



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679425 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 06

(21) 申请号 200880019710. 1

(22) 申请日 2008. 05. 23

(30) 优先权数据

102007028515. 0 2007. 06. 21 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/004151 2008. 05. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02008/155000 DE 2008. 12. 24

(73) 专利权人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 D·多施 M·武赫雷尔

L·T·布格多夫 C·西伦贝格

C·埃斯达尔 T·J·J·穆勒

E·莫库尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 31/18 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005095400 A1, 2005. 10. 13, 全文.

FRESNEDA ETAL. Synthesis of the indole alkaloids meridianins from the tunicate aplidium meridianum. 《tetrahedron》. 2001, 第 57 卷 (第 2001 期), 2355-2363.

审查员 解佳烨

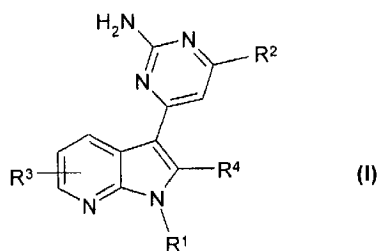
权利要求书4页 说明书45页

(54) 发明名称

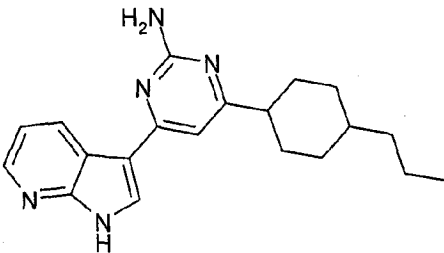
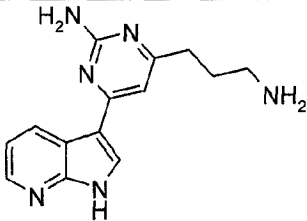
6-(吡咯并吡啶基)嘧啶-2-基胺及其治疗癌症和艾滋病的用途

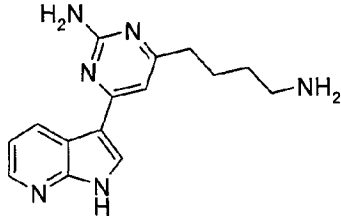
(57) 摘要

式 (I) 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有权利要求 1 所述含义, 是细胞增殖/细胞存活抑制剂, 且可用于治疗肿瘤。



1. 化合物,其选自

化合物编号	名称和/或结构
"A1"	4-丁基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A2"	4-苯基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A3"	4-丙基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A5"	4-乙基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A6"	4-戊基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A8"	4-(4-丙基环己基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 
"A16"	

"A17"	
"A31"	4-甲基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A32"	4-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶-2-基胺
"A35"	4-乙基-6-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A36"	4-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶-2-基胺
"A37"	3-(2-氨基-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈
"A42"	4-乙基-6-{5-[1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}嘧啶-2-基胺
"A43"	4-(3-氨基丙基)-6-(5-呋喃-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A45"	4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺
"A48"	4-[5-(6-氨基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-乙基嘧啶-2-基胺

"A49"	4-乙基-6-(5-呋喃-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺
"A55"	4-乙基-6-{5-[1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}嘧啶-2-基胺
"A56"	4-乙基-6-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}嘧啶-2-基胺
"A59"	4-乙基-6-{5-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}嘧啶-2-基胺
"A60"	4-乙基-6-[5-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺
"A61"	4-乙基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺
"A62"	4-乙基-6-[5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺
"A64"	4-乙基-6-[5-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺
"A66"	4-乙基-6-[5-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺

及其可药用盐。

2. 药物,其包含至少一种根据权利要求1的化合物和/或其可药用盐,以及任选的赋形剂和/或辅剂。

3. 根据权利要求1的化合物及其可药用盐在制备用于治疗肿瘤、肿瘤生长、肿瘤转移和/或AIDS的药物中的用途。

4. 根据权利要求3的用途,其中该肿瘤起源于以下的肿瘤:鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头

颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和 / 或肺。

5. 根据权利要求 3 的用途,其中该肿瘤起源于单核细胞性白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、结肠癌、胶质母细胞瘤和 / 或乳癌。

6. 根据权利要求 3 的用途,其中该肿瘤是血液和免疫系统肿瘤。

7. 根据权利要求 3 的用途,其中该肿瘤起源于:急性髓样白血病、慢性髓样白血病、急性淋巴细胞性白血病和 / 或慢性淋巴细胞性白血病。

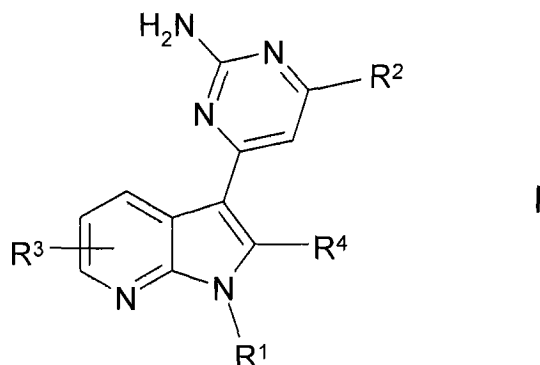
8. 根据权利要求 1 的化合物和 / 或其生理学可接受的盐在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途,其中治疗有效量的化合物与下列化合物组合施用:1) 雌激素受体调节剂、2) 雄激素受体调节剂、3) 类视黄醇受体调节剂、4) 细胞毒药物、5) 抗增殖剂、6) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、8) HIV 蛋白酶抑制剂、9) 逆转录酶抑制剂和 10) 其它血管生成抑制剂。

9. 根据权利要求 1 的化合物和 / 或其生理学可接受的盐在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途,其中治疗有效量的化合物与放射治疗和下列化合物组合施用:1) 雌激素受体调节剂、2) 雄激素受体调节剂、3) 类视黄醇受体调节剂、4) 细胞毒药物、5) 抗增殖剂、6) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、8) HIV 蛋白酶抑制剂、9) 逆转录酶抑制剂和 10) 其它血管生成抑制剂。

6-(吡咯并吡啶基)嘧啶-2-基胺及其治疗癌症和艾滋病的用途

[0001] 本发明涉及式 I 化合物

[0002]



[0003] 其中

[0004] R^1 表示 H、A 或 $-[C(R^5)_2]_nAr$,

[0005] R^2 表示 A、 $-[C(R^5)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^5)_2]_nHet$ 、 $-[C(R^5)_2]_n$ 环烷基、 $-[C(R^5)_2]_nOR^5$ 、 $-[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ 或 $-[C(R^5)_2]_nCOOR^5$,

[0006] R^3 表示 H、A、Hal、CN、 $-[C(R^5)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^5)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^5)_2]_n$ 环烷基或 $-[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$,

[0007] R^4 表示 H、A、 $-[C(R^5)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^5)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^5)_2]_n$ 环烷基,

[0008] R^5 表示 H 或有 1-6 个 C 原子的烷基,

[0009] A 表示具有 1-10 个 C 原子的非支链或支链烷基, 其中一个或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子和 / 或被 $-CH=CH-$ 基团替换, 且 / 或另外 1-7 个 H 原子可被 F 替换,

[0010] 环烷基 表示具有 3-7 个 C 原子的环状烷基, 其可另外被具有 1-6 个 C 原子的烷基取代,

[0011] Hal 表示 F、Cl、Br 或 I,

[0012] Ar 表示未取代的或被以下基团单、二或三取代的苯基: Hal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 NR^5SO_2A 、 COR^5 、 $SO_2N(R^5)_2$ 和 / 或 $S(O)_pA$,

[0013] Het 表示具有 1 至 4 个 N 和 / 或 O 和 / 或 S 原子的单或双环饱和、不饱和或芳香杂环, 其是未取代的或被以下基团单、二或三取代: Hal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 NR^5SO_2A 、 COR^5 、 SO_2NR^5 、 $S(O)_pA$ 和 / 或 $=O$ (羰基氧),

[0014] n 表示 0、1、2、3 或 4,

[0015] p 表示 0、1 或 2,

[0016] 及其可药用衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和立体异构体, 包括其以所有比率的混合物。

[0017] 本发明基于发现具有有价值性质的新化合物的目的, 特别是可用于制备药物的那些。

[0018] 已经发现, 式 I 化合物及其盐和 / 或溶剂合物具有非常有价值的药理学性质, 同时

具有良好的耐受性。

[0019] 特别是,它们表现出作为拮抗剂或激动剂的抑制细胞增殖 / 细胞存活作用。因此本发明化合物可用于抗击和 / 或治疗肿瘤、肿瘤生长和 / 或肿瘤转移。

[0020] 抗增殖作用可在增殖试验 / 存活力试验中测试。

[0021] 例如 P.M.Fresnedo 等人在 Tetrahedron 57(2001)2355-2363 中描述了其它 4-(吡咯并吡啶基)嘧啶基-2-胺衍生物。

[0022] A.Karpov 在他的论文还描述了其它 4-(吡咯并吡啶基)嘧啶基-2-胺衍生物, University of Heidelberg, 2005 年 4 月。

[0023] 携带 2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基基团的其它氨基吡啶衍生物被描述于 WO 2004/089913 中,用于治疗炎症和自身免疫疾病。

[0024] 因此,施用本发明化合物或其药学可接受的盐用于治疗癌症,包括实体癌,例如癌(例如肺、胰腺、甲状腺、膀胱或结肠的癌)、骨髓疾病(例如髓细胞样白血病)或腺瘤(例如绒毛结肠腺瘤)。

[0025] 肿瘤进一步包括单核细胞性白血病、脑肿瘤、泌尿生殖器肿瘤、淋巴系统肿瘤、胃肿瘤、喉肿瘤和肺癌,包括肺腺癌和小细胞肺癌、胰腺癌和 / 或乳癌。

[0026] 所述化合物进一步适用于治疗由 HIV-1(1 型人免疫缺陷症病毒)诱导的免疫缺陷。

[0027] 癌样过度增殖性疾病被认为是脑癌、肺癌、鳞状上皮癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、结肠直肠癌、乳癌、头癌、颈癌、食管癌、妇科癌、甲状腺癌、淋巴瘤、慢性白血病和急性白血病。特别地,癌样细胞生长是一种代表本发明靶标的疾病。因此本发明涉及在治疗和 / 或预防所述疾病中作为药物和 / 或药物活性成分的本发明化合物,还涉及本发明化合物在制备用于治疗 / 或预防所述疾病的药物中的用途,以及涉及治疗所述疾病的方法,该方法包括给需要此施用的患者施用一种或多种本发明化合物。

[0028] 可以证明,本发明化合物具有抗增殖作用。本发明化合物被施用于具有过度增殖性疾病的患者,例如以抑制肿瘤生长、减轻与淋巴细胞增殖性疾病相关的炎症、抑制因组织修复所致的移植排斥或神经损伤等等。本发明化合物适用于预防或治疗目的。如用于本文的术语“治疗”用于指代疾病的预防和预存病症的治疗。增殖 / 存活的预防是通过在明显疾病的发展之前施用本发明化合物来实现,例如用于预防肿瘤生长。或者,所述化合物通过使患者的临床症状稳定或改善而用于治疗进程中的疾病。

[0029] 宿主或患者可以属于任何哺乳动物物种,例如灵长类物种,特别是人类;啮齿类包括小鼠、大鼠和仓鼠;家兔;马、母牛、狗、猫等。对于试验研究来说动物模型是有益的,其提供了用于治疗人类疾病的模型。

[0030] 特定细胞对本发明化合物治疗的敏感性可通过体外测试来测定。通常,使细胞培养物与不同浓度的本发明化合物孵育一定时间,该时间足以使该活性剂诱发细胞死亡或者抑制细胞增殖、细胞存活或迁移,该时间通常为约 1 小时至 1 周。体外测试可使用来自活组织检查样品的培养的细胞来进行。然后测定在处理之后细胞剩余的量。

[0031] 剂量取决于所用的特定化合物、特定的疾病、患者体质等改变。治疗剂量通常显著地足以减少靶组织中不需要的细胞群,同时维持患者的存活力。治疗通常持续到发生相当大的减少,例如细胞负荷至少约 50% 减少,且可以持续直到在体内基本上检测不到不需要

的细胞。

[0032] 存在许多与细胞增殖和细胞死亡（细胞凋亡）的失调相关的疾病。有关病症包括但不限于下列。本发明化合物适用于治疗各种病症，在这些病症中存在平滑肌细胞和 / 或炎症细胞增殖和 / 或迁移进入血管的内膜层，导致通过该血管的血流受限制，例如在新生内膜闭塞损伤的情况下。有关的闭塞性移植血管疾病包括动脉粥样硬化、移植后的冠状血管疾病、静脉移植狭窄、吻合周围修复性再狭窄（perianastomatic prosthetic stenosis）、血管成形术或支架放置后再狭窄等。

[0033] 式 I 的化合物，也作为蛋白激酶、特别是丝氨酸 / 苏氨酸激酶类、尤其包括磷酸肌醇依赖性激酶（PKC）的调控剂、调节剂或抑制剂。本发明的化合物在抑制丝氨酸 / 苏氨酸激酶 PKC 方面显现某些作用。

[0034] PKC 磷酸化并激活 AGC 蛋白激酶家族亚类，包括 PKA、SGK、S6K 和 PKC 同种型。这些激酶与 PI3K 信号转导途径有关并且控制基本细胞功能，如存活、生长和分化。因此 PKC 是各种代谢、增生和维持生命的作用的重要调控剂。

[0035] 由蛋白激酶导致的疾病以这类蛋白激酶的异常活性或活动过度（hyperactivity）为特征。异常活性涉及：(1) 在通常不表达这些蛋白激酶的细胞中表达；(2) 导致不希望的细胞增殖如癌症的激酶表达增加；(3) 导致不希望的细胞增殖如癌症和 / 或相应蛋白激酶活动过度的激酶活性增加。活动过度涉及编码某些蛋白激酶的基因的扩增或者可能与细胞增殖疾病相关的活性水平的产生（即细胞增殖疾病的一种或多种症状的严重性随激酶水平的增加而增加）。蛋白激酶的生物利用度还可受存在或不存在一组该激酶的结合蛋白影响。

[0036] 可用本发明的化合物治疗的最重要的癌症类型包括结肠直肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤以及肾细胞癌和子宫内膜癌，特别是还有其中 PTEN 突变的癌症类型，尤其是乳腺癌、前列腺癌和成胶质细胞瘤。

[0037] 此外，本发明的化合物可用于在某些现有的癌症化疗和放疗中实现相加或协同作用和 / 或用于恢复某些现有癌症化疗和放疗的功效。

[0038] 本发明也涉及这些化合物的光学活性形式（立体异构体）、盐、对映异构体、外消旋物、非对映异构体以及水合物和溶剂合物。术语“化合物的溶剂合物”指的是惰性溶剂分子在化合物上的加合物，这种形式是由于它们之间的相互吸引力而形成的。溶剂合物是例如一水合物或二水合物或醇化物。

[0039] 术语“可药用的衍生物”指的是，例如本发明的化合物的盐，以及所谓的前药化合物。

[0040] 术语“前药衍生物”是指被例如烷基或酰基基团、糖或寡肽所修饰的式 I 化合物，并且其可以在生物体内迅速裂解形成有效的本发明化合物。

[0041] 这些也包括本发明化合物的生物可降解的多聚体衍生物，例如在 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述。

[0042] 表述“有效量”表示在组织、系统、动物或人中导致例如研究人员或临床医师寻求或期望的生物或医学响应的药物或药理学活性成分的量。

[0043] 此外，表述“治疗有效量”表示与相应的不接受该量的个体相比具有如下结果的数量：疾病、综合征、病症、疾患、障碍或副作用的改善的治疗、痊愈、预防或消除，还有疾病、病

症或障碍的进展的减少。

[0044] 术语“治疗有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

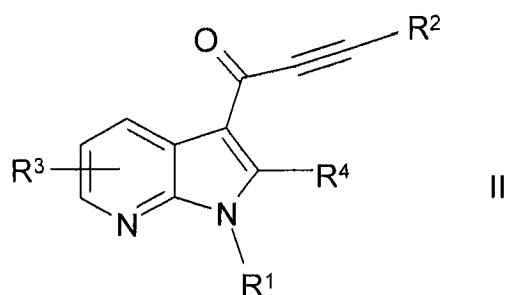
[0045] 本发明还涉及本发明式 I 化合物的混合物,例如两种非对映体的混合物,例如比例为 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 或 1 : 1000 的两种非对映体的混合物。

[0046] 这些是特别优选的立体异构体化合物的混合物。

[0047] 本发明涉及式 I 化合物及其盐,并涉及制备权利要求 1-13 所述的式 I 化合物及其可药用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体的方法,其特征为

[0048] a) 将式 II 的化合物

[0049]



[0050] 其中 R¹ 表示吡唑保护基,

[0051] R²、R³ 和 R⁴ 具有权利要求 1 中表示的含义,

[0052] 与胍反应,

[0053] 且同时或随后去除吡唑保护基

[0054] 或者

[0055] b) 将式 I 化合物中的基团 R² 转化成另一个 R²

[0056] 通过

[0057] i) 去除氨基保护基,

[0058] ii) 将二酰亚胺裂解得到胺,

[0059] iii) 进行烷基化,

[0060] 和 / 或将式 I 的碱或酸转化为其盐的一种。

[0061] 除非另外说明,上下文中的基团 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有式 I 所说明的含义。

[0062] A 表示烷基,其是具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子的直链(线形)或支链的烷基。A 优选表示甲基,还可以为乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,另外还可以为戊基、1-、2- 或 3- 甲基丁基、1,1-、1,2- 或 2,2- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、己基、1-、2-、3- 或 4- 甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3- 或 3,3- 二甲基丁基、1- 或 2- 乙基丁基、1- 乙基 -1- 甲基丙基、1- 乙基 -2- 甲基丙基、1,1,2- 或 1,2,2- 三甲基丙基,而且优选例如三氟甲基。

[0063] A 特别优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的烷基,优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或 1,1,1- 三氟乙基。

[0064] A 中的一个或两个 CH₂ 基团也可被 O 或 S 原子替代,和 / 或被 -CH = CH- 基团替代。因此 A 还表示例如 2- 甲氧基乙基。

[0065] 环烷基优选表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0066] Ar 表示例如苯基；邻、间或对甲基苯基；邻、间或对乙基苯基；邻、间或对丙基苯基；邻、间或对异丙基苯基；邻、间或对叔丁基苯基；邻、间或对三氟甲基苯基；邻、间或对氟苯基；邻、间或对溴苯基；邻、间或对氯苯基；邻、间或对羟基苯基；邻、间或对甲氧基苯基；邻、间或对甲基磺酰基苯基；邻、间或对硝基苯基；邻、间或对氨基苯基；邻、间或对甲基氨基苯基；邻、间或对二甲基氨基苯基；邻、间或对氨基磺酰基苯基；邻、间或对甲基氨基磺酰基苯基；邻、间或对羰基苯基；邻、间或对羧基苯基；邻、间或对甲氧基羰基苯基；邻、间或对乙氧基羰基苯基；邻、间或对乙酰基苯基；邻、间或对甲酰基苯基；邻、间或对氰基苯基；还优选 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4- 或 3,5- 二氟苯基；2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4- 或 3,5- 二氯苯基；2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4- 或 3,5- 二溴苯基；2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6- 或 3,4,5- 三氯苯基；对碘苯基；4- 氟 -3- 氯苯基；2- 氟 -4- 溴苯基；2,5- 二氟 -4- 溴苯基或 2,5- 二甲基 -4- 氯苯基。

[0067] Ar 特别优选地表示未取代的或被 A、NO₂、N(R⁵)₂、CN 和 / 或 COOR⁵ 单、二或三取代的苯基。

[0068] 不考虑进一步取代，Het 表示例如 2- 或 3- 呋喃基、2- 或 3- 噻吩基、1-、2- 或 3- 吡咯基、1-、2-、4- 或 5- 咪唑基、1-、3-、4- 或 5- 吡唑基、2-、4- 或 5- 噁唑基、3-、4- 或 5- 异噁唑基、2-、4- 或 5- 噻唑基、3-、4- 或 5- 异噻唑基、2-、3- 或 4- 吡啶基、2-、4-、5- 或 6- 嘧啶基，另外更优选 1,2,3- 三唑 -1-、-4- 或 -5- 基、1,2,4- 三唑 -1-、-3- 或 -5- 基、1- 或 5- 四唑基、1,2,3- 噁二唑 -4- 或 -5- 基、1,2,4- 噁二唑 -3- 或 -5- 基、1,3,4- 噻二唑 -2- 或 -5- 基、1,2,4- 噻二唑 -3- 或 -5- 基、1,2,3- 噻二唑 -4- 或 -5- 基、3- 或 4- 哒嗪基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡啶基、4- 或 5- 异吡啶基、1-、2-、4- 或 5- 苯并咪唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡唑基、1-、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并吡唑基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噁唑基、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并异噁唑基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噻唑基、2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并异噻唑基、4-、5-、6- 或 7- 苯并 2,1,3- 噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 异喹啉基、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 噌啉基、2-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹唑啉基、5- 或 6- 喹喔啉基、2-、3-、5-、6-、7- 或 8-2H- 苯并 -1,4- 噁嗪基，另外还优选 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯 -5- 基、1,4- 苯并二噁烷 -6- 基、2,1,3- 苯并噻二唑 -4- 或 -5- 基、2,1,3- 苯并噁二唑 -5- 基。

[0069] 所述杂环基团也可以部分地或全部被氢化。因此未取代的 Het 还表示例如 2,3- 二氢 -2-、-3-、-4- 或 -5- 呋喃基、2,5- 二氢 -2-、-3-、-4- 或 -5- 呋喃基、四氢 -2- 或 -3- 呋喃基、1,3- 二氧戊环 -4- 基、四氢 -2- 或 -3- 噻吩基、2,3- 二氢 -1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡咯基、2,5- 二氢 -1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡咯基、1-、-2- 或 -3- 吡咯烷基、四氢 -1-、-2- 或 -4- 咪唑基、2,3- 二氢 -1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡唑基、四氢 -1-、-3- 或 -4- 吡唑基、1,4- 二氢 -1-、-2-、-3- 或 -4- 吡啶基、1,2,3,4- 四氢 -1-、-2-、-3-、-4-、-5- 或 -6- 吡啶基、1-、2-、3- 或 4- 哌啶基、2-、3- 或 4- 吗啉基、四氢 -2-、-3- 或 -4- 吡喃基、1,4- 二噁烷基、1,3- 二噁烷 -2-、-4- 或 -5- 基、六氢 -1-、-3- 或 -4- 哒嗪基、六氢 -1-、-2-、-4- 或 -5- 嘧啶基、1-、2- 或 3- 哌嗪基、1,2,3,4- 四氢 -1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或 -8- 喹啉基、1,2,3,4- 四氢 -1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或 -8- 异喹啉基、2-、3-、5-、6-、7- 或 8-3,4- 二氢 -2H- 苯并 -1,4- 噁嗪基，另外优选 2,3- 亚甲基二氧基苯基、3,4- 亚甲基二氧基苯基、2,3- 亚乙基二氧基苯基、3,4- 亚乙基二氧基苯基、3,4- (二氟亚甲基二氧基) 苯基、2,

3- 二氢苯并呋喃 -5- 或 -6- 基、2,3-(2- 氧代亚甲基二氧基) 苯基或者 3,4- 二氢 -2H-1, 5- 苯并二氧杂~~革~~-6- 或 -7- 基, 另外还优选 2,3- 二氢苯并呋喃基、2,3- 二氢 -2- 氧代呋喃基。

[0070] Het 更优选地表示具有 1 至 3 个 N 和 / 或 O 原子的单或双环饱和的、不饱和的或芳香杂环, 其为未取代的或被以下基团单或二或三取代: A、OH、OA、Hal、CON(R⁵)₂、N(R⁵)₂ 和 / 或 = O (羰基氧);

[0071] 另外特别优选为二氢吡咯基、吡咯烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、哌嗪基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、3,4- 二氢苯并 -1,4- 噁嗪基、2,3- 二氢异吲哚基、2,3- 二氢吲哚基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、噻唑烷基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基、吡嗪基、吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基或 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基, 其中每个为未取代的或被以下基团单、二或三取代: A、OH、OA、Hal、CON(R⁵)₂、N(R⁵)₂ 和 / 或 = O。

[0072] Het 非常优选地表示二氢吡咯基、吡咯烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、哌嗪基、1,2,3, 4- 四氢喹啉基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、3,4- 二氢苯并 -1,4- 噁嗪基、2,3- 二氢异吲哚基或 2,3- 二氢吲哚基、吡唑基、吡啶基、呋喃基或异噁唑, 其中每个为未取代的或被 A、CON(R⁵)₂、N(R⁵)₂ 或 F 和 / 或 = O 单、二或三取代。

[0073] R¹ 优选地表示 H 或 -[C(R⁵)₂]_nAr。

[0074] R² 表示 A、-[C(R⁵)₂]_nAr、-[C(R⁵)₂]_nHet、-[C(R⁵)₂]_n环烷基、-[C(R⁵)₂]_nOR⁵、-[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂ 或 -[C(R⁵)₂]_nCOOR⁵

[0075] 优选为甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯基、邻、间或对 - 甲苯基、邻、间或对 - 乙基苯基、邻、间或对 - 丙基苯基、邻、间或对 - 异丙基苯基、邻、间或对 - 丁基苯基、邻、间或对 - 叔丁基苯基、邻、间或对 - 三氟甲基苯基、4- 丙基环己基、甲氧基甲基、羟基甲基、1, 3- 二氧代异吲哚 -2- 基甲基、1,3- 二氧代异吲哚 -2- 基乙基、1,3- 二氧代异吲哚 -2- 基丙基、1,3- 二氧代异吲哚 -2- 基丁基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、二甲基氨基甲基、二甲基氨基丙基、吡咯烷 -1- 基丙基、哌啶 -4- 基甲基、1- 甲基哌啶 -4- 基甲基、哌啶 -4- 基丙基、1- 甲基哌啶 -4- 基甲基、吡咯烷 -2- 基乙基或 3- 吗啉 -4- 基丙基、3- 哌嗪 -1- 基丙基、氨基苯基、3- 羧基丙基、硝基苯基、4- 羟基丁基、3- 羟基丙基、羟基甲基、2- 羧基乙基或 3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 丙基。

[0076] R³ 优选地表示 H、Br、Cl、CN、Ar 或 Het。

[0077] R⁴ 优选地表示 H 或 A。

[0078] R⁵ 优选地表示 H 或 A。

[0079] Hal 优选地表示 F、Cl 或 Br 以及 I, 特别优选 F 或 Cl。

[0080] 在整个本发明中, 出现一次以上的所有基团可以相同或不同, 即相互是独立的。

[0081] 式 I 化合物可具有一个或多个手性中心, 且因此可以出现不同的立体异构体形式。式 I 包括所有的这些形式。

[0082] 相应地, 本发明特别涉及式 I 化合物, 其中至少一个所述基团具有上述优选含义的一种。化合物的一些优选的基团可通过以下子式 Ia 至 II 表示, 它们符合式 I, 且其中未

非常详细定义的基团具有式 I 所述的含义,但是其中

[0083] 在 Ia 中, R^1 表示 H 或 $-[C(R^5)_2]_nAr$;

[0084] 在 Ib 中 R^2 表示甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯基、邻、间或对-甲苯基、邻、间或对-乙基苯基、邻、间或对-丙基苯基、邻、间或对-异丙基苯基、邻、间或对-丁基苯基、邻、间或对-叔丁基苯基、邻、间或对-三氟甲基苯基、4-丙基环己基、甲氧基甲基、羟基甲基、1,3-二氧代异吲哚-2-基甲基、1,3-二氧代异吲哚-2-基乙基、1,3-二氧代异吲哚-2-基丙基、1,3-二氧代异吲哚-2-基丁基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、二甲基氨基甲基、二甲基氨基丙基、吡咯烷-1-基丙基、哌啶-4-基甲基、1-甲基哌啶-4-基甲基、哌啶-4-基丙基、1-甲基哌啶-4-基甲基、吡咯烷-2-基乙基或 3-吗啉-4-基丙基、3-哌嗪-1-基丙基、氨基苯基、3-羧基丙基、硝基苯基、4-羟基丁基、3-羟基丙基、羟基甲基、2-羧基乙基或 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基;

[0085] 在 Ic 中 R^3 表示 H、Br、Cl、CN、Ar 或 Het;

[0086] 在 Id 中 R^4 表示 H 或 A;

[0087] 在 Ie 中 R^5 表示 H 或 A;

[0088] 在 If 中 A 表示具有 1-8 个 C 原子的非支链或支链烷基,其中一个或两个 CH_2 基团可被氧替换且 / 或另外 1-7 个 H 原子可被 F 替换;

[0089] 在 Ig 中 A 表示具有 1-6 个 C 原子的非支链或支链烷基,其中一个或两个 CH_2 基团可被氧替换且 / 或另外 1-7 个 H 原子可被 F 替换;

[0090] 在 Ih 中 Ar 表示未取代的或被 A、 NO_2 、 $N(R^5)_2$ 、CN 和 / 或 $COOR^5$ 单、二或三取代的苯基;

[0091] 在 Ii 中 Het 表示未取代的或被 A、OH、OA、Hal、 $CON(R^5)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 和 / 或 = O (羰基氧) 单或二或三取代的具有 1 至 3 个 N 和 / 或 O 原子的单或双环饱和的、不饱和的或芳香杂环;

[0092] 在 Ij 中 Het 表示二氢吡咯基、吡咯烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、哌嗪基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢苯并-1,4-噁嗪基、2,3-二氢异吲哚基、2,3-二氢吲哚基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、噻唑烷基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基或 1,3-苯并间二氧杂环戊烯基,其中每个为未取代的或被 A、OH、OA、Hal、 $CON(R^5)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 和 / 或 = O 单或二或三取代;

[0093] 在 Ik 中 Het 表示二氢吡咯基、吡咯烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、哌嗪基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢苯并-1,4-噁嗪基、2,3-二氢异吲哚基或 2,3-二氢吲哚基、吡唑基、吡啶基、呋喃基或异噁唑,其中每个为未取代或被 A、 $CON(R^5)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 或 F 和 / 或 = O 单、二或三取代;

[0094] 在 II 中 R^1 表示 H 或 $-[C(R^5)_2]_nAr$,

[0095] R^2 表示 A、 $-[C(R^5)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^5)_2]_nHet$ 、 $-[C(R^5)_2]_n$ 环烷基、 $-[C(R^5)_2]_nOR^5$ 、 $-[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ 或 $-[C(R^5)_2]_nCOOR^5$

[0096] $-[C(R^5)_2]_nCOOR^5$

[0097] R^3 表示 H、Br、Cl、CN、Ar 或 Het

[0098] R^4 表示 H 或 A,

[0099] R^5 表示 H 或 A,

[0100] A 表示具有 1-6 个 C 原子的非支链或支链烷基, 其中一个或两个 CH_2 基团可被氧替换和 / 或 1-7 个 H 可被 F 替换,

[0101] Ar 表示未取代的或被 A、 NO_2 、 $N(R^5)_2$ 、CN 和 / 或 $COOR^5$ 单、二、或三取代的苯基,

[0102] Het 表示二氢吡咯基、吡咯烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、哌嗪基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、3,4- 二氢苯并 -1,4- 噁嗪基、2,3- 二氢异呋喃基或 2,3- 二氢呋喃基、吡唑基、吡啶基、呋喃基或异噻唑基, 其中每个为未取代的或被 A、 $CON(R^5)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 或 F 和 / 或 = O 单、二、或三取代

[0103] n 表示 0、1、2、3 或 4 ; 及其可药用衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

[0104] 另外, 式 I 化合物以及用于制备它们的原料可以采用如文献中所述的本身已知的方法 (例如在标准专著中所述的方法, 如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), 在已知并且适于所述反应的反应条件下进行制备。也可以采用此处并未更详细说明的本身已知的变通方法进行制备。

[0105] 式 I 化合物可优选通过使式 II 化合物与胍盐反应而获得, 诸如例如碳酸胍。

[0106] 式 II 的化合物通常是已知的。当然, 如果它们是新的, 它们可以通过其本身已知的方法制备。

[0107] 该反应通常在存在酸结合剂, 优选有机碱, 如 DIPEA、三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉的情况下进行。

[0108] 还可有利地加入碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或碱金属或碱土金属的其它弱酸盐, 优选钾、钠、钙或铯的盐。

[0109] 根据所用的条件, 反应时间为几分钟至 14 天, 反应温度在约 -15°C 和 150°C 之间, 通常在 40°C 和 130°C 之间, 特别优选在约 60°C 和约 110°C 之间。

[0110] 适当的惰性溶剂为烃类, 如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯代烃类, 如三氯乙烯、1,2- 二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇类, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚类, 如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷; 乙二醇醚, 如乙二醇单甲醚或单乙醚、乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮类, 如丙酮或丁酮; 酰胺类, 如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈类, 如乙腈; 亚砷类, 如二甲基亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 羧酸类, 如甲酸或乙酸; 硝基化合物, 如硝基甲烷或硝基苯; 酯类, 如乙酸乙酯, 或所述溶剂的混合物。

[0111] 特别优选的是乙二醇醚类诸如乙二醇单甲醚、THF、二氯甲烷和 / 或 DMF。

[0112] 优选的呋喃保护基团例如是磺酰基 - 保护基团, 如甲苯磺酰基或甲磺酰基, 其它保护基团例如 BOC。

[0113] 醚的裂解通过本领域技术人员已知的方法进行。

[0114] 醚裂解的标准方法、例如甲基醚的裂解是使用三溴化硼。

[0115] 氢解可除去的基团、例如苄基醚的裂解, 可以例如通过在催化剂 (例如贵金属催

化剂如钯,有利地在支持剂如碳上)存在下用氢处理来裂解。此处适宜的溶剂是上文所述的那些,特别是例如醇类如甲醇或乙醇或者酰胺类如 DMF。氢解通常是在约 0 至 100℃ 的温度以及在约 1 至 200 巴的压力下进行,优选为 20-30℃ 和 1-10 巴。

[0116] 酯类可以例如使用乙酸或使用 NaOH 或 KOH 水溶液、水 / THF 或水 / 二氧杂环己烷、在温度 0 至 100℃ 被皂化。

[0117] 氮上的烷基化在标准条件下进行,如本领域技术人员已知的。

[0118] 式 I 的化合物还可以通过经由溶剂分解(特别是水解)或者经由氢解从其功能衍生物中被释放出来而获得。

[0119] 溶剂分解或氢解的优选起始材料为那些包含相应已保护的氨基和 / 或羟基而不是包含一个或多个游离氨基和 / 或羟基的物质,优选那些携带氨基保护基团而不是与 N 原子结合的 H 原子的物质,例如那些符合式 I,但是不包含 NH₂ 基团而是包含 NHR' 基团(其中 R' 是氨基保护基团,例如 BOC 或 CBZ)的物质。

[0120] 还优选携带羟基保护基团而不是羟基的 H 原子的起始材料,例如那些符合式 I,但是不包含羟基-苯基而是包含 R''O- 苯基(其中 R'' 是羟基保护基团)的物质。

[0121] 在起始材料分子中可能存在许多相同或不同的被保护的氨基和 / 或羟基。如果存在的保护基团彼此不同,则其在许多情况中可被选择性裂解。

[0122] 术语“氨基保护基团”是已知的术语并且是指适于保护(阻断)氨基不参加化学反应、但是在已经在该分子其它地方进行所需化学反应后易于除去的基团。典型的该类基团特别是未被取代或被取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。因为氨基保护基团在所需反应(或反应序列)后被除去,因此其类型和大小并不关键;但是,优选具有 1-20 个,特别是 1-8 个碳原子的基团。术语“酰基”在本发明方法中在最广义上被理解。其包括得自脂族、芳族脂族、芳族或杂环羧酸或磺酸的酰基,并且特别是烷氧基羰基、芳氧基羰基并且尤其是芳烷氧基羰基。该类酰基的实例有烷酰基如乙酰基、丙酰基和丁酰基;芳烷酰基如苯乙酰基;芳酰基如苯甲酰基和甲苯甲酰基;芳氧基烷酰基如 POA;烷氧基羰基如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC 和 2-碘乙氧基羰基;芳烷氧基羰基如 CBZ(“苄氧羰基”)、4-甲氧基苄氧基羰基、FMOC;芳基磺酰基如 Mtr、Pbf 和 Pmc。优选的氨基保护基团是 BOC 和 Mtr,此外还优选 CBZ、Fmoc、苄基和乙酰基。

[0123] 术语“羟基保护基团”同样是已知的术语并且是指适于保护羟基不进行化学反应,但是在已经在该分子其它地方进行所需化学反应后易于除去的基团。典型的该类基团有上述未被取代或被取代的芳基、芳烷基或酰基,此外还可以是烷基。因为其在所需化学反应或反应序列后被除去,因此其性质和大小并不关键;优选具有 1-20 个,特别是 1-10 个碳原子的基团。羟基保护基团的实例特别是叔-丁氧基羰基、苄基、对-硝基苯甲酰基、对甲苯磺酰基、叔-丁基和乙酰基,其中特别优选苄基和叔-丁基。天门冬氨酸和谷氨酸中的 COOH 基团优选地以其叔-丁酯的形式被保护(例如 Asp(OBut))。

[0124] 根据所用的保护基团,可以用强酸,有利地用 TFA 或高氯酸将式 I 的化合物从其功能衍生物中释放出来,但是也可以使用其它强无机酸,如盐酸或硫酸,强有机羧酸,如三氯乙酸或磺酸,如苯磺酸或对甲苯磺酸。可存在另外的惰性溶剂,但是其不总是必需的。适宜的惰性溶剂优选地是有机酸,例如羧酸,如乙酸、醚类,如四氢呋喃或二噁烷、酰胺类,如 DMF、卤代烃类,如二氯甲烷,还可以是醇类,如甲醇、乙醇或异丙醇、以及水。此外,还可使用

上述溶剂的混合物。TFA 优选地在不加入其它溶剂的情况下过量使用,高氯酸优选地以比例为 9 : 1 的乙酸和 70% 高氯酸混合物的形式使用。裂解的反应温度有利地为约 0 至约 50°C,优选地为 15 至 30°C (室温)。

[0125] BOC、OBu^t、Pbf、Pmc 和 Mtr 基团可以例如用 TFA 在二氯甲烷中裂解或用大约 3 至 5N HCl 的二噁烷溶液在 15-30°C 下裂解,FMOC 基团可以用大约 5 至 50% 二甲胺、二乙胺或哌啶在 DMF 中的溶液在 15-30°C 下裂解。

[0126] 可氢解除去的保护基团(例如 CBZ 或苄基)例如可以通过用氢在存在催化剂(例如贵金属催化剂,例如钯,有利地位于支撑物,如碳上)的情况下进行处理而被除去。在这里,适宜的溶剂是上面所示的溶剂,特别是例如醇类,如甲醇或乙醇,或酰胺类,如 DMF。氢解通常在约 0 至 100°C 的温度和约 1 至 200 巴的压力,优选 20-30°C 和 1-10 巴下进行。CBZ 基团的氢解例如可在 5 至 10% Pd/C 上在甲醇中或者用甲酸铵(代替氢)在 Pd/C 上在甲醇/DMF 中在 20-30°C 下良好进行。

[0127] 药用的盐和其它形式

[0128] 所述本发明的化合物可以以它们最终的非盐形式应用。另一方面,本发明也包括可药用盐形式的这些化合物的用途,所述盐可以通过本领域已知的方法衍生自多种有机和无机酸和碱。大部分式 I 化合物的可药用盐形式可以通过常规方法制备。如果式 I 化合物包含羧基基团,它的适当的盐之一可以通过将该化合物与适当的碱反应得到相应的碱加成盐来形成。此类碱为例如碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;以及多种有机碱,如哌啶、二乙醇胺和 N-甲基谷氨酰胺。也包括式 I 化合物的铝盐。在某些式 I 化合物的情况中,酸加成盐可以通过将这些化合物用可药用的有机和无机酸处理来形成,所述酸例如氢卤酸,如盐酸、氢溴酸或氢碘酸;其它无机酸和它们相应的盐,如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等;以及烷基-和单芳基磺酸盐,如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;以及其它有机酸和它们相应的盐,如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此,式 I 化合物的可药用酸加成盐包括下列:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐(得自半乳糖二酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但本发明不限于这些盐。

[0129] 另外,本发明的化合物的碱盐包括铝、铵、钙、铜、铁(III)、铁(II)、锂、镁、锰(III)、锰(II)、钾、钠和锌盐,但本发明不限于这些盐。对于上文所述的盐,优选为铵盐;碱金属钠和钾的盐,以及碱土金属钙和镁的盐。衍生自可药用的有机无毒碱的式 I 化合物的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,被取代的胺的盐,也包括天然存在的被取代的胺,环胺和碱性的离子交换树脂的盐,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙

二胺（苺星）、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明（hydrabamine）、异丙基胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三（羟甲基）胺（氨基丁三醇）的盐，但这并不用于限制本发明。

[0130] 包含碱性含氮基团的本发明的化合物可以用如下物质将其季铵化： (C_1-C_4) 烷基卤化物，例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物；二 (C_1-C_4) 烷基硫酸酯，例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸酯； $(C_{10}-C_{18})$ 烷基卤化物，例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物；以及芳基 (C_1-C_4) 烷基卤化物，例如苺基氯化物和苺基溴化物。水溶性和油溶性的本发明的化合物均可使用此类盐制备。

[0131] 优选的上文所述的药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、新戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇，但这并不用于限制本发明。

[0132] 碱性的式 I 化合物的酸加成盐可以以常规方法，通过将游离碱形式与足量的所需酸反应来形成盐。游离碱可以以常规方法，通过将该盐形式与碱反应并且将游离碱分离而再生。游离碱形式在某些方面不同于它们相应的盐形式，如某些物理性质（例如在极性溶剂中的溶解度）；然而，就本发明的目的而言，盐与它们各自的游离碱形式是相当的。

[0133] 如前文所述，可药用的式 I 化合物的碱加成盐可以由金属或胺形成，例如碱金属和碱土金属或有机胺。优选的金属为钠、钾、镁和钙。优选的有机胺为 N, N'-二苺基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0134] 酸性的本发明的化合物的碱加成盐可以以常规方法，通过将游离酸形式与足量的所需碱反应来形成盐。游离酸可以以常规方法，通过将该盐形式与酸反应并且将游离酸分离而再生。游离酸形式在某些方面不同于它们相应的盐形式，如某些物理性质（例如在极性溶剂中的溶解度）；然而，就本发明的目的而言，盐与它们各自的游离酸形式是相当的。

[0135] 如果本发明的化合物包含一个以上能形成此类可药用盐的基团，那么本发明也包含多盐。典型的多盐形式包括例如二酒石酸盐、二乙酸盐、二富马酸盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐，但这并不用于限制本发明。

[0136] 如上文所述，可知本文中的术语“可药用盐”是指包含一种盐形式的式 I 化合物的活性成分，特别是如果这种盐形式使活性成分的药代动力学性质与之前使用的活性成分的游离形式或活性成分的任何其它盐形式相比有所改善时。活性成分的可药用盐形式可以为该活性成分首次提供之前没有的所需药代动力学性质，并且甚至可以对该活性成分关于其体内治疗效果方面的药效学具有积极的作用。

[0137] 另外，本发明涉及包含至少一种式 I 化合物和 / 或其可药用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，以及任选的赋形剂和 / 或辅料。

[0138] 药物制剂可以以剂量单位的形式施用，该剂量单位包含每剂量单位预定量的活性成分。该剂量单位可以包含例如 0.5mg-1g、优选 1mg-700mg、特别优选 5mg-100mg 的本发明化合物，具体剂量取决于所治疗的疾病、施用方式和患者的年龄、体重和状况，或者药物制剂可以以剂量单位的形式施用，该剂量单位包含每剂量单位预定量的活性成分。优选的剂

量单位制剂为包含上文所述日剂量或分份剂量或其相应部分的活性成分的那些制剂。另外,此类药物制剂可以应用药学领域所熟知的方法来制备。

[0139] 药物制剂可以通过任何所需的适当方法施用,例如通过口服(包括口腔或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或非胃肠(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)方式施用。此类制剂可以应用所有药学领域已知的方法通过例如将活性成分与赋形剂或辅剂混合来制备。

[0140] 适用于口服施用的药物制剂可以以分开的单位施用,如胶囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;在水或非水液体中的溶液剂或混悬剂;可食用的泡沫剂或泡沫食物;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0141] 因此,例如,在以片剂或胶囊剂形式口服施用的情况下,可以将活性成分与口服、无毒并且可药用的惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等混合。散剂可以通过将化合物粉碎成适当的细粉末并将其与以类似方法粉碎的药物赋形剂混合来制备,所述赋形剂是例如可食用的碳水化合物,如淀粉或甘露醇。也可以应用矫味剂、防腐剂、分散剂和染料等。

[0142] 胶囊剂可以通过制备如上所述的粉末混合物并且将其填入成形的明胶壳中来制备。助流剂和润滑剂如高分散硅酸、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇,可以在填充操作前加入到粉末混合物中。同样可以加入崩解剂或增溶剂例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以便在服用胶囊剂后提高药物的利用度。

[0143] 另外,如果需要或必须,也可以向混合物中掺入适当的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料。适当的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(如葡萄糖或 β -乳糖、用玉米制备的甜味剂)、天然的和合成的胶(如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂通过例如制备粉末混合物、制粒或干法压制混合物、加入润滑剂和崩解剂并压制全部混合物以得到片剂来配制。粉末混合物可以通过如上文所述将以适当方法粉碎的化合物与稀释剂或基质混合,并任选地与粘合剂(例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解阻滞剂(如石蜡)、吸收加速剂(如季盐)和/或吸附剂(如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合来制备。粉末混合物可以通过用粘合剂(如糖浆、淀粉浆、阿拉伯胶浆或纤维素或聚合物材料的溶液)将其润湿并且挤压过筛来制粒。作为制粒的替代方案,粉末混合物可以通过压片机操作,压制成形状不一的团块,该团块粉碎后形成颗粒。颗粒可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油来润滑,以避免其粘附于片剂冲模。然后压制已润滑的混合物以得到片剂。本发明的化合物也可以与自由流动的惰性赋形剂混合,然后不经制粒或干法压制步骤直接压制得到片剂。可以存在透明的或不透明的保护层,该保护层包括紫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡抛光层。可以向这些包衣剂中加入染料以便区分不同的剂量单位。

[0144] 口服的液体例如溶液剂、糖浆剂和酏剂,可以以剂量单位形式制备,以使其包含预定量的化合物。糖浆剂可以通过将化合物溶于含有合适矫味剂的水溶液中来制备,而酏剂可以应用无毒醇介质制备。混悬剂可以通过将化合物分散于无毒介质中来制备。也可以加入增溶剂和乳化剂(如乙氧基化的异十八烷醇和聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐剂、矫味添加剂(如薄荷油或天然的甜味剂或糖精)或者其它的人工甜味剂等。

[0145] 如果需要,口服施用的剂量单位制剂可以装入微囊中。该制剂也可以以延长或延

缓释放的方式制备,例如通过包衣或将微粒材料包埋于聚合物、蜡等中。

[0146] 式 I 化合物及其盐、溶剂合物以及有生理学功能的衍生物也可以以脂质体传递系统的形式施用,例如小单室脂质体、大单室脂质体和多复层脂质体。脂质体可以由各种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

[0147] 式 I 化合物及其盐、溶剂合物和有生理学功能的衍生物可以用与该化合物分子偶联的单克隆抗体作为单一载体来传递。化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰氨基苯酚、聚羟乙基天冬氨酰氨基苯酚或聚氧乙烯聚赖氨酸,其可以被棕榈酰基取代。另外,化合物还可以与一类适合获得药物控释的可生物降解的聚合物偶联,该聚合物是例如聚乳酸、聚-ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲的嵌段共聚物。

[0148] 适于经皮施用的药物制剂可以以用于长时间紧密接触受体表皮的独立硬膏剂的形式施用。因此,例如活性成分可以从硬膏剂通过如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986) 中所述的离子电渗疗法传递。

[0149] 适于局部施用的药用化合物可以配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0150] 对于眼或其它外部组织例如口腔和皮肤的治疗而言,制剂优选以局部软膏剂或乳膏剂的形式来应用。在制剂为软膏剂的情况下,活性成分可以与石蜡或易与水混溶的软膏剂基质共同应用。或者,活性成分可以用水包油型乳膏剂基质或油包水型乳膏剂基质配制成乳膏剂。

[0151] 适于局部应用于眼部的药物制剂包括滴眼剂,其中活性成分溶于或混悬于合适载体中,特别是水性溶剂中。

[0152] 适于局部应用于口腔的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0153] 适于直肠施用的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式施用。

[0154] 适于鼻腔施用的药物制剂(其中载体物质为固体)包括具有粒径例如 20-500 微米范围内的粗粉剂,其以鼻吸的方式施用,即通过鼻道从接近鼻腔的装有粉末的容器内快速吸入。用液体作为载体物质的适于以鼻喷雾剂或滴鼻剂的形式施用的制剂包括活性成分的水或油溶液。

[0155] 适于吸入施用的药物制剂包括细颗粒的粉末或喷雾,其可以通过多种类型的具有气雾剂、喷雾器或吸入器的加压分散器来产生。

[0156] 适于阴道施用的药物制剂可以以阴道栓剂、阴道塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂施用。

[0157] 适于胃肠外施用的药物制剂包括含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质的水性和非水无菌注射液,通过所述溶质使该制剂与被治疗的患者的血液等张;以及水性和非水无菌混悬液,其可以包含助悬介质和增稠剂。这些制剂可以以单剂量或多剂量的容器进行施用,例如密封的安瓿和小瓶,并存贮于冷冻干燥(冻干)状态下,从而仅需在临用之前加入无菌液体载体,例如注射用水。依照处方制备的注射溶液和混悬液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0158] 不言而喻,除了上文所特别指出的组分外,对于特定类型的制剂而言,制剂中也可

以包含本领域常用的其它物质；因此，例如适于口服施用的制剂可以包含矫味剂。

[0159] 式 I 化合物的治疗有效量取决于多种因素，包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的具体病症及其严重性、制剂的性质以及施用方法，并且最终由主治医生或兽医确定。然而，本发明的化合物用于治疗肿瘤生长（例如结肠或乳腺癌）的有效量，通常为每日 0.1-100mg/kg 受体（哺乳动物）体重，特别是每日 1-10mg/kg 体重。因此，对于体重为 70kg 的成年哺乳动物而言，每日的实际量通常为 70-700mg，其中该剂量可以作为单剂量每日施用，或者通常以一系列的部分剂量（如 2、3、4、5 或 6 次）每日施用，以使总的日剂量不变。其盐或溶剂合物或有生理学功能的衍生物的有效量可以确定为本发明化合物本身的有效量的分数。可以推断适于上述其它病症的治疗的类似剂量。

[0160] 本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物和 / 或其可药用的衍生物、溶剂合物和立体异构体（包括其所有比例的混合物）以及至少一种其他药物活性成分的药物。

[0161] 本发明也涉及药盒，该药盒包括单独包装的

[0162] (a) 有效量的式 I 化合物和 / 或其可药用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，

[0163] 以及

[0164] (b) 有效量的其他药物活性成分。

[0165] 所述药盒包括适当的容器，如盒、单独的瓶、袋或安瓿。该药盒可以包括例如单独的安瓿，每个安瓿包含有效量的式 I 化合物和 / 或其可药用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，

[0166] 以及有效量的溶解或冻干形式的其他药物活性成分。

[0167] 用途

[0168] 本发明的化合物作为药物活性成分适合用于哺乳动物尤其是人类以治疗和控制癌症疾病。

[0169] 本发明包括式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐和溶剂合物用于制备治疗或预防癌症的药物的应用。所治疗的癌症优选选自脑癌、泌尿生殖道癌症、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌肠癌。另一组优选的癌症类型是单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤和乳腺癌。

[0170] 还包括式 I 化合物和 / 或生理学可接受的盐及其溶剂合物在制备用于治疗和 / 或控制哺乳动物中肿瘤诱发的疾病的药物中的用途，其中在此方法中，治疗有效量的本发明化合物被施用于有此治疗需要的患病哺乳动物。该治疗量根据具体疾病而改变，且可由本领域技术人员无需过多努力即可确定。

[0171] 特别优选的是治疗疾病的用途，其中该疾病是实体瘤。

[0172] 实体瘤优选地选自下组肿瘤：鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和 / 或肺。

[0173] 实体瘤还优选地选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、结肠癌和乳癌。

[0174] 还优选治疗血液和免疫系统肿瘤的用途，优选治疗选自以下肿瘤的用途：急性髓样白血病、慢性髓样白血病、急性淋巴细胞性白血病和 / 或慢性淋巴细胞性白血病。

[0175] 本发明还涉及本发明化合物治疗骨病的用途，其中该骨病产生于骨肉瘤、骨关节炎和佝偻病。

[0176] 式 I 化合物还可与其它公知治疗剂同时施用,所述其它公知治疗剂是针对它们对待治疗病症的特定有用性而选择。

[0177] 本发明化合物还适合于与已知抗癌剂组合。这些已知的抗癌剂包括下列:雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和其它血管生成抑制剂。本发明化合物特别适合与放射治疗同时施用。

[0178] “雌激素受体调节剂”是指干扰或抑制雌激素与受体结合的化合物,无论机理如何。雌激素受体调节剂的实例包括但不限于他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY 117081、托瑞米芬、氟维司群、2,2-二甲基丙酸 4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基苯酯、4,4'-二羟基二苯酮-2,4-二硝基苯基脲和 SH646。

[0179] “雄激素受体调节剂”是指干扰或抑制雄激素类物质与受体结合的化合物,无论其机理如何。雄激素受体调节剂的实例包括非那雄胺和其它 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和醋酸阿比特龙。

[0180] “类视色素受体调节剂”是指干扰或抑制类视色素类物质与受体结合的化合物,无论其机理如何。这类类视色素受体调节剂的实例包括贝沙罗汀、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)视黄酰胺和 N-4-羧基苯基视黄酰胺。

[0181] “细胞毒药物”是指主要通过直接作用于细胞功能而导致细胞死亡或者抑制或干扰细胞有丝分裂的化合物,包括烷化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

[0182] 细胞毒药物的实例包括但不限于替拉扎明 (triapazine)、色替纳非 (sertenef)、恶液质素、异环磷酰胺、他索纳明、氯尼达明、卡铂、六甲密胺、泼尼莫司汀、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂 (heptaplatin)、雌莫司汀、甲苯磺酸英丙舒凡、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵、嘌呤替派、洛铂、沙铂、甲基丝裂霉素 (profiromycin)、顺铂、伊罗夫文、右旋异环磷酰胺 (dexifosfamide)、顺式-胺二氯 (2-甲基吡啶) 铂、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式,反式,反式) 双-mu-(己烷-1,6-二胺)-mu[二胺铂(II)] 双[二胺(氯)铂(II)] 四氯化物、diarisdinylspermine、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡蔡非特、戊柔比星、氨柔比星、抗瘤酮、3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-去氧-10-羟基洋红霉素、annamycin、加柔比星、依利奈法德、MEN10755 和 4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-吡丙啶基-4-甲基磺酰基柔红霉素 (参见 W000/50032)。

[0183] 微管蛋白抑制剂的实例包括紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-去甲长春碱、多西他赛 (docetaxol)、根霉素、多拉司他汀、羟乙基磺酸米伏布林、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、cryptophycin、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基) 苯磺酰胺、脱水长春碱 (anhydrovinblastine)、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔-丁基酰胺、TDX258 和 BMS188797。

[0184] 拓扑异构酶抑制剂的一些实例有拓扑替康、hycaptamine、伊立替康、卢比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外亚苄基教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]喹啉并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲氨基-2'-脱氧依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-甲酰胺、asulacrine、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-间二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]菲啶鎓、6,9-双[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2-(二乙氨基)乙氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司纳。

[0185] “抗增殖剂”包括反义 RNA 和 DNA 寡核苷酸如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 和 INX3001 和抗代谢物如依诺他滨、卡莫氟、喃氟啶、喷司他丁、去氧氟尿苷、三甲曲沙、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠 (cytarabine ocfosfate)、法司替滨钠水合物 (fosteabine sodium hydrate)、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲塞、nelzarabine、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四二烯酰基]甘氨酸氨基]-L-甘油基-B-L-甘露庚糖(mannohepto)吡喃糖基]腺嘌呤、aplidine、海鞘素 (ecteinascidin)、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b]-1,4-噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨基甲酰氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)十四-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、八氢吡啶三醇、洛美曲索、右雷佐生、甲硫氨酸酶、2'-氰基-2'-脱氧-N4-棕榈酰基-1-B-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶和 3-氨基吡啶-2-甲醛氨硫脲。“抗增殖剂”还包括针对生长因子的没有列入“血管发生抑制剂”的单克隆抗体如曲妥单抗和肿瘤抑制基因如 p53,其可以经由重组病毒介导的基因转移来递送(例如,参见美国专利 6,069,134)。

[0186] 药理抑制剂对体外肿瘤细胞的增殖/存活作用的证据

[0187] 1.0 背景

[0188] 在本试验描述中,描述了活性成分对肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞存活的抑制作用。

[0189] 将细胞以适宜的细胞密度播种到微量滴定板(96-孔模式)中,以浓度系列形式加入测试物质。在含血清的介质中培养另外 4 天后,可通过 AlamarBlue 测试系统的方式确定肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞存活。

[0190] 2.0 试验操作

[0191] 2.1 细胞培养

[0192] 例如商购可得的结肠癌细胞系、卵巢细胞系、前列腺细胞系或乳腺细胞系等。

[0193] 将细胞在介质中培养。间隔数天后,借助胰蛋白酶溶液将细胞从培养皿中分离,再以适宜的稀释度播种到新鲜介质中。将细胞在 37℃ 和 10% CO₂ 处培养。

[0194] 2.2. 细胞播种

[0195] 使用多通道移液管,将 180 μl 体积培养基中的确定数目细胞(例如 2000 个细胞)每培养物 / 孔播种到微量滴定板(96 孔细胞培养板)中。接着将细胞在 CO₂ 培养箱(37℃ 和 10% CO₂) 中培养。

[0196] 2.3. 添加测试物质

[0197] 将测试物质溶解在例如 DMSO 中,接着用细胞培养介质制成相应的浓度(如果需要,以稀释系列)。可以根据活性成分的效能以及所需的浓度范围来调整稀释步骤。将细胞培养介质以相应的浓度加至测试物质中。向细胞中添加测试物质可以在播种细胞的同一天进行。为此,在每一情况下,将来自预稀释板中的 20 μl 物质溶液加至培养物 / 孔中。在 37℃ 和 10% CO₂ 下将细胞培养另外 4 天。

[0198] 2.4. 显色反应的测定

[0199] 在每一情况下,将 20 μl 的 Alamar Blue 试剂加入每孔中,在 CO₂ 培养箱(37℃ 和 10% CO₂) 中将微量滴定板孵育例如另外 7 小时。在具有荧光过滤器的读数器中以 540nm 波长测定这些板。可在测定前即刻将板轻轻振摇。

[0200] 3. 评价

[0201] 从全部其它吸收值中减去介质对照(未使用细胞和测试物质)的吸收值。将对照(无测试物质的细胞)设定为 100%,全部其它吸收值设定为其相对值(例如对照的%) :

[0202] 计算 :

[0203]

$$\frac{100 * (\text{含有细胞和测试物质的值} - \text{介质对照的值})}{\text{含有细胞的值} - \text{介质对照的值}}$$

(含有细胞的值—介质对照的值)

[0204] IC₅₀ 值(50%抑制)借助统计程序例如 RSI 测定。

[0205] 本发明化合物的 IC₅₀ 数据显示于表 1。

[0206] 4. ODPK1 抑制试验

[0207] 试验批在 384 孔 / 微量板的闪板系统中进行。

[0208] 在每种情况下,每孔 50 μl 的传统试验溶液中包含 PDK1 样品 His₆-PDK1(Δ1-50)(3.4nM)、PDK1 底物生物素 -bA-bA-KTFCTPEYLAPVRRPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC(400nM)、4 μM ATP(0.2 μCi 的 ³³P-ATP/ 孔)和试验物质,在 30℃ 下孵育 60min。在相应的浓度下使用试验物质(如果需要可系列稀释)。对照在无试验物质下进行。使用标准方法停止反应并清洗。激酶的活性通过合并的放射活性在多功能同位素 / 发光测定仪中进行测定。为了测定非特异性激酶反应(空白值),试验批在 100nM 星孢菌素存在下进行。

[0209] 5.0 评价

[0210] 空白(在星孢菌素存在下未使用试验物质)的放射性(每分钟衰减)数值从全部其他放射性数值中扣除。将对照(未加试验物质的激酶活性)设定为 100%,且所有其他放射性数值(扣除空白值以后)以与之关系表示(例如对照的%)。

[0211] 计算 :

[0212]

100* (加试验物质的激酶活性值 - 空白值)

(对照值-空白值)

[0213]

= 对照的%

[0214] IC₅₀ 值 (50%抑制) 借助统计程序例如 RSI 测定。本发明化合物的 IC₅₀ 数据显示于表 1。

[0215]

物质	货号	制造商
细胞培养用微量滴定板 (Nunc Surface 96-孔板)		167008 Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
96-孔板(聚丙烯)		267334 Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
胰蛋白酶/EDTA 溶液 10x	L 2153	Biochrom AG
75 cm ² 培养瓶	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
384 孔闪光板	SMP410A001PK	Perkin Elmer

[0216] APCI-MS (大气压化学电离 - 质谱) (M+H)⁺。

[0217] HPLC 梯度系统

[0218] 柱: ChromolithPerformance RP-18e (Merck KGaA, Cat. 1. 02129. 0001)

[0219] 洗脱液:

[0220] 洗脱液 A: 0.1M NaH₂PO₄ 水溶液

[0221] 洗脱液 B: 乙腈 +10% 水

[0222] 流速: 4ml/min

[0223] 梯度: 0min 1% B

[0224] 1min 1% B

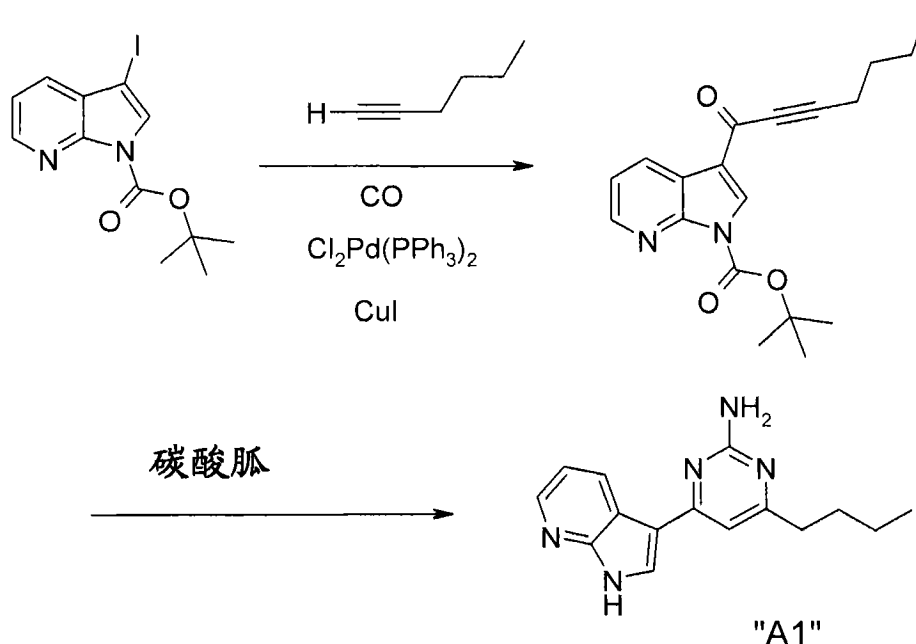
[0225] 7min 99% B

[0226] 8min 99% B

[0227] 实施例 1

[0228] 4-丁基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺("A1")的制备与以下方案类似地进行:

[0229]



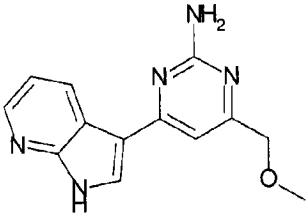
[0230] 1.1 将 526mg (0.75mmol) 的双(三苯基膦)氯化钯(II)和 57.2mg (0.30mmol) 的碘化铜(I)加至 5.16g (15.0mmol) 的 3-碘代吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯在 100ml 四氢呋喃溶液中,在高压釜中将一氧化碳通入到该溶液中。然后加入 1.85g (22.5mmol) 的 1-己炔和 1.52g (15mmol) 的三乙胺。在高压釜中在 1 个大气压的一氧化碳下搅拌反应混合物 48 小时。反应混合物用饱和氯化钠溶液洗涤,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并挥干。残留物在硅胶柱上用石油醚/乙酸乙酯作为洗脱剂进行色谱分离,得到无色油状的 3-庚-2-炔酰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯;ESI 327。

[0231] 1.2 将 278mg (2.0mmol) 的碳酸钠加至 314mg (0.96mmol) 的 3-庚-2-炔酰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯和 130mg (0.72mmol) 的碳酸胍在 2ml 的乙二醇单甲醚的溶液中,并将混合物在沸腾下加热 24 小时。冷却后,混合物在水及乙酸乙酯之间分配。有机相用硫酸钠干燥,挥发,残留物用制备型 HPLC 进行色谱分离,得到无色固体状的 4-丁基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺("A1");ESI269;

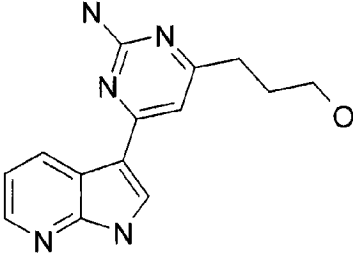
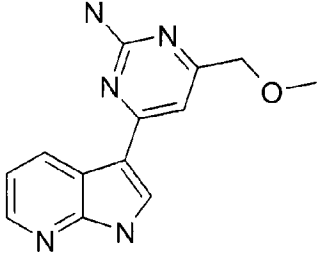
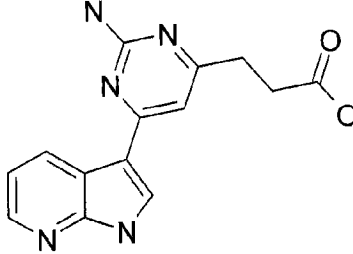
[0232] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ [ppm] 0.92(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.35(sextet, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.66(quintet, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.49(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.35(s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.17(dd, $J_1 = 8.0\text{Hz}$, $J_2 = 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.27(dd, $J_1 = 4.5\text{Hz}$, $J_2 = 1\text{Hz}$, 1H), 8.30(d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 8.90(dd, $J_1 = 4.5\text{Hz}$, $J_2 = 8\text{Hz}$, $J_3 = 1\text{Hz}$, 1H), 12.1(bs, 1H)。

[0233] 类似地获得下列的化合物:

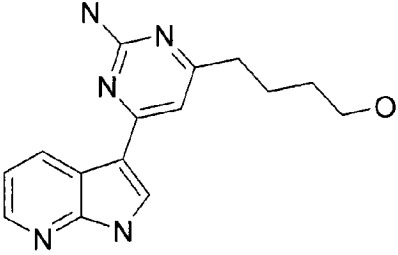
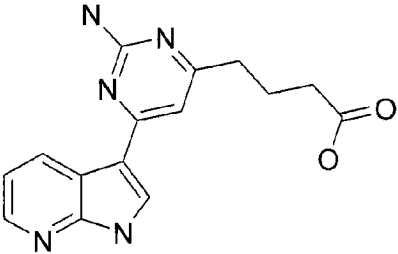
[0234]

化合物编号	名称和/或结构	分析数据
"A2"	4-苯基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺	ESI 288
"A3"	4-丙基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺	ESI 254
"A4"	4-甲氧基甲基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	

[0235]

"A26"	3-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基] 丙烷-1-醇 	ESI 270
"A27"	4-甲氧基甲基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2- 基胺 	ESI 256
"A28"	3-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基] 丙酸 	ESI 284

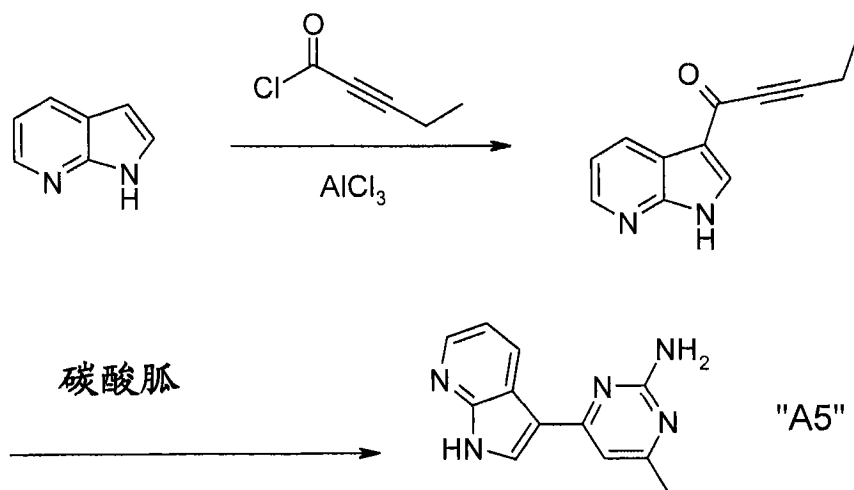
[0236]

"A29"	4-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基] 丁烷-1-醇 	ESI 284
"A30"	4-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基] 丁酸 	ESI 298

[0237] 实施例 2

[0238] 4-乙基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺("A5")的制备与以下方案类似地进行：

[0239]



[0240] 2.1 将 5.6g(42.0mmol) 的三氯化铝加至 1.0g(8.47mmol) 吡咯并[2,3-b]吡啶在 100ml 二氯甲烷的溶液中, 混合物在室温下搅拌 2h。然后将溶解在二氯甲烷中的 52ml(0.2M, 10.09mmol) 的戊-2-炔基酰氯缓慢滴加至反应溶液中。将混合物再在室温下搅拌 16h。饱和碳酸氢钠溶液加至反应混合物中直至中性, 抽滤除去铝盐沉淀物。分离水相并用二氯甲烷萃取两次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并挥干。残留物无需进一步纯化用于下一步反应。得到无色油状的 1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)

戊-2-炔-1-酮(74%纯度);ESI199。

[0241] 2.2 将 2.1g(15.12mmol) 的碳酸钾加至 600mg(3.03mmol) 的 (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)戊-2-炔-1-酮和 660mg(3.66mmol) 的碳酸胍在 10ml 的乙二醇单甲醚溶液中,将混合物在沸腾下加热 4 小时。冷却后,混合物在水与乙酸乙酯之间分配。有机相用硫酸钠干燥,挥干,残留物使用制备型 HPLC 进行色谱分离,得到无色固体状的 4-乙基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺("A5");ESI240;

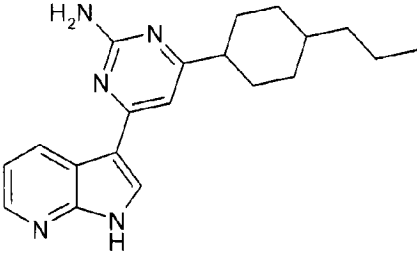
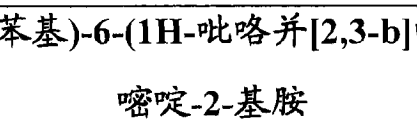
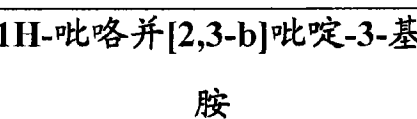
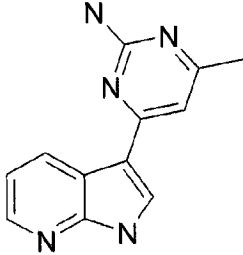
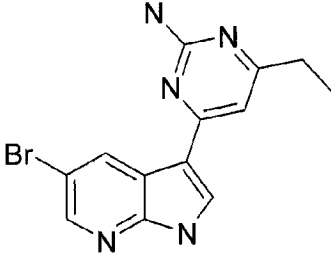
[0242] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ [ppm] 1.22(t, $J = 7.56\text{Hz}$, 3H), 2.50(dq, $J_1 = 4.0\text{Hz}$, $J_2 = 1\text{Hz}$, 2H), 6.38(s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.17(dd, $J_1 = 8.14\text{Hz}$, $J_2 = 4.68\text{Hz}$, 1H), 8.27(dd, $J_1 = 4.9\text{Hz}$, $J_2 = 1.73\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 2.89\text{Hz}$, 1H), 8.91(dd, $J_1 = 7.95\text{Hz}$, $J_2 = 1.56\text{Hz}$, 1H), 12.12(bs, 1H)。

[0243] 类似地获得下列的化合物

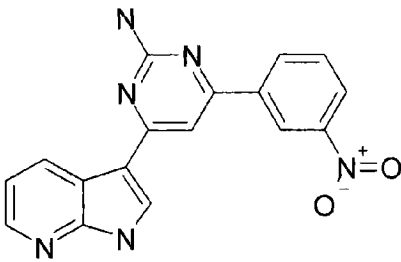
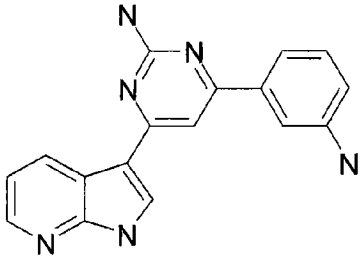
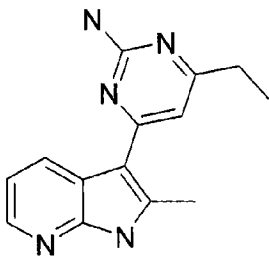
[0244]

化合物编号	名称和/或结构	分析数据
"A6"	4-乙基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺	ESI 282

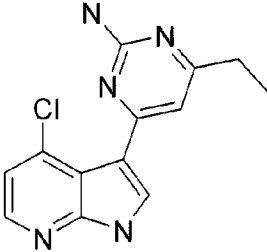
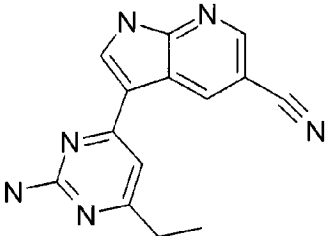
[0245]

"A8"	4-(4-丙基环己基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 336
"A9"	4-(4-丙基苯基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 330
"A10"	4-甲基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	
"A31"	4-甲基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 226
"A32"	4-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶-2-基胺 	ESI 319

[0246]

"A33"	4-(3-硝基苯基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基胺 	ESI 333
"A34"	4-(3-氨基苯基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基胺 	ESI 303
"A35"	4-乙基-6-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧 啶-2-基胺 	ESI 254

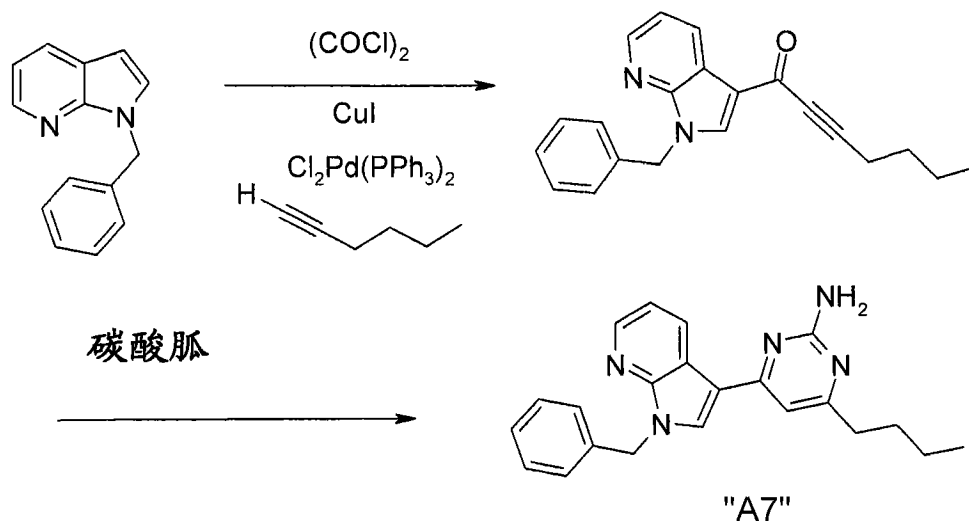
[0247]

"A36"	4-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶-2-基胺 	ESI 274
"A37"	3-(2-氨基-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈 	ESI 265

[0248] 实施例 3

[0249] 4-(1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-丁基嘧啶-2-基胺 ("A7") 的制备与以下方案类似地进行：

[0250]



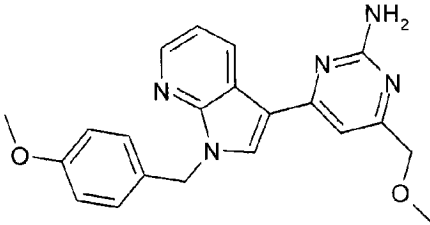
[0251] 3.1 将 1.04g (5.00mmol) 的 N-苄基-7-氮杂吡啶在氮气下溶解在 25ml 的 1,2-二甲氧基乙烷中并冷却至 0℃。然后在 0℃ 下滴加 0.44ml (5.00mmol) 的草酰氯, 在沸腾下加热反应混合物 2 小时。然后相继加入 35mg (0.05mmol) 的双(三苯基膦)氯化钯(II)、10mg (0.05mmol) 的碘化铜(I)、0.59ml (5.00mmol) 的 1-己炔和 1.38ml (10.0mmol) 的三乙胺, 反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用饱和氯化钠溶液稀释并用 20ml 二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并挥干。残留物在硅胶柱上用石油醚/乙

酸乙酯进行色谱分离：得到橙黄色油状的 1-(1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)庚-2-炔-1-酮；ESI 317。

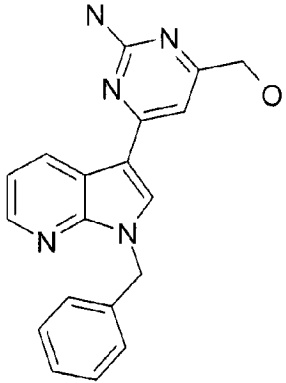
[0252] 3.2 与实施例 1 类似地进行，使用碳酸胍环合得到 4-(1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-丁基嘧啶-2-基胺（"A7"）（无色结晶；ESI358）。

[0253] 类似地获得下列的化合物

[0254]

化合物 编号	名称和/或结构	分析数据
"A7a"	4-[1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-甲氧基甲基嘧啶-2-基胺 	ESI 376

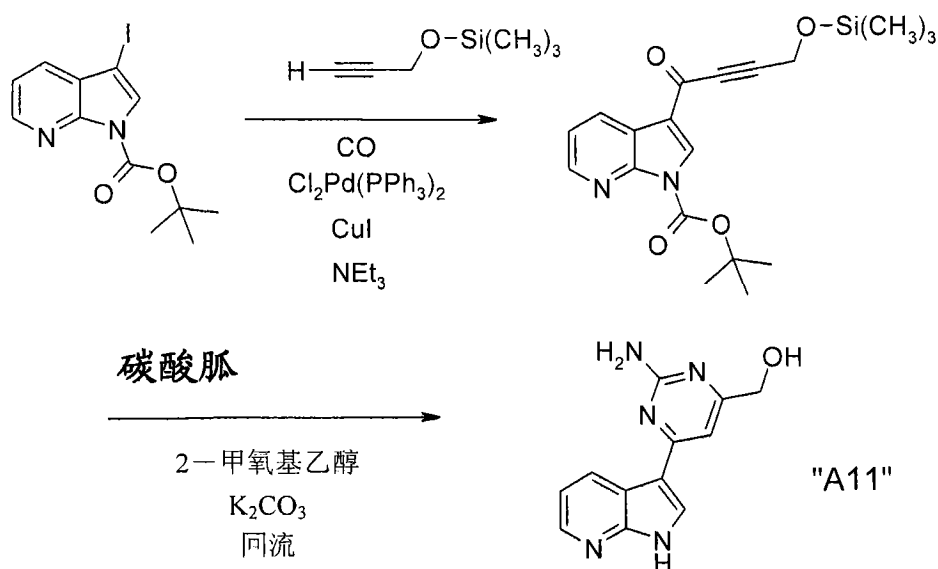
[0255]

"A38"	[2-氨基-6-(1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]甲醇 	ESI 332
-------	--	---------

[0256] 实施例 4

[0257] 4-羟基甲基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺（"A11"）的制备与以下方案类似地进行：

[0258]



[0259] 类似地获得下列的化合物

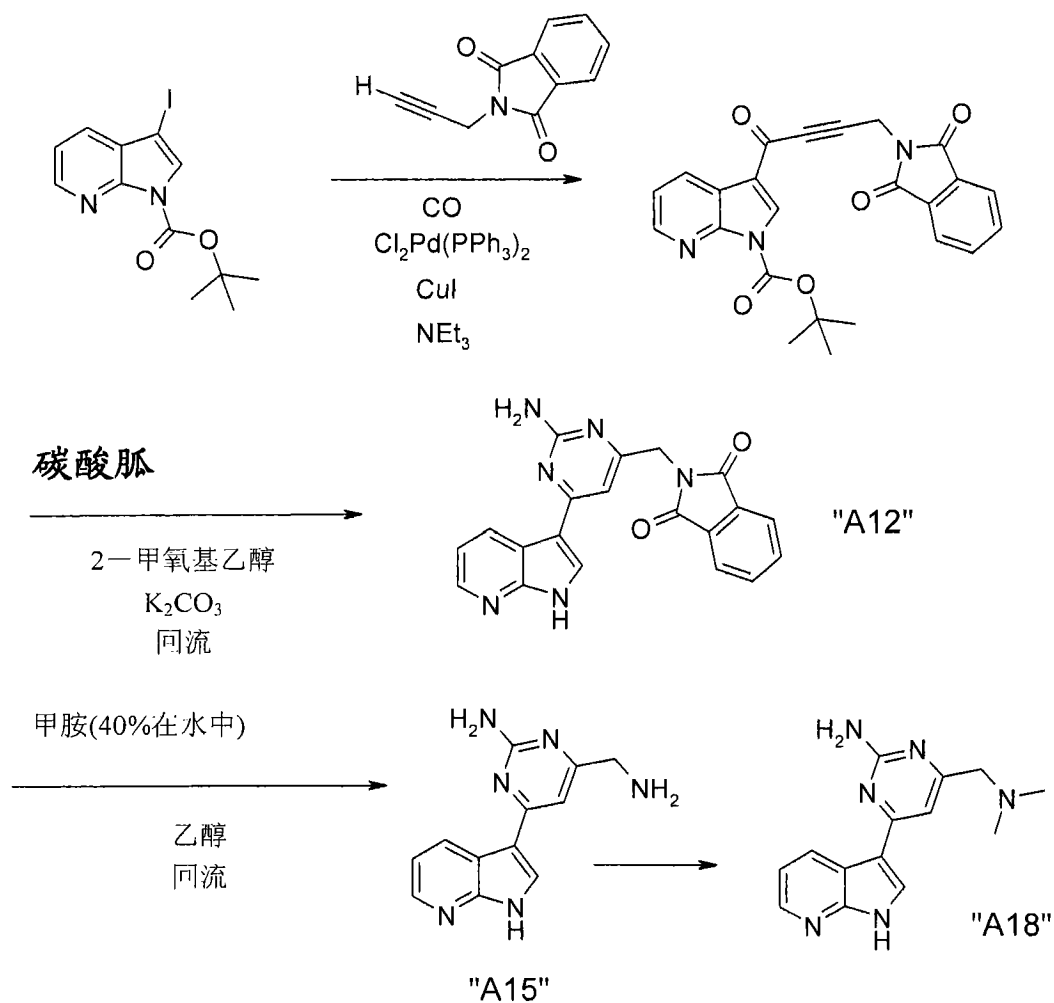
[0260]

化合物编号	名称和/或结构	分析数据
"A26"	3-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]丙烷-1-醇 	ESI 270
"A29"	4-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]丁烷-1-醇 	ESI 284

[0261] 实施例 5

[0262] 2-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基甲基]异吲哚-1,3-二酮 ("A12"), 4-氨基甲基-6-(吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 ("A15") 和 4-(N,N-二甲基氨基甲基)-6-(吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 ("A18") 的制备与以下方案类似地进行:

[0263]

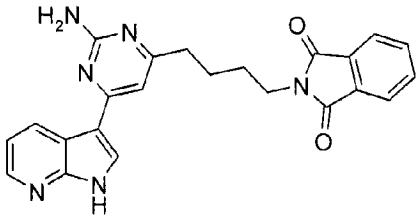
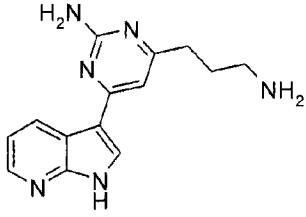
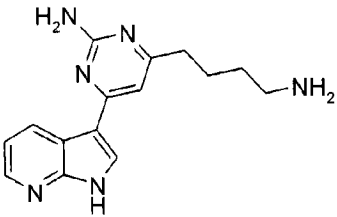
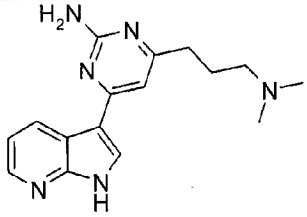


[0264] 类似地获得下列的化合物

[0265]

化合物编号	名称和/或结构	分析数据
"A13"	2-{3-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]丙基}异吲哚-1,3-二酮 	ESI 399

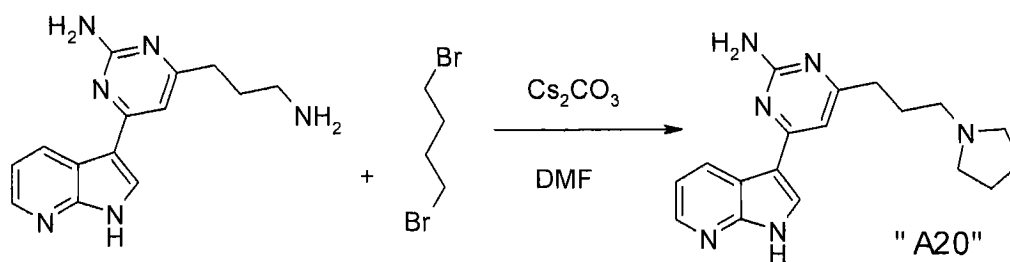
[0266]

"A14"	2-{4-[2-氨基-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]丁基}异吲哚-1,3-二酮 	ESI 413
"A16"	4-(3-氨基丙基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 269
"A17"	4-(4-氨基丁基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 283
"A19"		

[0267] 实施例 6

[0268] 4-(吡咯烷-1-基丙基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 ("A20") 的制备与以下方案类似地进行：

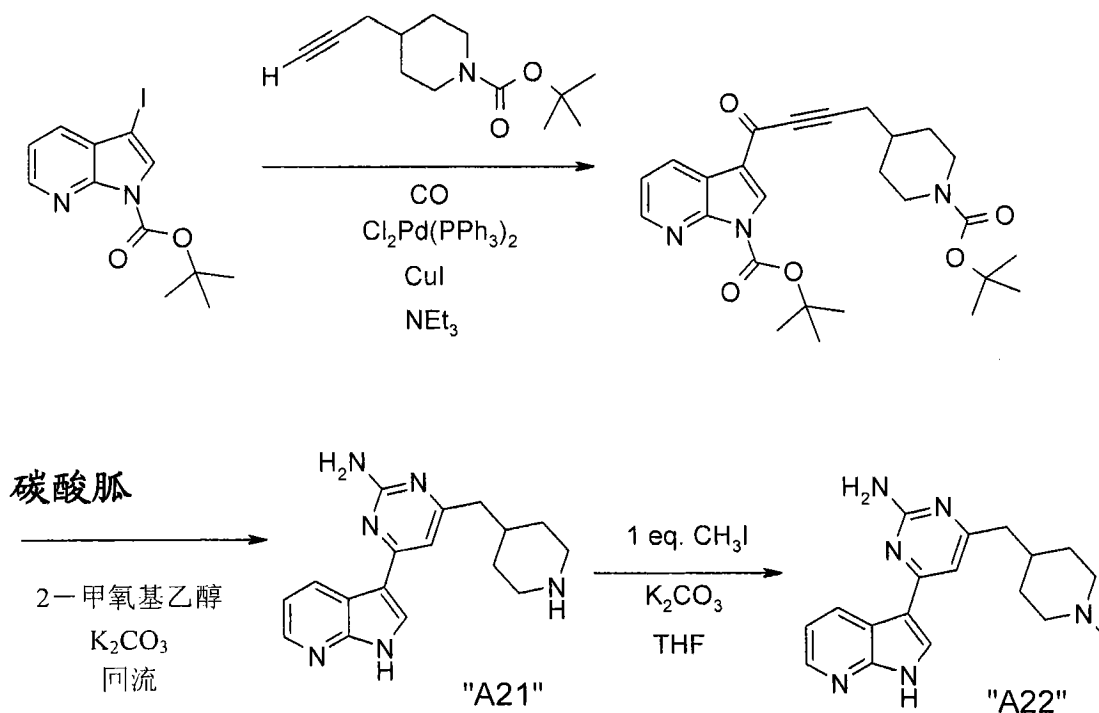
[0269]



[0270] 实施例 7

[0271] 4-(哌啶-4-基甲基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 ("A21") 和 4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 ("A22") 的制备与以下方案类似地进行：

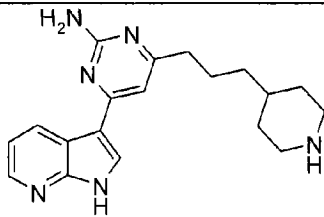
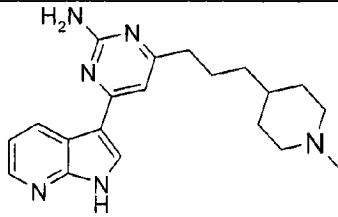
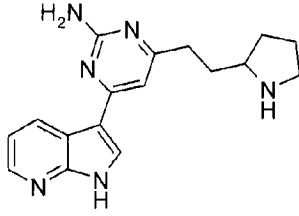
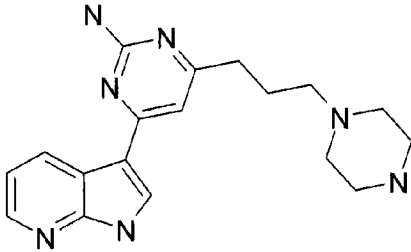
[0272]



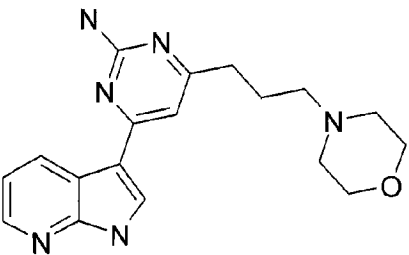
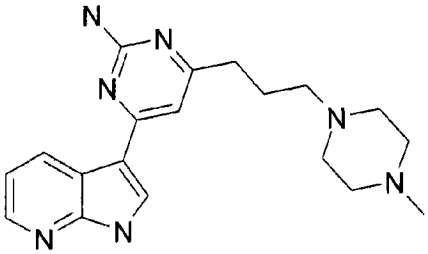
[0273] 中间体 4-丙-2-炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备是按照 W000/59503 (第 215 页) 中的描述进行。

[0274] 类似地获得下列的化合物

[0275]

化合物编号	名称和/或结构	分析数据
"A23"		
"A24"		
"A25"		
"A39"	4-(3-哌嗪-1-基丙基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 338

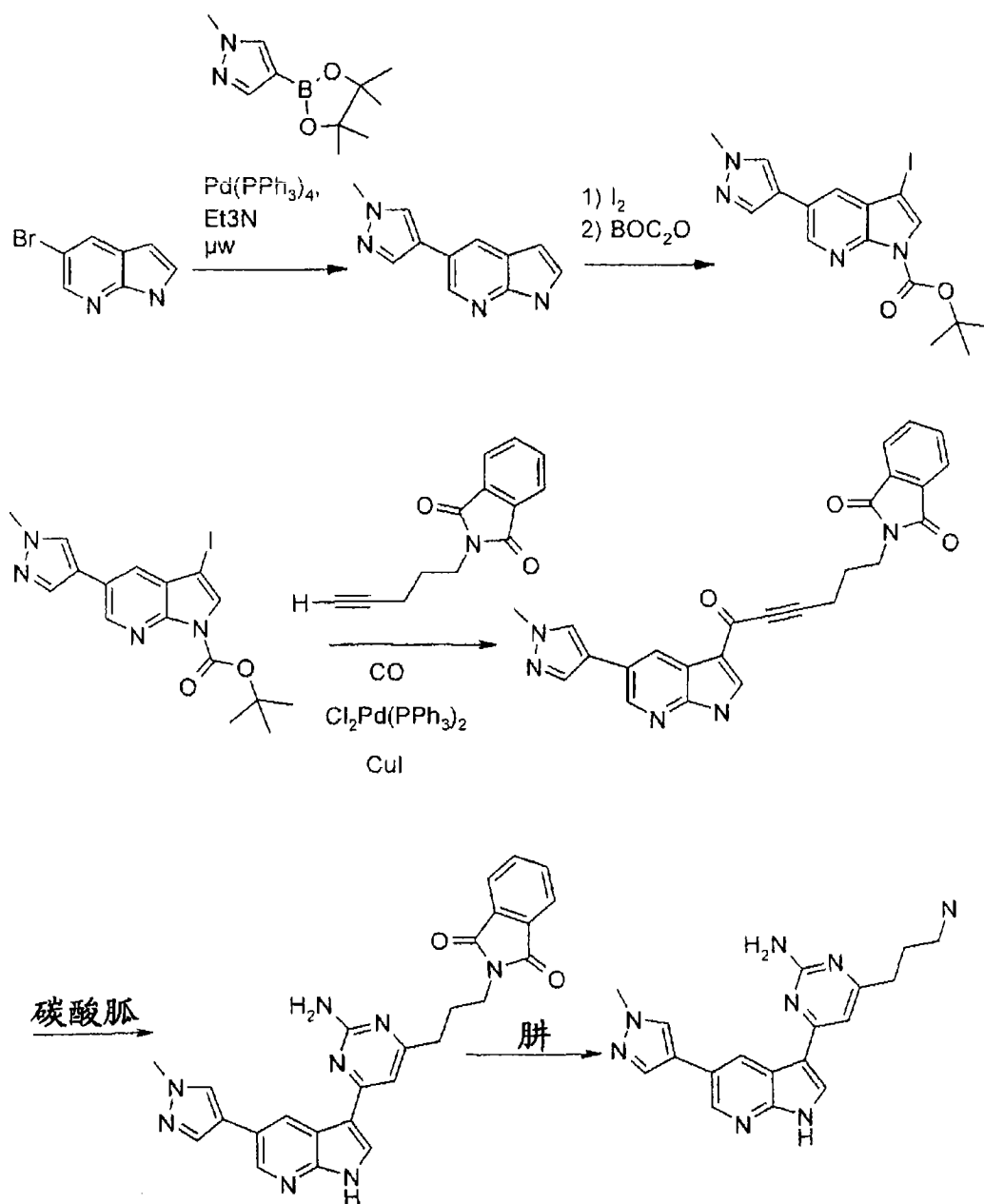
[0276]

"A40"	4-(3-吗啉-4-基丙基)-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 339
"A41"	4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 352

[0277] 实施例 8

[0278] 4-乙基-6-{5-[1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}嘧啶-2-基胺的制备按照以下方案进行：

[0279]



"A42"

[0280] 8.1 将 1.00g(5.0mmol) 的 5-溴-7-氮杂吡啶、2.00g(9.1mmol) 的 1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯、300mg(0.26mmol) 的 $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_4]$ 和 9ml 的 Na_2CO_3 (以 2M 溶液加入) 在 12ml 的 DMF 中的混悬液在 120℃ 下在微波条件下加热 30min。将反应混合物滤过, 并将滤液挥干。残留物在硅胶柱上用二氯甲烷 / 甲醇作为洗脱剂进行纯化, 得到黄色固体状的 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶, ESI 199。

[0281] 8.2 将 1.125g(4.4mmol) 的碘在 16ml DMF 中的溶液在 RT 下缓慢滴加至 901mg(4.4mmol) 的 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶和 620mg(11.1mmol) 的 KOH 在 12ml DMF 中的混悬液中。当滴加结束时, 混合物在 RT 下再搅拌 30min。接下来将反应混合物倾至 300ml 冰冷的饱和亚硫酸钠溶液中。抽滤出黄色沉淀, 并用 10ml 冰水洗涤。将过滤的残留物干燥, 得到褐色结晶状的 3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶, ESI 325。

[0282] 8.3 将 0.3ml (2.28mmol) 的三乙胺和 9mg (0.07mmol) 的 4-(二甲基氨基)吡啶加至 238mg (0.736mmol) 的 3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶在 2ml 的二氯甲烷中的溶液中。0.158ml (0.783mmol) 的二碳酸二叔丁酯在 2.5ml 的二氯甲烷中的溶液随后滴加至反应溶液中。混合物在 RT 下搅拌 16h。反应混合物用 5ml 的饱和亚硫酸钠溶液萃取两次并用水萃取一次。合并的有机相用 MgSO_4 干燥,分离固体,并真空除去溶剂。残留物在硅胶柱上用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂分离,得到棕色凝胶状物质 3-碘-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯,ESI 425。

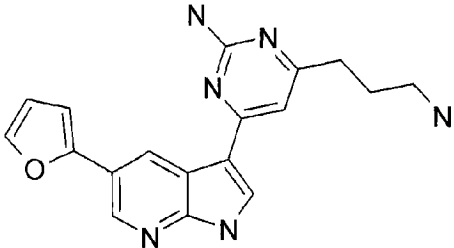
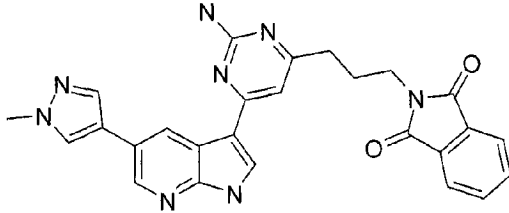
[0283] 8.4 将 69mg (0.10mmol) 的双(三苯基膦)氯化钯(II)和 19mg (0.10mmol) 的碘化铜(I)加至 417mg (0.9mmol) 的 5-甲基吡唑-3-碘代吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯在 7.5ml 的四氢呋喃溶液中。在高压釜中将一氧化碳通入该溶液中。然后加入 315mg (0.145mmol) 的 2-戊-4-炔基异吲哚-1,3-二酮和 0.137ml (0.925mmol) 的三乙胺。反应混合物在高压釜中在 5 巴的一氧化碳压力下搅拌 4 天。反应混合物真空挥干,残留物用制备型 HPLC 纯化,得到黄色固体状的 2-{6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-氧代己-4-炔基}异吲哚-1,3-二酮;ESI 438。

[0284] 8.5 将 0.92ml (6.7mmol) 的三乙胺加至 116mg (0.265mmol) 的 2-{6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-氧代己-4-炔基}异吲哚-1,3-二酮和 70mg (0.39mmol) 的碳酸胍在 4ml 的乙二醇单甲醚中的溶液中,并将混合物在沸腾下加热 6 小时。冷却后,混合物挥干,将残留物用制备型 HPLC 纯化,得到棕色固体状的 2-(3-{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}丙基)异吲哚-1,3-二酮;ESI 479, EMD 1183586。

[0285] 8.6 将 0.003ml (0.06mmol) 的氢氧化胍鎓在 RT 下加至 29mg (0.06mmol) 的 2-(3-{2-氨基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}丙基)异吲哚-1,3-二酮在 0.5ml 甲醇中的溶液中。该反应溶液在 60℃ 下微波加热 5min。反应混合物真空挥干,残留物用制备型 HPLC 纯化,得到黄色固体状的 4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺,ESI 349。

[0286] 类似地获得下列的化合物

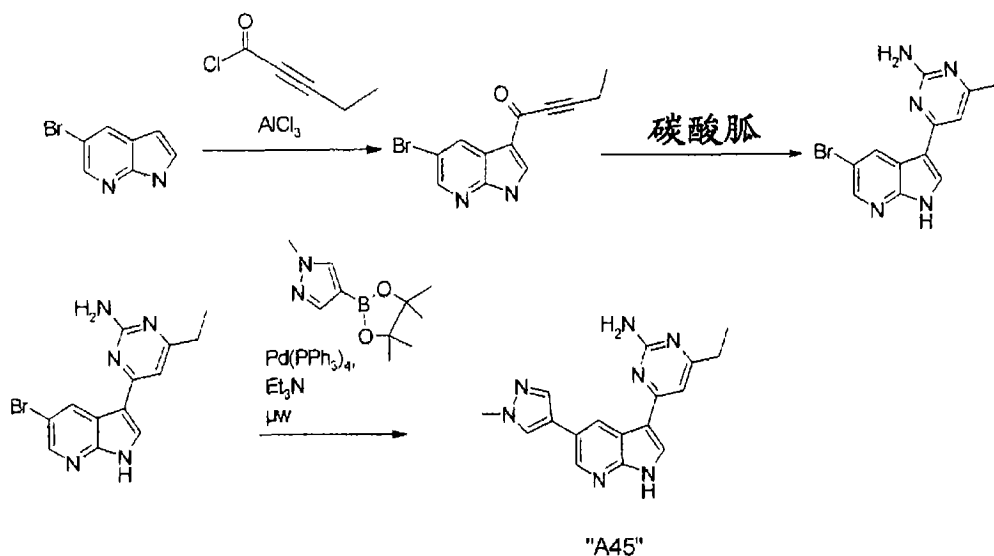
[0287]

化合物 编号	名称和/或结构	分析 数据
"A43"	4-(3-氨基丙基)-6-(5-呋喃-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 335
"A44"	4-(3-氨基丙基)-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺 	ESI 479

[0288] 实施例 9

[0289] 4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺的制备按照以下方案进行：

[0290]



[0291] EMD 1126600 的制备与实施例 2 类似地进行。

[0292] 将 50mg (0.157mmol) 的 4-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶-2-基胺、56mg (0.282mmol) 的甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯、9mg (0.008mmol) 的四(三

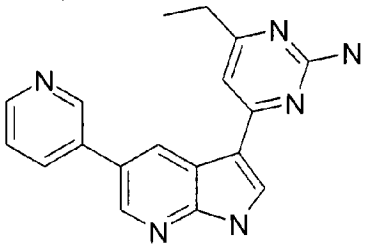
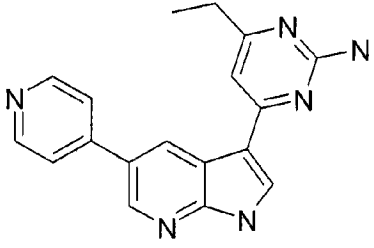
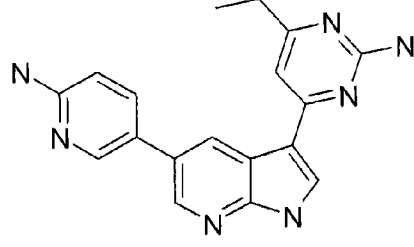
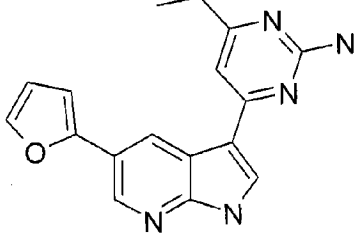
苯基膦) 钯 (0) 和 0.45ml 的 2M Na_2CO_3 溶液 (0.900mmol) 在 0.6ml 的 DMF 中的混悬液在 120℃ 下微波加热 30min。将反应混合物滤过, 滤饼用 MeOH 洗涤, 滤液真空挥干。残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到无色固体状的 4-乙基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基] 嘧啶-2-基胺, ESI 320。

[0293] 类似地获得下列的化合物

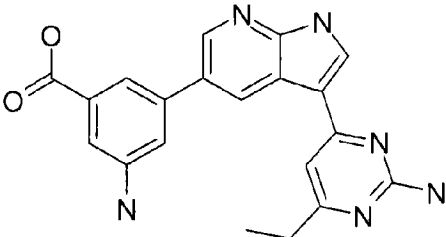
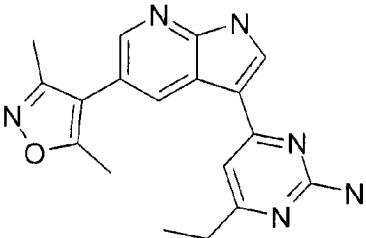
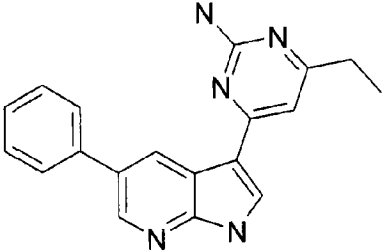
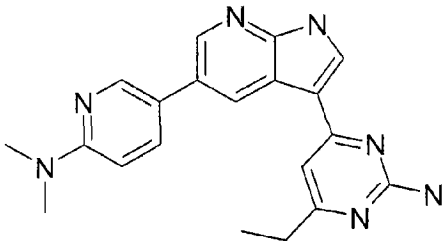
[0294]

化 合 物 编 号	名 称 和 / 或 结 构	分 析 数 据
--------------	---------------	------------

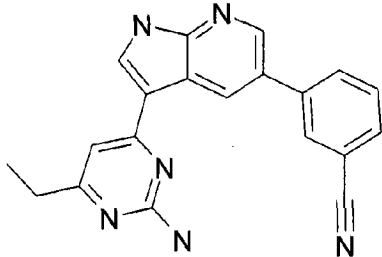
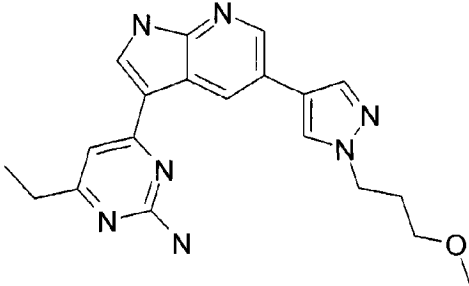
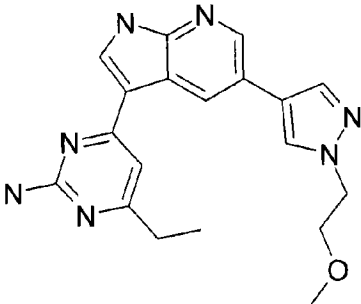
[0295]

"A46"	4-乙基-6-(5-吡啶-3-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 317
"A47"	4-乙基-6-(5-吡啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 317
"A48"	4-[5-(6-氨基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-乙基嘧啶-2-基胺 	ESI 332
"A49"	4-乙基-6-(5-呋喃-2-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 306

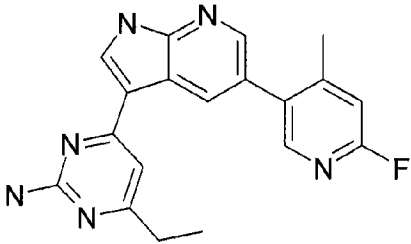
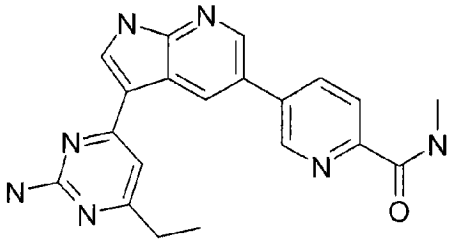
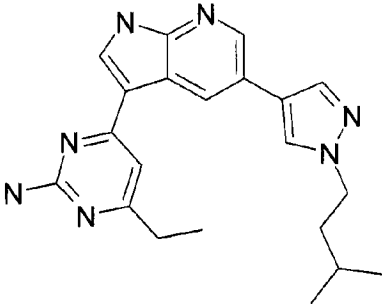
[0296]

"A50"	3-氨基-5-[3-(2-氨基-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯甲酸 	ESI 375
"A51"	4-[5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-乙基嘧啶-2-基胺 	ESI 335
"A52"	4-乙基-6-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-2-基胺 	ESI 316
"A53"	4-[5-(6-二甲基氨基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-6-乙基嘧啶-2-基胺 	ESI 360

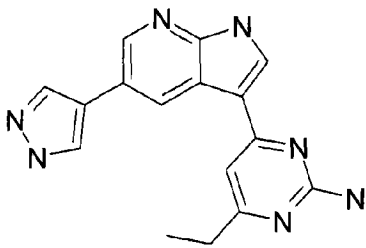
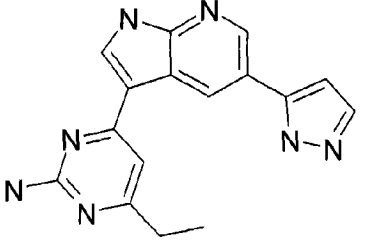
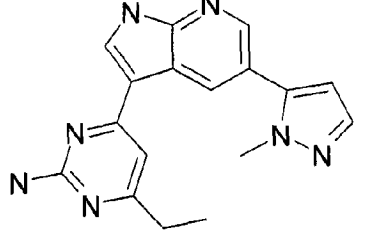
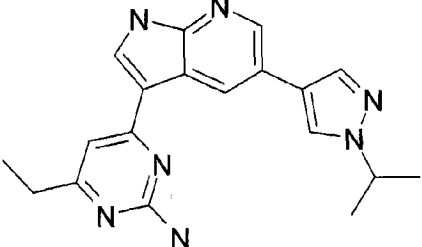
[0297]

"A54"	3-[3-(2-氨基-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苄腈 	ESI 341
"A55"	4-乙基-6-{5-[1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}嘧啶-2-基胺 	ESI 378
"A56"	4-乙基-6-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}嘧啶-2-基胺 	ESI 364

[0298]

"A57"	4-乙基-6-[5-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺 	ESI 349
"A58"	N-甲基-5-[3-(2-氨基-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]吡啶-2-甲酰胺 	ESI 374
"A59"	4-乙基-6-[5-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺 	ESI 376

[0299]

"A60"	4-乙基-6-[5-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺 	ESI 306
"A61"	4-乙基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺 	ESI 306
"A62"	4-乙基-6-[5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺 	ESI 320
"A63"	4-乙基-6-[5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺 	ESI 348

[0300]

"A64"	4-乙基-6-[5-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺	ESI 348
"A65"	4-[3-(2-氨基-6-乙基嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]苯甲酰胺	ESI 359
"A66"	4-乙基-6-[5-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-2-基胺	ESI 362
"A67"	4-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-6-苯基嘧啶-2-基胺	ESI 367

[0301] 表 1

[0302] 肿瘤细胞增殖作用 / 活力的抑制作用 / PDK1 的抑制作用

[0303] 本发明化合物的 IC₅₀

[0304]

化合物编号	IC ₅₀ 细胞 A2780(卵巢)
" A1 "	A
" A2 "	A
" A3 "	A
" A5 "	A
" A6 "	B
" A8 "	B

[0305]

化合物编号	IC ₅₀ PDK1
" A16 "	A
" A32 "	A
" A42 "	A
" A43 "	A
" A45 "	A
" A48 "	A
" A49 "	A
" A56 "	A
" A60 "	A
" A66 "	A

[0306] IC₅₀:10nM-1 μ M = A

[0307] 1 μ M-10 μ M = B

[0308] > 10 μ M = C

[0309] 下列实施例涉及药物：

[0310] 实施例 A :注射小瓶

[0311] 用 2N 的盐酸将 100g 式 I 的活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3L 重蒸水中的溶液调节至 pH 6.5, 无菌过滤, 转移至注射小瓶内, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注

射小瓶含有 5mg 活性成分。

[0312] 实施例 B :栓剂

[0313] 将 20g 式 I 的活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物融化,倒入模具中并使之冷却。每个栓剂含有 20mg 活性成分。

[0314] 实施例 C :溶液剂

[0315] 通过将 1g 式 I 的活性成分、9.38g 的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 的苯扎氯铵溶于 940ml 重蒸水中来制备溶液剂。将 pH 调至 6.8,将该溶液配制到 1L 并通过辐射消毒。该溶液可以用作滴眼液。

[0316] 实施例 D :软膏剂

[0317] 在无菌条件下将 500mg 式 I 的活性成分与 99.5g 凡士林混合。

[0318] 实施例 E :片剂

[0319] 将 1kg 式 I 的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 土豆淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物按照常规方法压制获得片剂,按此种方法制备的片剂每片包含 10mg 活性成分。

[0320] 实施例 F :糖锭剂

[0321] 按照类似于实施例 E 的方法压制片剂并随后按照常规方法用蔗糖、土豆淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和染色剂的包衣剂进行包衣。

[0322] 实施例 G :胶囊剂

[0323] 将 2kg 式 I 的活性成分按照常规方法装入硬明胶胶囊中,按此种方法制备的每粒胶囊包含 20mg 活性成分。

[0324] 实施例 H :安瓿剂

[0325] 将 1kg 式 I 的活性成分在 60L 重蒸水中的溶液进行无菌过滤,转移至安瓿中,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个安瓿包含 10mg 活性成分。