧基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0651]

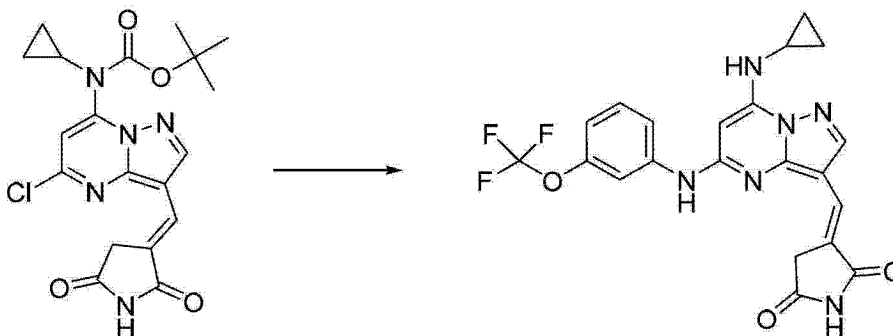


[0652] LCMS (M+1=405)

[0653] 实施例 60

[0654] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0655]

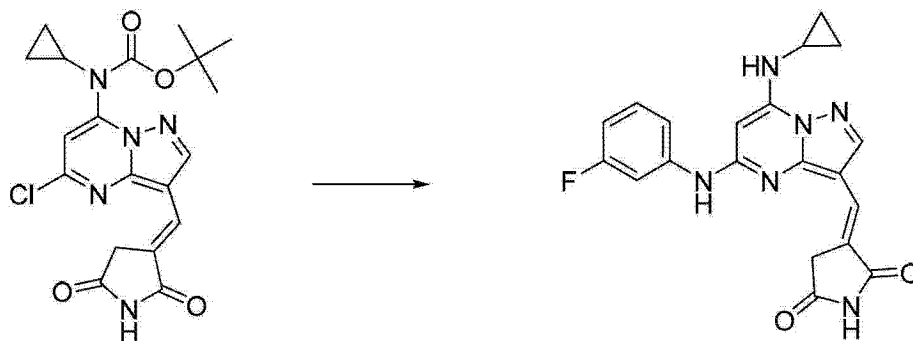


LCMS(M+1=459)

[0656] 实施例 61

[0657] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0658]

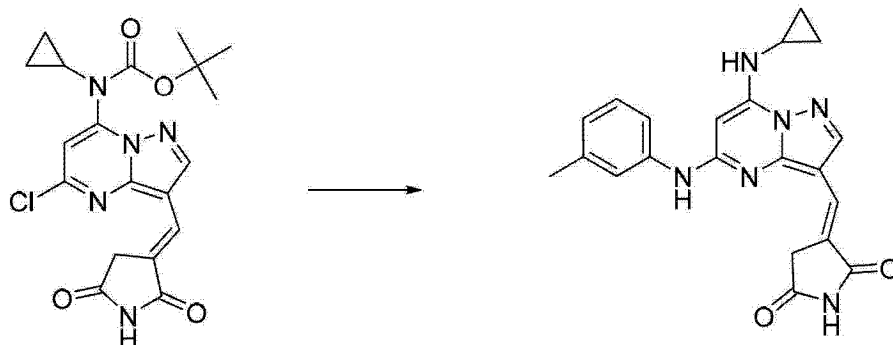


[0659] LCMS (M+1=393)

[0660] 实施例 62

[0661] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(间甲苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0662]

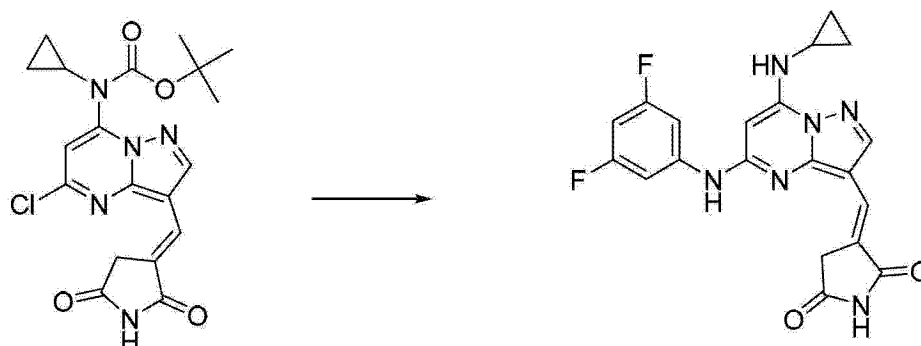


[0663] LCMS (M+1=389)

[0664] 实施例 63

[0665] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3,5-二氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0666]



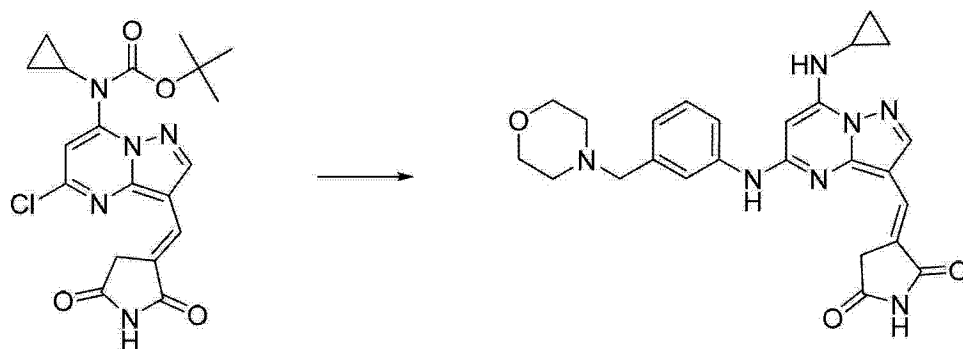
[0667] LCMS (M+1=411)

[0668] 实施例 64

[0669] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-(吗啉代甲基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

啖-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0670]

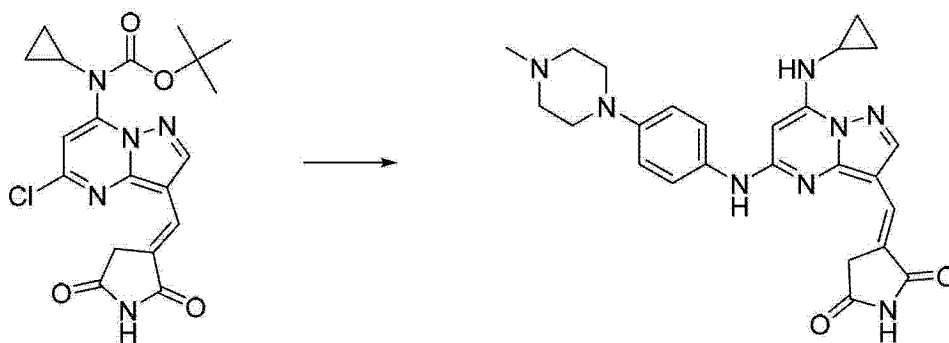


[0671] LCMS (M+1=474)

[0672] 实施例 65

[0673] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0674]

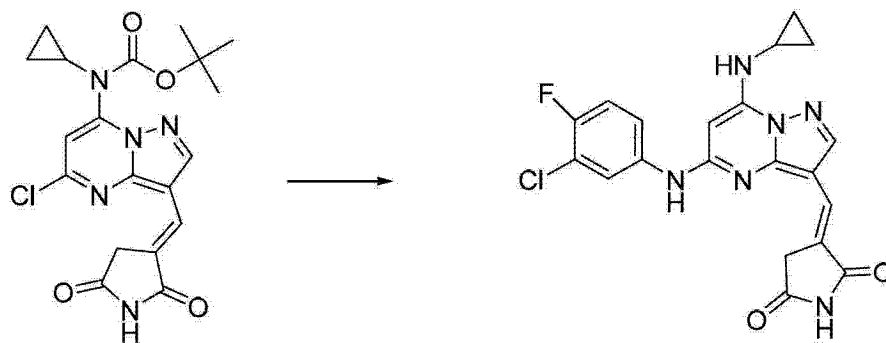


[0675] LCMS (M+1=473)

[0676] 实施例 66

[0677] 合成 3-((5-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0678]

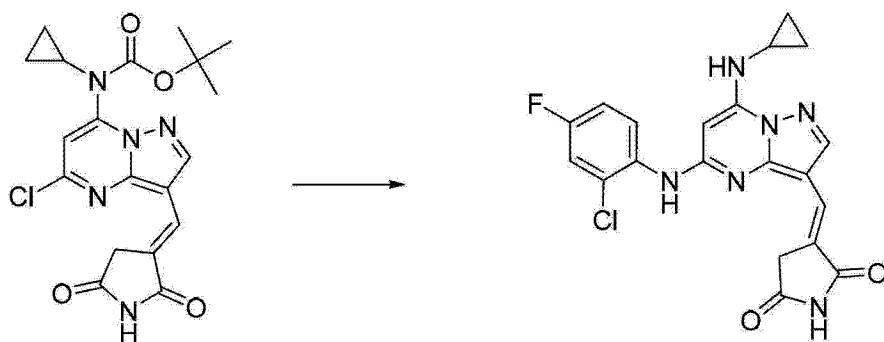


[0679] LCMS (M+1=427)

[0680] 实施例 67

[0681] 合成 3-((5-(2-氯-4-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0682]

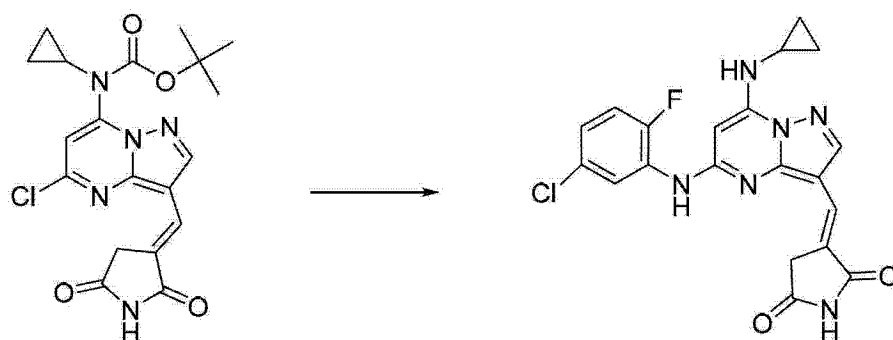


[0683] LCMS (M+1=427)

[0684] 实施例 68

[0685] 合成 3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0686]

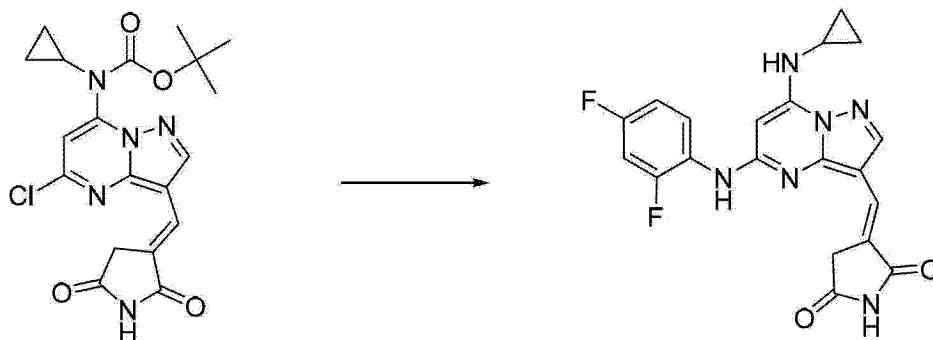


[0687] LCMS (M+1=427)

[0688] 实施例 69

[0689] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2,4-二氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0690]

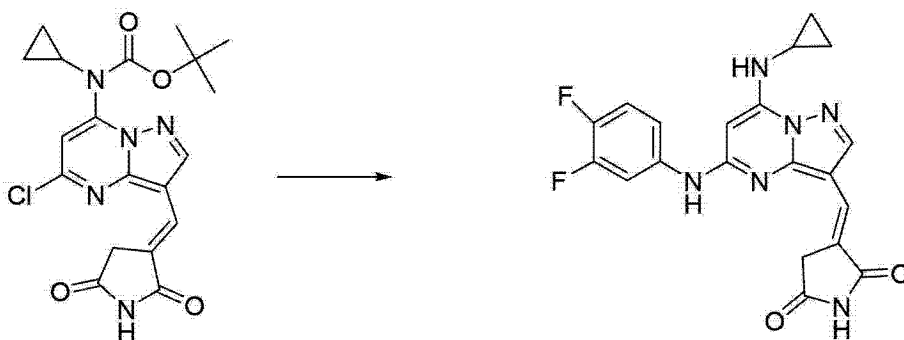


[0691] LCMS (M+1=411)

[0692] 实施例 70

[0693] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3,4-二氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0694]

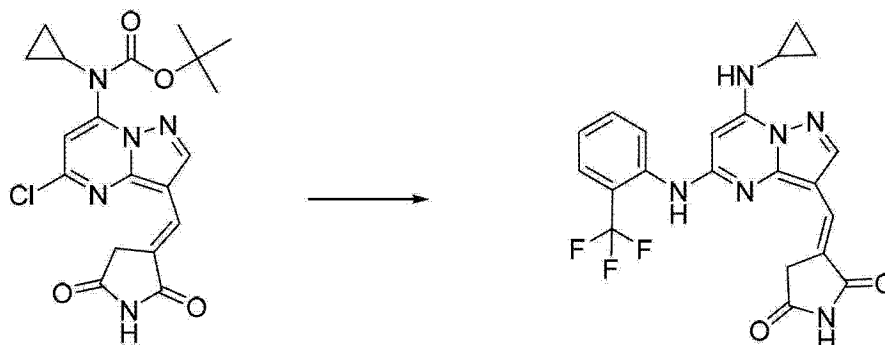


[0695] LCMS (M+1=411)

[0696] 实施例 71

[0697] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2-(三氟甲基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0698]



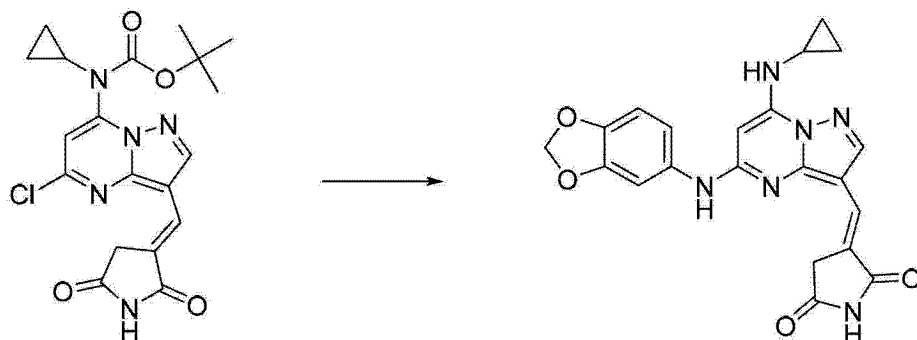
[0699] LCMS (M+1=443)

[0700] 实施例 72

[0701] 合成 3-((5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-7-(环丙基氨基)吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0702]

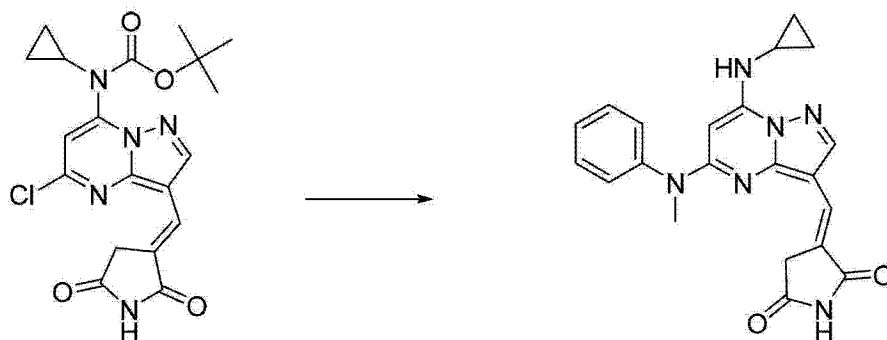


[0703] LCMS (M+1=419)

[0704] 实施例 73

[0705] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(甲基(苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0706]

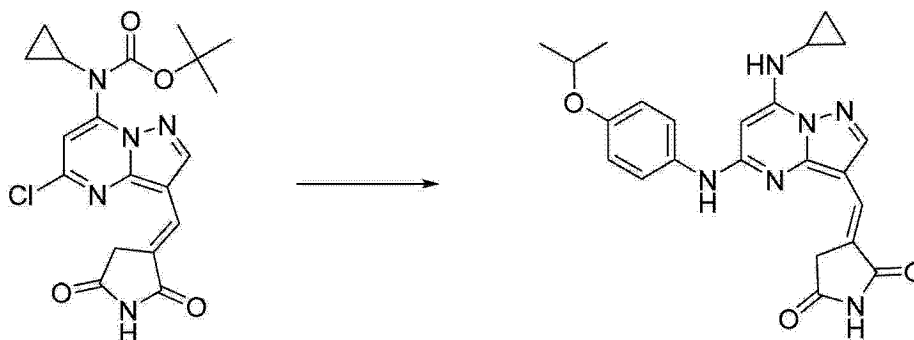


[0707] LCMS (M+1=389)

[0708] 实施例 74

[0709] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-异丙氧基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0710]

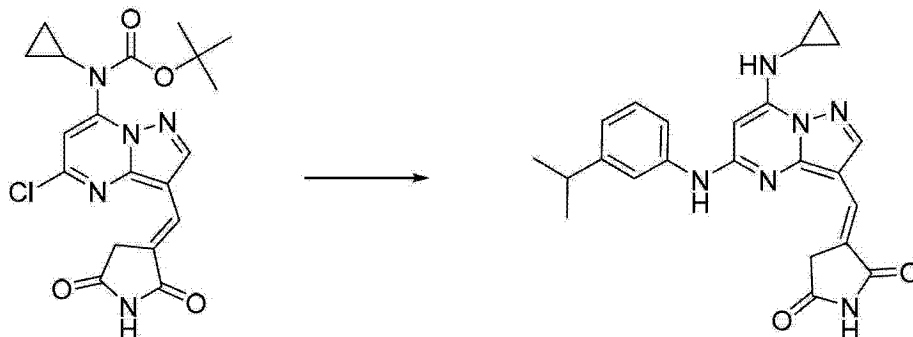


[0711] LCMS (M+1=433)

[0712] 实施例 75

[0713] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-异丙基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0714]

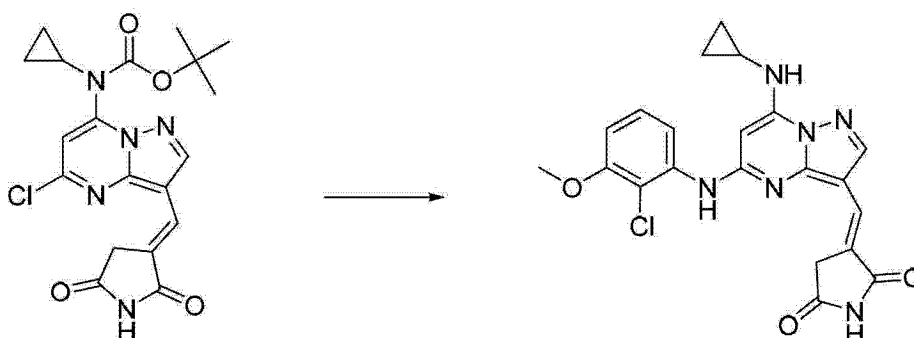


[0715] LCMS (M+1=417)

[0716] 实施例 76

[0717] 合成 3-((5-(2-氯-3-甲氧基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0718]

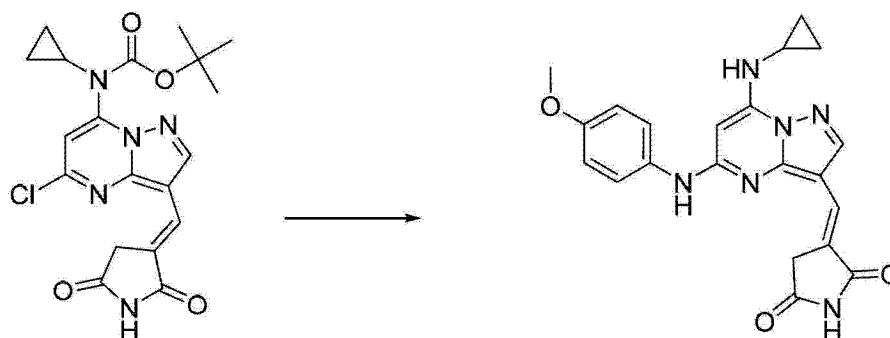


[0719] LCMS (M+1=439)

[0720] 实施例 77

[0721] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-甲氧基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0722]

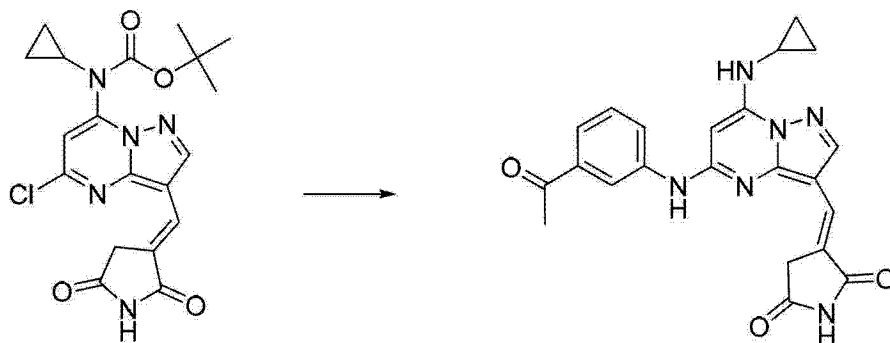


[0723] LCMS (M+1=405)

[0724] 实施例 78

[0725] 合成 3-((5-(3-乙酰基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0726]

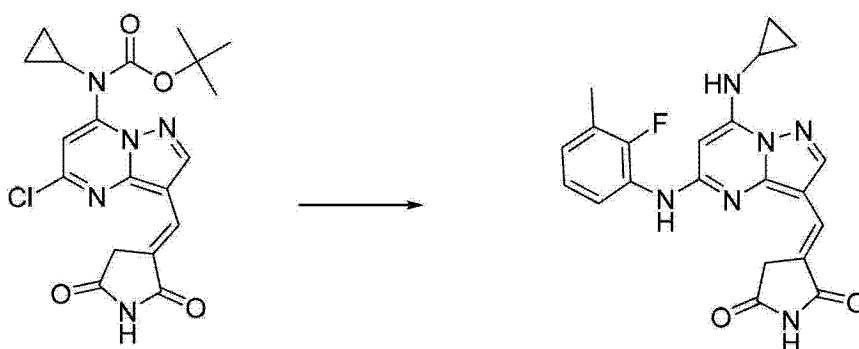


[0727] LCMS (M+1=417)

[0728] 实施例 79

[0729] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2-氟-3-甲基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0730]

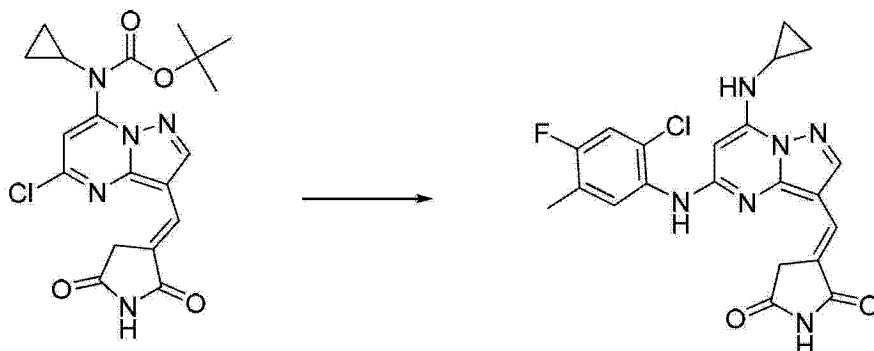


[0731] LCMS (M+1=407)

[0732] 实施例 80

[0733] 合成 3-((5-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0734]

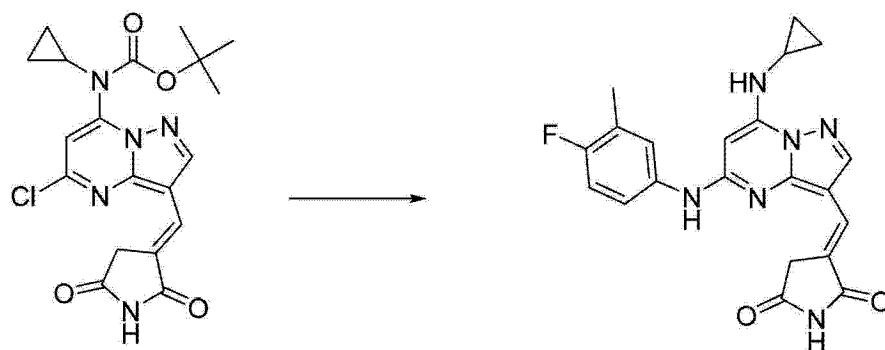


[0735] LCMS (M+1=441)

[0736] 实施例 81

[0737] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-氟-3-甲基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0738]

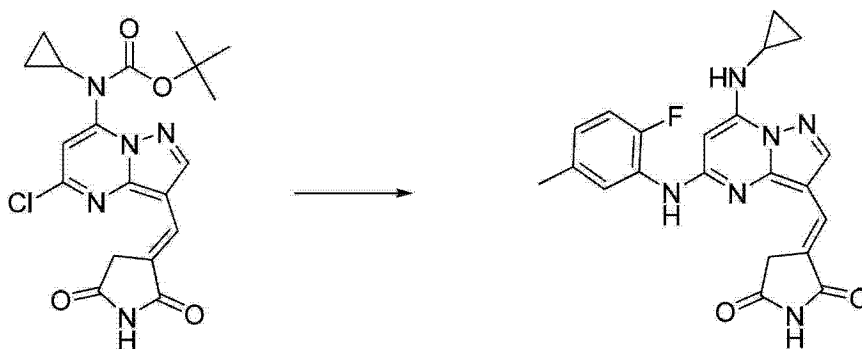


[0739] LCMS (M+1=407)

[0740] 实施例 82

[0741] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2-氟-5-甲基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0742]

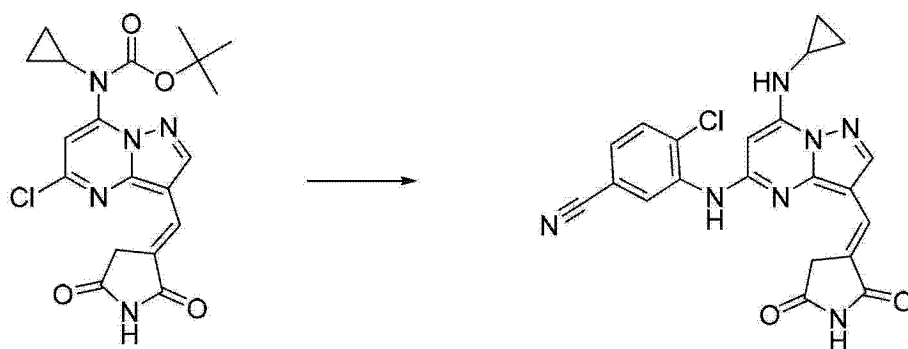


[0743] LCMS (M+1=407)

[0744] 实施例 83

[0745] 合成 4-氯-3-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)苄腈

[0746]

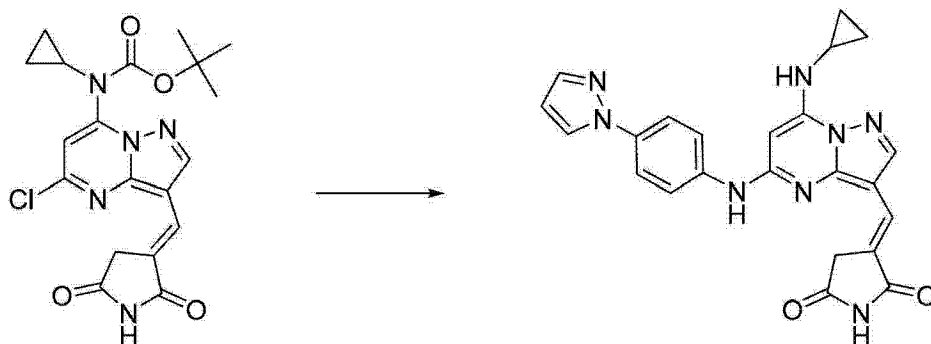


[0747] LCMS (M+1=434)

[0748] 实施例 84

[0749] 合成 3-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0750]

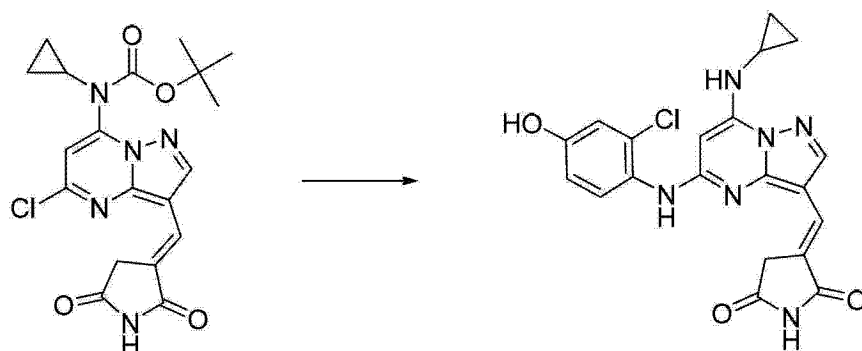


[0751] LCMS (M+1=441)

[0752] 实施例 85

[0753] 合成 3-((5-(2-氯-4-羟基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0754]

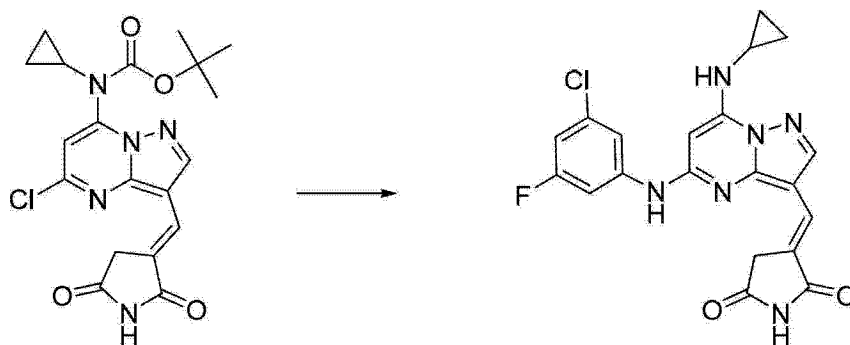


[0755] LCMS (M+1=425)

[0756] 实施例 86

[0757] 合成 3-((5-(3-氯-5-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0758]

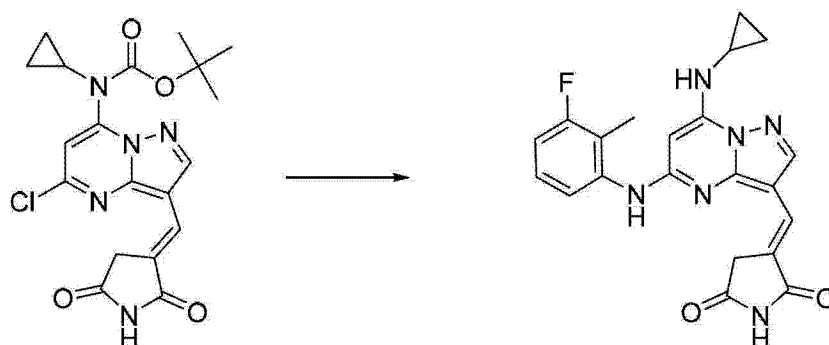


[0759] LCMS (M+1=427)

[0760] 实施例 87

[0761] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-氟-2-甲基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0762]

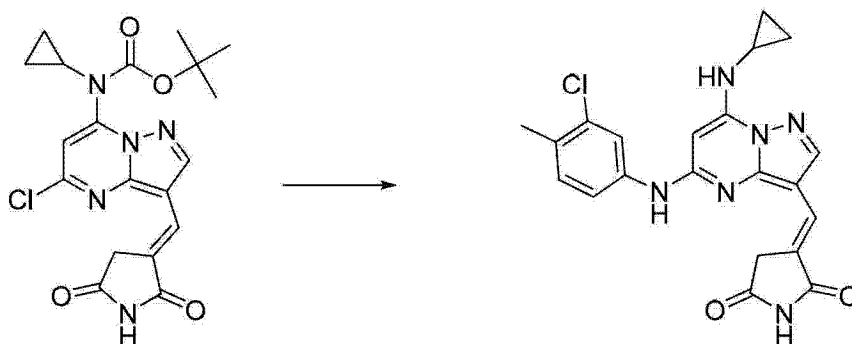


[0763] LCMS (M+1=407)

[0764] 实施例 88

[0765] 合成 3-((5-(3-氯-4-甲基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0766]

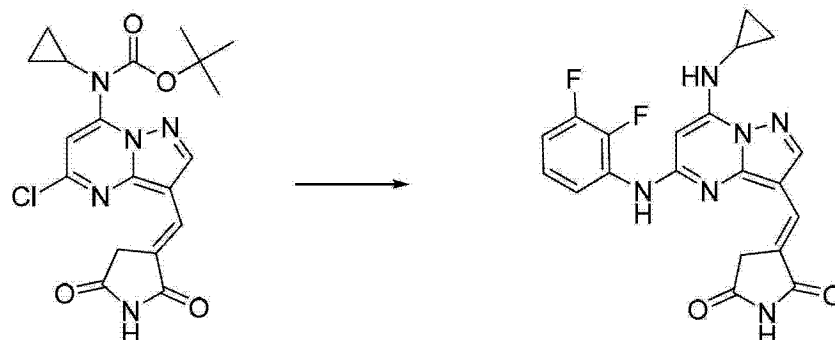


[0767] LCMS (M+1=423)

[0768] 实施例 89

[0769] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(2,3-二氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0770]

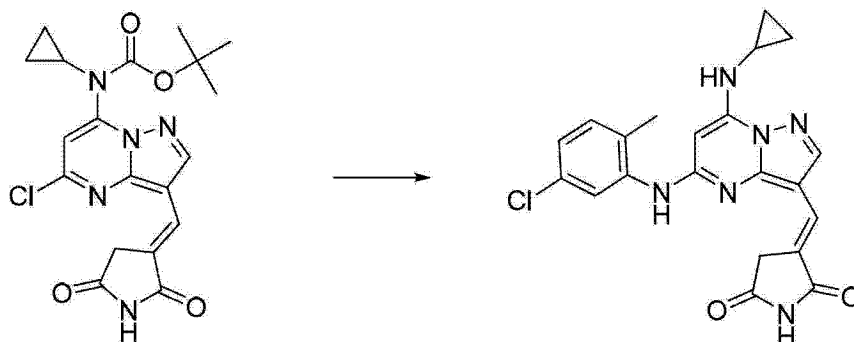


[0771] LCMS (M+1=411)

[0772] 实施例 90

[0773] 合成 3-((5-(5-氯-2-甲基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0774]

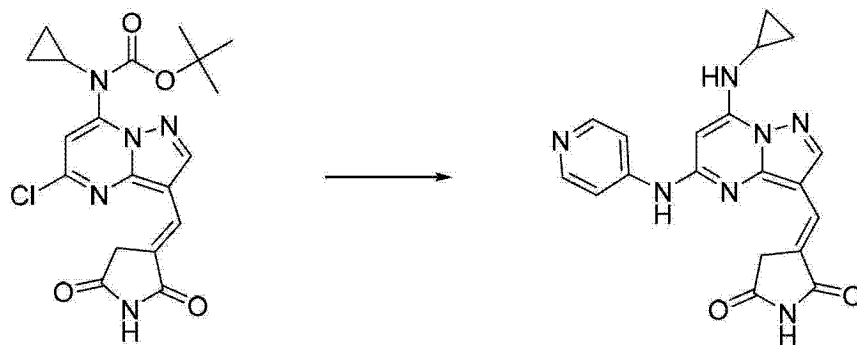


[0775] LCMS (M+1=423)

[0776] 实施例 91

[0777] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡啶-4-基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0778]

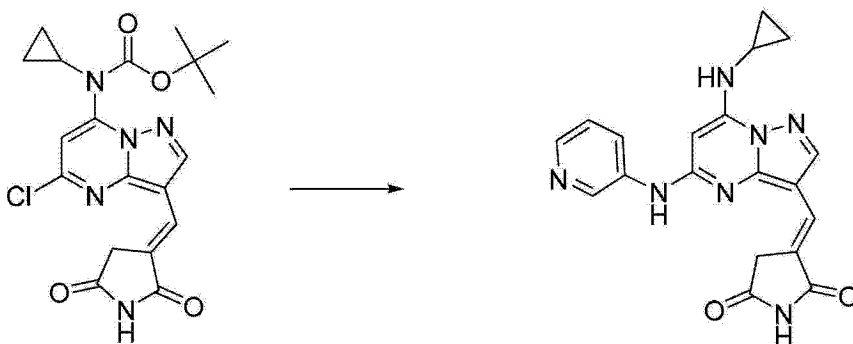


[0779] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.048mmol)的 1,4-二噁烷(1mL)中加入 PTSA(2mg, 0.01mmol)和 4-氨基吡啶(22mg, 0.24mmol)。将反应混合物在回流温度下搅拌 3 小时。加入 500 μ L 4M HCl 的二噁烷溶液和 500 μ L H₂O, 在 50℃ 搅拌过夜。将所得黄色沉淀过滤, 用二噁烷漂洗。干燥至恒重, 提供 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡啶-4-基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=376)

[0780] 实施例 92

[0781] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡啶-3-基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

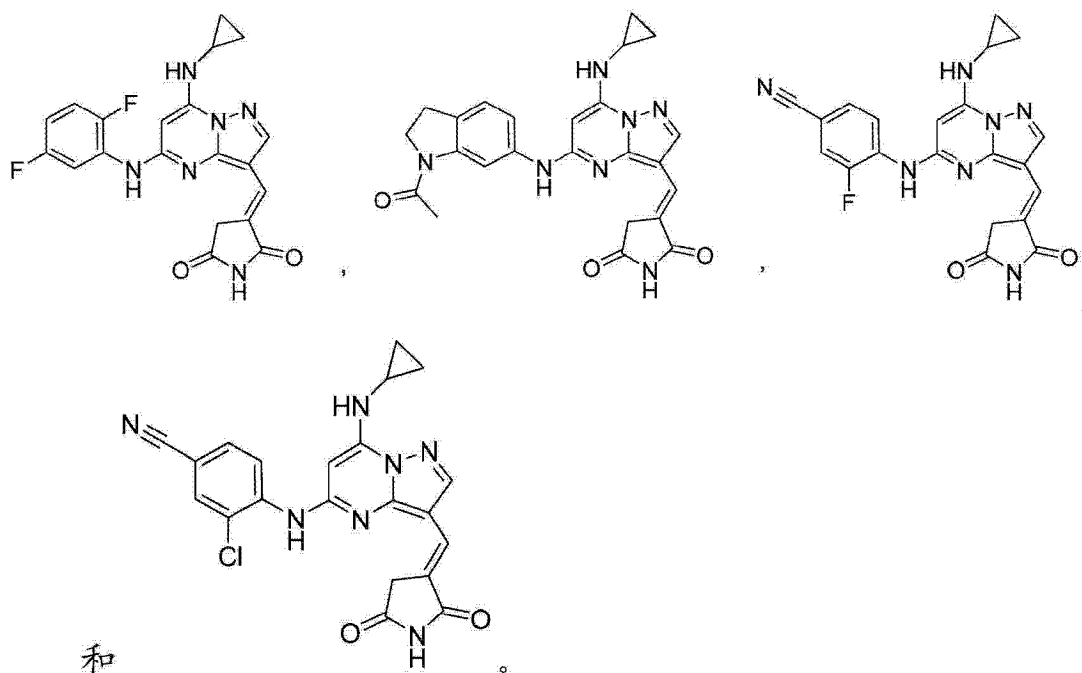
[0782]



[0783] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.048mmol)的 1,4-二噁烷(1mL)中加入 PTSA(2mg, 0.01mmol)和 3-氨基吡啶(22mg, 0.24mmol)。将反应混合物在回流温度下搅拌 16 小时。加入 500 μ L 4M HCl 的二噁烷溶液和 500 μ L H₂O, 在 50℃ 搅拌 5h。用 DMSO 稀释, 通过质谱联用的制备型 LC/MS 纯化, 提供 3-((7-(环丙基氨基)-5-(吡啶-4-基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=376)

[0784] 通过下述方法制备下面 4 种化合物。

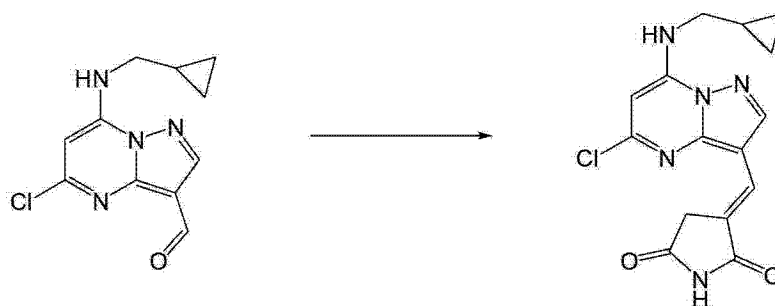
[0785]



[0786] 实施例 93

[0787] 合成 3-((5-氯-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0788]

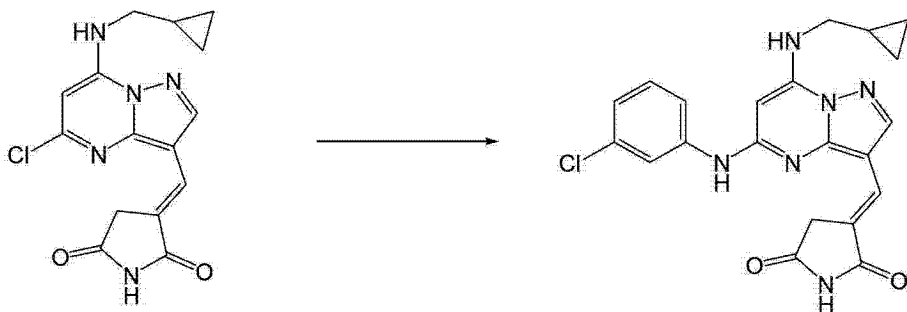


[0789] 向含 5-氯-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (500mg, 1.99mmol) 的甲醇 (20mL) 中加入三苯基亚磷基琥珀酰亚胺 (753mg, 2.09mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 滤掉所得沉淀, 用冷甲醇漂洗。在真空下干燥, 提供 510mg (77%) 3-((5-氯-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=332)

[0790] 实施例 94

[0791] 合成 3-((5-(3-氯苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0792]



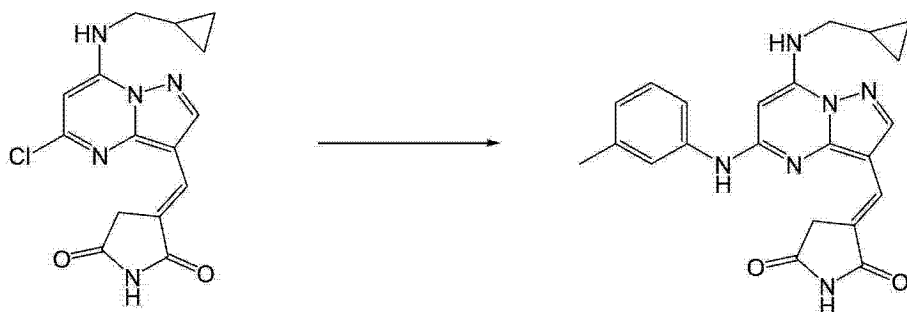
[0793] 向含 3-((5-氯-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (15mg, 0.045mmol) 的 1,4-二噁烷 (1mL) 中加入碳酸铯 (29mg, mg, 0.09mmol)、3-氯苯胺 (9mg, 0.068mmol)、Pd(OAc)₂ (1mg, 0.002mmol) 和外消旋 BINAP (2mg, 0.003mmol)。将反应混合物在微波加热下于 180℃ 搅拌 10 分钟。加入另外的 0.68mmol 苯胺, 在微波加热下于 180℃ 搅拌 20 分钟。加入 1mL DMSO, 过滤, 通过质谱联用的制备型 LC/MS 纯化, 提供 3-((5-(3-氯苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS (M+1=423)

[0794] 通过上述的方法 (包括实施例 94 的方法) 制备实施例 95 至 97。

[0795] 实施例 95

[0796] 合成 3-((7-(环丙基甲基氨基)-5-(间甲苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0797]

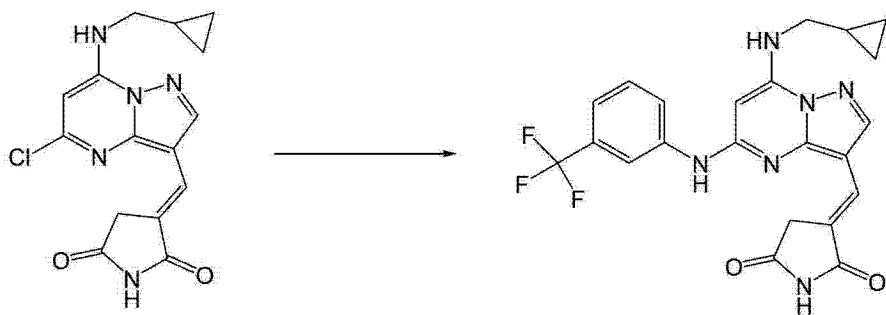


[0798] LCMS (M+1=403)

[0799] 实施例 96

[0800] 合成 3-((7-(环丙基甲基氨基)-5-(3-(三氟甲基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0801]

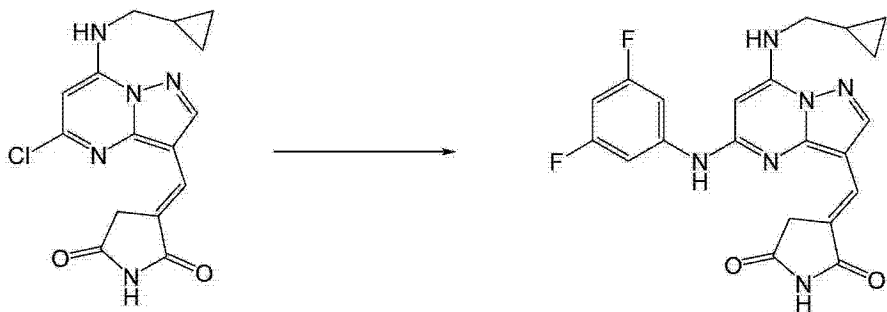


[0802] LCMS (M+1=457)

[0803] 实施例 97

[0804] 合成 3-((7-(环丙基甲基氨基)-5-(3,5-二氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0805]

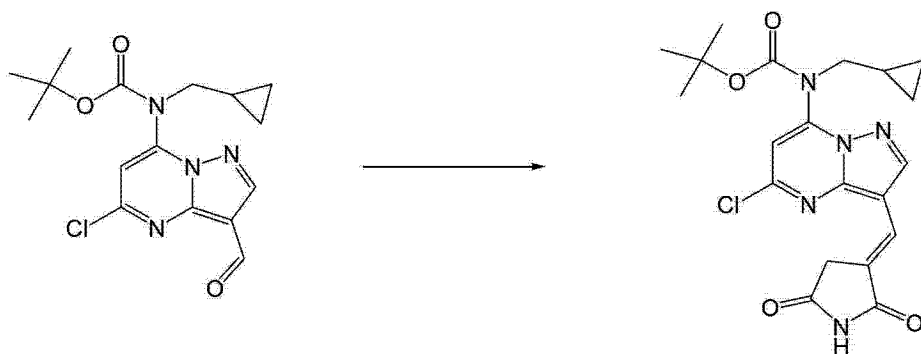


[0806] LCMS (M+1=425)

[0807] 实施例 98

[0808] 合成 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0809]

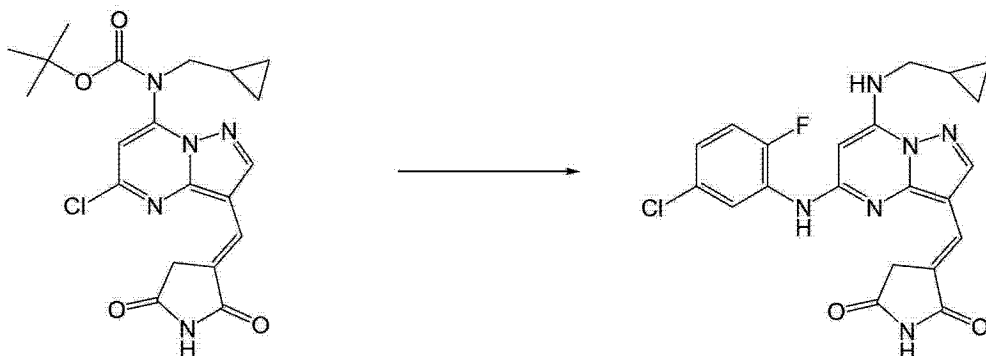


[0810] 向含 5-氯-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.18g, 3.37mmol) 的甲醇 (34mL) 中加入三苯基亚磷基琥珀酰亚胺 (1.27g, 3.54mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 将所得沉淀滤掉, 用甲醇漂洗。在真空下干燥, 提供 836mg (58%) 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS (M+1=432)

[0811] 实施例 99

[0812] 合成 3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0813]



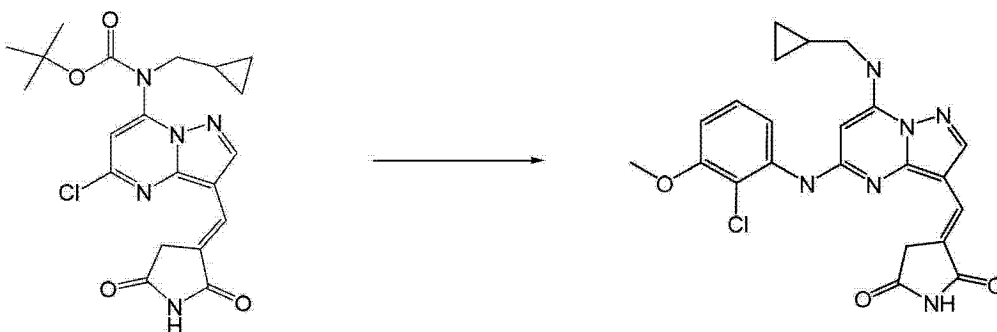
[0814] 向含 5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.174mmol)的 1,4-二噁烷(2mL)中加入碳酸铯(113mg, 0.348mmol)、5-氯-2-氟苯胺(38mg, 0.261mmol)、Pd(OAc)₂(5mg, 0.014mmol)和外消旋 BINAP(7mg, 0.011mmol)。将反应混合物在微波加热下在 150℃ 搅拌 15 分钟。用 CH₂Cl₂ 稀释,用 0.5M HCl 洗涤 1 次。用 MgSO₄ 干燥有机层,过滤,除去溶剂,提供残余物,其用 1mL 4M HCl 的二噁烷溶液处理。在 60℃ 搅拌 1h。冷却至室温,在旋转蒸发仪上除去过量 HCl/二噁烷。加入 4mL 饱和 NaHCO₃。将所得沉淀滤掉,用 H₂O 漂洗,然后用甲醇漂洗。在真空下干燥,提供 3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=441)

[0815] 通过上述的方法(包括实施例 99 的方法)制备实施例 100 至 106。

[0816] 实施例 100

[0817] 合成 3-((5-(2-氯-3-甲氧基苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0818]

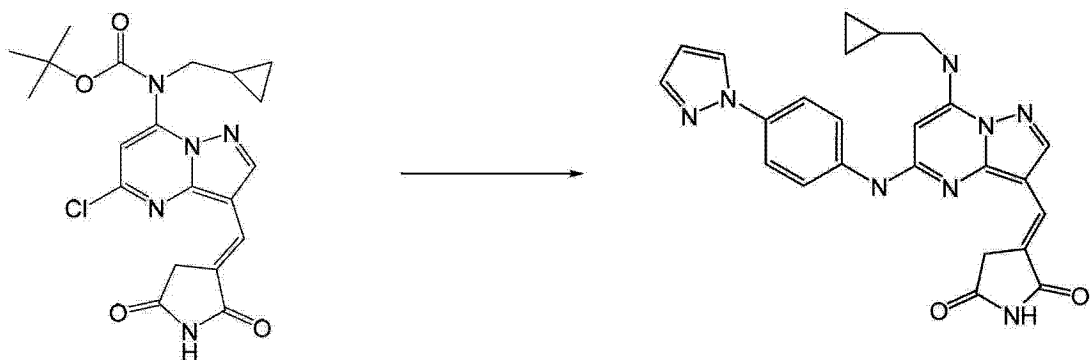


[0819] LCMS(M+1=453)

[0820] 实施例 101

[0821] 合成 3-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0822]

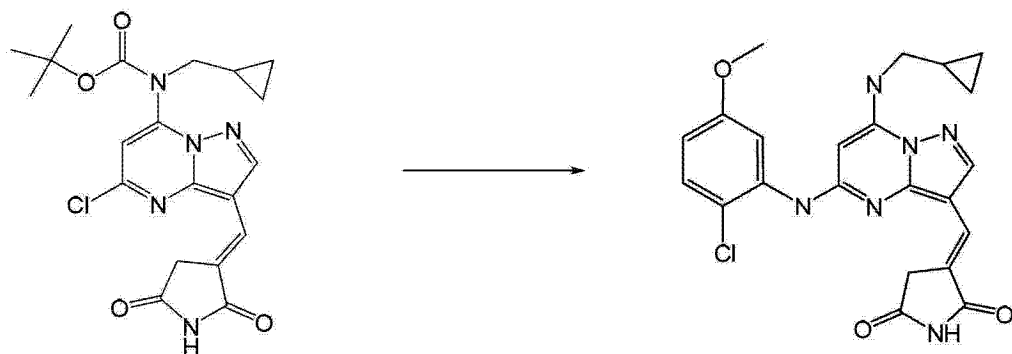


[0823] LCMS (M+1=455)

[0824] 实施例 102

[0825] 合成 3-((5-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基))-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0826]

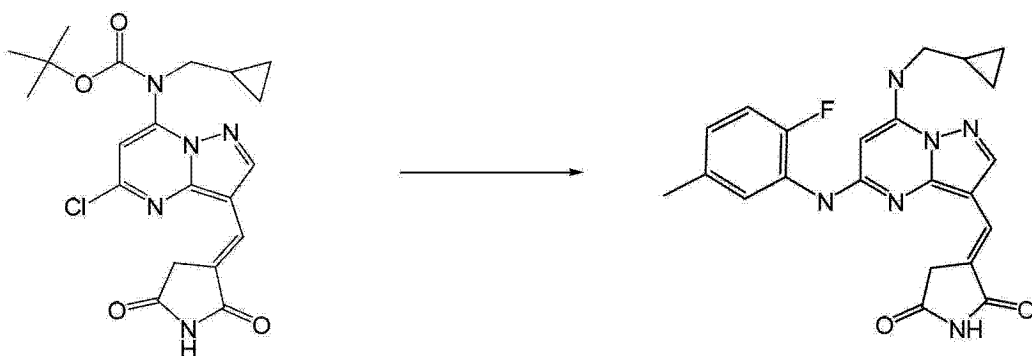


[0827] LCMS (M+1=453)

[0828] 实施例 103

[0829] 合成 3-((7-(环丙基甲基氨基)-5-(2-氟-5-甲基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0830]



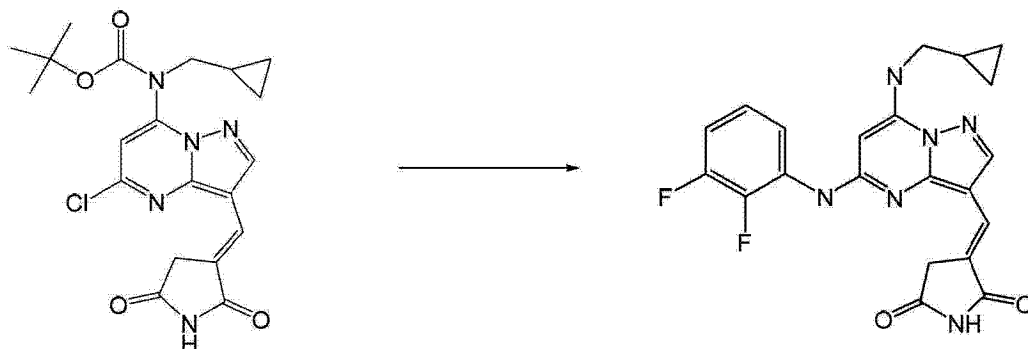
[0831] LCMS (M+1=421)

[0832] 实施例 104

[0833] 合成 3-((7-(环丙基甲基氨基)-5-(2,3-二氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

啉-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0834]

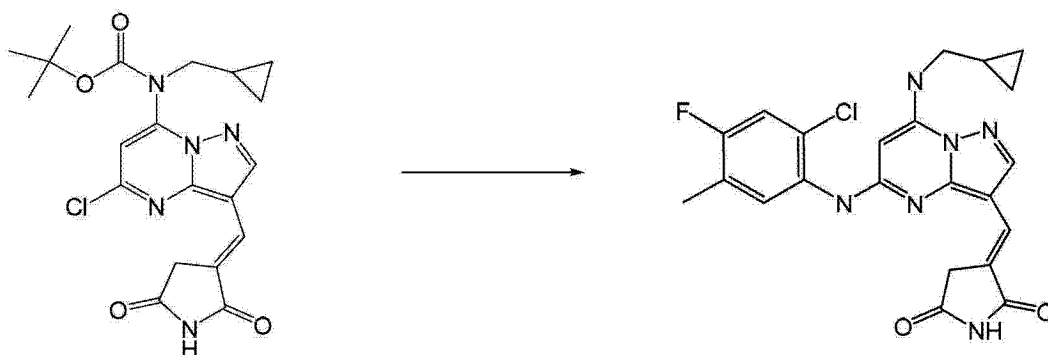


[0835] LCMS (M+1=425)

[0836] 实施例 105

[0837] 合成 3-((5-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]啉-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0838]

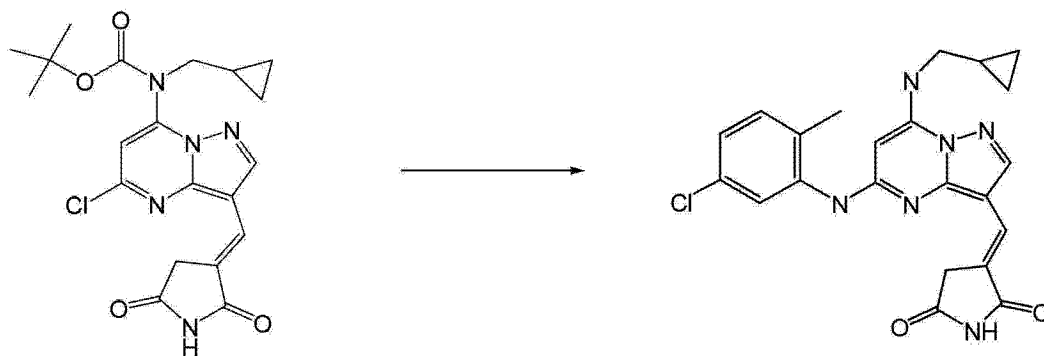


[0839] LCMS (M+1=455)

[0840] 实施例 106

[0841] 合成 3-((5-(5-氯-2-甲基苯基氨基)-7-(环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a]啉-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

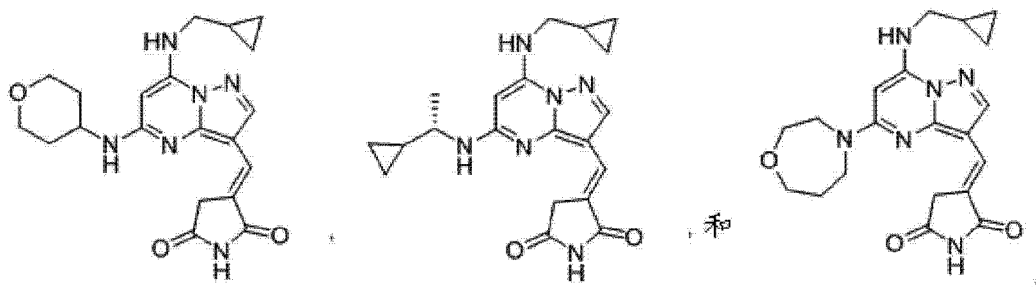
[0842]



[0843] LCMS (M+1=437)

[0844] 通过上述方法制备下面三种化合物。

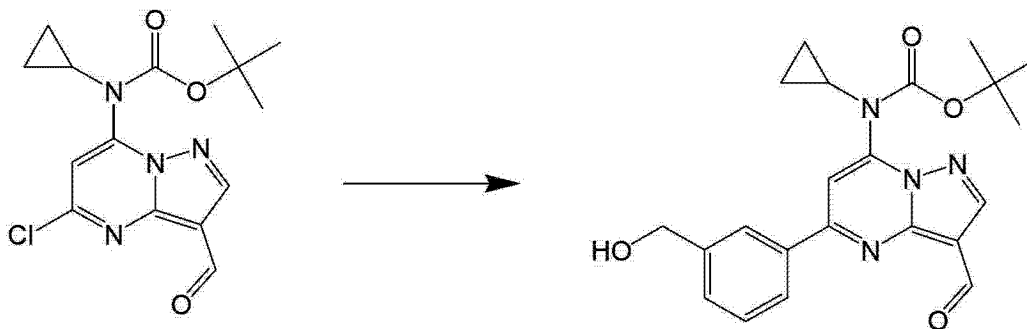
[0845]



[0846] 实施例 107

[0847] 合成环丙基 (3- 甲酰基 -5-(3-(羟基甲基) 苯基) 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -7- 基) 氨基甲酸叔丁酯

[0848]

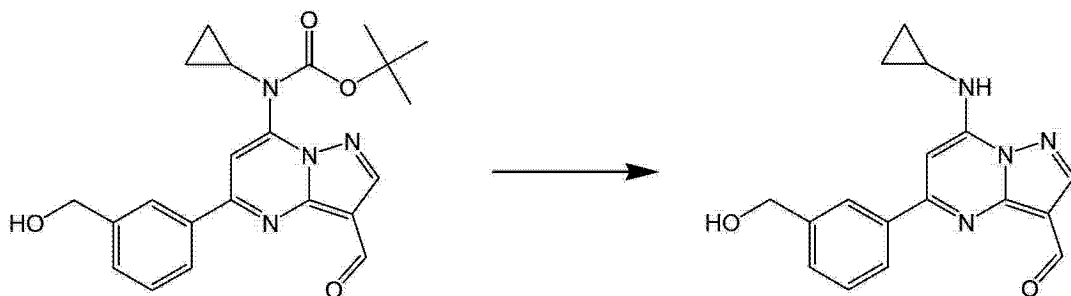


[0849] 向含 5- 氯 -3- 甲酰基吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -7- 基 (环丙基) 氨基甲酸 5 叔丁酯 (200mg, 0.594mmol) 的 6mL 1, 2- 二甲氧基乙烷 /EtOH 的 2:1 混合物中加入 3-(羟基甲基) 苯基硼酸 (135mg, 0.891mmol)、四 (三苯基膦) 钯 (0) (34mg, 0.030mmol) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (0.891mL, 1.78mmol)。将混合物在 85℃ 搅拌 45min。冷却至室温, 在 0.5M HCl 与 EtOAc 之间分配。分离各层, 将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 除去溶剂。通过快速柱用 25%EtOAc 的己烷溶液、然后用 50%EtOAc 的己烷溶液洗脱的层析法纯化, 提供 275mg 环丙基 (3- 甲酰基 -5-(3-(羟基甲基) 苯基) 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -7- 基) 氨基甲酸叔丁酯。LCMS (M+1=409)

[0850] 实施例 108

[0851] 合成 7-(环丙基氨基)-5-(3-(羟基甲基) 苯基) 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -3- 甲酰

[0852]

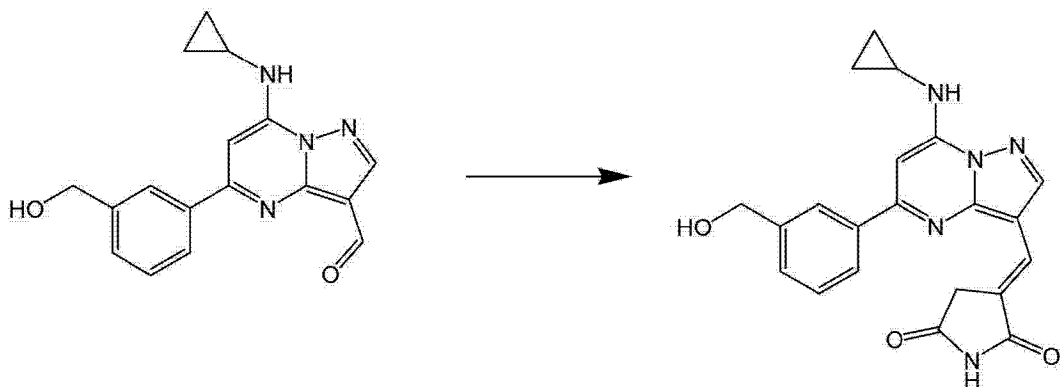


[0853] 向环丙基 (3-甲酰基-5-(3-(羟基甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (275mg, 0.674mmol) 加入 3mL 4M HCl 的二噁烷溶液。将反应混合物在室温搅拌 2h。用 5mL H₂O 稀释, 用 5M NaOH 将溶液 pH 调节至 7-10。用二氯甲烷萃取。用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 除去挥发物, 提供 91mg 7-(环丙基氨基)-5-(3-(羟基甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (44%) LCMS (M+1=309)

[0854] 实施例 109

[0855] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-(羟基甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0856]



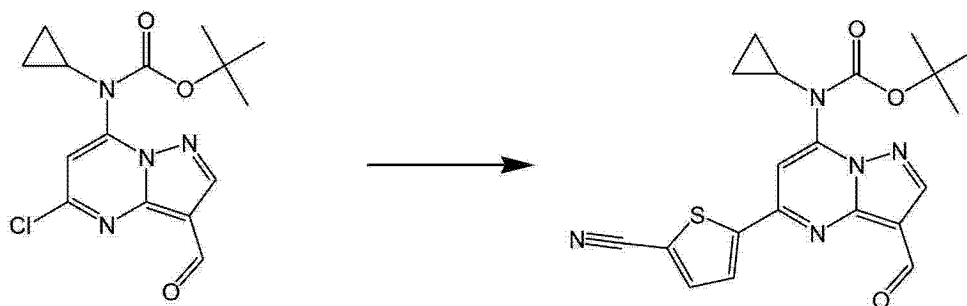
[0857] 向含 7-(环丙基氨基)-5-(3-(羟基甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (20mg, 0.065mmol) 的乙醇 (1mL) 中加入三苯基亚磷基琥珀酰亚胺 (23mg, 0.065mmol)。将反应混合物在 90℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 在旋转蒸发仪上除去乙醇。加入 2mL 1:1 乙醇/H₂O, 超声处理。将所得沉淀滤掉, 用 10mL 乙醇漂洗。在真空下干燥, 提供呈浅黄色固体的 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-(羟基甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS (M+1=390)

[0858] 通过上述的方法 (包括实施例 107 至 109 的方法) 制备实施例 110 至 116、118 和 120。

[0859] 实施例 110

[0860] 合成 5-(5-氰基噁吩-2-基)-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0861]

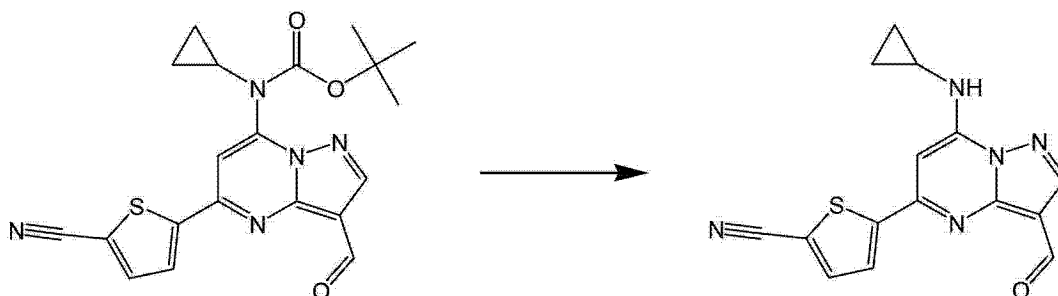


[0862] LCMS (M+1=410)

[0863] 实施例 111

[0864] 合成 5-(7-(环丙基氨基)-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)噻吩-2-甲腈

[0865]

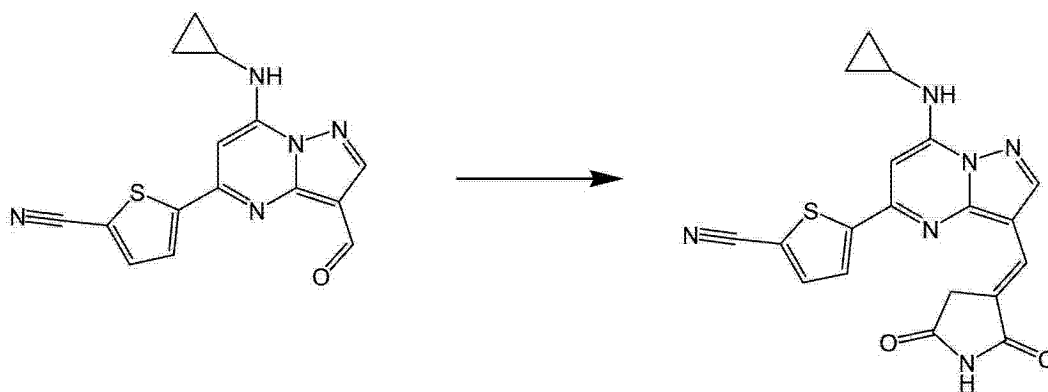


[0866] LCMS (M+1=310)

[0867] 实施例 112

[0868] 合成 5-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)噻吩-2-甲腈

[0869]

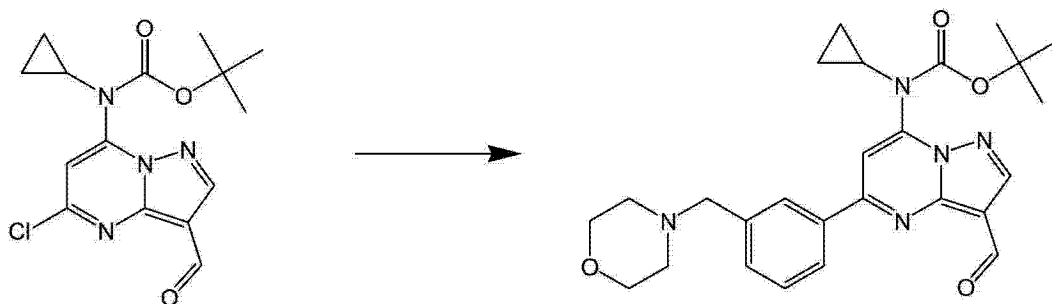


[0870] LCMS (M+1=391)

[0871] 实施例 113

[0872] 合成环丙基(3-甲酰基-5-(3-(吗啉代甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0873]

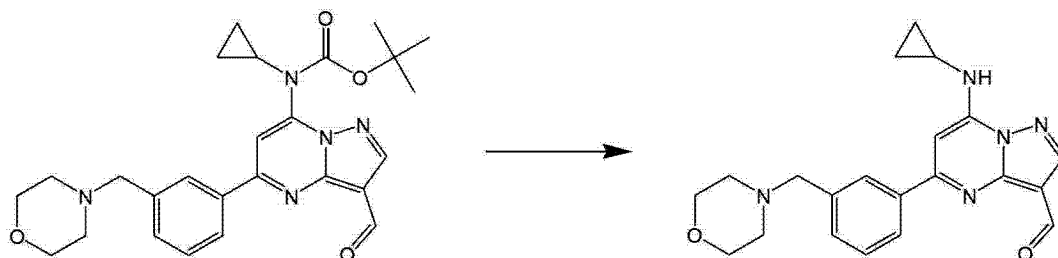


[0874] LCMS (M+1=478)

[0875] 实施例 114

[0876] 合成 7-(环丙基氨基)-5-(3-(吗啉代甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲
醛

[0877]

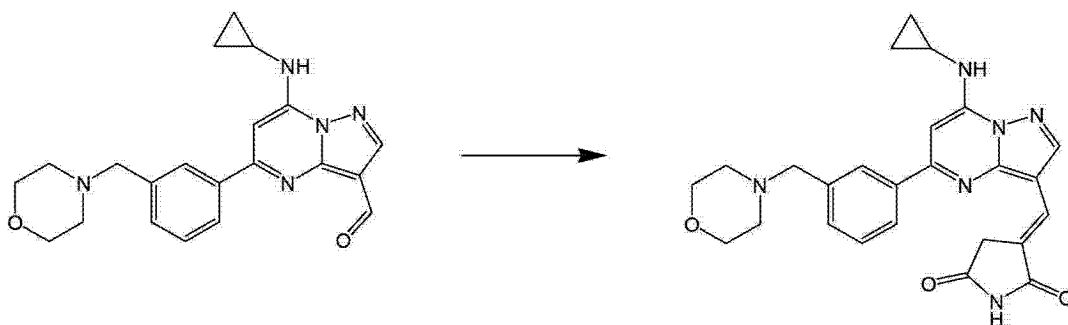


[0878] LCMS (M+1=378)

[0879] 实施例 115

[0880] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-(吗啉代甲基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧
啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0881]

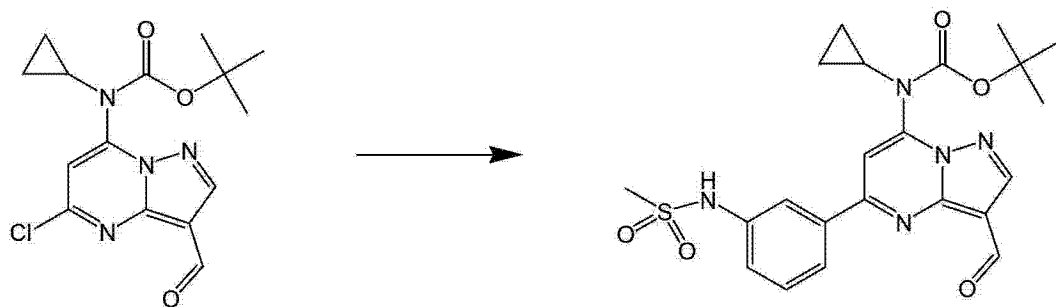


[0882] LCMS (M+1=459)

[0883] 实施例 116

[0884] 合成环丙基(3-甲酰基-5-(3-(甲基亚磺酰氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧
啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0885]

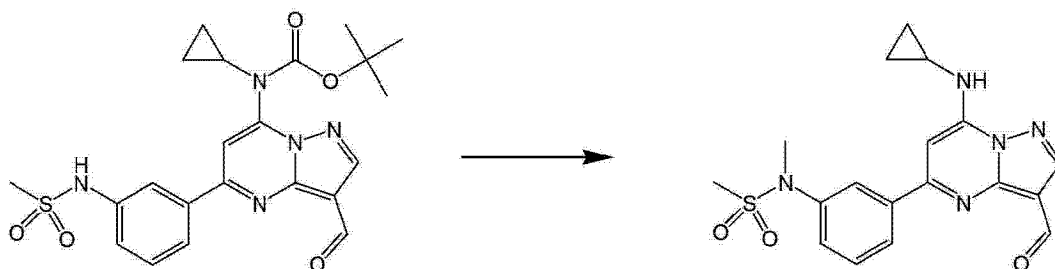


[0886] LCMS (M+1=472)

[0887] 实施例 117

[0888] 合成 N-(3-(7-(环丙基氨基)-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0889]

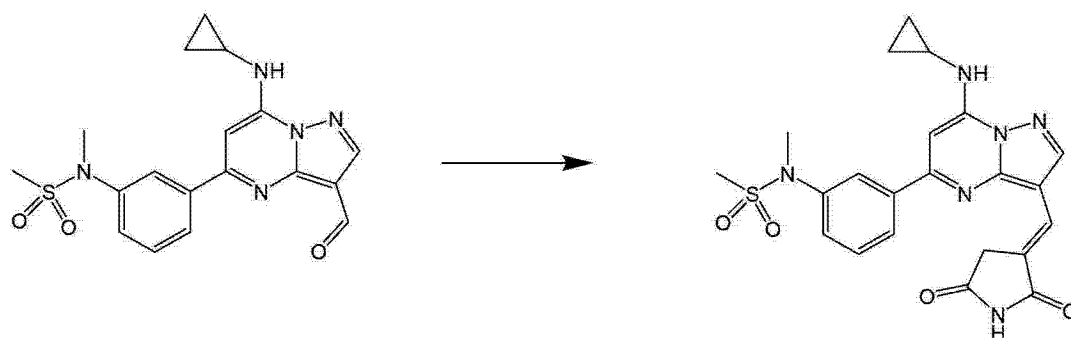


[0890] 向含 NaH (60%) (42mg, 1.08mmol) 的 DMF (8mL) 中加入环丙基 (3-甲酰基-5-(3-(甲基亚磺酰氨基)苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯 (465mg, 0.986mmol), 然后加入 MeI (123 μ L, 1.97mmol)。在室温搅拌 20min。用 H₂O 淬灭反应, 用 EtOAc 萃取 2X。合并有机层, 用盐水洗涤 3X。用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 除去溶剂, 提供所需产物作为残余物。向其中加入 2mL 4M HCl 的二噁烷溶液。在 50℃ 搅拌 30min。冷却至室温, 用 H₂O 稀释, 用 2N NaOH 中和。用 CH₂Cl₂ 萃取。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 除去溶剂, 提供 467mg N-(3-(7-(环丙基氨基)-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺。LCMS (M+1=386)

[0891] 实施例 118

[0892] 合成 N-(3-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0893]

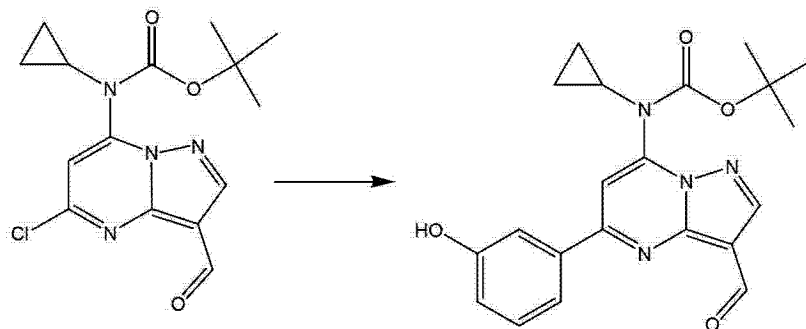


[0894] LCMS (M+1=467)

[0895] 实施例 119

[0896] 合成环丙基 (3-甲酰基-5-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯

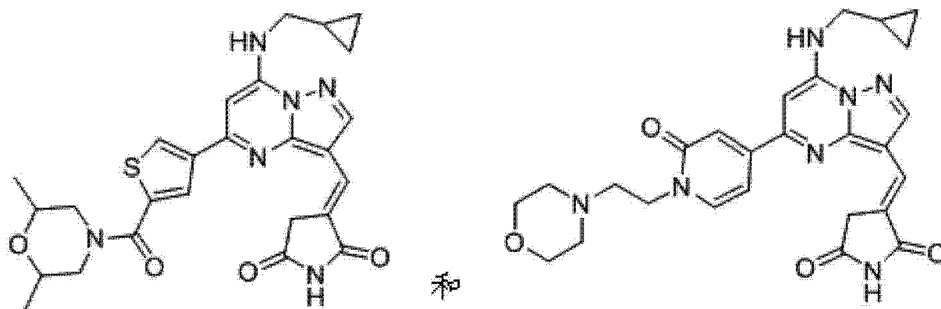
[0897]



[0898] 向含 5-氯-3-甲酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (650mg, 1.93mmol) 的 14mL 的 1,2-二甲氧基乙烷/EtOH 的 2:1 混合物中加入 3-羟基苯基硼酸 (399mg, 2.89mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (112mg, 0.096mmol) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (2.9mL, 5.79mmol)。将混合物在 85℃ 搅拌 1h。通过旋转蒸发除去挥发物,通过硅胶色谱法 (0%-30%EtOAc/己烷) 纯化残余物,提供 400mg 环丙基 (3-甲酰基-5-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基甲酸叔丁酯。(52%) (LCMS (M+1=395))

[0899] 通过如上所述的方法制备下面两种化合物。

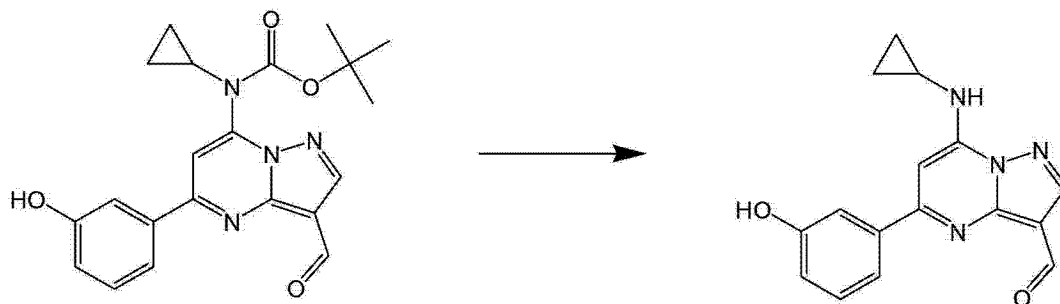
[0900]



[0901] 实施例 120

[0902] 合成 7-(环丙基氨基)-5-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛

[0903]

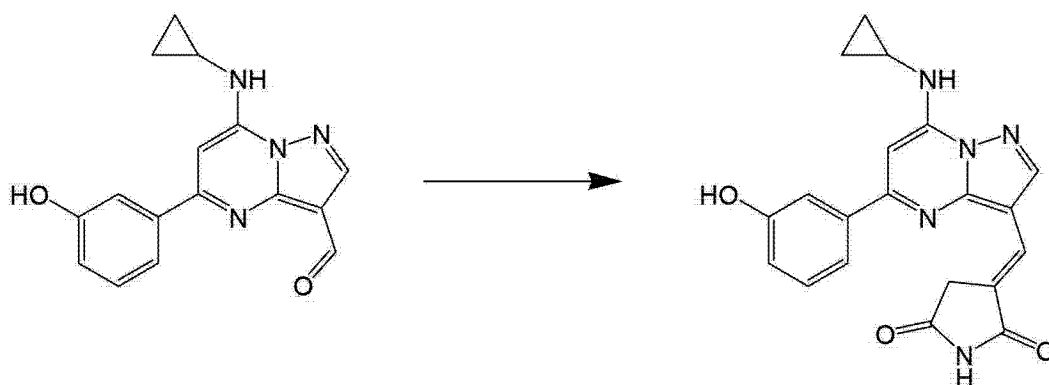


[0904] LCMS (M+1=295)

[0905] 实施例 121

[0906] 合成 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0907]

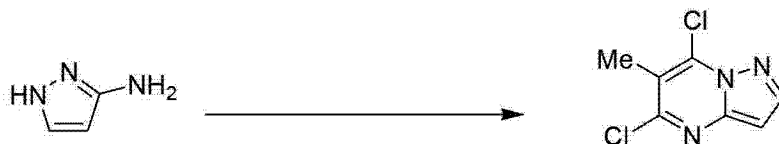


[0908] 向含 7-(环丙基氨基)-5-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (27mg, 0.092mmol) 的甲醇 (1mL) 加入三苯基亚磷基琥珀酰亚胺 (33mg, 0.092mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 将所得沉淀滤掉, 用 10mL 甲醇漂洗。在真空下干燥, 提供呈浅黄色固体的 3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-羟基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS (M+1=376)

[0909] 实施例 122

[0910] 合成 5,7-二氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0911]



[0912] 在氮气气氛下, 将钠 (3.5g, 151mmol) 分批加至乙醇 (125mL) 中, 在室温搅拌直至所有钠都溶解。向上述溶液相继滴加 3-氨基吡唑 (12.5g, 150mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液和甲基丙二酸二乙酯 (26mL, 153mmol)。将混合物在 90℃ 重新回流 10 小时, 冷却至室温, 在真空下过滤。向固体中加入冷 5N HCl, 在真空下通过过滤收集所得固体。回收呈灰白色

固体的中间体 6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二醇, 收率 72%(17.9g)。该物质不需进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS(M+1 = 166)

[0913] 在氮气气氛下, 向上文制备的中间体 (16g, 97mmol) 相继加入三氯氧磷 (160mL, 1.72mol) 和二甲基苯胺 (16mL, 132mmol)。将混合物在 110℃ 加热 4 小时, 然后在真空下除去过量 POCl₃。用 3N NaOH 溶液 (pH=9-10) 使残余物成碱性, 用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在真空下浓缩。通过硅胶色谱法 (100%DCM) 纯化残余物, 提供 15.8 克的固体黄色产物 5,7-二氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (81% 收率)。LCMS(M+1=203)

[0914] 实施例 123

[0915] 合成 5-氯-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛

[0916]



[0917] 向反应瓶中加入 5,7-二氯-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (5g, 25mmol) 和环丙胺 (1.8mL, 25mmol)、三乙胺 (3.5mL, 25mmol) 和乙腈 (87mL)。将反应在室温下搅拌 3 小时, 然后在 85℃ 加热另外的 6 小时。将混合物冷却至室温, 用水稀释, 过滤, 用水洗涤。中间体 5-氯-N-环丙基-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺通过硅胶色谱法 (10% 乙酸乙酯/己烷) 进一步纯化, 提供 4.8 克白色固体 (86% 收率)。LCMS(M+1=223)

[0918] 在室温向含上述分离的中间体 (3.6g, 16mmol) 的 DMF (59mL) 中缓慢加入三氯氧磷 (9mL, 96mmol)。使反应混合物在室温搅拌 10 小时, 然后通过加至 6N NaOH 溶液而淬灭。用 6N HCl 调节混合物的 pH 至 pH=7-9。通过过滤回收固体, 用水洗涤。产物 5-氯-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛通过从乙酸乙酯/己烷中重结晶而纯化, 得到白色固体, 73% 收率 (2.9g)。LCMS(M+1=251)

[0919] 实施例 124

[0920] 合成 5-氯-3-甲酰基-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0921]



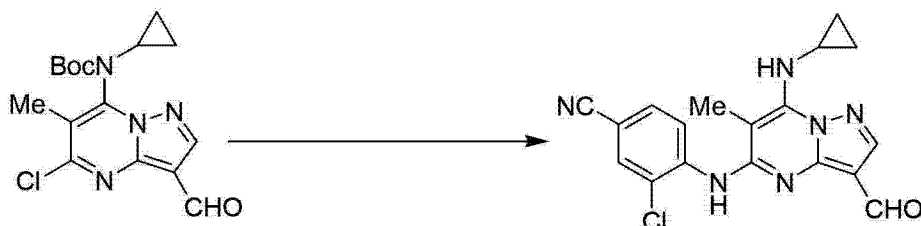
[0922] 向含 5-氯-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (2.9g, 11.7mmol) 的二氯甲烷 (22mL) 中加入三乙胺 (2mL, 14mmol)、二甲基氨基吡啶 (100mg, 0.8mmol) 和碳酸二叔丁酯 (3.1g, 14mmol)。将混合物在室温下搅拌 10 小时。将反应混合

物转移至分液漏斗,用 H₂O 洗涤 1 次,用盐水洗涤 2 次,经 MgSO₄ 干燥,过滤,蒸发至干,提供油性残余物。粗物质通过硅胶色谱法 (25% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化,得到浅橙色固体 (3.6g, 88% 收率) 5- 氯 -3- 甲酰基 -6- 甲基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -7- 基 (环丙基) 氨基甲酸叔丁酯。LCMS (M+1=351)

[0923] 实施例 125

[0924] 合成 3- 氯 -4-(7-(环丙基氨基)-3- 甲酰基 -6- 甲基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -5- 基氨基) 苄腈

[0925]

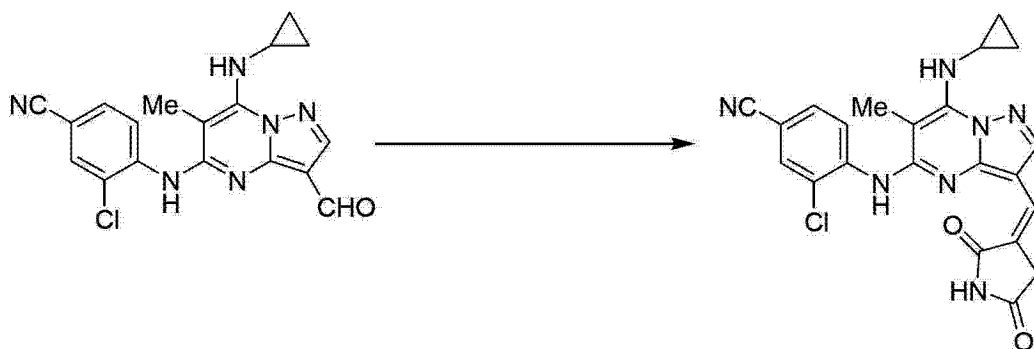


[0926] 向 4-氨基-3-氯苄腈 (52mg, 0.34mmol)、Cs₂CO₃ (130mg, 0.4mmol) 加入溶于 1,4-二噁烷 (1.1mL) 中的 5- 氯 -3- 甲酰基 -6- 甲基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -7- 基 (环丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.29mmol)。然后加入外消旋 BINAP (11mg, 0.017mmol) 和醋酸钯 (II) (8mg, 0.011mmol)。将混合物密封,在微波中于 110℃ 辐射 60min。加入 Et₂O (3mL), 过滤溶液。将滤液真空浓缩。将粗残余物溶于二氯甲烷 (1.5mL) 和三氟乙酸 (1.5mL)。在室温搅拌 1 小时后,在空气蒸气下浓缩溶液。通过硅胶色谱法 (3% 丙酮 / 二氯甲烷) 纯化粗物质,得到产物 3- 氯 -4-(7-(环丙基氨基)-3- 甲酰基 -6- 甲基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -5- 基氨基) 苄腈 (34mg, 33% 收率)。LCMS (M+1 = 367)

[0927] 实施例 126

[0928] 合成 3- 氯 -4-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)-6- 甲基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -5- 基氨基) 苄腈

[0929]



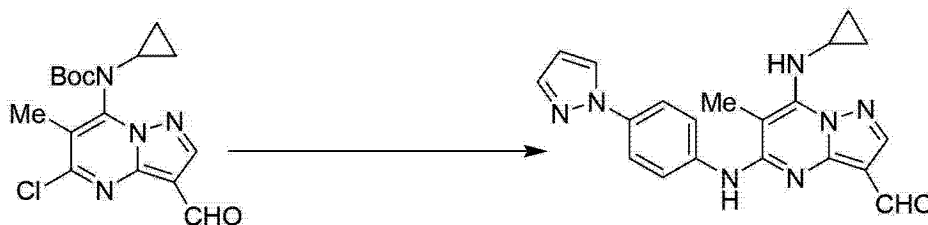
[0930] 将三苯基亚磷基琥珀酰亚胺 (12mg, 0.033mmol) 和 3- 氯 -4-(7-(环丙基氨基)-3- 甲酰基 -6- 甲基吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 -5- 基氨基) 苄腈 (10mg, 0.027mmol) 溶于乙醇 (0.4mL) 中。将反应在 80℃ 加热。10 小时后,与 DMF (0.2mL) 一起加入另一部分的三苯基亚磷基琥珀酰亚胺 (10mg, 0.033mmol),将反应在 95℃ 加热另外的 10 小时。然后,将反应冷却至室温,用水稀释,收集沉淀,用水、1:1 乙醇 : 水、然后乙醇洗涤。在真空下干燥亮黄色

固体,得到 3-氯-4-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代咪唑烷-4-亚基)甲基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)苄腈(3.1mg,26% 收率)。LCMS(M+1=448)

[0931] 实施例 127

[0932] 合成 5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛

[0933]

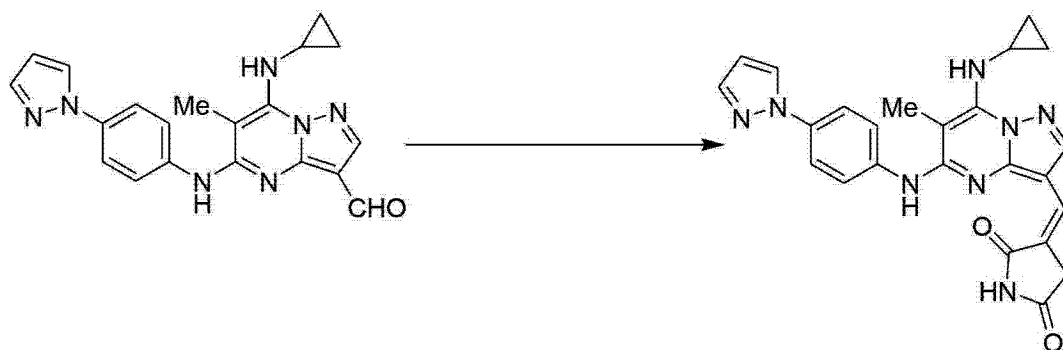


[0934] 向 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺(54mg,0.34mmol)、 Cs_2CO_3 (130mg,0.4mmol) 加至溶解于 1,4-二噁烷(1.1mL) 中的 5-氯-3-甲酰基-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.29mmol)。然后加入外消旋 BINAP(11mg,0.017mmol) 和醋酸钯(II)(8mg,0.011mmol)。将混合物密封,在微波中于 110℃ 辐射 60min。加入 Et_2O (3mL),过滤溶液。将滤液在真空下浓缩。将粗残余物溶解于二氯甲烷(1.5mL) 和三氟乙酸(1.5mL)。在室温搅拌 1 小时后,在空气蒸气下浓缩溶液。通过硅胶色谱法(10% 丙酮/二氯甲烷)纯化粗物质,得到产物 5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛(70mg,66% 收率)。LCMS(M+1 = 374)

[0935] 实施例 128

[0936] 合成 3-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0937]



[0938] 将三苯基亚磷基琥珀酰亚胺(25mg,0.07mmol) 和 5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛(17mg,0.046mmol) 与 DMF(0.4mL) 一起溶于乙醇(0.4mL) 中。将反应在微波中于 95℃ 加热 10 小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水稀释,收集沉淀,用水、1:1 乙醇:水、然后乙醇洗涤。在真空下干燥亮黄色固体,得到 3-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮(3.3mg,16% 收率)。LCMS(M+1=455)

[0939] 一般方法:

[0940] 除非另有说明,否则化合物的各种取代以与本发明的式(I)相同的方式定义。

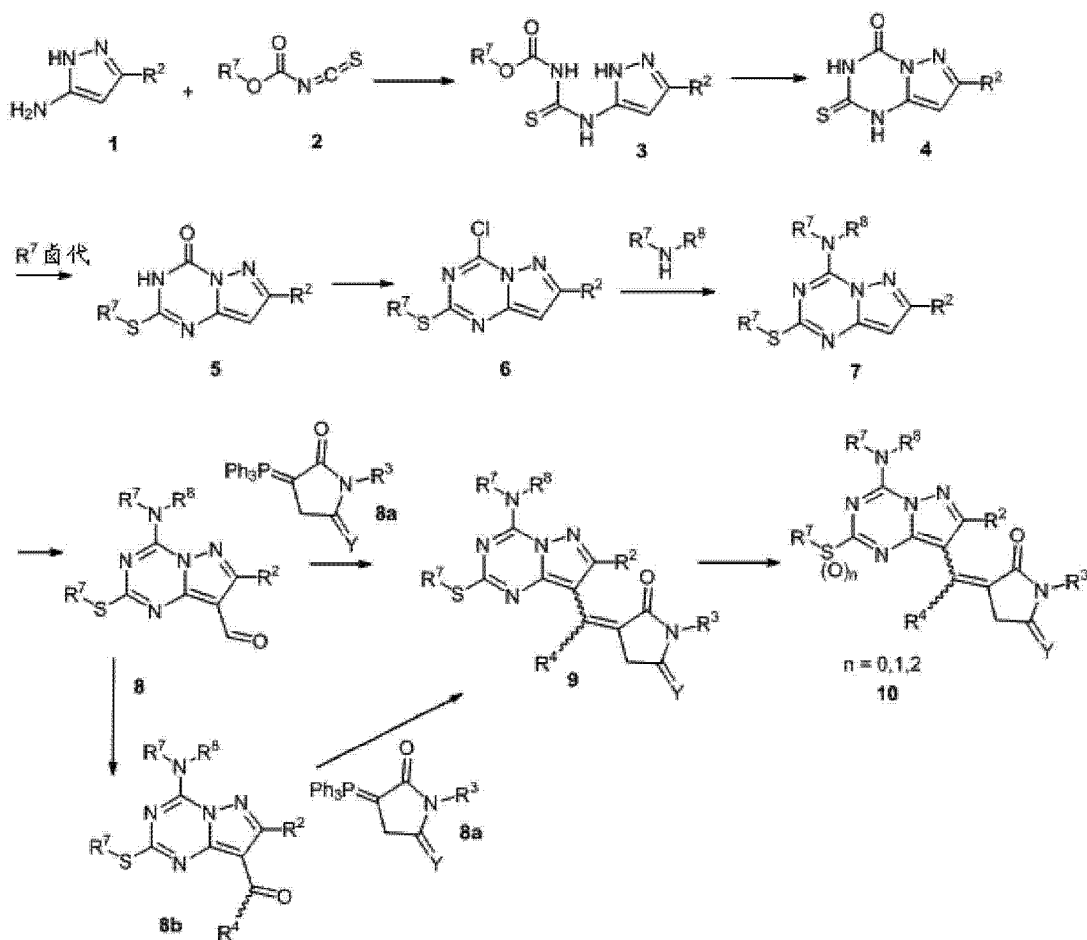
[0941] 方案 G1 和方案 G2 中所述的合成方法可用于制备式(I)化合物的各种取代的类似物。

[0942] 取代的氨基吡唑 1 可与异硫氰酸酯 2 反应以形成中间体 3。在碱例如氢氧化钠存在下化合物 3 可被环化成 4。在碱存在下可用 $R^7\text{-HaIo}$ (例如 $R^7\text{-Cl}$ 和 $R^7\text{-Br}$) 将化合物 4 烷基化。可使用三氯氧磷将化合物 5 转化成化合物 6。分子 7 可在溶剂如 NMP 或 DMF 中通过将胺 $R_7R_8\text{NH}$ 加至分子 6 来制备。可通过将化合物 7 与 DMF 和三氯氧磷在 Vilsmeier 反应条件下反应而获得化合物 8。通过与格氏试剂反应,然后通过氧化剂例如 DCC 反应或使用 Swern 反应条件,醛 8 可两步转化成取代的酮 8b。

[0943] 可将化合物 8 和 8a、或 8b 和 8a 在加热下在溶剂例如乙醇中反应以形成化合物 9。通过例如间-氯过氧苯甲酸或过硫酸氢钾氧化 9 可提供化合物 10,其包含可变量的硫化物 ($n=0$)、亚砷 ($n=1$) 或砷 ($n=2$)。

[0944] 方案 G1

[0945]



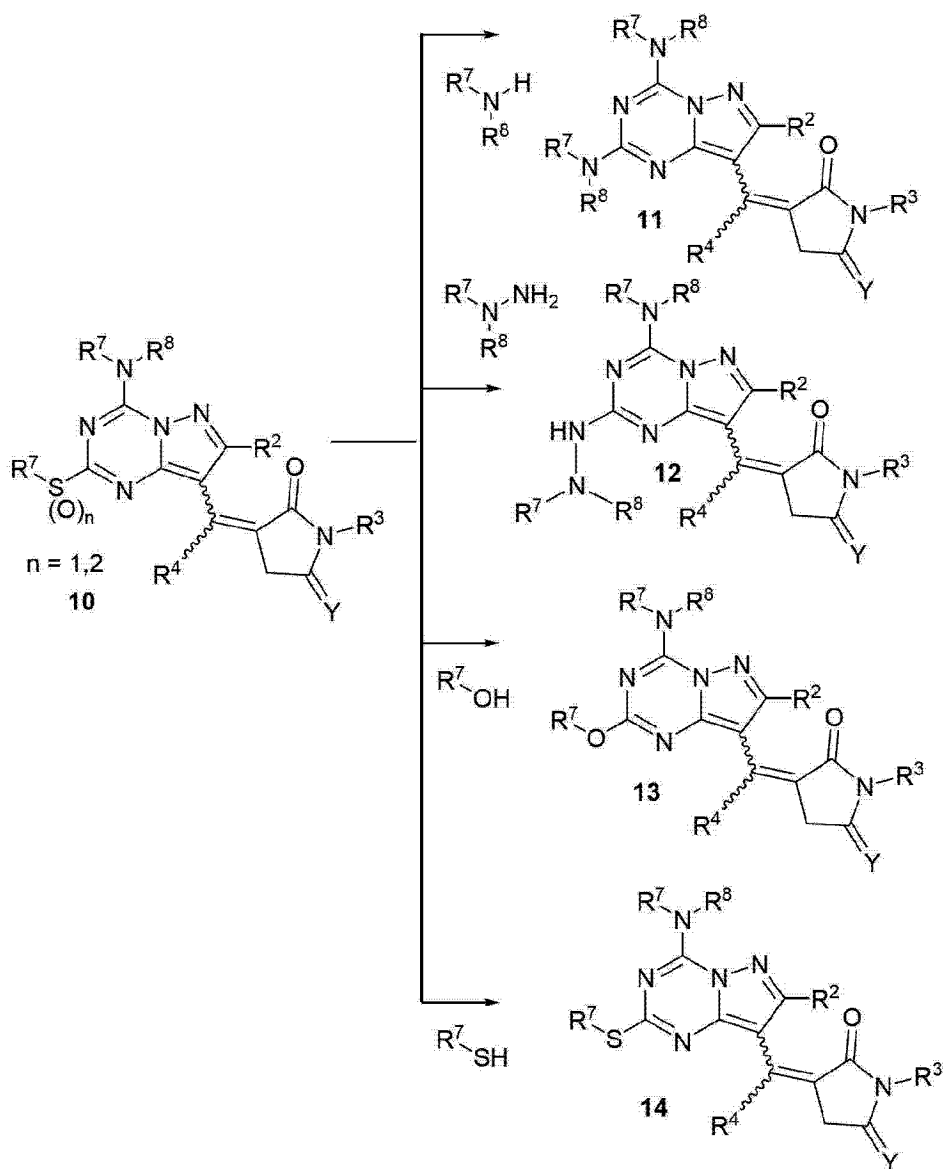
[0946] 方案 G2 中所述的合成方法可用于制备式(I)的化合物的各种取代的类似物。

[0947] 化合物 10 可在室温或加热下与胺 $R_7R_8\text{NH}$ 混合以形成化合物 11。

[0948] 化合物 10 可与胂 $R_7R_8\text{N-NH}_2$ 反应以形成化合物 12。化合物 10 可与醇或苯酚 $R_7\text{OH}$ 在碱例如 NaH 或 K_2CO_3 存在下反应以形成化合物 13。化合物 10 可与硫醇或硫代苯酚 $R_7\text{SH}$ 在碱存在或不存在下反应以形成化合物 14。

[0949] 方案 G2

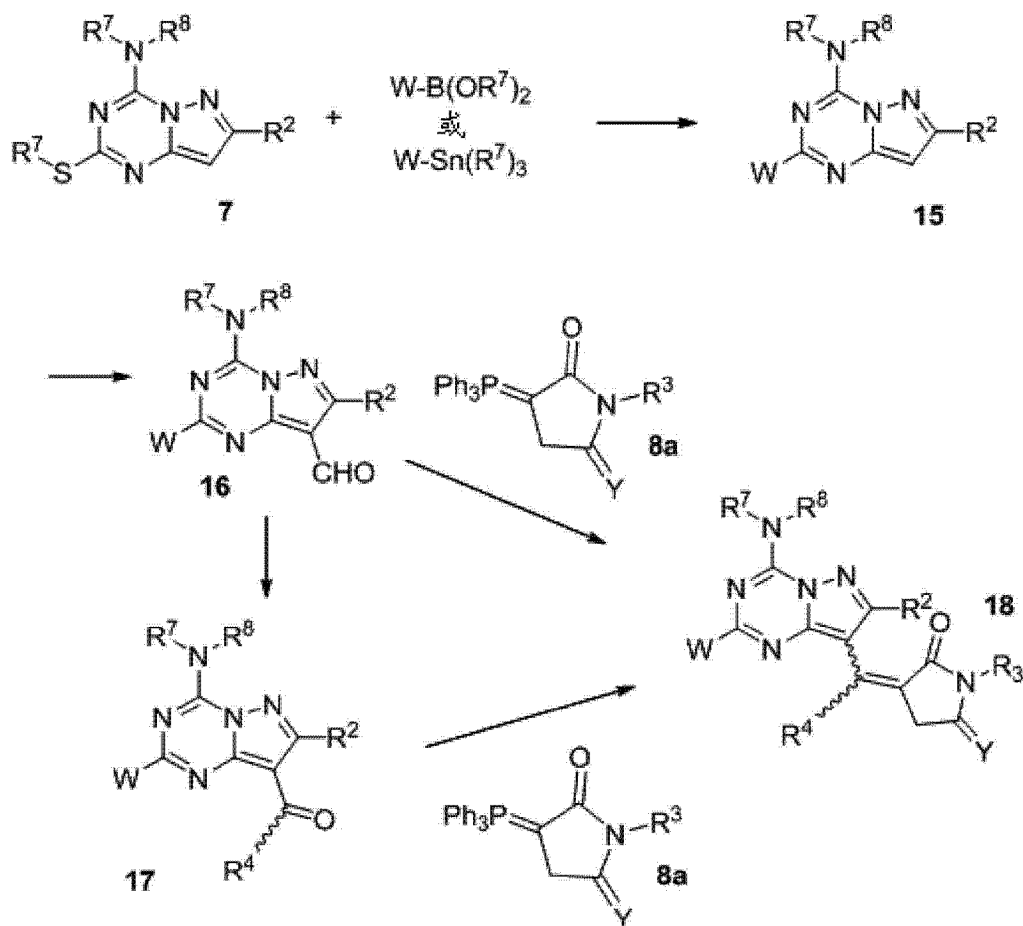
[0950]



[0951] 方案 G3 中所述的合成方法可用于制备被芳基或杂芳基基团取代的类似物。化合物 7 可与硼酸酯或硼酸 $W-B(OR^7)_2$ 或有机锡化合物 $W-Sn(R^7)_3$ 在三 (2-呋喃基) 膦、铜 (I) 噻吩-2-羧酸酯和 Pd_2dba_3 存在下或使用先前在 *Organic Letters* 2002, vol 4(6), pp. 979-981 中描述的条件反应。使用与方案 G1 中所述的方法类似的化学方法化合物 15 可转化为化合物 18。

[0952] 方案 G3

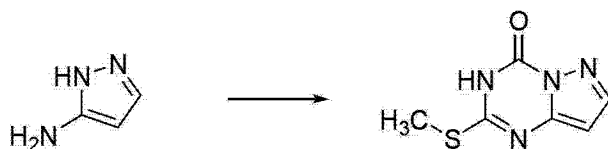
[0953]



[0954] 实施例 129

[0955] 合成 2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4(3H)-酮

[0956]

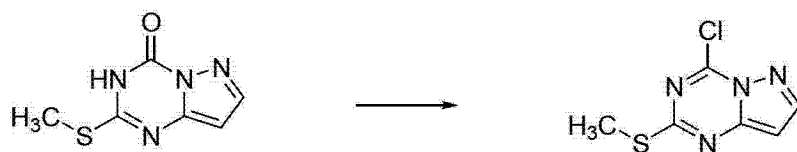


[0957] 根据专利 US 3,846,423 中公布的方法制备物质。由 LCMS(ES) 表征: >95% 纯, m/z 183 $[M+H]^+$ 。

[0958] 实施例 130

[0959] 合成 4-氯-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪

[0960]



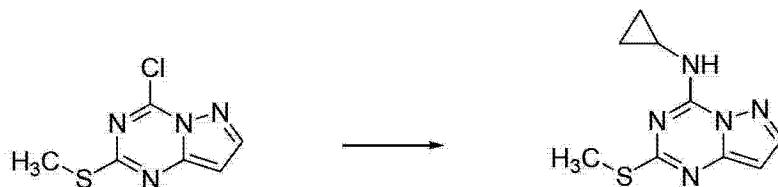
[0961] 在装配有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中, 将 2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4(3H)-酮 (1.0eq, 10.43g, 57.24mmol) 悬于乙腈 (100mL) 中。加入三氯氧磷

(4.0eq, 21mL, 229.4mmol) 和三乙胺 (1.05eq, 8.4mL, 60.27mmol), 将混合物在回流下搅拌 3.5 小时, 此时 LCMS 表明反应结束。将混合物冷却, 缓慢倒入碎冰中 (最终总体积为约 600mL)。过滤固体, 用水洗涤, 在真空烘箱中干燥, 得到呈黄褐色固体的 4-氯-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪 (8.15g, 71% 收率)。LCMS (ES): >97% 纯, m/z 201 $[M+H]^+$ 。

[0962] 实施例 131

[0963] 合成 N-环丙基-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺

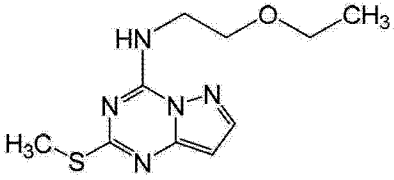
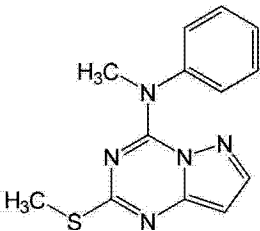
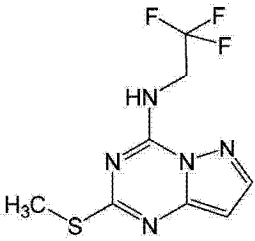
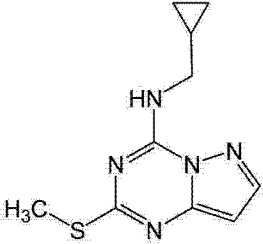
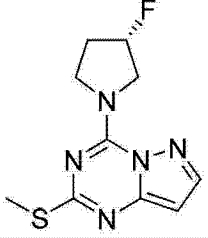
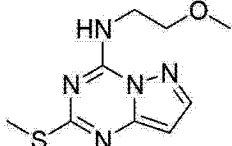
[0964]

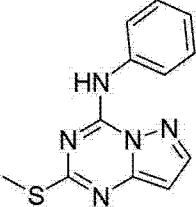
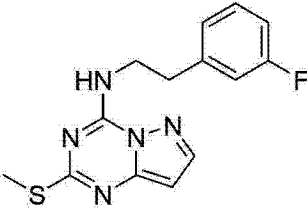


[0965] 将 4-氯-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪 (1.0eq, 6.26g, 31.19mmol) 悬浮于无水 NMP (50mL) 中。通过注射器滴加环丙胺 (1.5eq, 3.2mL, 46.26mmol)。内部温度升至 47℃。无需外部冷却下将混合物搅拌 1 小时。加入另外的环丙胺 (1mL) 量, 将混合物搅拌另外的 1.5 小时。将混合物在搅拌下缓慢倒入水 (500mL)。过滤所得固体, 用水洗涤, 在真空烘箱中干燥, 得到呈黄褐色固体的 N-环丙基-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺 (5.44g, 79% 收率)。LCMS (ES): >95% 纯, m/z 222 $[M+H]^+$ 。

[0966] 通过使用上述的方法 (包括 0 的方法) 制备下列化合物。由 LCMS 表征化合物。

[0967]

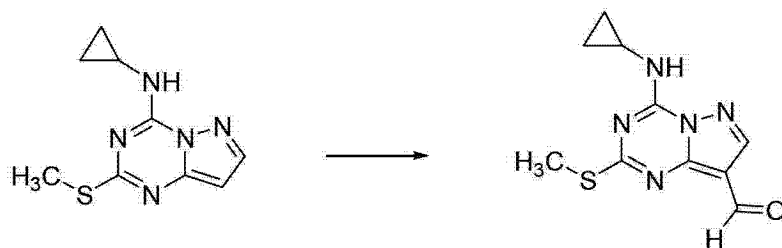
结构	MW	LCMS m/z [M+1] ⁺
	253.32	254
	271.34	272
	263.24	264
	235.31	236
	253.30	254
	239.30	240

	结构	MW	LCMS m/z [M+1] ⁺
[0968]		257.31	258
		303.36	304

[0969] 实施例 132

[0970] 合成 4-(环丙基氨基)-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-甲醛

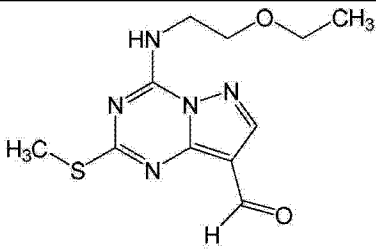
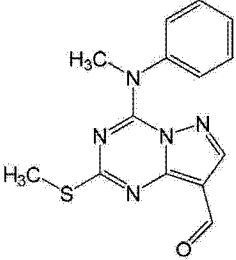
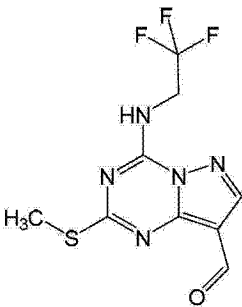
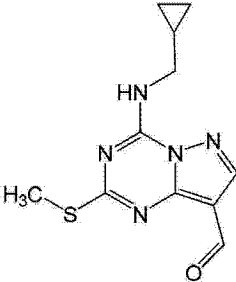
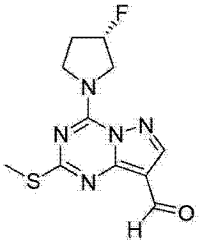
[0971]

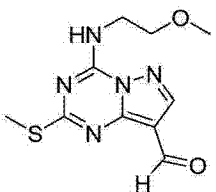
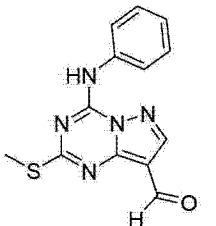
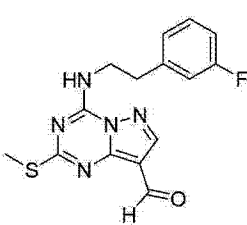


[0972] 将 N-环丙基-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺 (1.0eq, 3.10g, 14.00mmol) 在氮气气氛下溶解于无水 DMF (50mL) 中。在 5 分钟内滴加三氯氧磷 (5.0eq, 6.4mL, 69.9mmol)。内部温度升至 45℃。将反应在 70℃ 的油浴中搅拌 4.5 小时。将混合物冷却, 滴加至用冰浴冷冻的 6N NaOH (150mL) 溶液中。调整加入速率以使 NaOH 水溶液的内部温度保持在 16℃ 以下。在添加结束时, 通过缓慢加入 6N HCl 以达到 pH=5-6 来中和混合物。过滤所得固体, 用水洗涤, 在真空烘箱中干燥过夜。分离出呈黄褐色固体的 4-(环丙基氨基)-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-甲醛 (9.26g, 93%)。LCMS (ES) : >95% 纯, m/z 250 [M+H]⁺。

[0973] 通过使用与 0 类似的方法制备下列化合物。化合物由 LCMS 表征。

[0974]

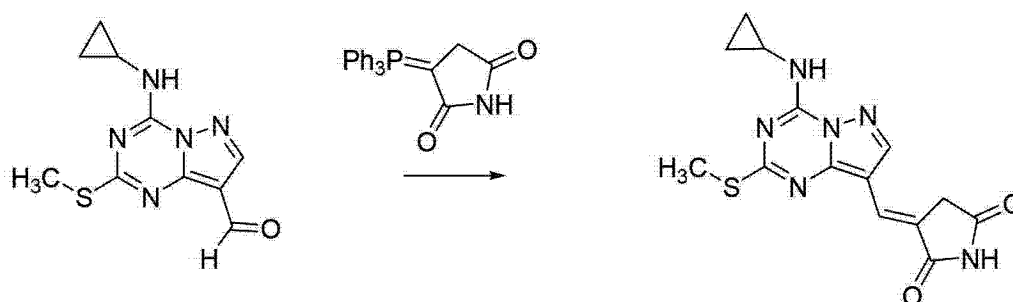
结构	MW	LCMS m/z [M+1] ⁺
	281.3341	282
	299.3509	300
	291.26	292
	263.32	264
	281.31	282

[0975]	结构	MW	LCMS m/z [M+1] ⁺
		267.31	267
		285.32	286
		331.37	332

[0976] 实施例 133

[0977] 合成 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[0978]



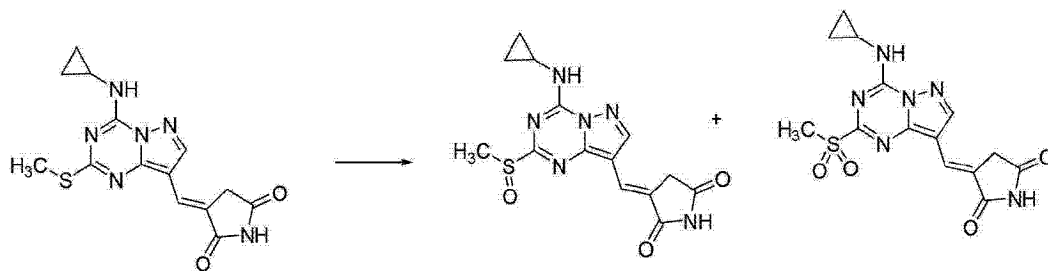
[0979] 将 4-(环丙基氨基)-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-甲醛 (1.0eq, 1.03g, 4.120mmol) 悬浮于甲醇 (20mL) 中。加入 3-(三苯基磷烷基)-吡咯烷-2,5-二酮 (1.0eq, 1.48g, 4.120mmol), 将混合物在回流下搅拌 4 小时, 此时等份试样的 LCMS 表明 82% 转化率。加入另外量的磷烷基 (0.5g), 将混合物回流 2 小时。将反应冷却, 将固体过滤, 用甲醇洗涤。真空干燥后, 分离呈黄色固体的 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (1.26g, 93% 收率)。LCMS (ES) : >95% 纯, m/z 331 [M+H]⁺。

[0980] 实施例 134

[0981] 合成 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三

噻-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三噻-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮的混合物

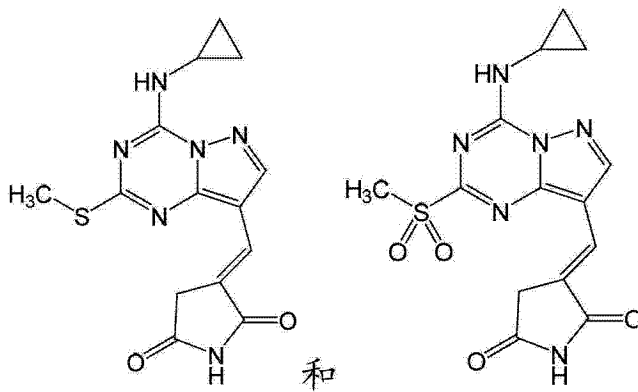
[0982]



[0983] 在圆底烧瓶中将(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基硫基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三噻-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮(1.0eq, 1.242g, 3.76mmol)悬浮于二氯甲烷(70mL)中。加入间氯过氧苯甲酸(70%纯极品, 5.0eq, 4.63g, 26.82mmol), 将混合物在室温搅拌8小时。用二氯甲烷稀释混合物, 过滤固体。真空干燥后, 所得黄色固体由LCMS表征为包含6%(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三噻-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和94%(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三噻-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮(1.257g, 92%收率)的混合物。LCMS(ES): >95%纯, m/z 347[M+H]⁺(亚砷), m/z 363[M+H]⁺(砷)。

[0984] 通过使用类似于实施例133和134的方法制备下面两种化合物和实施例135至138。化合物由LCMS表征。

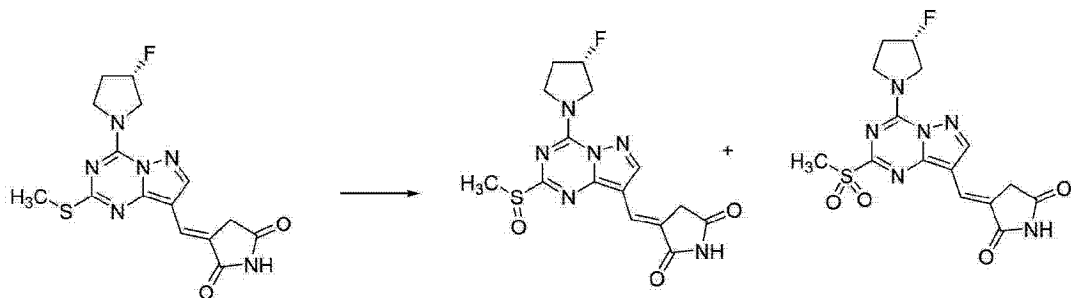
[0985]



[0986] 实施例135

[0987] 合成(E)-3-((4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三噻-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和(S,E)-3-((4-(3-氟吡咯烷-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三噻-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮的混合物

[0988]

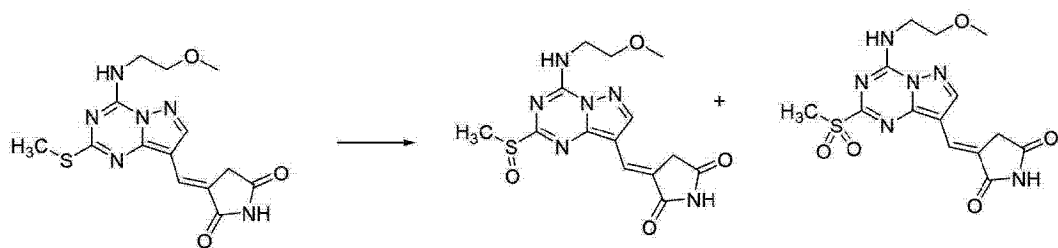


[0989] LCMS m/z 379 $[M+H]^+$ (亚砷), m/z 395 $[M+H]^+$ (砷)。

[0990] 实施例 136

[0991] 合成 (E)-3-((4-(2-甲氧基乙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(2-甲氧基乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮的混合物

[0992]

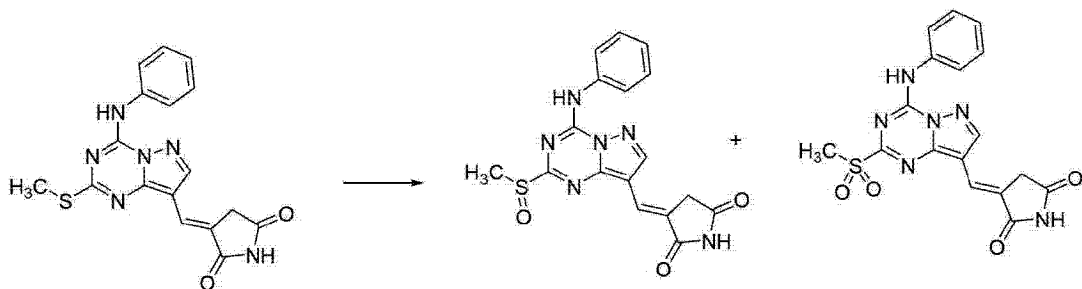


[0993] LCMS m/z 365 $[M+H]^+$ (亚砷), m/z 381 $[M+H]^+$ (砷)。

[0994] 实施例 137

[0995] 合成 (E)-3-((2-(甲基亚磺酰基)-4-(苯基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((2-(甲基磺酰基)-4-(苯基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮的混合物

[0996]

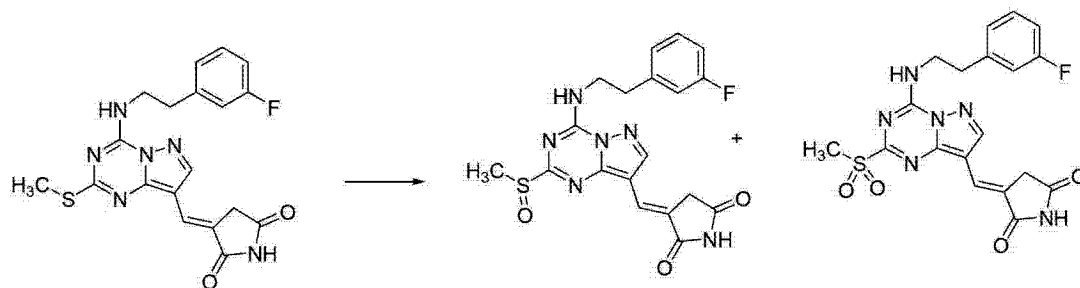


[0997] LCMS m/z 383 $[M+H]^+$ (亚砷), m/z 399 $[M+H]^+$ (砷)。

[0998] 实施例 138

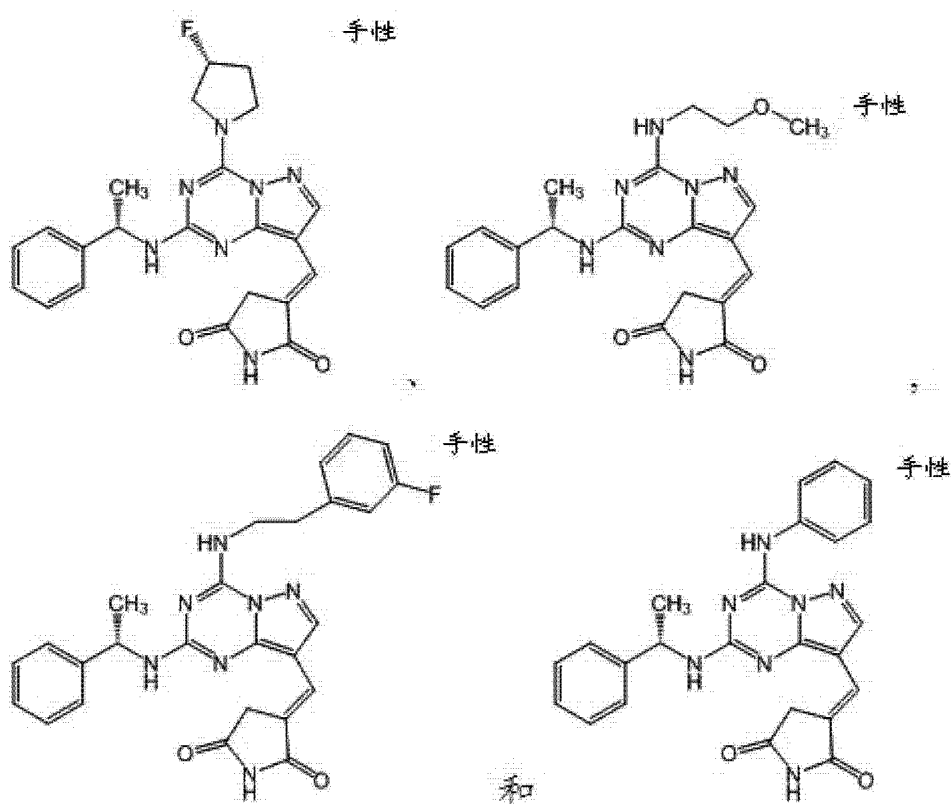
[0999] 合成 (E)-3-((4-(3-氟苯乙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(3-氟苯乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮的混合物

[1000]

[1001] LCMS m/z 429 $[M+H]^+$ (亚砷), m/z 445 $[M+H]^+$ (砷)。

[1002] 通过使用上述的方法制备下列四种化合物。化合物由 LCMS 表征。

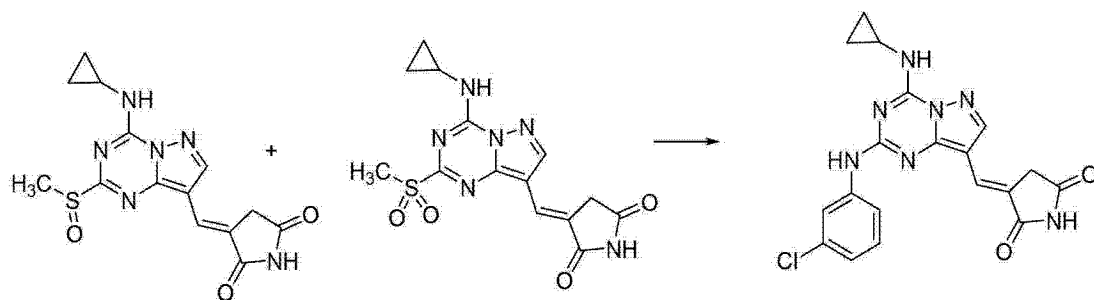
[1003]



[1004] 实施例 139

[1005] 合成 (E)-3-((2-(3-氯苯基氨基)-4-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1006]



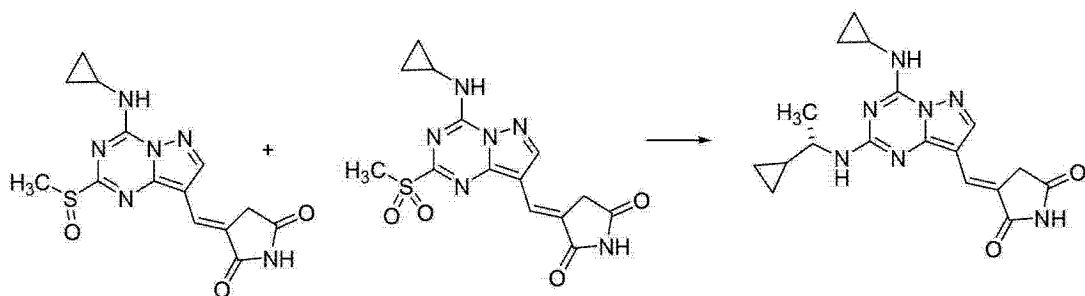
[1007] 将 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (9mg) 的混合物与 3-氯-苯胺 (0.2mL) 和 NMP (0.2mL) 混合。将混合物在 120℃ 的微波中反应 20min。稀释反应混合物, 通过制备型 HPLC 纯化。分离呈米色固体的 (E)-3-((2-(3-氯苯基氨基)-4-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (5mg)。

[1008] LCMS (ES) : >95% 纯, m/z 410 $[M+H]^+$

[1009] 实施例 140

[1010] 合成 (S,E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(1-环丙基乙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。

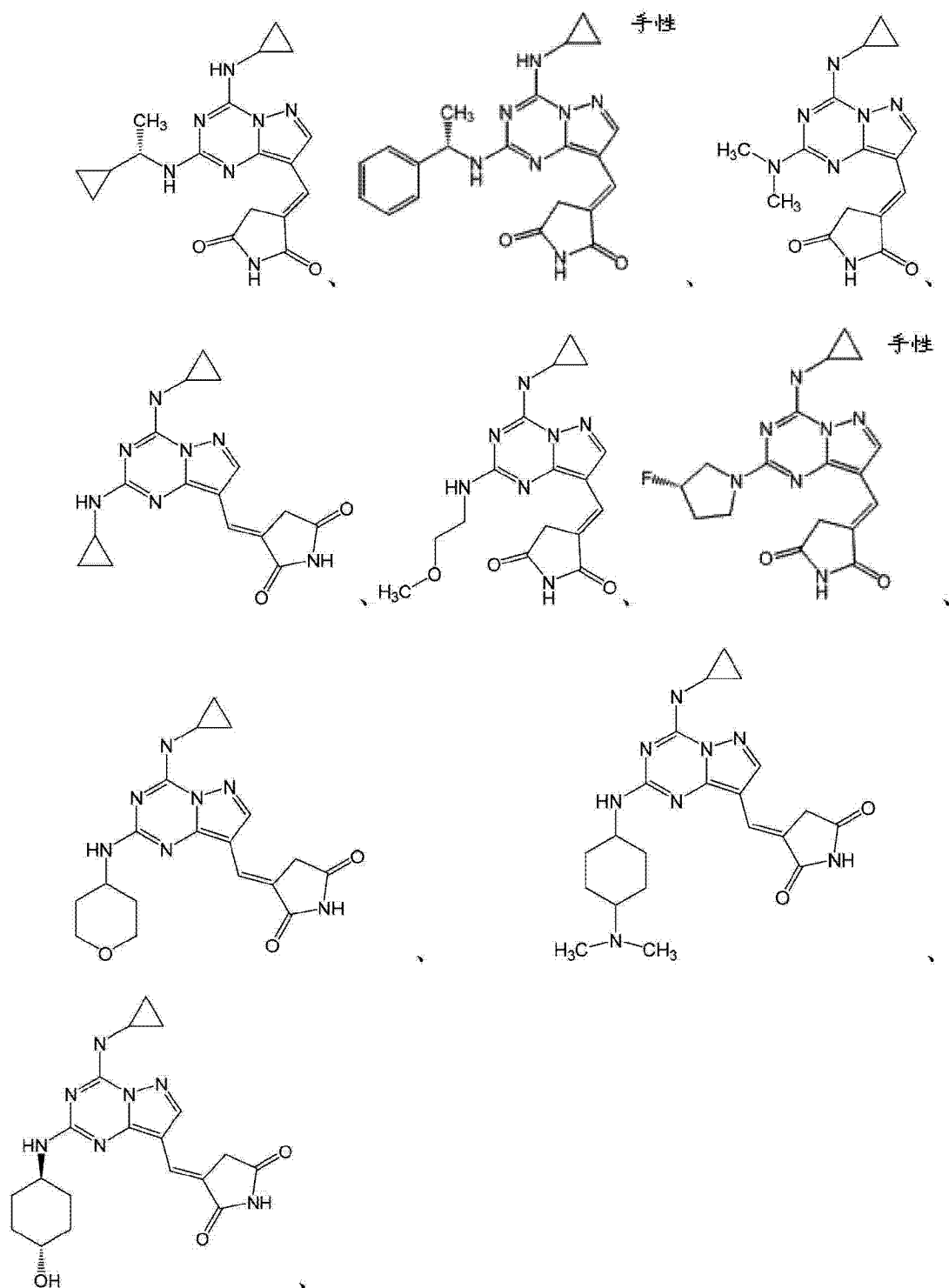
[1011]



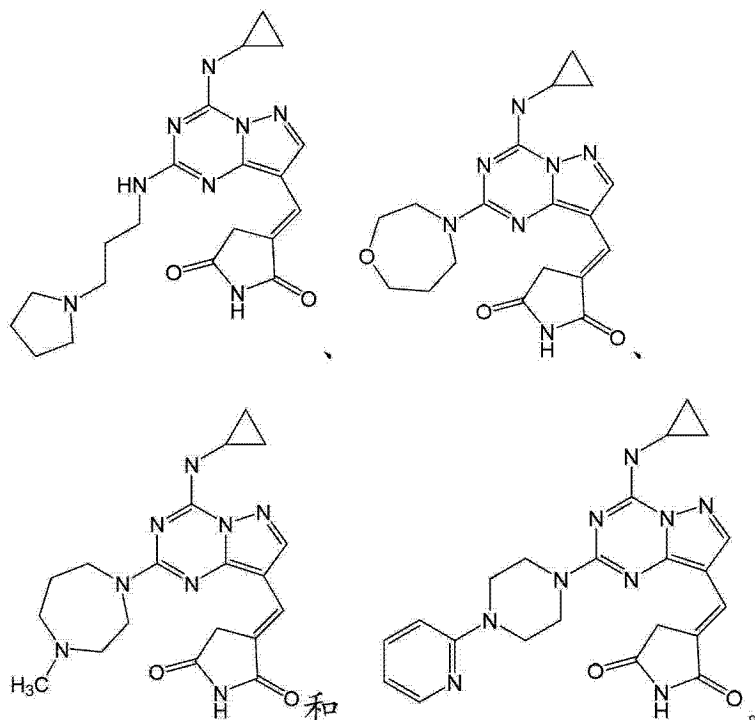
[1012] 在 70℃ 下将 0.4mL NMP 中的 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基亚磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (8mg, 0.022mmol) 的混合物与 (S)-1-环丙基乙胺 (0.110mL 0.4M 在 NMP 中的溶液) 反应 2h。过滤物质, 通过质谱联用的 LC/MS 纯化, 得到呈 TFA 盐的 (S,E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(1-环丙基乙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS : m/z 368 $[M+H]^+$

[1013] 通过使用与实施例 140 类似的方法制备下列化合物。化合物由 LCMS 表征。

[1014]



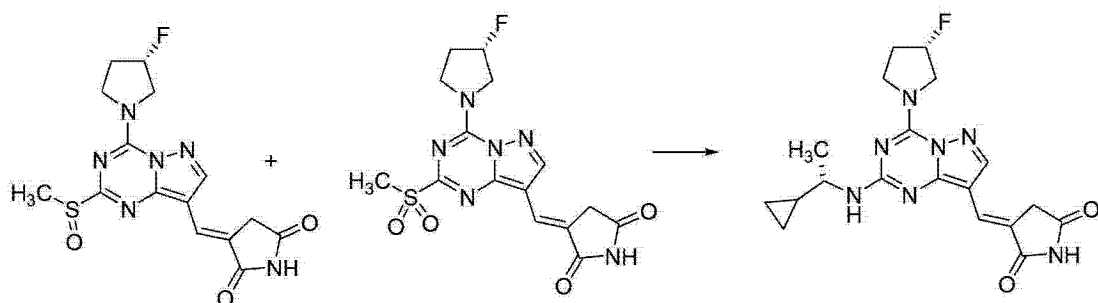
[1015]



[1016] 实施例 141

[1017] 合成 (E)-3-((2-((S)-1-环丙基乙基氨基)-4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。

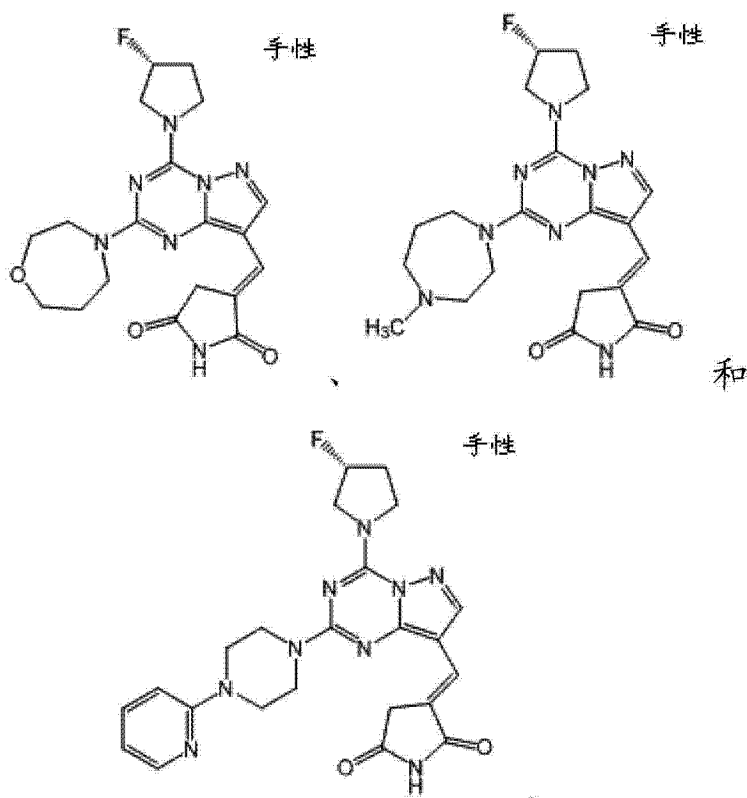
[1018]



[1019] 将 0.4mL NMP 中的 (E)-3-((4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (S,E)-3-((4-(3-氟吡咯烷-1-基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (8mg, 0.020mmol) 的混合物与 (S)-1-环丙基乙胺 (0.101mL 0.4M 在 NMP 中的溶液) 在 70℃ 反应 2h。过滤物质, 通过质谱联用的 LC/MS 纯化, 得到呈 TFA 盐的 (E)-3-((2-((S)-1-环丙基乙基氨基)-4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS :m/z 400 [M+H]⁺

[1020] 通过使用类似于实施例 141 的方法制备下列化合物。化合物由 LCMS 表征。

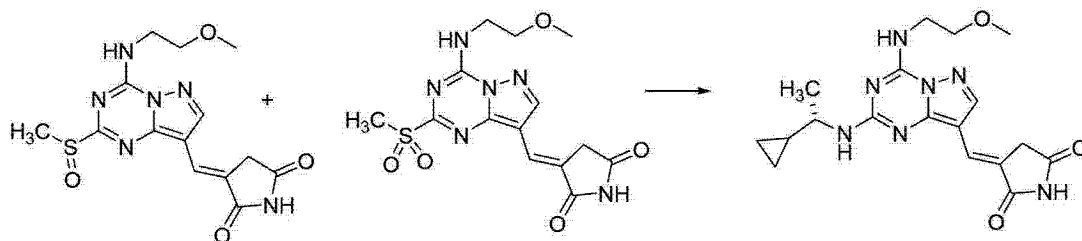
[1021]



[1023] 实施例 142

[1024] 合成 (S,E)-3-((2-(1-环丙基乙基氨基)-4-(2-甲氧基乙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。

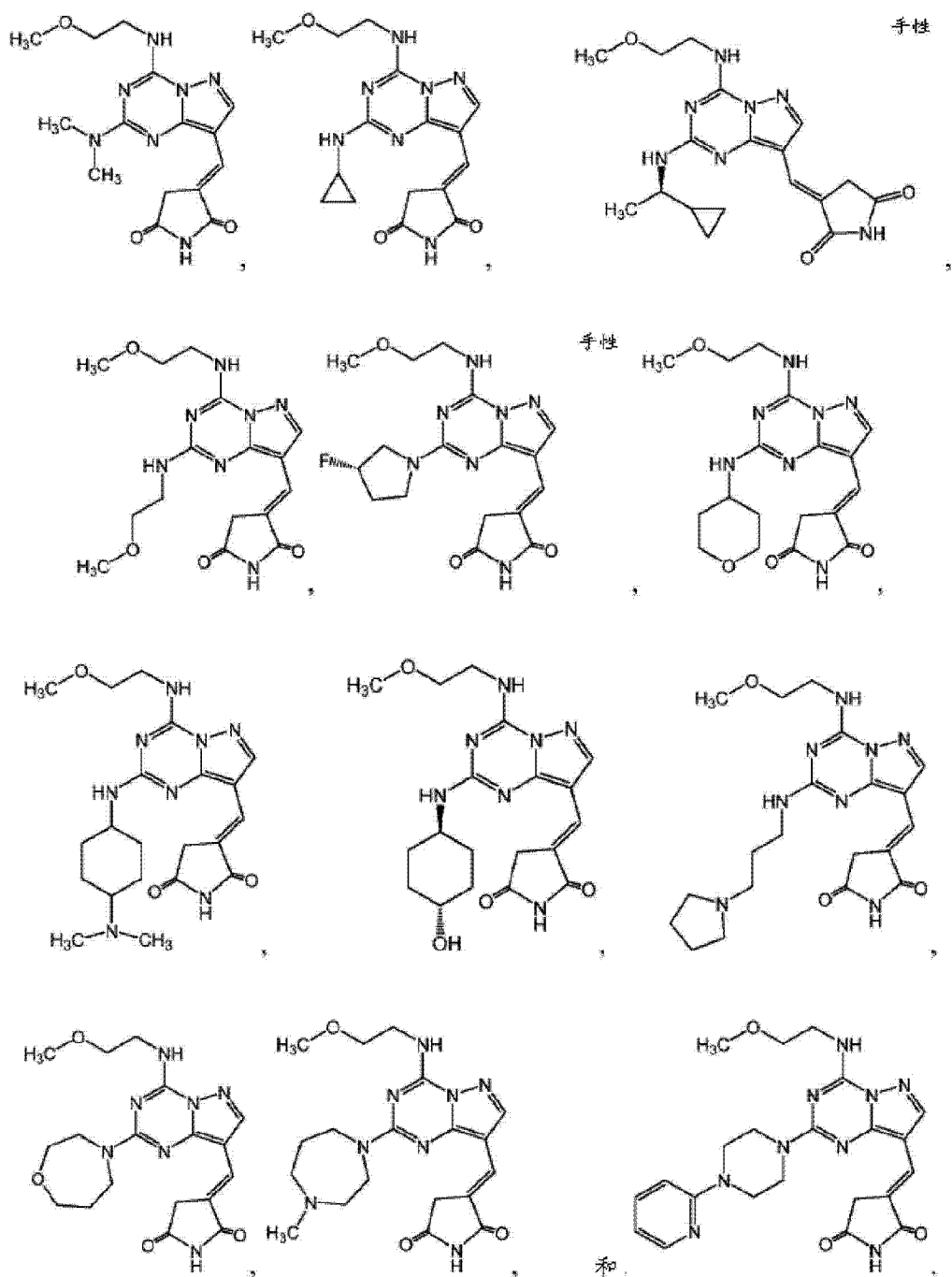
[1025]



[1026] 将 0.4mL NMP 中的 (E)-3-((4-(2-甲氧基乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(2-甲氧基乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (8mg, 0.021mmol) 的混合物与 (S)-1-环丙基乙胺 (0.105mL 0.4M 在 NMP 中的溶液) 在 70℃ 反应 2h。过滤物质, 通过质谱联用的 LC/MS 纯化, 得到呈 TFA 盐的 (S,E)-3-((2-(1-环丙基乙基氨基)-4-(2-甲氧基乙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

[1027] 通过使用类似于实施例 142 的方法制备下列化合物。化合物由 LCMS 表征。

[1028]

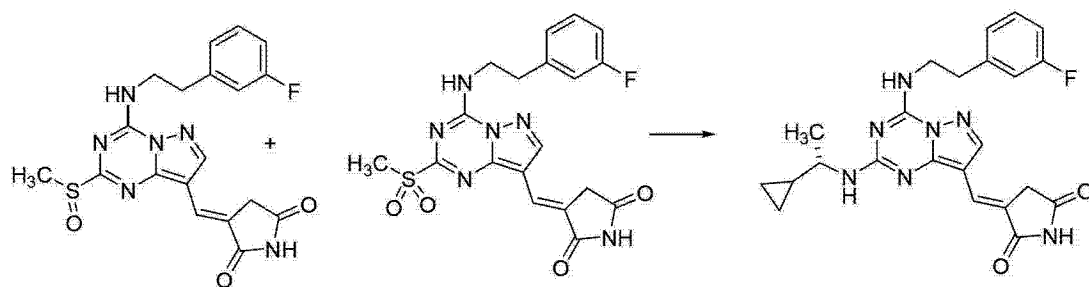


[1029] 实施例 143

[1030] 合成 (S,E)-3-((2-(1-环丙基乙基氨基)-4-(3-氟苯乙基氨基)吡唑并[1,5-a]

[1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。

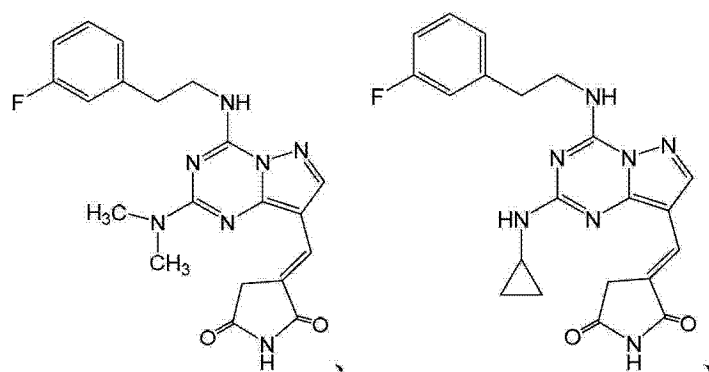
[1031]



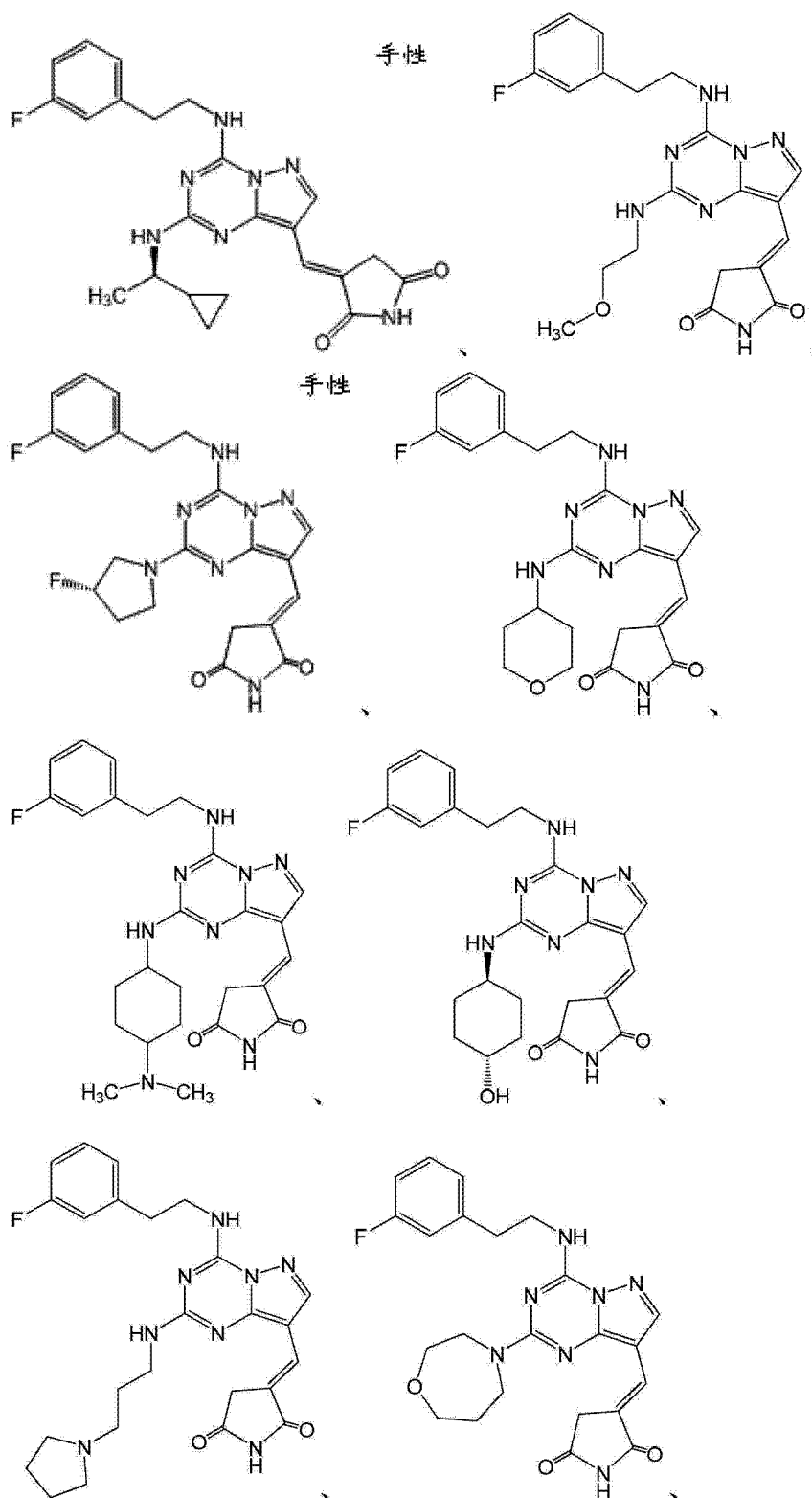
[1032] 将 0.4mL NMP 中 (E)-3-((4-(3-氟苯乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(3-氟苯乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (8mg, 0.018mmol) 的混合物与 (S)-1-环丙基乙胺 (0.090mL 0.4M 在 NMP 中的溶液) 在 70℃ 反应 2h。过滤物质, 通过质谱联用的 LC/MS 纯化, 得到呈 TFA 盐的 (S,E)-3-((2-(1-环丙基乙基氨基)-4-(3-氟苯乙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS :m/z 450 [M+H]⁺

[1033] 通过使用类似于实施例 143 的方法制备下列化合物。化合物由 LCMS 表征。

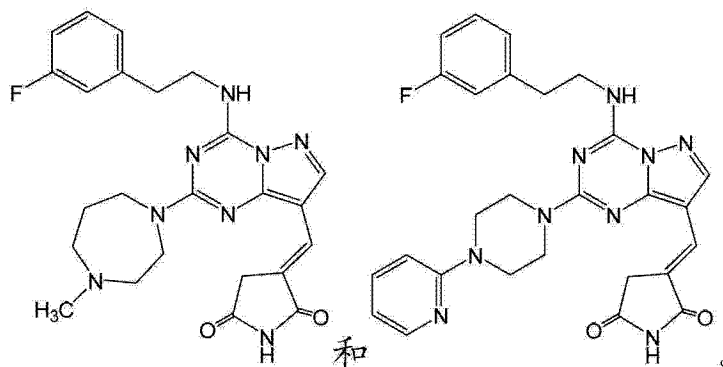
[1034]



[1035]



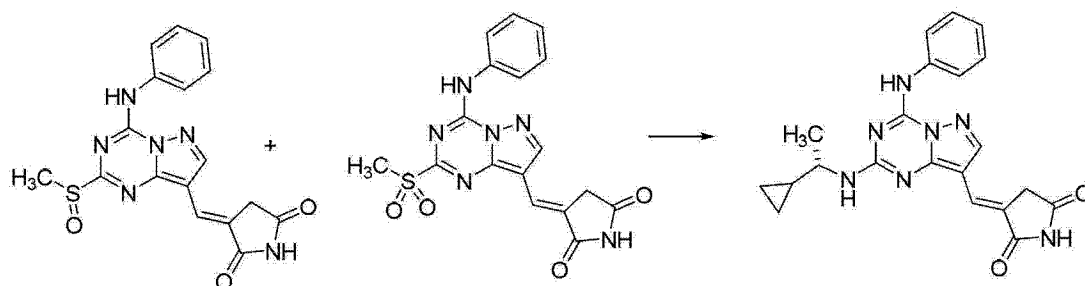
[1036]



[1037] 实施例 144

[1038] 合成 (S,E)-3-((2-(1-环丙基乙基氨基)-4-(苯基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

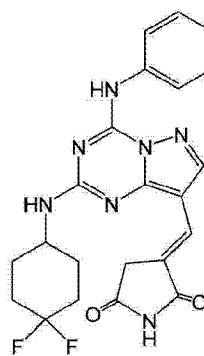
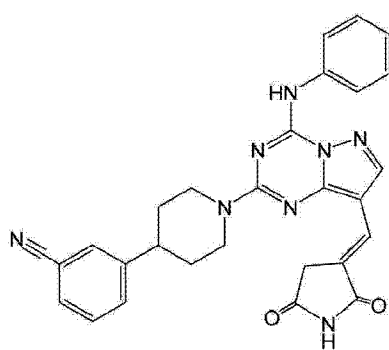
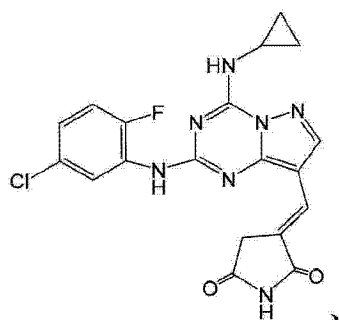
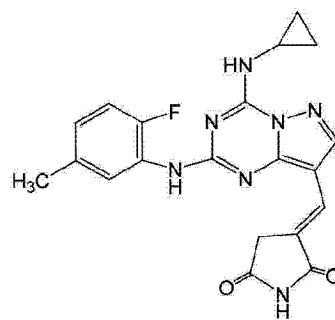
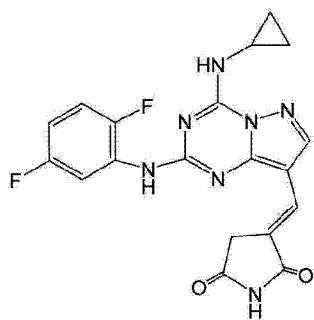
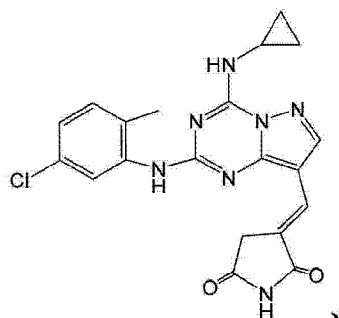
[1039]



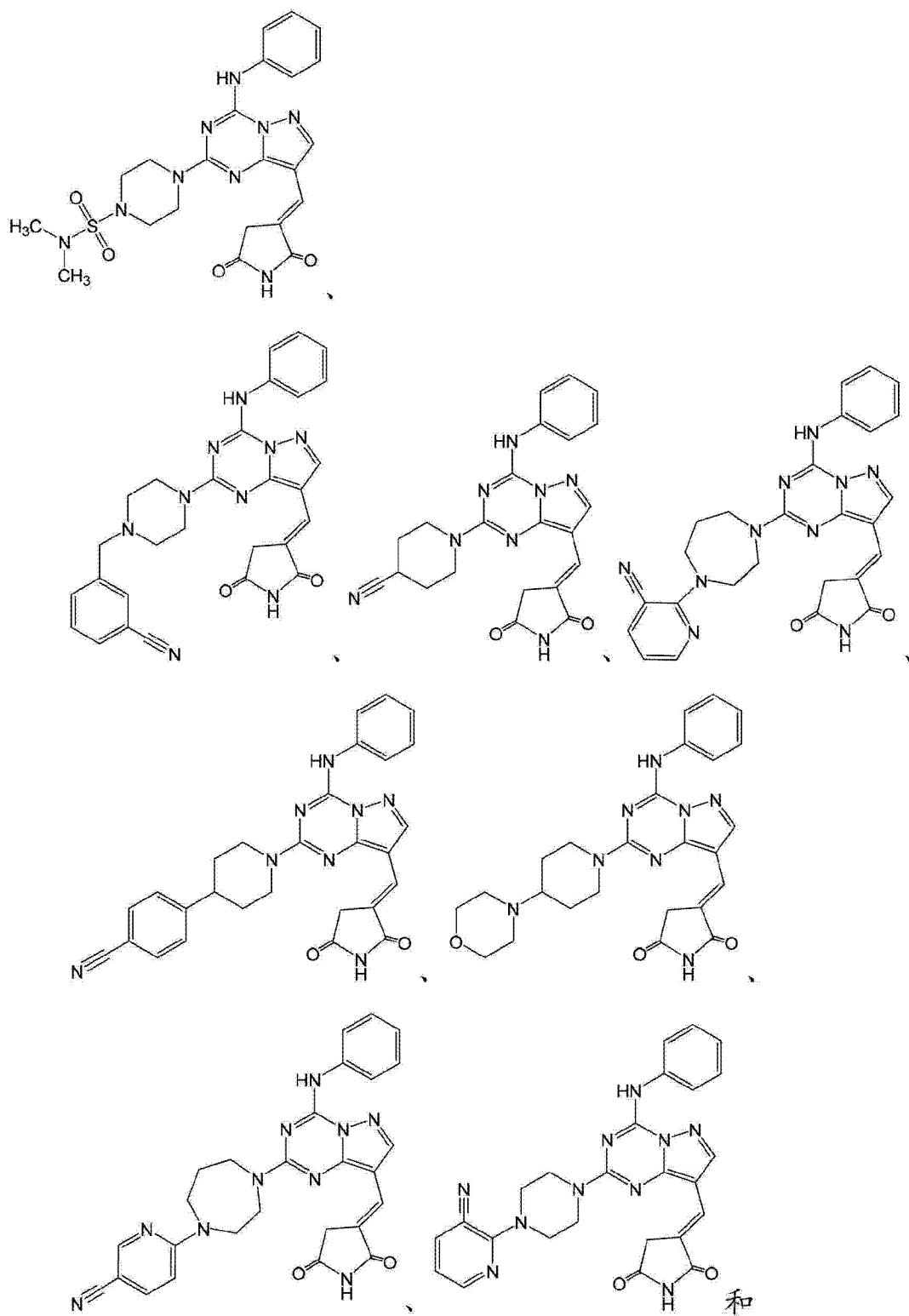
[1040] 将 0.4mL NMP 中的 (E)-3-((4-(3-氟苯乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(3-氟苯乙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (8mg, 0.018mmol) 的混合物与 (S)-1-环丙基乙胺 (0.090mL 0.4M 在 NMP 中的溶液) 在 70℃ 反应 2h。过滤物质, 通过质谱联用的 LC/MS 纯化, 得到呈 TFA 盐的 (S,E)-3-((2-(1-环丙基乙基氨基)-4-(苯基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS :m/z 404[M+H]⁺

[1041] 通过使用类似于实施例 144 的方法制备下列化合物。化合物由 LCMS 表征。

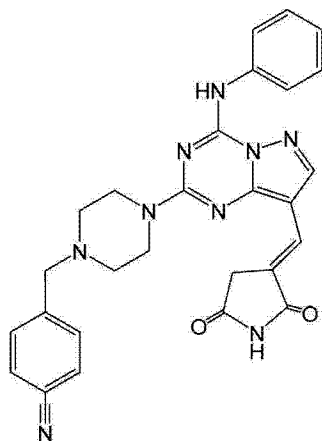
[1042]



[1044]



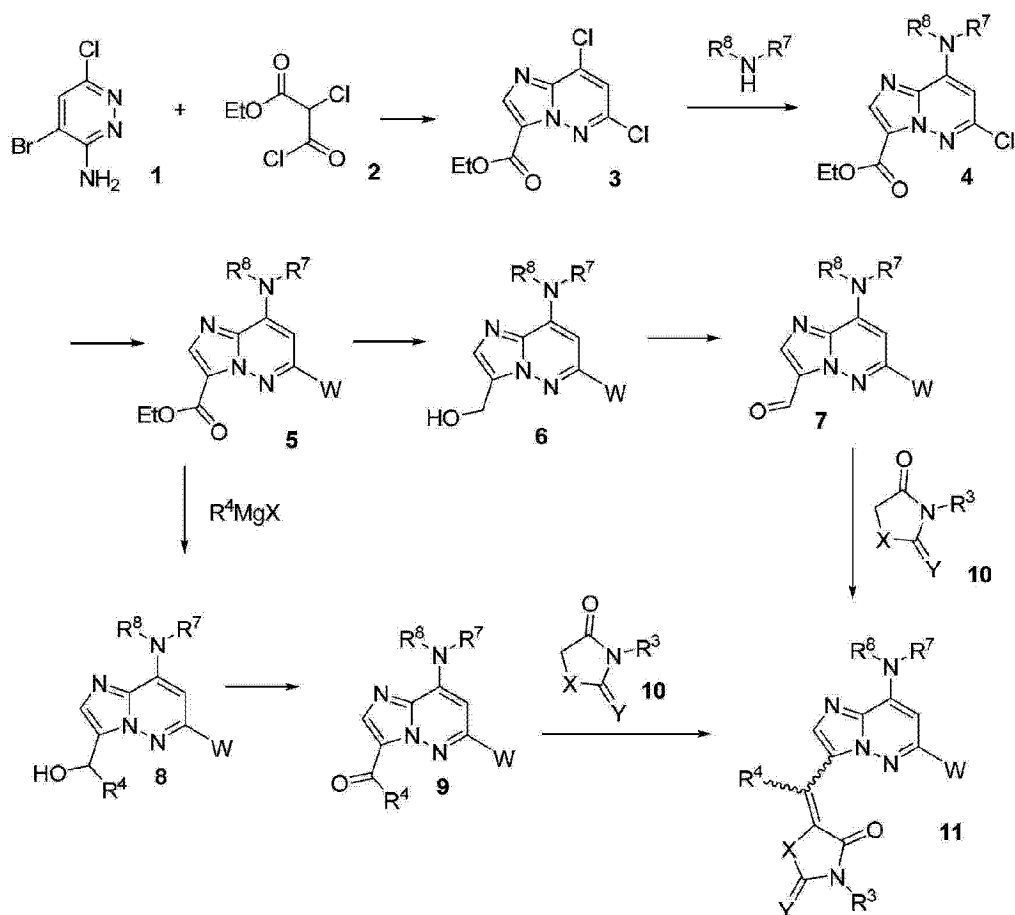
[1045]



[1046] 方案 G4 中所述的合成方法可用于制备式 11 类似物。4-溴-6-氯哒嗪-3-胺 1 可使用类似于专利申请 W02009/100375 中所述的制备的条件与 2 反应以形成化合物 3。化合物 3 可与胺 R_8R_7NH 反应以形成化合物 4。化合物 4 可在碱存在下通过用胺、苯胺、醇或苯酚或硫代苯酚的亲核取代、或通过过渡金属催化的转化例如用式 $WB(OR)_2$ 的硼酸或硼酸酯的 Suzuki 偶联被转化成化合物 5。化合物 5 可通过用 $LiAlH_4$ 还原被转化成化合物 6。醇 6 可通过用 DCC 或在 Swern 条件下氧化被转化成醛 7。化合物 5 可与由格氏试剂 R^4MgX 示例的有机金属试剂反应以形成仲醇 8。该化合物可在与将 6 转化成 7 所用的条件类似的条件下被转化成烷基酮 9。化合物 7 和 9 可通过在溶剂例如乙醇中与 8a 反应都被转化成化合物 11。

[1047] 方案 G4

[1048]

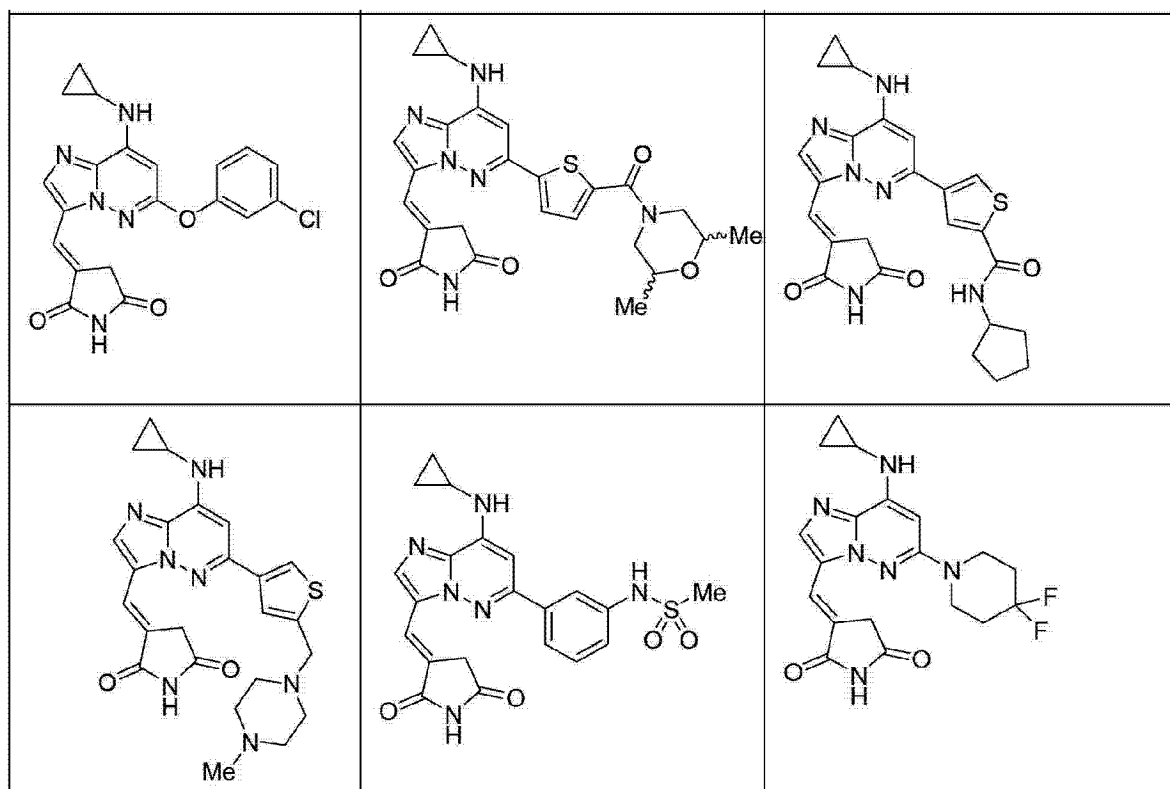


[1049] 通过使用上述的程序和方法（包括方案 G4）制备在下表中所述的化合物。

[1050]

结构	结构	结构

[1051]

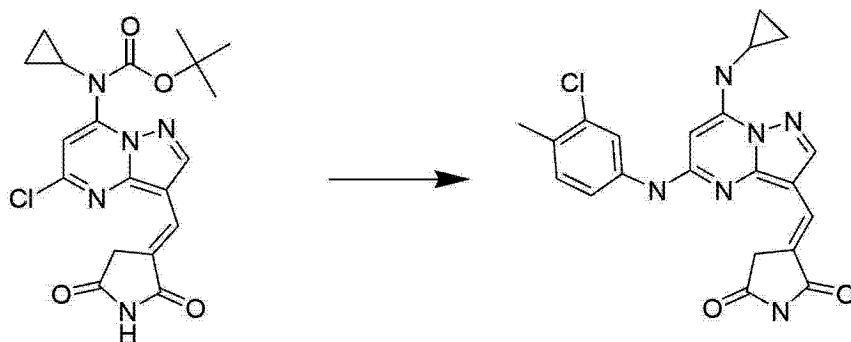


[1052] 通过使用上述的方法（包括实施例 56 和 67）制备实施例 145 至 165。

[1053] 实施例 145

[1054] 合成 3-((5-(3-氯-4-甲基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1055]

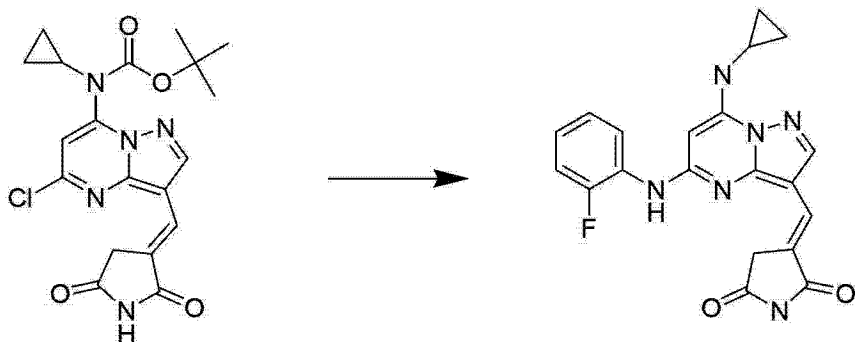


[1056] LCMS (M+1=423)

[1057] 实施例 146

[1058] 合成 (E)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(2-氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1059]

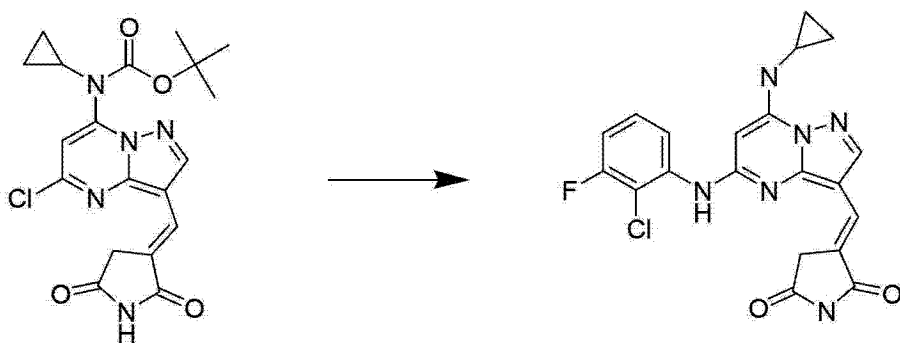


[1060] LCMS (M+1=393)

[1061] 实施例 147

[1062] 合成 (E)-3-((5-(2-氯-3-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1063]

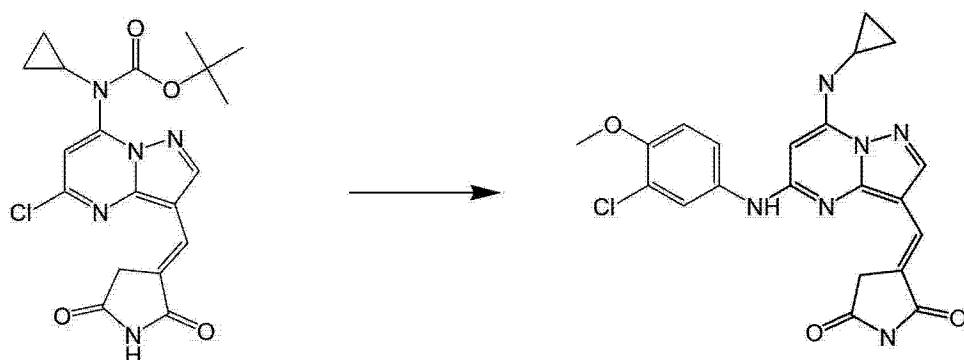


[1064] LCMS (M+1=427)

[1065] 实施例 148

[1066] 合成 (E)-3-((5-(3-氯-4-甲氧基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1067]

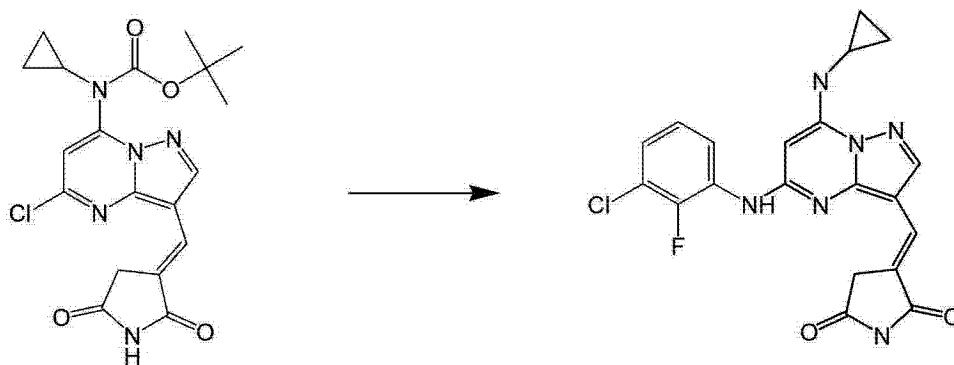


[1068] LCMS (M+1 = 439)

[1069] 实施例 149

[1070] 合成 (E)-3-((5-(3-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1071]

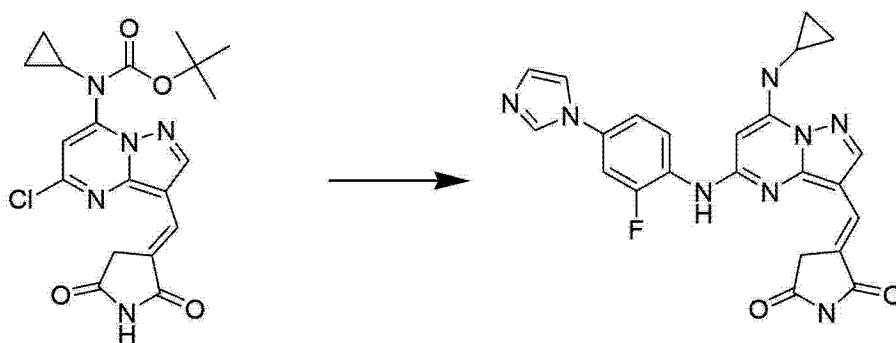


[1072] LCMS (M+1 = 427)

[1073] 实施例 150

[1074] 合成 (E)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1075]

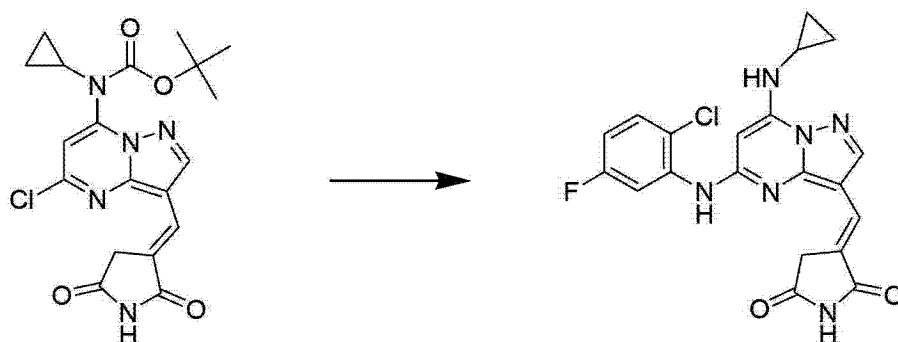


[1076] LCMS (M+1=459)

[1077] 实施例 151

[1078] 合成 (E)-3-((5-(2-氯-5-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1079]



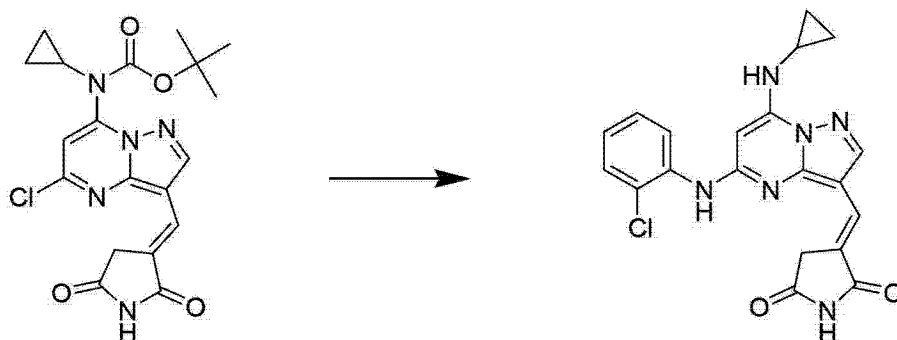
[1080] LCMS (M+1=427)

[1081] 实施例 152

[1082] 合成 (E)-3-((5-(2-氯苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1083]

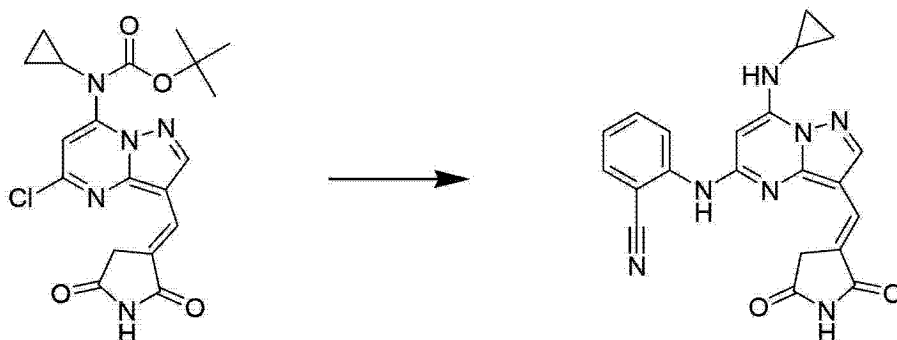


[1084] LCMS (M+1=409)

[1085] 实施例 153

[1086] 合成 (E)-2-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)苄腈

[1087]

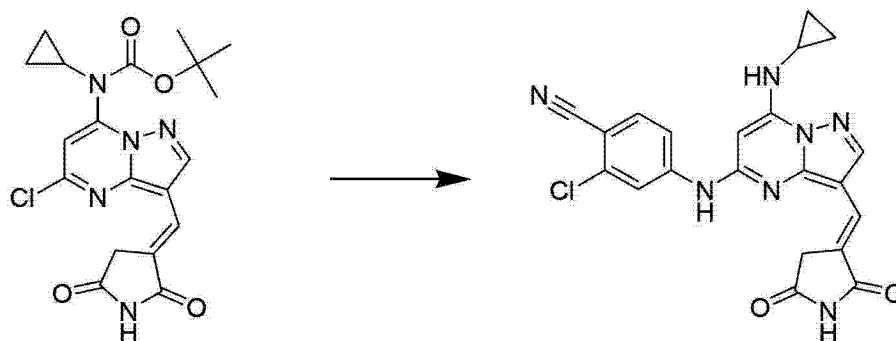


[1088] LCMS (M+1=400)

[1089] 实施例 154

[1090] 合成 (E)-2-氯-4-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)苄腈

[1091]

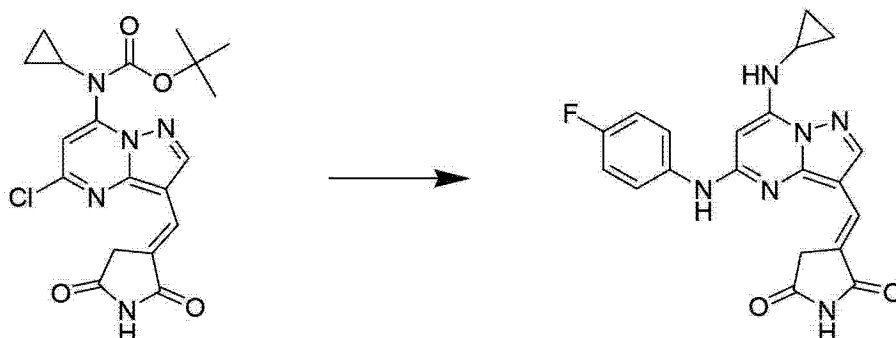


[1092] LCMS (M+1=434)

[1093] 实施例 155

[1094] 合成 (E)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(4-氟苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1095]

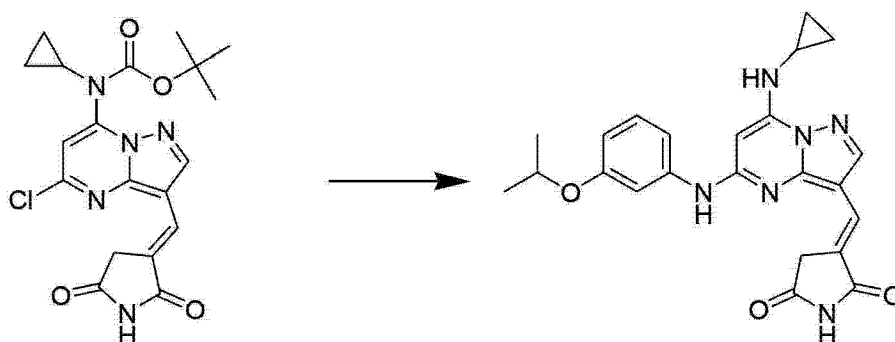


[1096] LCMS (M+1=393)

[1097] 实施例 156

[1098] 合成 (E)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-异丙氧基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1099]

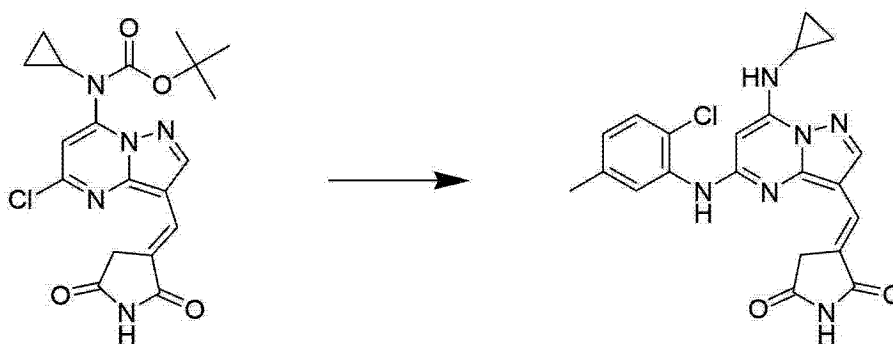


[1100] LCMS (M+1=433)

[1101] 实施例 157

[1102] 合成 (E)-3-((5-(2-氯-5-甲基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1103]

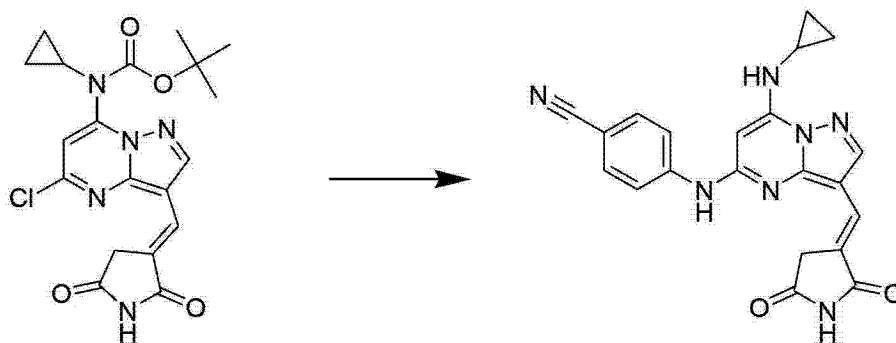


[1104] LCMS (M+1=423)

[1105] 实施例 158

[1106] 合成 (E)-4-(7-(环丙基氨基)-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)苯腈

[1107]

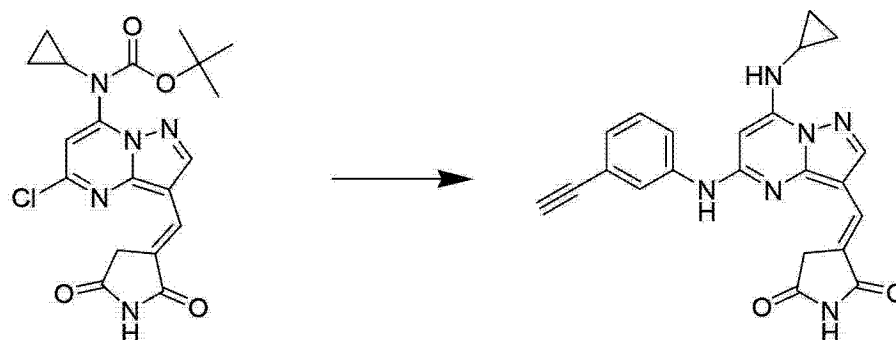


[1108] LCMS (M+1=400)

[1109] 实施例 159

[1110] 合成 (E)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(3-乙炔基苯基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1111]

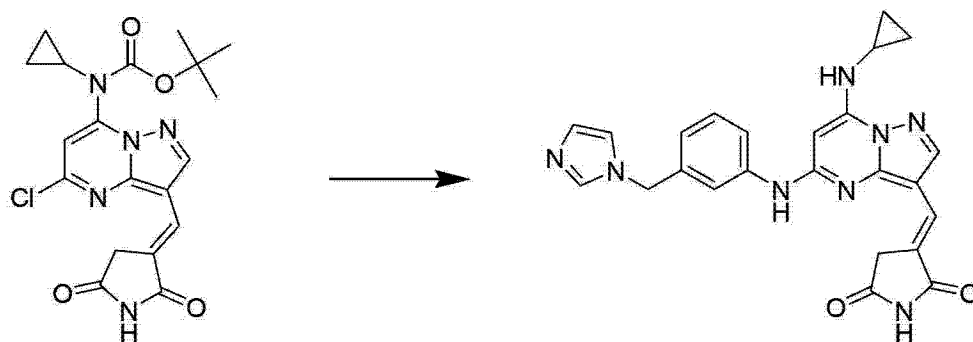


[1112] LCMS (M+1 = 399)

[1113] 实施例 160

[1114] 合成 (E)-3-((5-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1115]

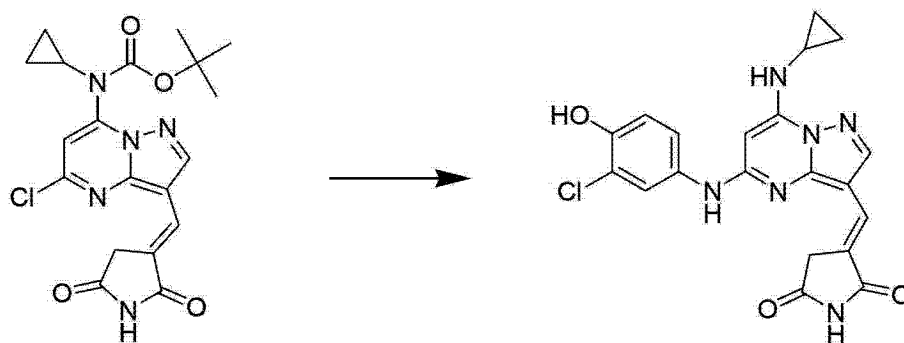


[1116] LCMS ($M+1 = 455$)

[1117] 实施例 161

[1118] 合成 (E)-3-((5-(3-氯-4-羟基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1119]

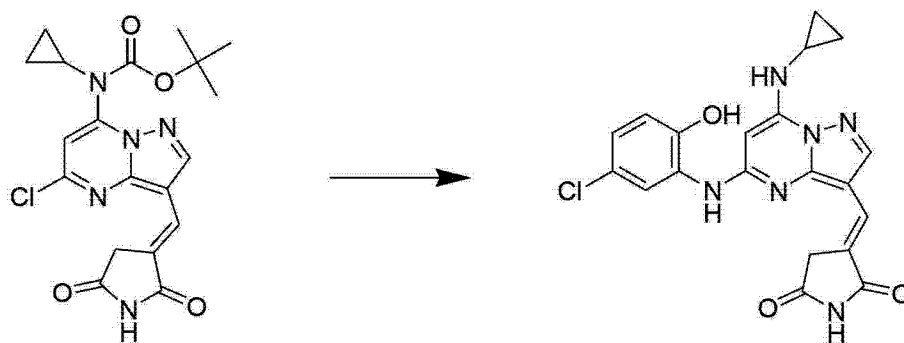


[1120] LCMS ($M+1 = 425$)

[1121] 实施例 162

[1122] 合成 (E)-3-((5-(5-氯-2-羟基苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1123]

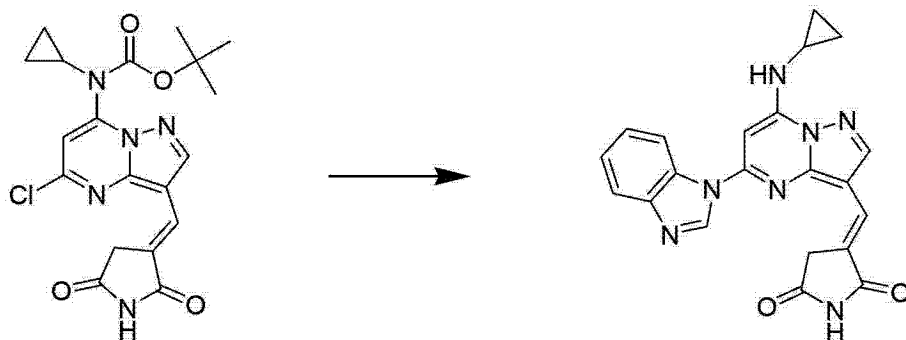


[1124] LCMS ($M+1 = 425$)

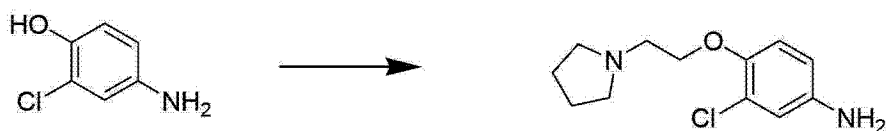
[1125] 实施例 163

[1126] 合成 (E)-3-((5-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1127]

[1128] LCMS ($M+1 = 400$)[1129] 实施例 164[1130] 合成 3-氯-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺

[1131]

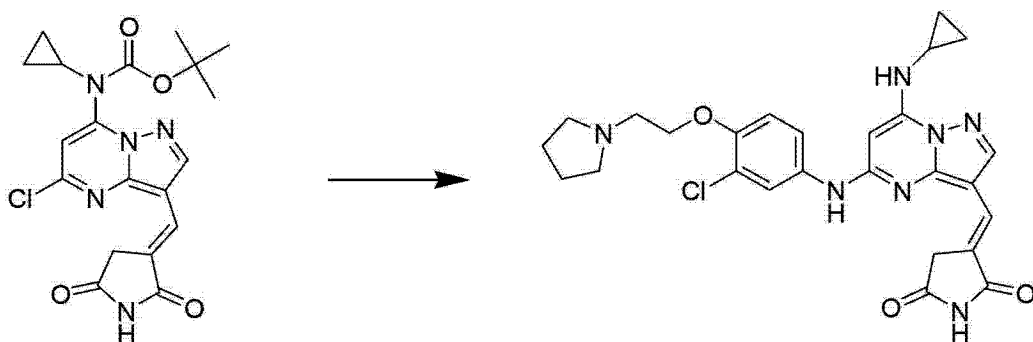


[1132] 向含 4-氨基-2-氯苯酚 (100mg, 0.696mmol) 的 2mL DMF 中加入 1-(2-氯乙基)吡咯烷 HCl (142mg, 0.835mmol) 和 NaOH (70mg, 1.74mmol)。在 50℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 用 CH_2Cl_2 稀释。用 H_2O 洗涤 1 次, 用盐水洗涤 3 次。用 MgSO_4 干燥, 过滤, 吸附于 SiO_2 上。通过用 10%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱、然后用 20%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱的快速柱层析法纯化, 提供 78mg 黄色油。LCMS ($M+1=241$)

[1133] 实施例 165

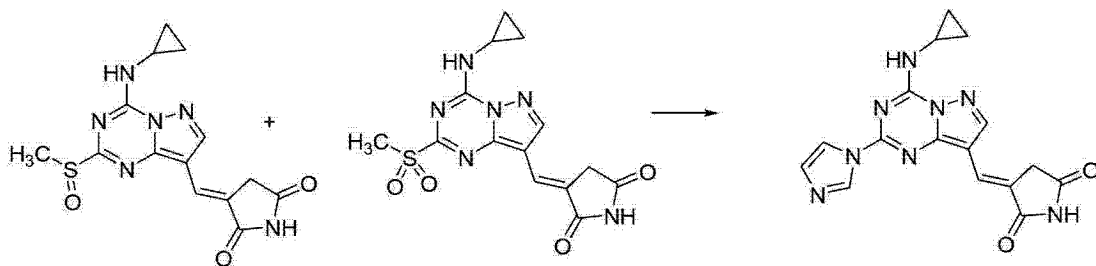
[1134] 合成 (E)-3-((5-(3-氯-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1135]

[1136] LCMS ($M+1=522$)[1137] 实施例 166

[1138] 合成 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1139]

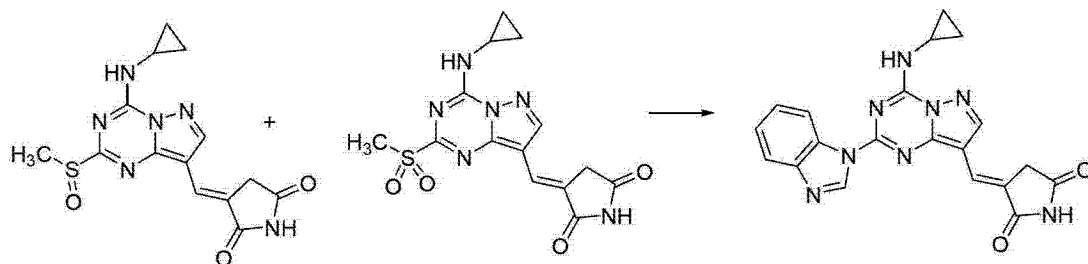


[1140] 将1mL异丙醇中的(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮(10mg,0.028mmol)的混合物加入咪唑(6mg,0.084mmol)。将反应混合物在80℃搅拌3h。冷却至室温,滤掉所述固体。用水、然后用异丙醇漂洗,得到(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=352)

[1141] 实施例 167

[1142] 合成(E)-3-((2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1143]

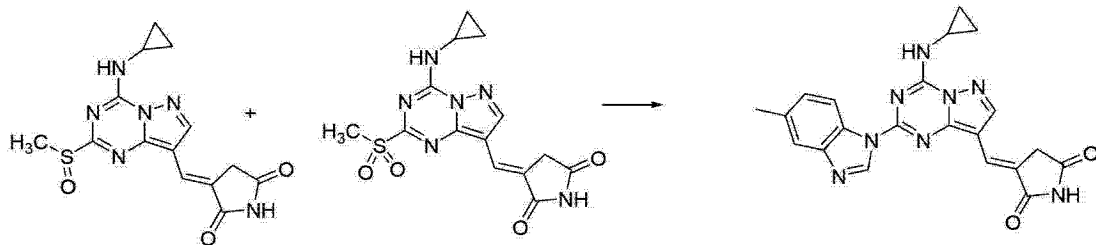


[1144] 与实施例 166 相同的方法。LCMS(M+1=401)

[1145] 实施例 168

[1146] 合成(E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1147]

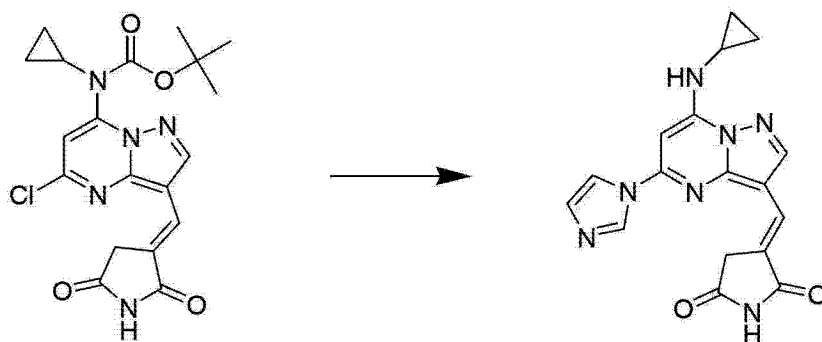


[1148] 与实施例 166 相同的方法。LCMS(M+1=415)

[1149] 实施例 169

[1150] 合成(E)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1151]

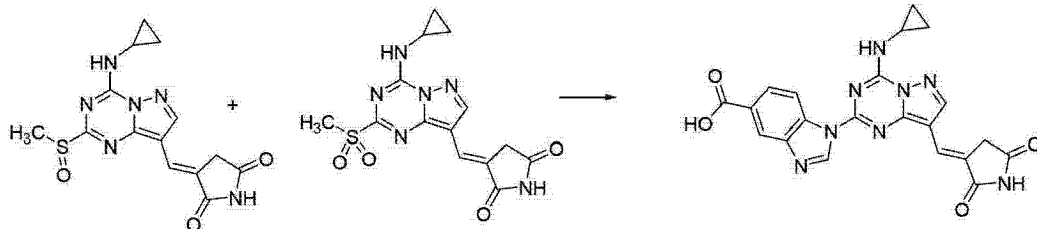


[1152] 向含 (E)-5-氯-3-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯(15mg, 0.036mmol) 的混合物的 2mL 异丙醇中加入咪唑(7mg, 0.108mmol)。将反应混合物在回流下搅拌过夜。通过旋转蒸发除去溶剂, 将残余物溶于 1mL 4M HCl 的二噁烷溶液, 在 50℃下搅拌 1hr。通过旋转蒸发除去过量 HCl/ 二噁烷, 加入 2mL 饱和 NaHCO₃。超声处理, 过滤所得固体。用 H₂O、然后用 1:1H₂O/EtOH 漂洗。在真空下干燥, 得到 (E)-3-((7-(环丙基氨基)-5-(1H-咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=350)

[1153] 实施例 170

[1154] 合成 (E)-1-(4-(环丙基氨基)-8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸

[1155]



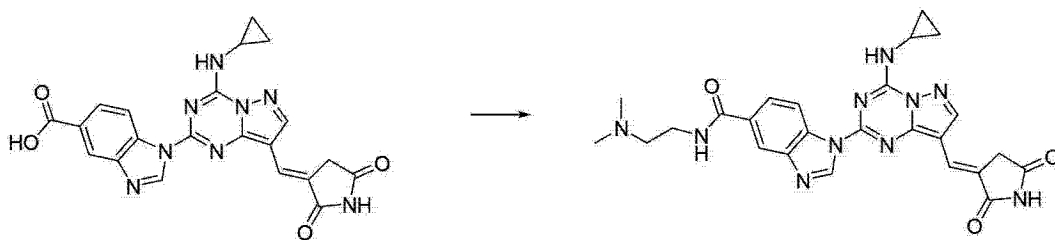
[1156] 向含 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮(30mg, 0.084mmol) 的混合物的 2.5mL 异丙醇中加入 1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸(54mg, 0.336mmol), 将反应混合物在 MW 中于 140℃下加热 20 分钟。

[1157] 在旋转蒸发仪上除去过量异丙醇, 不经进一步纯化继续进行下一步骤。LCMS(M+1=445)

[1158] 实施例 171

[1159] 合成 (E)-1-(4-(环丙基氨基)-8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酰胺

[1160]

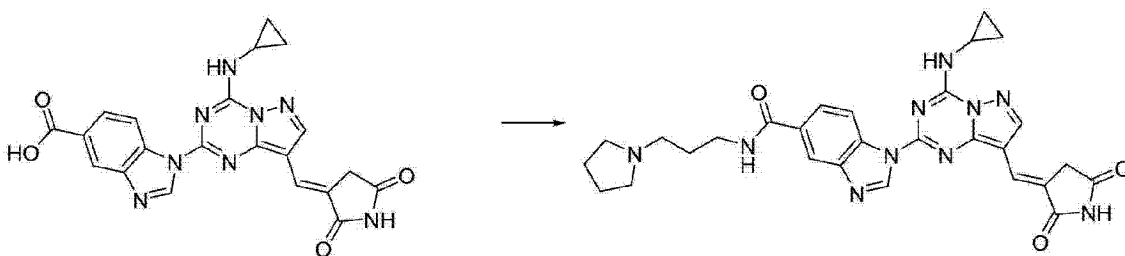


[1161] 向含 (E)-1-(4-(环丙基氨基)-8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (7mg, 0.016mmol) 的 1.5mL DMF 加入 EDCI (64mg, 0.334mmol)、HOBt (46mg, 0.340mmol) 和 N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (30mg, 0.33mmol)。将反应混合物在 50℃ 搅拌 16h。滤过 PTFE 滤器, 通过质谱联用的制备型 LC/MS 纯化, 得到呈 TFA 盐形式的 (E)-1-(4-(环丙基氨基)-8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酰胺。LCMS (M+1=515)

[1162] 实施例 172

[1163] 合成 (E)-1-(4-(环丙基氨基)-8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酰胺

[1164]

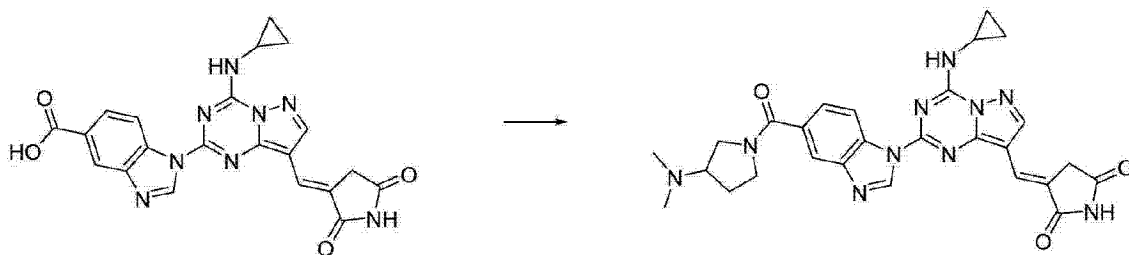


[1165] 与实施例 166 相同的方法。LCMS (M+1=555)

[1166] 实施例 173

[1167] 合成 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(5-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1168]

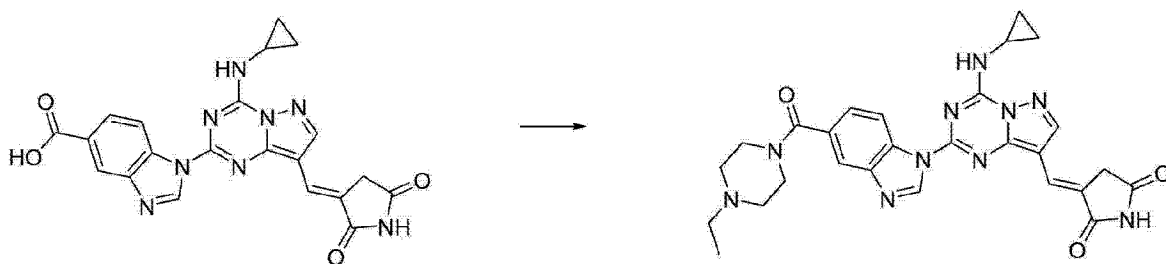


[1169] 与实施例 166 相同的方法。LCMS (M+1=541)

[1170] 实施例 174

[1171] 合成 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(5-(4-乙基哌啶-1-羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1172]

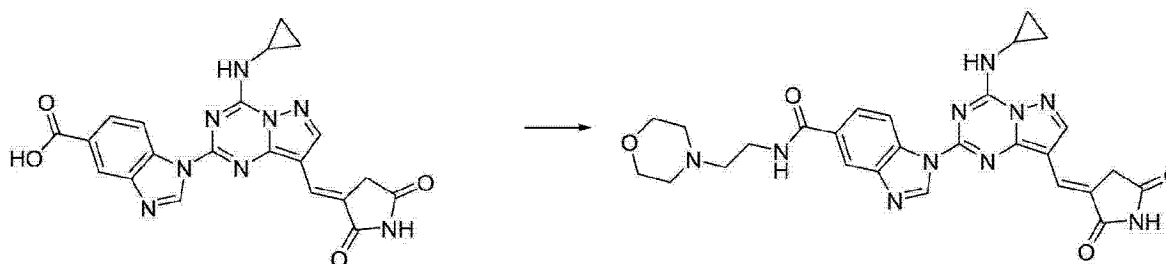


[1173] 与实施例 166 相同的方法。LCMS(M+1=541)

[1174] 实施例 175

[1175] 合成 (E)-1-(4-(环丙基氨基)-8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基)-N-(2-吗啉代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酰胺

[1176]

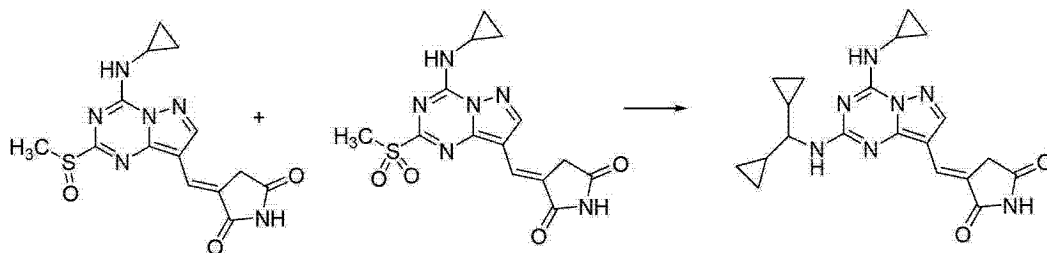


[1177] 与实施例 166 相同的方法。LCMS(M+1=557)

[1178] 实施例 176

[1179] 合成 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(二环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1180]



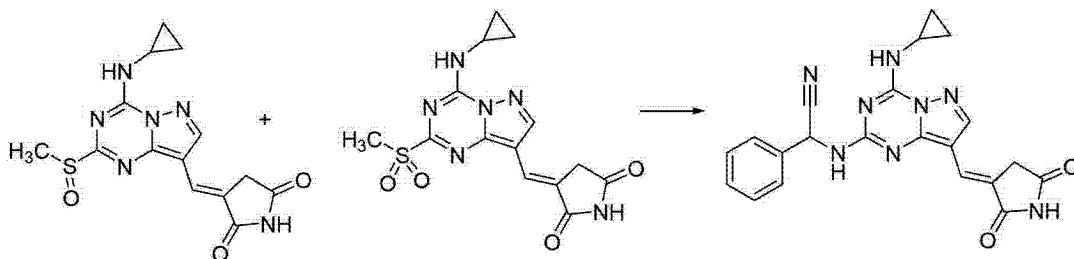
[1181] 向 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(甲基磺酰基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (10mg, 0.028mmol) 的混合物的 1mL NMP 中加入二环丙基甲胺 (9mg, 0.081mmol)。将反应混合物在 70℃ 搅拌 3h。过滤, 通过质谱联用的 LC/MS 纯化, 得到呈 TFA 盐形式的 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(二环丙基甲基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS(M+1=394)

[1182] 通过使用如上所述的方法 (包括一般方法, 方案 1 至 3) 制备实施例 177 至 181。

[1183] 实施例 177

[1184] 合成 (E)-2-(4-(环丙基氨基)-8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基氨基)-2-苯基乙腈

[1185]

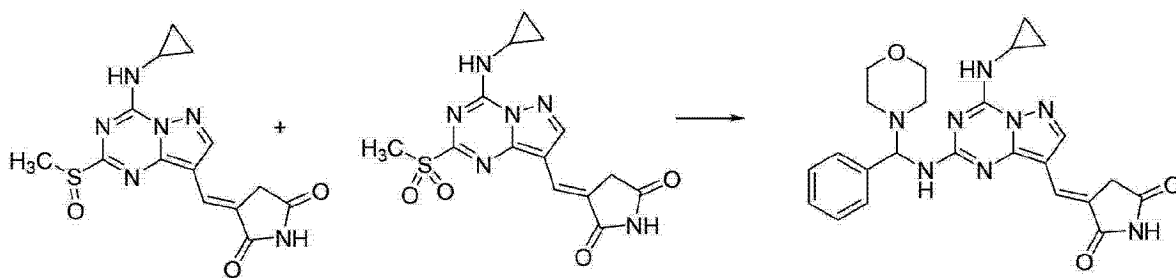


[1186] LCMS (M+1=415)

[1187] 实施例 178

[1188] 合成 (E)-3-((4-(环丙基氨基)-2-(吗啉代(苯基)甲基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1189]

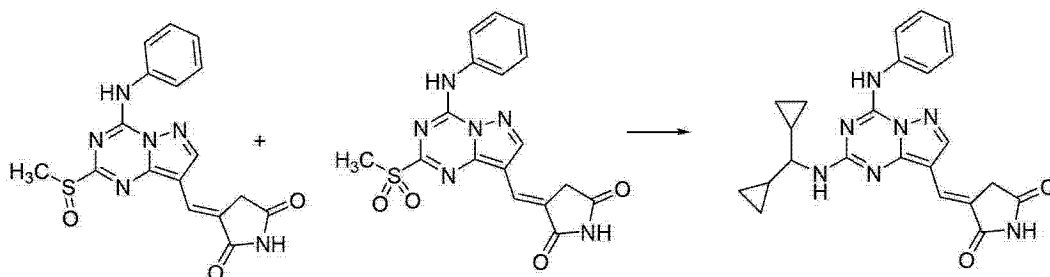


[1190] LCMS (M+1 = 475)

[1191] 实施例 179

[1192] 合成 (E)-3-((2-(二环丙基甲基氨基)-4-(苯基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1193]



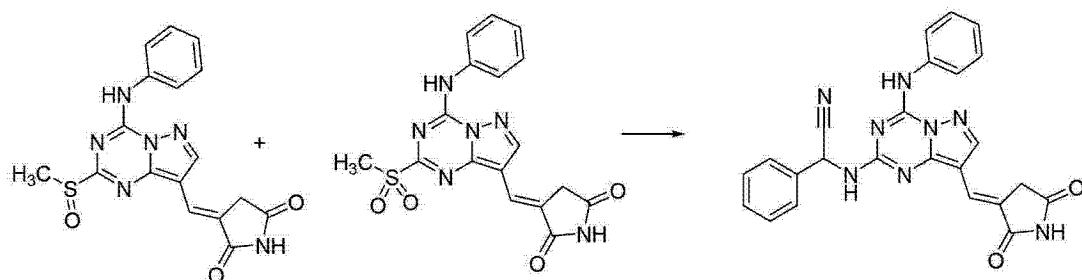
[1194] LCMS (M+1=430)

[1195] 实施例 180

[1196] 合成 (E)-2-(8-((2,5-二氧代吡咯烷-3-亚基)甲基)-4-(苯基氨基)吡唑并

[1,5-a][1,3,5]三嗪-2-基氨基)-2-苯基乙腈

[1197]

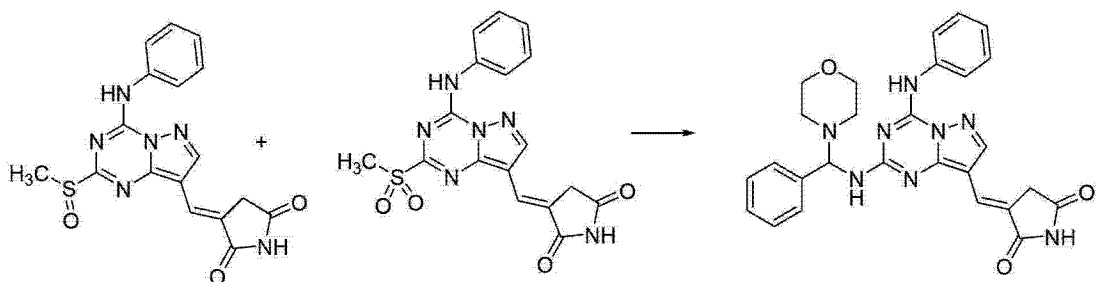


[1198] LCMS (M+1=451)

[1199] 实施例 181

[1200] 合成 (E)-3-((2-(吗啉代(苯基)甲基氨基)-4-(苯基氨基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-8-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1201]

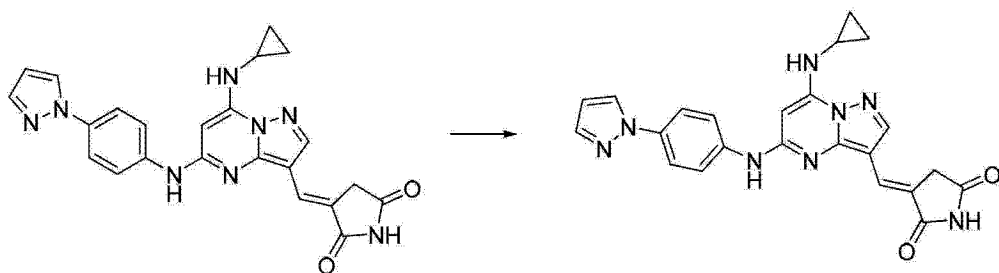


[1202] LCMS (M+1=511)

[1203] 实施例 182

[1204] 合成 3-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]噻啶-3-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1205]



[1206] 向 (E)-3-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]噻啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮 (80mg, 0.181mmol) 在乙酸 (8mL) 中的悬液加入 40mg 10%Pd/C。通过 Parr 振荡器在 60psi 下振荡 7 天。滤过硅藻土垫,通过质谱联用的制备型 LC/MS 纯化,提供呈三氟乙酸盐的 3-((5-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]噻啶-3-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮。LCMS (M+1=443)

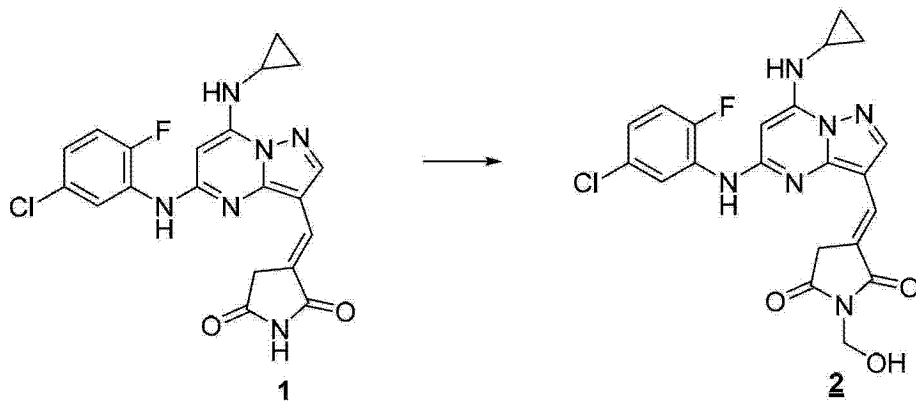
[1207] 实施例 P1

[1208] 合成 (E)-3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]噻

啉-3-基)亚甲基)-1-(羟基甲基)吡咯烷-2,5-二酮

[1209] 方案 1:

[1210]



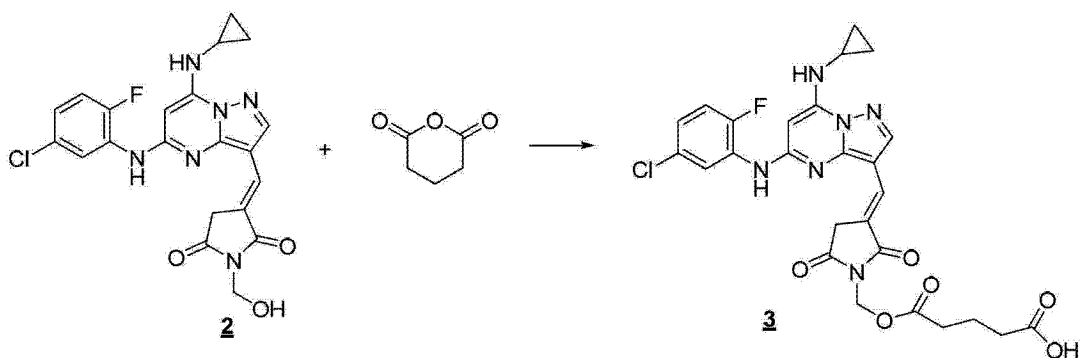
[1211] 如 US 4,260,769 中所述,化合物 2 可由 (E)-3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)吡咯烷-2,5-二酮和甲醛(方案 1)制备。例如,1(2.0g)可用 8mL 在 70mL 水中的福尔马林和碳酸钾(0.1eq)处理。可将反应在室温搅拌适当量的 2 小时至 24 小时的时间。可滤掉产物,用水洗涤。

[1212] 实施例 P2

[1213] 合成 (E)-5-((3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲氧基)-5-氧代戊酸

[1214] 方案 2:

[1215]



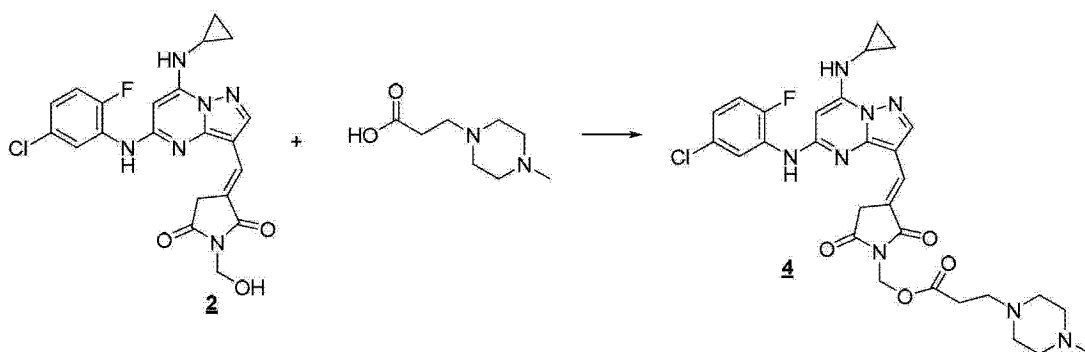
[1216] 如 US 4,260,769 中所述,化合物 3 可由化合物 2 和戊二酸酐(方案 2)制备。例如,在适当溶剂例如吡啶中的化合物 2(1.0g)可用戊二酸酐(1.2eq.)处理,在室温下搅拌适当量的 2 小时至 5 天的时间,因此获得所需化合物。

[1217] 实施例 P3

[1218] 合成 (E)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酸(3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基酯

[1219] 方案 3:

[1220]



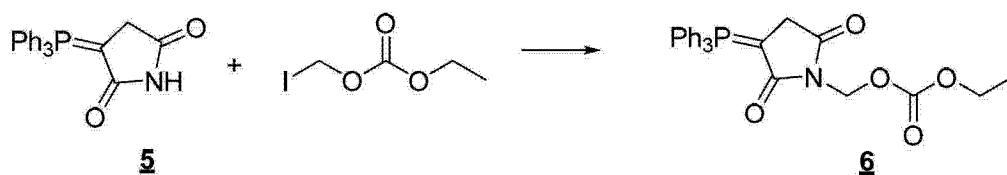
[1221] 如文献 (US4260769) 中所述, 化合物 4 可由化合物 2 和 3-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酸制备。例如, 适当的溶剂如吡啶中的 2 (1.0g) 可用 3-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酸 (1.0eq.) 和二环己基碳二亚胺 (1.0eq.) 在 DMAP 存在下处理, 并且搅拌适当量的 2 小时至 24 小时的时间, 之后获得最终产物。

[1222] 实施例 P4

[1223] 合成 (E)-碳酸 (3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧化吡咯烷-1-基) 甲基酯乙基酯

[1224] 步骤 1 (方案 4) :

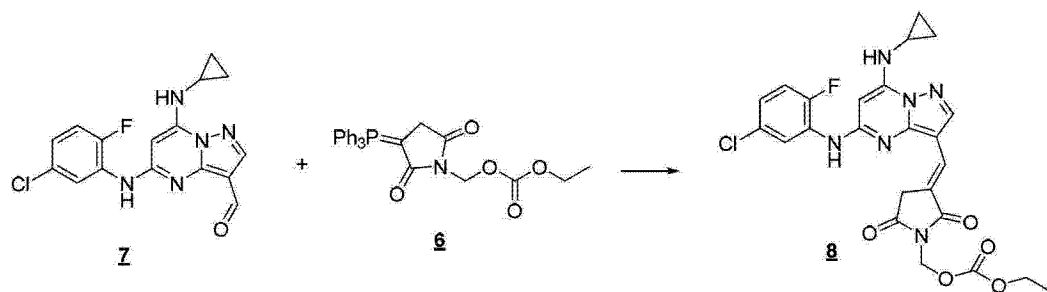
[1225]



[1226] 化合物 6 可通过在适当的溶剂例如 DMF 中用氢化钠 (1.2eq.) 处理化合物 5 (20mg) 并且在室温搅拌 1 分钟、然后处理碳酸乙基酯碘甲基酯 (1.5eq.) 来制备。这可被搅拌适当量的 10 分钟至 24 小时的时间, 之后可获得最终产物。

[1227] 步骤 2 (方案 5) :

[1228]



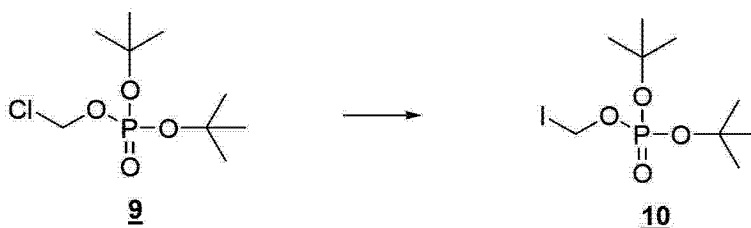
[1229] 可通过在适当溶剂例如乙醇中用化合物 6 (1.0eq.) 处理 5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (100mg) 并且在回流温度下搅拌适当量的 1 小时至 24 小时的时间 (之后可滤掉所得固体) 并且用水和乙醇洗涤, 制备 (E)-(3-碳酸 ((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基))

亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基酯乙基酯。

[1230] 合成(E)-二氢磷酸(3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基酯

[1231] 步骤1(方案6):

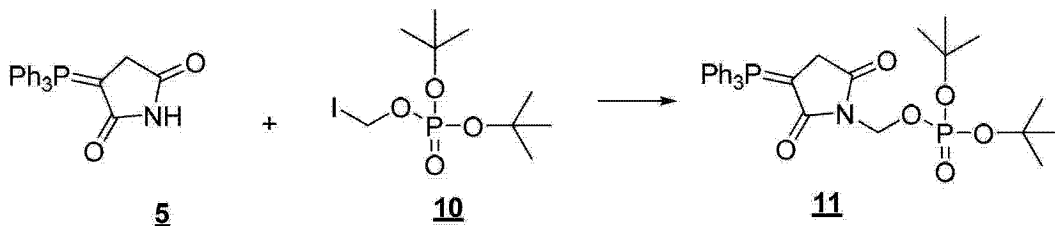
[1232]



[1233] 可通过在适当溶剂例如丙酮中用 NaI (1.2eq.) 处理磷酸二-叔丁基酯氯甲基酯 (500mg) 和在回流温度下搅拌 4 小时至 24 小时的时间 (之后所需产物可通过去除过量丙酮并且由水和乙醚进行萃取而分离), 来制备磷酸二-叔丁基酯碘甲基酯。

[1234] 步骤2(方案7):

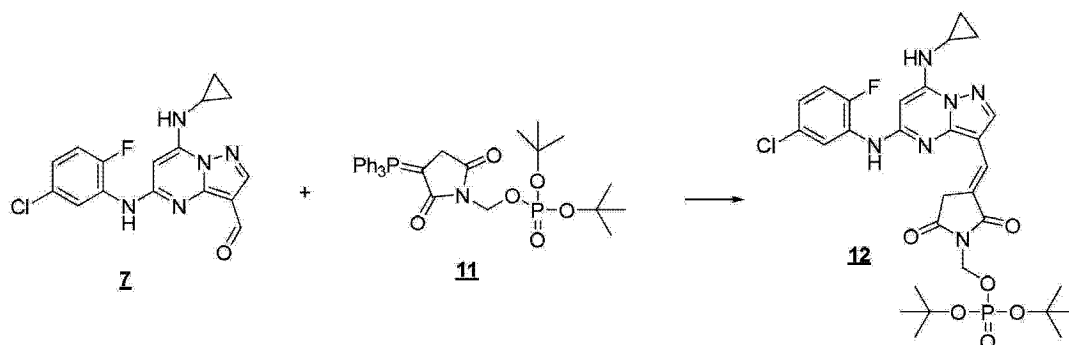
[1235]



[1236] 化合物 11 可在适当溶剂例如 DMF 中在室温下用氢化钠 (1.1eq.) 将化合物 5 (500mg) 处理 1 分钟至 30 分钟的时间、然后处理碘甲基磷酸二叔酯 (1.2eq.) 来制备。可将反应混合物在室温搅拌 1 小时至 24 小时的时间, 之后获得所需化合物。

[1237] 步骤3(方案8):

[1238]

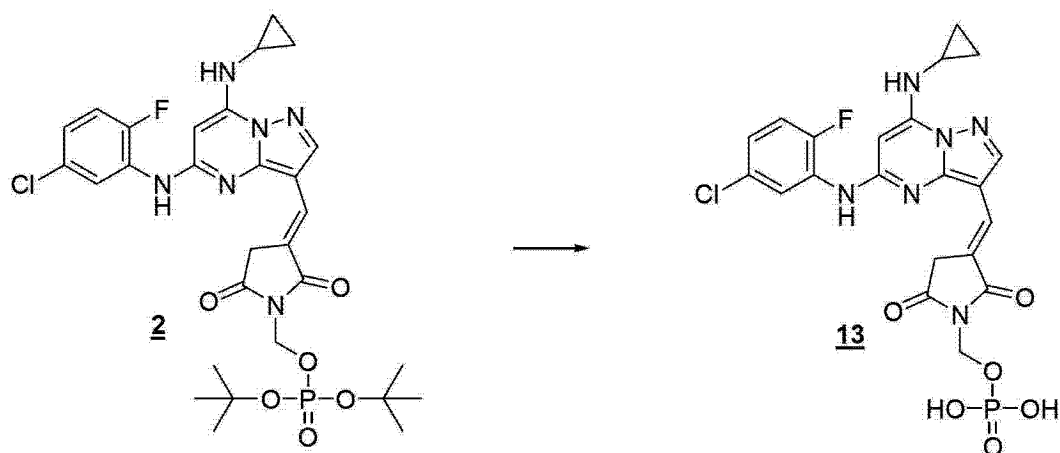


[1239] 可通过在适当的溶剂例如乙醇中用化合物 11 (1.2eq.) 处理 5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醛 (200mg) 并且在回流温度下搅拌 1 小时至 24 小时的时间 (之后可将所得固体冷却至室温并滤掉, 且用水和乙醇漂洗), 制备(E)-磷酸二-叔丁基酯(3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基酯乙基酯。

嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基酯。

[1240] 步骤4(方案9)：

[1241]



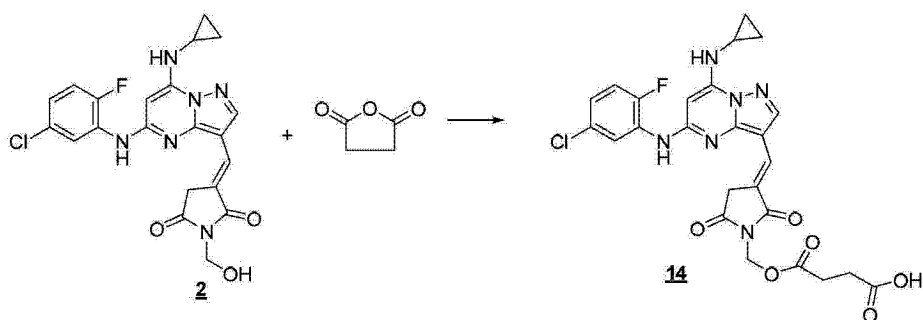
[1242] 可通过在 4M HCl/二噁烷中处理 (E)-磷酸二-叔丁基酯(3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基酯(100mg)并且在室温搅拌1小时至24小时的时间(之后可滤掉所形成的所得沉淀并且用水洗涤),制备(E)-二氢磷酸(3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基酯。

[1243] 实施例 P5

[1244] 合成(E)-4-((3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲氧基)-4-氧代丁酸

[1245] 方案10：

[1246]



[1247] 如US 2004/0152905中所述,化合物14可由化合物2和琥珀酸酐(方案10)制备。例如,适当的溶剂例如吡啶中的化合物2(1.0mmol)

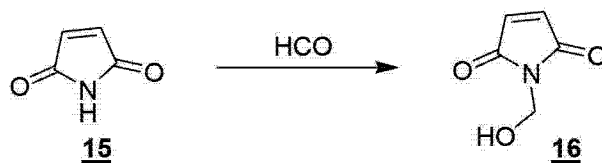
[1248] 可用琥珀酸酐(1.2mmol)在4-二甲基氨基吡啶存在下处理并且在室温下搅拌适当的2小时至5天的时间,因此获得所需化合物。

[1249] 实施例 P6

[1250] 合成(E)-4-((3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基二氢磷酸酯

[1251] 步骤 1(方案 11) :

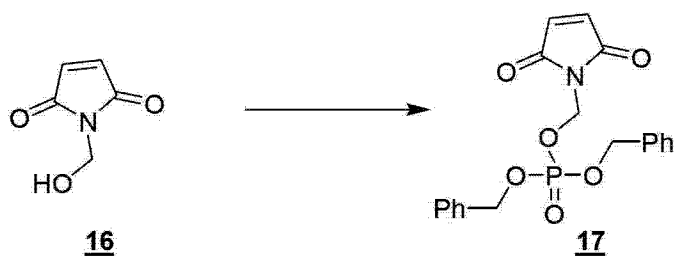
[1252]



[1253] 如在文献 (例如, US 2,526,517, US 2006/128943 和 US 2004/34011) 中所述, 1-羟基甲基-吡咯 16 可由马来酰亚胺 15 和甲醛 (方案 11) 制备。例如, 马来酰亚胺 (2.0g) 可在适当的温度下用 10% 福尔马林 (6.8g) 处理, 得到产物 16。

[1254] 步骤 2(方案 12) :

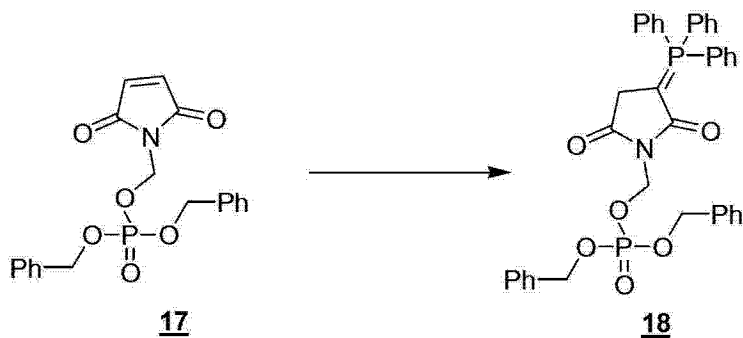
[1255]



[1256] 如 WO 2006/086484 中所述, 可实现合成化合物 17。例如, 化合物 16 可在适当的溶剂例如无水四氢呋喃中用氨基磷酸二苄基酯 (3.5 当量) 处理、然后添加四唑 (3% 在乙腈中的溶液) 来制备。将混合物在适当温度下搅拌。如 WO 2006/086484 中所述进行操作。

[1257] 步骤 3(方案 13) :

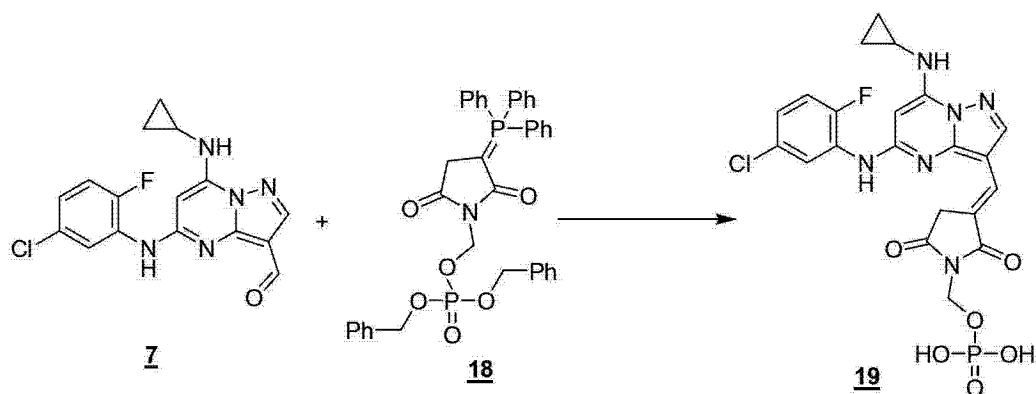
[1258]



[1259] 化合物 18 可通过在适当的溶剂例如丙酮中用三苯基膦处理化合物 17 来制备。反应可在回流下加热, 得到产物 18。

[1260] 步骤 4(方案 14) :

[1261]



[1262] 化合物 19 可通过在适当的溶剂例如乙醇中用化合物 18 (1.2eq.) 处理醛 7 并且在回流温度下搅拌 1 小时至 24 小时的时间 (之后在适当压力例如氢气 1 大气压下于室温可将所得中间体用 Pd/C (10%) 在适当的溶剂如甲醇中处理以得到产物 19) 来制备。

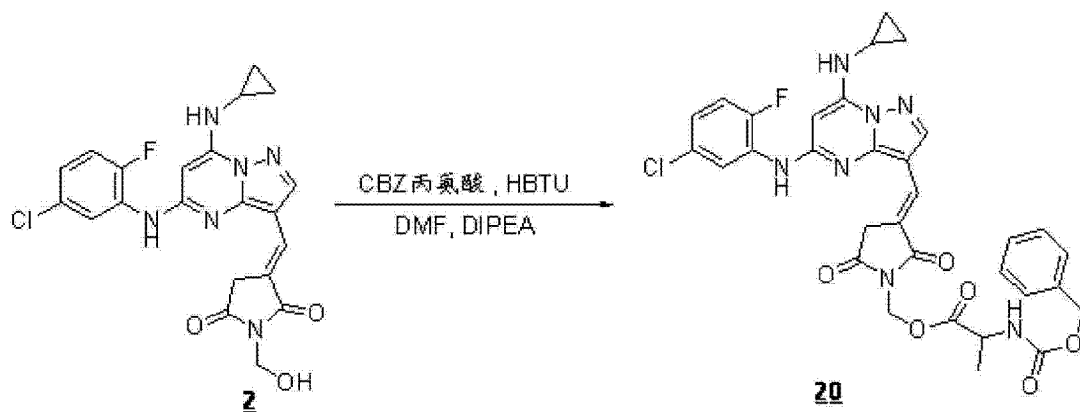
[1263] 实施例 P7

[1264] 合成(E)-(3-((5-(5-氯-2-氟苯基氨基)-7-(环丙基氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)亚甲基)-2,5-二氧化吡咯烷-1-基)甲基-2-氨基丙酸酯

[1265] 如 W02006/086484 中所述, 化合物 21 可由化合物 2 分 2 步制备。

[1266] 步骤 1(方案 15):

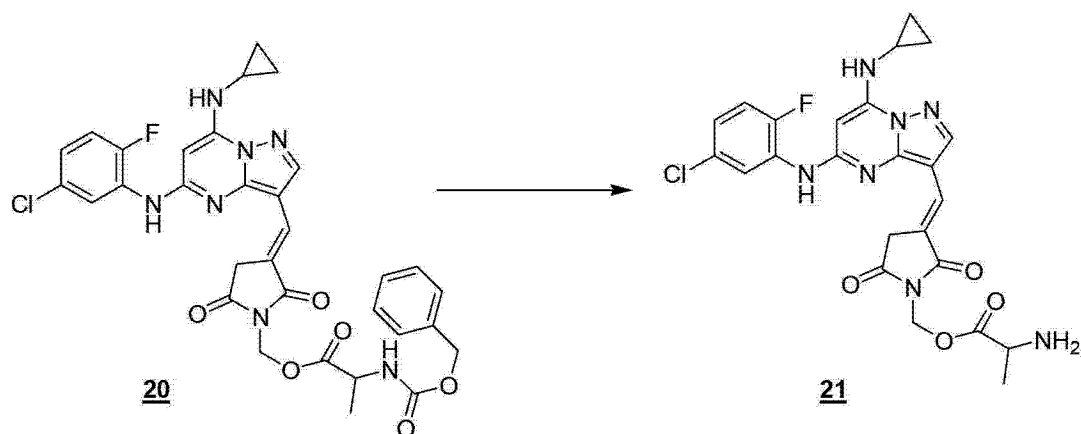
[1267]



[1268] 化合物 20 可通过在 DMF 中的 HBTU 和 DIPEA 存在下用苄氧基羰基苯胺处理化合物 2 来制备。混合物可在室温下搅拌,在适当操作之后得到产物。

[1269] 步骤 2(方案 16):

[1270]

[1271] 方案 16

[1272] 可通过在适当压力例如 1 大气压氢气下于室温在适当溶剂例如甲醇中用 10%Pd/C 处理化合物 20 以得到产物 21, 制备化合物 21。

[1273] 生物数据试验方法：

[1274] 实施例 183[1275] CK2 测定方法

[1276] 在不含细胞的 CK2 测定中通过以下方法体外评价本文所述的化合物的调节活性。

[1277] 将体积 10 微升的测试化合物水溶液加入反应混合物中, 该反应混合物包含 10 微升测定稀释缓冲液 (ADB; 20mM MOPS, pH 7.2, 25mM β -甘油磷酸酯, 5mM EGTA, 1mM 原钒酸钠和 1mM 二硫苏糖醇)、10 微升底物肽 (RRRDDSDDDD, 以 1mM 浓度溶于 ADB 中)、10 微升重组人 CK2 (25ng 溶于 ADB 中; Upstate)。添加 10 微升 ATP 溶液 (90% 75mM MgCl_2 , 75 微摩尔 ATP 溶于 ADB 中; 10% $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (原液为 1mCi/100 μl ; 3000Ci/mmol (Perkin Elmer))) 开始反应, 并在 30°C 下保持 10 分钟。利用 100 微升 0.75% 磷酸使反应淬灭, 然后转移至磷酸纤维素滤板 (Millipore) 并过滤。利用 0.75% 磷酸对每个孔冲洗 5 次后, 将真空干燥滤板 5 分钟, 然后将 15ul 闪烁液加入每个孔中, 利用 Wallac 发光计数器测量残余放射性。

[1278] 实施例 184[1279] Pim-1 测定方法

[1280] 利用以下步骤测定本发明化合物的 Pim-1 激酶活性。该技术中已知测定 Pim-1 和其它 Pim 激酶的其他方法, 和对本文所公开的多种激酶的活性测定方法。

[1281] 在 50ul 最终反应体积中, 利用 12mM MOPS pH 7.0、0.4mMEDTA、甘油 1%、brij 35 0.002%、2-巯基乙醇 0.02%、BSA 0.2mg/ml、100 μM KKRNRTLTK、10mM 乙酸 Mg、15 μM ATP、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (比活性约 500cpm/pmol)、DMSO 4% 和所需浓度的测定抑制剂化合物培养重组 Pim-1 (1ng)。通过添加镁 ATP 混合物开始反应。在 23°C 下培养 40 分钟后, 通过添加 100ul 0.75% 磷酸、磷酸纤维素滤板过滤所收集的标记肽来使该反应淬灭。用 0.075% 磷酸 (100ul/孔) 对该滤板冲洗 4 次, 然后添加闪烁液 (20ul/孔), 闪烁计数器计数。

[1282] 实施例 185[1283] PIM-2 测定方法

[1284] 将溶解并稀释于 DMSO (2ul) 中的测试化合物加入反应混合物中, 该反应混合物包含 10ul 5X 反应缓冲液 (40mM MOPS pH 7.0, 5mM EDTA)、10ul 重组人 Pim2 溶液 (4ng

Pim-2 溶于稀释缓冲液 (20mM MOPS pH 7.0; EDTA 1mM; 5% 甘油; 0.01%Brij 35; 0.1%; 0.1%2- 巯基乙醇; 1mg/ml BSA)) 和 8u1 水中。通过添加 10u1ATP 溶液 (49%(15mM $MgCl_2$; 75uM ATP) 1%([γ - ^{33}P]ATP: 原液 1mCi/100 μ l; 3000Ci/mmol (Perkin Elmer))) 和 10u1 底物肽溶液 (RSRS SYPAGT, 以 1mM 浓度溶于水溶液) 使该反应开始, 使该反应在 30℃ 下保持 10 分钟。利用 100u1 0.75% 磷酸使该反应淬灭, 然后转移至磷酸纤维素滤板 (Millipore, MSPH-N6B-50) 并过滤。利用 0.75% 磷酸对每个孔冲洗 4 次后, 将闪烁液 (20u1) 加入每个孔中并利用 Wallac 发光计数器测量残余放射性。

[1285] 实施例 186

[1286] 细胞增殖调节活性

[1287] 以下描述利用 Alamar 蓝色染料 (4℃ 下储存, 20u1/ 孔) 的细胞增殖测定方案。

[1288] 96- 孔板设置和化合物处理

[1289] a. 分离和消化细胞。

[1290] b. 利用血细胞计数器对细胞计数。

[1291] c. 每孔 100u1 培养基涂布 4,000-5,000 个细胞, 并根据以下板配置接种于 96- 孔板中。仅将细胞培养基加入孔 B10 至 B12 中。孔 B1 至 B9 含有细胞但未添加化合物。

[1292]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	空白											
B	未添加化合物						仅培养基					
C	10nM		100nM		1uM		10uM		对照			
D	10nM		100nM		1uM		10uM		化合物 1			
E	10nM		100nM		1uM		10uM		化合物 2			
F	10nM		100nM		1uM		10uM		化合物 3			
G	10nM		100nM		1uM		10uM		化合物 4			
H	空白											

[1293] d. 将 100 μ l 2X 药物稀释液加入每个孔中, 浓度为以上板配置中所示。同时, 将 100 μ l 培养基加入对照孔 (孔 B10 至 B12) 中。总体积是 200 μ l/ 孔。

[1294] e. 在 37℃, 5%CO₂ 下在加湿培养箱中培养四 (4) 天。

[1295] f. 将 200 μ l Alamar 蓝色试剂加入每个孔中。

[1296] g. 在 37℃、5%CO₂ 下在加湿培养箱下培养四 (4) 天。

[1297] h. 在 544nm 激发波长和 590nm 发射波长下, 利用微盘读取器记录荧光。

[1298] 在测定中, 利用测试化合物培养细胞约 4 天, 然后将染料加入细胞中并在约 4 小时后检测未被还原的染料的荧光性。测定可使用多种细胞 (例如, HCT-116 人结肠直肠癌细胞、PC-3 人前列腺癌细胞、MDA-MB231 人乳腺癌细胞、K-562 人慢性粒细胞白血病 (CML) 细胞、MiaPaca 人胰腺癌细胞、MV-4 人急性髓样白血病细胞和 BxPC3 人胰腺腺癌细胞)。

[1299] 在生物测定中测试本发明的各种化合物的酶抑制和细胞生长抑制。这些所测试的化合物显示所需的生物活性以抑制一种或多种下列酶或细胞: CK2 IC₅₀ (μ M)、PIM2 抑制百分比 (2.5 μ M)、AB:MDAMB453 IC₅₀ (μ M) 和 AB:BxPC3 IC₅₀ μ M。例如, 所有所测试化合物显

示低于 50 μM 的 CK2 IC₅₀ ;一些所测试化合物显示低于 30 μM 的 CK2 IC₅₀ ;一些所测试化合物显示低于 20 μM 的 CK2 IC₅₀ ;一些所测试化合物显示低于 10 μM 的 CK2 IC₅₀ ;一些所测试化合物显示低于 5 μM 的 CK2 IC₅₀ ;一些所测试化合物显示低于 2.5 μM 的 CK2 IC₅₀ ;一些所测试化合物显示低于 1 μM 的 CK2 IC₅₀ ;一些所测试化合物显示低于 0.5 μM 的 CK2 IC₅₀ ;且一些所测试化合物显示低于 0.1 μM 的 CK2 IC₅₀ 。而且,所有所测试化合物显示范围为约 -30% 至约 99% 的 PIM2 抑制百分比 (2.5 μM) ;一些所测试化合物显示范围为约 5% 至约 99% 的 PIM2 抑制百分比 (2.5 μM) ;一些所测试化合物显示范围为约 10% 至约 99% 的 PIM2 抑制百分比 (2.5 μM) ;一些所测试化合物显示范围为约 20% 至约 99% 的 PIM2 抑制百分比 (2.5 μM) ;一些所测试化合物显示范围为约 30% 至约 99% 的 PIM2 抑制百分比 (2.5 μM) ;且一些所测试化合物显示范围为约 50% 至约 99% 的 PIM2 抑制百分比 (2.5 μM) 。而且,所有所测试化合物显示低于 100 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 75 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 50 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 40 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 30 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 20 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 10 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 5 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;一些所测试化合物显示低于 2 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) ;且一些所测试化合物显示低于 1 μM 的 AB :MDAMB453 IC₅₀ (μM) 和 / 或 AB :BxPC3 IC₅₀ (μM) 。

[1300] 各种化合物的生物活性总结于下表中,其中化合物 A1 至 T1 为

[1301] 如本文上面所述的实施例和特定化合物 (即,种类)。例如,化合物 A12 如上面实施例 25 所述。

[1302] 表 A :

[1303]

化合物	CK2:IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
A1	<1			
A2	<1		> 30	> 30
A3	>1		> 30	> 30
A4	>1		> 30	> 30
A5	>1		> 30	> 30
A6	>1		13.445	18.396
A7	>1		14.089	> 30
A8	<1		> 30	> 30
A9	<1		> 30	> 30
A10	>1		> 30	> 30
A11	>1		> 30	> 30
A12	<1	6.72	6.09	11.335
A13	<1	14.975	2.268	> 30
A14	<1	48.772		

[1304] 表 B :

[1305]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
B1	<1	35.971		
B2	<1	41.48		
B3	>1	7.979		
B4	>1	25.31		
B5	>1	17.288		
B6	>1	19.107		
B7	>1	71.946		
B8	<1	55.844		
B9	<1	37.964		
B10	<0.1	42.771		
B11	<1	70.751		
B12	<0.1	42.346		
B13	<0.1	46.19		
B14	<1	51.629		
B15	<0.1	55.895		
B16	<0.1	34.817		
B17	<1	54.704		

[1306]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
B18	<1	56.592		
B19	<0.1	49.988		
B20	<1	52.641		
B21	<1	50.973		
B22	<0.1	18.079		

[1307] 表 C :

[1308]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
C1	<1	38.074		
C2	<1	59.301		
C3	>1	37.241		

[1309] 表 D:

[1310]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
D1	<0.01	37.032	2.887	3.221
D2	<1			
D3	<1			
D4	<0.1		9.52	13.579
D5	<0.01	27.902	2.115	7.724
D6	<0.1		6.459	16.608
D7	<0.1			
D8	<0.01		7.523	11.764
D9	<0.01	27.619	1.368	17.281
D10	<0.1			
D11	<0.1			
D12	<0.01	29.583	3.319	5.556
D13	<0.01	1.584	6.725	>30
D14	<0.01	31.009	0.321	0.688
D15	<0.01	-4.691	4.935	14.253
D16	<0.01	0.199	6.388	22.598
D17	<0.1	8.599	11.421	23.361
D18	<0.01	4.543	3.203	16.637
D19	<0.1	23.924		
D20	<0.01	2.683	8.96	11.429
D21	<0.01	9.774	9.686	11.332
D22	<0.01	-28.402	1.33	7.414
D23	<0.1	-11.021	6.602	12.821
D24	<0.01	30.077	1.546	4.626
D25	<0.01	50.581	19.005	2.483

[1311]

化合物	CK2: IC50(μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC50(μ M)	AB: BxPC3: IC50(μ M)
D26	<0.01	53.327	7.834	>30
D27	<0.01	67.463	2.705	15.312
D28	<0.01	44.314	0.834	3.209
D29	<0.01	55.771	3.005	6.944
D30	<0.01	55.373	26.604	27.487
D31	<0.01	60.552	3.062	8.099
D32	<0.01	75.167	3.137	9.075
D33	<0.1	52.087	2.806	7.145
D34	<0.01	59.325	1.6	3.866
D35	<0.01	66.642	2.567	>30
D36	<0.01	58.41	1.996	4.008
D37	<0.01	71.56	1.719	3.141
D38	<0.1	70.229		
D39	<0.01	90.309	0.512	1.189
D40	<0.01	79.929	>30	>30

[1312] 表 E:

[1313]

化合物	CK2: IC50(μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC50(μ M)	AB: BxPC3: IC50(μ M)
E1	<0.1	-20.388		
E2	<0.1	11.175	2.52	1.334
E3	<0.1	12.763	5.373	3.008
E4	<0.01	-4.586	5.068	11.617
E5	<1	8.499		
E6	<1	-13.991		
E7	<1	40.129		
E8	<0.01	-11.032	2.722	2.485
E9	<0.01	22.775	1.466	0.964
E10	<1	16.923		
E11	<1	-8.359		
E12	<0.01	24.166	4.952	16.275
E13	<0.01	11.528	18.881	>30
E14	<0.1	13.078	1.81	1.535
E15	<0.1	26.539	1.075	1.352

[1314] 表 F:

[1315]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
F1	<0.1		5.974	5.58
F2	<1		12.863	11.976
F3	<1		>30	>30

[1316]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
F4	<1		20.828	18.017
F5	<0.1			
F6	<1			
F7	<0.1	25.503		

[1317] 表 G:

[1318]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
G1	<0.1	98.417		
G2	<0.1	44.148		

[1319] 表 J:

[1320]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
J1	<1	-18.512		
J2	<1	-2.957		

[1321] 表 K:

[1322]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
K1	>1	57.659	11.411	15.623
K2	<1	31.497	19.745	19.304
K3	>1	90.716	18.767	6.294
K4	<0.1	5.859	4.036	1.724

[1323] 表 L:

[1324]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
L1	<0.1	-0.747		
L2	<0.1	67.732		8.253
L3	<1	44.372		
L4	<	48.587		
L5	<1	41.004		
L6	<0.1	20.99	25.199	12.997
L7	<0.1	15.588		
L8	<0.1	4.632		
L9	<0.01	23.077	17.488	15.286
L10	>1	2.716		
L11	<0.1	39.417		
L12	<1	11.193		
L13	<0.1	95.25		

[1325] 表 M:

[1326]

化合物	CK2: IC50μM	PIM2: 抑制% 2.5(μM)	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50μM
M1	>1	36.106		
M2	>1	56.248		
M3	>1	41.976		
M4	>1	6.146		
M5	>1	39.415		
M6	>1	21.558		
M7	>1	17.634		
M8	>1	19.872		
M9	>1	14.32		
M10	>1	40.644		
M11	>1	37.758		
M12	>1	51.723		

[1327] 表 N:

[1328]

化合物	CK2: IC50(μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC50(μ M)	AB: BxPC3: IC50(μ M)
N1	>1	48.858		
N2	>1	27.411		
N3	>1	-0.959		
N4	>1	10.616		
N5	<0.1	20.971		
N6	<1	29.026		
N7	<1	11.485		
N8	<1	53.398		
N9	>1	22.943		
N10	<1	40.144		
N11	>1	5.101		
N12	>1	60.012		

[1329] 表 O:

[1330]

化合物	CK2: IC50(μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC50(μ M)	AB: BxPC3: IC50(μ M)
O1	<1	73.415		
O2	>1	69.198		
O3	<1	74.643		
O4	>1	71.237		
O5	<1	77.266		
O6	<1	76.327		
O7	<1	55.752		

[1331]

化合物	CK2: IC50(μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC50(μ M)	AB: BxPC3: IC50(μ M)
O8	<0.1	86.115		
O9	>1	44.027		
O10	>1	93.821		
O11	>1	73.255		
O12	<1	98.219		

[1332] 表 P:

[1333]

化合物	CK2: IC50(μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC50(μ M)	AB: BxPC3: IC50(μ M)
P1	<0.1	32.072		
P2	<0.1	73.771	> 30	> 30
P3	<0.1	85.754	11.909	21.039
P4	<0.1	44.295	> 30	> 30
P5	<0.01	63.6	11.155	9.794
P6	<0.01	43.506	7.08	12.059
P7	<1	49.047	10.49	12.402
P8	<0.1	88.486	> 30	> 30
P9	<1	57.612	1.528	2.906
P10	<0.1	97.865	16.002	9.437
P11	<0.1	70.741		
P12	<0.01	6.148	19.608	6.146
P13	<0.01	26.35		
P14	<0.01	21.411		
P15	<0.01	27.239		
P16	<1	25.027		
P17	<0.1	22.086		
P18	<0.1	-12.064		
P19	<0.1	77.727		
P20	<0.1	13.279		
P21	<0.1	28.861		
P22	<0.1	26.605		
P23	<1	7.683		
P24	<0.1	28.855		
P25	<0.1	19.104		
P26	<0.1	42.609		

[1334] 表 Q :

[1335]

[1336]

化合物	CK2: IC ₅₀ (μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC ₅₀ (μ M)	AB: BxPC3: IC ₅₀ (μ M)
Q1	<0.01	59.325	1.6	3.866
Q2	<0.01		5.149	2.544
Q3	<0.01		17.396	> 30
Q4	<0.01		0.606	2.005
Q5	<0.01		6.457	13.826
Q6	<0.1		26.79	> 30
Q7	<0.01		14.521	> 30

[1337] 表 R :

[1338]

化合物	CK2: IC ₅₀ (μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC ₅₀ (μ M)	AB: BxPC3: IC ₅₀ (μ M)
R1	<0.01		> 30	> 30
R2	>1			
R3	<0.01		> 30	22.202
R4	<0.01		14.143	11.481
R5	<0.1		4.873	4.694
R6	<0.01		10.741	> 30
R7	<0.01		> 30	8.086

[1339] 表 S :

[1340]

化合物	CK2: IC(μ M)	PIM2: 抑制% 2.5 μ M	AB: MDAMB453: IC ₅₀ (μ M)	AB: BxPC3: IC ₅₀ (μ M)
S1	<0.1			
S2	<0.01		9.711	22.513
S3	<0.01		8.342	9.757
S4	<0.01		1.704	4.023
S5	<0.1			
S6	<0.01			

[1341] 表 T :

[1342]

化合物	CK2: IC50(μM)	PIM2: 抑制% 2.5μM	AB: MDAMB453: IC50(μM)	AB: BxPC3: IC50(μM)
T1	<0.01		11.963	18.538

[1343] 引用上述专利、专利申请、出版物和文件既不是承认任何前述内容是相关的现有技术,其也不是构成对这些出版物或文件的内容或数据的任何承认。而且,本文引用的专利、专利申请、出版物和文件为了所有目的通过引用以其整体并入本文,且并入程度就如同明确地指出将它们每个通过引用并入一样。

[1344] 在不偏离本发明的基本方面下可以对上述内容进行修改。尽管已经参考一种或多种特定实施方案相当详细地描述了本发明,但是本领域技术人员应认识到,可对本申请中明确公开的实施方案进行改变,并且这些改变和改进在本发明的范围和精神范围之内。可在缺少本文未明确公开的任何要素下适宜地实施本文例示性描述的本发明。因此,例如在本文的每种情况下,术语“包含”、“基本包括”和“包括”中的任一个可被其它两个术语中的任一个所替代。因此,已使用的术语和表述被用作描述而不限制性的术语,且并不排除所示和所述的等价形式或其部分,并且应认识到各种修改可以在本发明的范围之内。