



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101687874 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 30

(21) 申请号 200880020558. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 04. 17

C07D 487/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/33 (2006. 01)

60/912, 446 2007. 04. 18 US

A61P 25/28 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

审查员 崔永涛

2009. 12. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/060551 2008. 04. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02008/131050 EN 2008. 10. 30

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 安东尼·J·桑波格纳罗

马克·D·威特曼

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

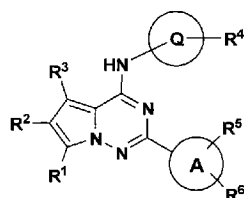
权利要求书 2 页 说明书 56 页

(54) 发明名称

吡咯并三嗪激酶抑制剂

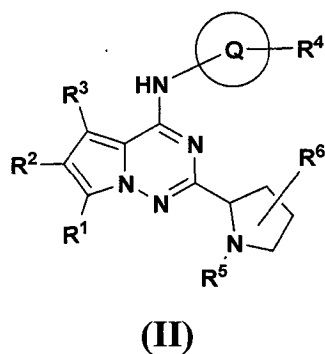
(57) 摘要

本发明提供式 (I) 化合物及其可药用盐。式 I 化合物抑制酪氨酸激酶活性, 从而使得它们可用作抗癌药物, 且可用于治疗阿尔茨海默氏病。



(I)

1. 式 II 化合物或其可药用盐或立体异构体：



其中

Q 为吡唑基团或咪唑基团；

R¹、R² 和 R³ 独立为氢；

R⁴ 为环烷基；

R⁵ 为烷基 -CO-、杂芳基 -CO-、取代的杂芳基 -CO-、杂环基 -CO- 或取代的杂环基 -CO-；

R⁶ 为氢；

其中

所述环烷基为饱和环烃环系，其包含 1 个环且具有 3 至 7 个碳；

所述烷基为具有 1 至 7 个碳原子的支链或直链饱和脂肪族烃基；

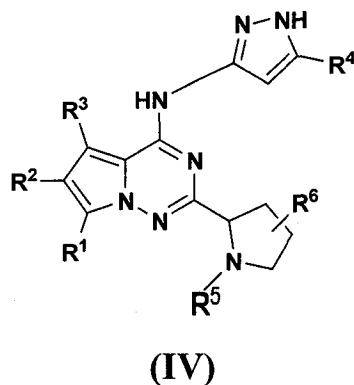
所述杂芳基为由碳原子和 1 或 2 个独立选自 N 和 S 的杂原子组成的稳定的 5 或 6 元单环杂环芳族环；

所述杂环基为饱和环状基团，其为 4 至 7 元单环环系且具有 1 个氮原子；

所述取代的杂芳基被卤素取代；和

所述取代的杂环基被烷氧基羰基取代，其中所述烷氧基为 C₁₋₆ 烷氧基。

2. 式 IV 化合物或其可药用盐或立体异构体：



其中

R¹、R² 和 R³ 独立为氢；

R⁴ 为环烷基；

R⁵ 为烷基 -CO-、杂芳基 -CO-、取代的杂芳基 -CO-、杂环基 -CO- 或取代的杂环基 -CO-；

R⁶ 为氢；

其中

所述环烷基为饱和环烃环系，其包含 1 个环且具有 3 至 7 个碳；

所述烷基为具有 1 至 7 个碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基；

所述杂芳基为由碳原子和 1 或 2 个独立选自 N 和 S 的杂原子组成的稳定的 5 或 6 元单环杂环芳族环；

所述杂环基为饱和环状基团，其为 4 至 7 元单环环系且具有 1 个氮原子；

所述取代的杂芳基被卤素取代；和

所述取代的杂环基被烷氧基羰基取代，其中所述烷氧基为 C₁₋₆ 烷氧基。

3. 一种药物组合物，其包含可药用载体和一种或多种权利要求 1-2 中任一项所述的化合物或其可药用盐或立体异构体。

4. 一种药物组合物，其包含可药用载体和一种或多种权利要求 1-2 中任一项所述的化合物或其可药用盐或立体异构体以及一种或多种其它抗癌药物或细胞毒性药物。

5. 权利要求 1-2 中任一项所述的化合物或其可药用盐或立体异构体在制备用于治疗以酪氨酸激酶活性过表达或上调为特征的癌症的药物中的用途。

6. 权利要求 5 的化合物的用途，其中所述癌症为前列腺癌、胰管肾上腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤或急性骨髓性白血病 (AML)。

7. 权利要求 1-2 任一项所述的一种或多种化合物，其用于治疗哺乳动物的癌症中用作活性剂。

8. 权利要求 1-2 任一项所述的一种或多种化合物在制备用于治疗以酪氨酸激酶活性过表达或上调为特征的阿尔茨海默氏病的药物中的用途。

吡咯并三嗪激酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作酪氨酸激酶抑制剂的新颖吡咯并三嗪化合物。本发明也涉及含有所述化合物的药物组合物以及使用所述化合物治疗增殖性疾病和其它疾病（尤其为某些类型的癌症）的方法。

背景技术

[0002] 本发明涉及抑制酪氨酸激酶的化合物、含有抑制酪氨酸激酶的化合物的组合物以及使用酪氨酸激酶抑制剂治疗以酪氨酸激酶活性过表达或上调为特征的疾病的方法，所述疾病例如癌症、糖尿病、再狭窄、动脉硬化、牛皮癣、阿尔茨海默氏病（Alzheimer's disease）、血管形成性疾病（angiogenic disease）以及免疫性病症（Powis, G.; Workman P. Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. Anti-Cancer Drug Design (1994), 9: 263-277; Merenmies, J.; Parada, L. F.; Henkemeyer, M. Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. Cell Growth Differ (1997) 8: 3-10; Shawver, L. K.; Lipsosn, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. Drug Discovery Today (1997) 2: 50-63; 将所有这些文献在此引入作为参考）。

[0003] 酪氨酸激酶在一些细胞功能的信号转导中起着关键的作用，所述细胞功能包括细胞增殖、癌症发生（carcinogenesis）、细胞凋亡以及细胞分化。这些酶的抑制剂可用于治疗或预防依赖于这些酶的增殖性疾病。强有力的流行病学证据表明，导致构成性有丝分裂信号传导（constitutive mitogenic signaling）的受体蛋白质酪氨酸激酶的过表达或活化是持续增长的多种人类恶性肿瘤中的重要因素。在这些过程中已经涉及的酪氨酸激酶包括 Abl、CDK's、EGF、EMT、FGF、FAK、Flk-1/KDR、Flt-3、GSK-3、GSK β -3、HER-2、IGF-1R、IR、Jak2、LCK、MET、PDGF、Src、Tie-2、TrkA、TrkB 和 VEGF。因此，一直需要研究出可用于调节或抑制酪氨酸激酶的新颖化合物。

[0004] 发现具有一种或多种以下类别的有利且改善性质的化合物是期望和优选的，这些性质作为实例给出且不限于：(a) 药代动力学性质，包括口服生物利用度；(b) 药学性质；(c) 剂量需求；(d) 降低血药浓度峰谷（peak-to-trough）性质的因素；(e) 增加活性药物在受体处的浓度的因素；(f) 降低临床上药物-药物相互作用的倾向性的因素；(g) 降低不良反应的可能性的因素；和 (h) 改善制造成本或可行性的因素。

发明内容

[0005] 本发明提供式 I 化合物，包括其立体异构体、互变异构体及可药用盐，所述式 I 化合物可用作酪氨酸激酶的抑制剂。

[0006] 本发明也提供药物组合物，其包含可药用载体和一种或多种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0007] 本发明也提供治疗与一种或多种酪氨酸激酶抑制剂相关的病症的方法，其包括向

需要这种治疗的患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐和任选的一种或多种其它抗癌药物或治疗。

[0008] 本发明也提供使用本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐治疗癌症的方法。

[0009] 本发明也提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐,其用于治疗。

[0010] 本发明也提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐在制备用于治疗增殖性疾病 (proliferative disease) 如癌症的药物中的用途。

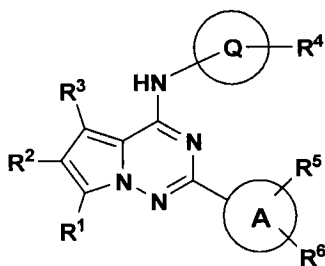
[0011] 随着继续披露,将以扩展的形式列出本发明的这些和其它特征。

具体实施方式

[0012] 本发明提供式 I 化合物,使用所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物的方法。

[0013] 本发明公开了式 I 化合物或其可药用盐、互变异构体或立体异构体:

[0014]



[0015]

(I)

[0016] 其中

[0017] Q 为芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基;

[0018] A 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基或取代的杂芳基;

[0019] R¹、R² 和 R³ 独立为氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷酰基、取代的烷酰基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基 (carbamate)、脲基、氰基、磺酰氨基 (sulfonamido)、取代的磺酰氨基、烷基砒基、硝基、巯基、硫酮基烷基 (thioalkyl)、烷基硫基 (alkylthio)、二取代的氨基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基或烷基羰基;

[0020] R⁴ 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨基磺酰基 (sulfonamide)、取代的氨基磺酰基、烷基砒基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷

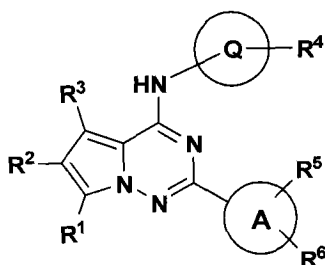
基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基或烷基氨基羰基；

[0021] R^5 为氢、烷基、取代的烷基、亚烷基、取代的亚烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷基砜基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、硫基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷基 $-CO-$ 、取代的烷基 $-CO-$ 、芳基 $-CO-$ 、取代的芳基 $-CO-$ 、杂芳基 $-CO-$ 、取代的杂芳基 $-CO-$ 、杂环基 $-CO-$ 、取代的杂环基 $-CO-$ 、烷基 $-NHCO-$ 、取代的烷基 $-NHCO-$ 、芳基 $-NHCO-$ 、取代的芳基 $-NHCO-$ 、杂芳基 $-NHCO-$ 、取代的杂芳基 $-NHCO-$ 、杂环基 $-NHCO-$ 、取代的杂环基 $-NHCO-$ 、烷基 $-CONH-$ 、取代的烷基 $-CONH-$ 、芳基 $-CONH-$ 、取代的芳基 $-CONH-$ 、杂芳基 $-CONH-$ 、取代的杂芳基 $-CONH-$ 、杂环基 $-CONH-$ 、取代的杂环基 $-CONH-$ 、烷基 $-SO_2-$ 、取代的烷基 $-SO_2-$ 、芳基 $-SO_2-$ 、取代的芳基 $-SO_2-$ 、杂芳基 $-SO_2-$ 、取代的杂芳基 $-SO_2-$ 、杂环基 $-SO_2-$ 或取代的杂环基 $-SO_2-$ ；

[0022] R^6 为氢、卤素、氰基、羟基、氧代、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基或取代的杂炔基。

[0023] 本发明的另一实施方案公开了式 I 化合物或其可药用盐、互变异构体或主体异构体：

[0024]



[0025]

(I)

[0026] 其中

[0027] Q 为杂芳基或取代的杂芳基；

[0028] A 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂环基或取代的杂环基；

[0029] R^1 、 R^2 和 R^3 独立为氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、烷酰基、取代的烷酰基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、脲基、氰基、磺酰氨基、取代的磺酰氨基、烷基磺基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、二取代的氨基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基或烷基羰基；

[0030] R^4 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基或烷基氨基羰基；

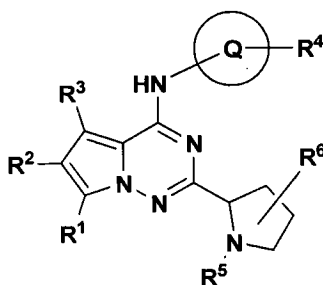
[0031] R^5 为氢、烷基、取代的烷基、亚烷基、取代的亚烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷基 -CO-、取代的烷基 -CO-、芳基 -CO-、取代的芳基 -CO-、杂芳基 -CO-、取代的杂芳基 -CO-、杂环基 -CO-、取代的杂环基 -CO-、烷基 -NHCO-、取代的烷基 -NHCO-、芳基 -NHCO-、取代的芳基 -NHCO-、杂芳基 -NHCO-、取代的杂芳基 -NHCO-、杂环基 -NHCO-、取代的杂环基 -NHCO-、烷基 -SO₂-、取代的烷基 -SO₂-、芳基 -SO₂-、取代的芳基 -SO₂-、杂芳基 -SO₂-、取代的杂芳基 -SO₂-、杂环基 -SO₂- 或取代的杂环基 -SO₂-；

[0032] R^6 为氢、卤素、氰基、羟基、氧代、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂

烯基、取代的杂烯基、杂炔基或取代的杂炔基。

[0033] 本发明的另一实施方案公开了式 II 化合物或其可药用盐、互变异构体或立体异构体：

[0034]



(II)

[0035] 其中

[0036] Q 为吡唑基团或咪唑基团；

[0037] R¹、R² 和 R³ 独立为氢、烷基、取代的烷基或卤素；

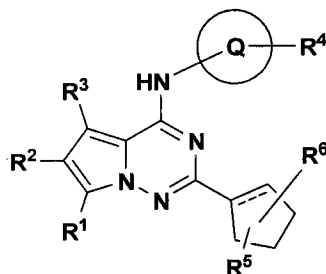
[0038] R⁴ 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基或烷基氨基羰基；

[0039] R⁵ 为氢、烷基、取代的烷基、亚烷基、取代的亚烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷酰基、取代的烷酰基、氨基烷基、取代的氨基烷基、羟基烷基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、硫酮基烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基羰基、烷基 -CO-、取代的烷基 -CO-、芳基 -CO-、取代的芳基 -CO-、杂芳基 -CO-、取代的杂芳基 -CO-、杂环基 -CO-、取代的杂环基 -CO-、烷基 -NHCO-、取代的烷基 -NHCO-、芳基 -NHCO-、取代的芳基 -NHCO-、杂芳基 -NHCO-、取代的杂芳基 -NHCO-、杂环基 -NHCO-、取代的杂环基 -NHCO-、烷基 -SO₂-、取代的烷基 -SO₂-、芳基 -SO₂-、取代的芳基 -SO₂-、杂芳基 -SO₂-、取代的杂芳基 -SO₂-、杂环基 -SO₂- 或取代的杂环基 -SO₂-；

[0040] R^6 为氢、卤素、氰基、羟基、氧代、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基或取代的杂炔基。

[0041] 本发明的另一实施方案公开了式 III 化合物或其可药用盐、互变异构体或立体异构体：

[0042]



(III)

[0043] 其中

[0044] Q 为吡唑基团或咪唑基团；

[0045] R^1 、 R^2 和 R^3 独立为氢、烷基、取代的烷基或卤素；

[0046] R^4 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基或烷基氨基羰基；

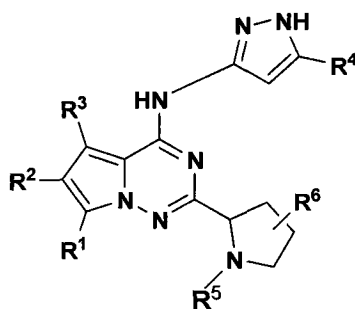
[0047] R^5 为氢、烷基、取代的烷基、亚烷基、取代的亚烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基

磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷基-CO-、取代的烷基-CO-、芳基-CO-、取代的芳基-CO-、杂芳基-CO-、取代的杂芳基-CO-、杂环基-CO-、取代的杂环基-CO-、烷基-NHCO-、取代的烷基-NHCO-、芳基-NHCO-、取代的芳基-NHCO-、杂芳基-NHCO-、取代的杂芳基-NHCO-、杂环基-NHCO-、取代的杂环基-NHCO-、烷基-SO₂-、取代的烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、取代的芳基-SO₂-、杂芳基-SO₂-、取代的杂芳基-SO₂-、杂环基-SO₂-或取代的杂环基-SO₂-；

[0048] R⁶ 为氢、卤素、氰基、羟基、氧代、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基或取代的杂炔基。

[0049] 本发明的另一实施方案公开了式 IV 化合物或其可药用盐、互变异构体或立体异构体：

[0050]



(IV)

[0051] 其中

[0052] R¹、R² 和 R³ 独立为氢、烷基、取代的烷基或卤素；

[0053] R⁴ 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脒基、氰基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基或烷基氨基羰基；

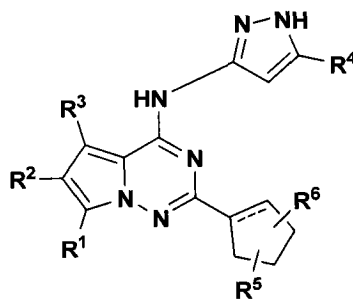
[0054] R⁵ 为氢、烷基、取代的烷基、亚烷基、取代的亚烷基、卤代烷基、芳基烷基、烷酰基、取代的烷酰基、氨基烷基、取代的氨基烷基、羟基烷基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脒基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基磺基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、硫酮基烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳

基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基羰基、烷基-CO-、取代的烷基-CO-、芳基-CO-、取代的芳基-CO-、杂芳基-CO-、取代的杂芳基-CO-、杂环基-CO-、取代的杂环基-CO-、烷基-NHCO-、取代的烷基-NHCO-、芳基-NHCO-、取代的芳基-NHCO-、杂芳基-NHCO-、取代的杂芳基-NHCO-、杂环基-NHCO-、取代的杂环基-NHCO-、烷基-SO₂-、取代的烷基-SO₂-、芳基-SO₂-、取代的芳基-SO₂-、杂芳基-SO₂-、取代的杂芳基-SO₂-、杂环基-SO₂-或取代的杂环基-SO₂-；

[0055] R⁶ 为氢、卤素、氰基、羟基、氧代、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基或取代的杂炔基。

[0056] 本发明的另一实施方案公开了式 V 化合物或其可药用盐、互变异构体或立体异构体：

[0057]



(V)

[0058] 其中

[0059] R¹、R² 和 R³ 独立为氢、烷基、取代的烷基或卤素；

[0060] R⁴ 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷基砜基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基或烷基氨基羰基；

[0061] R⁵ 为氢、烷基、取代的烷基、亚烷基、取代的亚烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代、芳基氧基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烷酰基、取代的烷酰基、烷酰基氧基、氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、羟基烷基、二取代的

氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、取代的氨基甲酸酯基、脲基、氰基、氨磺酰基、取代的氨磺酰基、烷基砜基、杂环烷基、取代的杂环烷基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、硝基、巯基、硫酮基烷基、烷基硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基甲酰基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、芳基氧基芳基、杂环基、取代的杂环基、烷基羰基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基、取代的杂炔基、芳基氨基、芳基烷基氨基、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳基烷酰基氨基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、烷基磺酰基、芳基羰基氨基、烷基氨基羰基、烷基 -CO-、取代的烷基 -CO-、芳基 -CO-、取代的芳基 -CO-、杂芳基 -CO-、取代的杂芳基 -CO-、杂环基 -CO-、取代的杂环基 -CO-、烷基 -NHCO-、取代的烷基 -NHCO-、芳基 -NHCO-、取代的芳基 -NHCO-、杂芳基 -NHCO-、取代的杂芳基 -NHCO-、杂环基 -NHCO-、取代的杂环基 -NHCO-、烷基 -SO₂-、取代的烷基 -SO₂-、芳基 -SO₂-、取代的芳基 -SO₂-、杂芳基 -SO₂-、取代的杂芳基 -SO₂-、杂环基 -SO₂- 或取代的杂环基 -SO₂-；

[0062] R⁶ 为氢、卤素、氰基、羟基、氧代、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环烷基、取代的杂环烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基、取代的杂烯基、杂炔基或取代的杂炔基。

[0063] 本发明的化合物包括：

[0064] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮；

[0065] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(噻唑-2-基)甲酮；

[0066] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮；

[0067] (S)-4-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；

[0068] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(哌啶-4-基)甲酮；

[0069] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮；

[0070] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(1H-吡唑-3-基)甲酮；

[0071] (S)-5-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-1-(6-氟吡啶-3-甲酰基)吡咯烷-2-酮；

[0072] (R)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯；

[0073] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮；

[0074] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三

嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(哌啶-4-基)甲酮;

[0075] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(噻唑-2-基)甲酮;

[0076] (R)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺;

[0077] 2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)环戊-1-烯甲酰胺;和

[0078] 2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(吡嗪-2-基)环戊-1-烯甲酰胺。

[0079] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含可药用载体和一种或多种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0080] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含可药用载体和治疗有效量的一种或多种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0081] 在另一实施方案中,本发明提供治疗蛋白质激酶相关病症的方法,其包括向需要这种治疗的患者给药治疗有效量的一种或多种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0082] 在另一实施方案中,本发明提供治疗酪氨酸激酶相关病症的方法,其包括向需要这种治疗的患者给药治疗有效量的一种或多种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0083] 在另一实施方案中,所述蛋白质激酶相关病症选自前列腺癌、胰管肾上腺癌(pancreatic ductal adreno-carcinoma)、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤或急性骨髓性白血病(AML)。

[0084] 在另一实施方案中,本发明提供治疗有蛋白质激酶相关病症治疗需要的患者的方法,其包括以有效治疗蛋白质激酶相关病症的量给药本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0085] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其还包含一种或多种其它抗癌药物或治疗(如放射疗法)。

[0086] 在另一实施方案中,本发明提供本发明的化合物,其用于治疗。

[0087] 在另一实施方案中,本发明提供本发明的化合物,其用于治疗蛋白质激酶相关病症的疗法。

[0088] 在另一实施方案中,本发明提供本发明的化合物,其用于治疗酪氨酸激酶相关病症的疗法。

[0089] 在另一实施方案中,本发明也提供本发明的化合物在制备用于治疗蛋白质激酶相关病症的药物中的用途。

[0090] 在另一实施方案中,本发明也提供本发明的化合物在制备用于治疗酪氨酸激酶相关病症的药物中的用途。

[0091] 在另一实施方案中,本发明提供在治疗中同时、分开或依次使用的本发明化合物和其它治疗药物的组合制剂。

[0092] 在另一实施方案中,本发明提供在治疗蛋白质激酶相关病症中同时、分开或依次使用的本发明化合物和其它治疗药物的组合制剂。

[0093] 本发明可以其它具体的形式实施而不偏离其主旨或本质属性。本发明包括本文中所述的本发明优选方面的所有组合。应该理解的是,本发明的任何以及所有实施方案可以与任何其它一个或多个实施方案组合以描述其它更加优选的实施方案。也应该理解的是,优选实施方案的每个单独要素其本身就是独立的优选实施方案。此外,实施方案的任何要素可与来自任何实施方案的任何以及所有其它要素组合以描述其它实施方案。

[0094] 以下是可在本说明书中使用的术语的定义。除非另有说明,本申请就基团或术语而言提供的初始定义适用于在说明书通篇中的所述基团或术语,不论是单独使用还是作为另一基团的部分使用。

[0095] 在此使用的术语“取代的”表示在指定原子上的任何一个或多个氢被选自指定组的基团替代,条件是不超出所指定原子的正常化合价,并且所述取代导致稳定的化合物。当取代基为酮基(即=O)时,则所述原子上的2个氢被替代。在芳族部分上不存在酮基取代基。在此使用的环双键是指在两个相邻环原子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

[0096] 当任何变量(例如R³)在化合物的任何构成部分或结构式中出现不止一次时,其在每次出现时的定义独立于其在其它各次出现时的定义。由此,例如若显示基团被0-2个R³取代,则所述基团可任选被至多两个R³基团取代,并且R³在每次出现时独立选自R³的定义。此外,只要取代基和/或变量的组合导致稳定的化合物,所述组合就是允许的。

[0097] 当显示连接取代基的化学键跨过连接环中两个原子的化学键时,则所述取代基可与环上的任何原子相连。当列出取代基而没有指明所述取代基通过哪个原子与给定结构式的化合物的其余部分相连时,则所述取代基可通过所述取代基中的任何原子来连接。只要取代基和/或变量的组合导致稳定的化合物,所述组合就是允许的。

[0098] 当在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)时,可通过用氧化剂(例如MCPBA(间氯过氧苯甲酸)和/或过氧化氢)处理这些氮原子来将这些氮原子转化为N-氧化物,从而得到本发明的其它化合物。由此,所有显示和要求的氮原子都被视为涵盖所显示的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0099] 术语“烷基”或“亚烷基”是指具有1至20个碳原子优选1至7个碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。表达“低级烷基”是指具有1至4个碳原子的未取代的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。

[0100] 术语“取代的烷基”是指被例如一至四个取代基取代的烷基,所述取代基如卤素、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺基团(其中氨基上的2个取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、巯基(thiol)、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨磺酰基(如-SO₂NH₂)、取代的氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基(如-CONH₂)、取代的氨基甲酰基(如烷基NHCO-、芳基NHCO-或芳基烷基NHCO-,或在氮上有两个取代基时,所述取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷氧

基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基（例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基（pyrrolidyl）、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等）和取代的杂环基。当在上文中指出取代基被进一步取代时，其可被烷基、烷氧基、芳基或芳基烷基所取代。

[0101] 术语“烯基”或“亚烯基”是指具有指定数目碳原子和一个或多个不饱和碳-碳键的直链或支链构型的烃链，所述不饱和碳-碳键可位于链上的任何稳定点处。这些基团可为具有 2 至 20 个碳原子优选 2 至 15 个碳原子最优选 2 至 8 个碳原子且具有 1 至 4 个双键的基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

[0102] 术语“取代的烯基”是指被例如一至二个取代基取代的烯基，所述取代基如卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷基硫基、烷基硫羰基（alkylthiono）、烷基磺酰基、磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、胍基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等。

[0103] 术语“炔基”或“亚炔基”是指为直链或支链构型且具有一个或多个碳-碳叁键的烃链，所述碳-碳叁键可位于链上的任何稳定点处。这些基团可包括具有 2 至 20 个碳原子优选 2 至 15 个碳原子最优选 2 至 8 个碳原子且具有 1-4 个叁键的基团。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0104] 术语“取代的炔基”是指被例如一个取代基取代的炔基，所述取代基如卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷基硫基、烷基硫羰基、烷基磺酰基、磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、胍基和杂环基（例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等）。

[0105] 术语“环烷基”是指任选取代的饱和环烃环系，其优选包含 1 至 3 个环且每个环具有 3 至 7 个碳，其可进一步与不饱和的 C_3 - C_7 碳环稠合。示例性的基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基和金刚烷基。示例性的取代基包括一个或多个上述烷基或一个或多个上述为烷基上的取代基的基团。

[0106] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指通过氧桥连接的具有指定数目碳原子的上述烷基。例如，“ C_{1-6} 烷氧基”（或 C_{1-6} 烷基氧基）意欲包括 C_1 烷氧基、 C_2 烷氧基、 C_3 烷氧基、 C_4 烷氧基、 C_5 烷氧基和 C_6 烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷氧基（thioalkoxy）”表示通过硫桥连接的具有指定数目碳原子的上述烷基，例如甲基-S-、乙基-S-等。

[0107] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0108] 术语“卤代烷基”意欲包括被 1 个或多个卤素取代的具有指定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例也包括“氟烷基”，所述“氟烷基”意欲包括被 1 个或多个氟原子取代的具有指定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。

[0109] 术语“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示通过氧桥连接的具有指定数目碳原子的如上定义的卤代烷基。例如,“C₁₋₆ 卤代烷氧基”意欲包括 C₁ 卤代烷氧基、C₂ 卤代烷氧基、C₃ 卤代烷氧基、C₄ 卤代烷氧基、C₅ 卤代烷氧基和 C₆ 卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等。类似地,“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基 (thiohaloalkoxy)”表示通过硫桥连接的具有指定数目碳原子的如上定义的卤代烷基,例如三氟甲基-S-、五氟乙基-S-等。

[0110] 术语“碳环”或“碳环基”是指稳定的 3、4、5、6、7 或 8 元单环或 3、4、5、6、7 或 8 元二环或 7、8、9、10、11、12 或 13 元二环或 7、8、9、10、11、12 或 13 元三环,所述环中的任何一个可为饱和、部分不饱和或芳族的。此类碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、二环 [3.3.0] 辛烷、二环 [4.3.0] 壬烷、二环 [4.4.0] 癸烷 (蒽烷)、二环 [2.2.2] 辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基或四氢萘基 (四氢萘基 (tetralin))。除非另有说明,优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茛满基。当使用术语“碳环”时,其意欲包括“芳基”。

[0111] 术语“二环碳环”或“二环碳环基”是指含有两个稠环且由碳原子组成的稳定的 9 或 10 元碳环环系。在两个稠环中,一个环为与第二个环稠合的苯并环,且所述第二个环为饱和、部分不饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环。二环碳环基可在导致稳定结构的任何碳原子处与其侧基 (pendant group) 相连。本文描述的二环碳环基可在任何碳上被取代,只要得到的化合物是稳定的。二环碳环基的实例为但不限于萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茛满基。

[0112] 术语“任选取代的”当在本文中涉及“碳环”或“碳环基”时表示所述碳环可在一个或多个可取代的环位置处被一个或多个独立选自下列的基团所取代:烷基 (优选低级烷基)、烷氧基 (优选低级烷氧基)、硝基、单烷基氨基 (优选低级烷基氨基)、二烷基氨基 (优选二 [低级] 烷基氨基)、氰基、卤素、卤代烷基 (优选三氟甲基)、烷酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基酰氨基 (优选低级烷基酰氨基)、烷氧基烷基 (优选低级烷氧基 [低级] 烷基)、烷氧基羰基 (优选低级烷氧基羰基)、烷基羰基氧基 (优选低级烷基羰基氧基) 和芳基 (优选苯基),所述芳基任选被卤素、低级烷基和低级烷氧基取代。

[0113] 术语“芳基”是指在环部分具有 6 至 12 个碳原子的单环或二环芳族烃基,如苯基、萘基、联苯基和二苯基,所述基团各自可被取代。

[0114] 术语“芳基氧基”、“芳基氨基”、“芳基烷基氨基”、“芳基硫基”、“芳基烷酰基氨基”、“芳基磺酰基”、“芳基烷氧基”、“芳基亚磺酰基”、“芳基杂芳基”、“芳基烷基硫基”、“芳基羰基”、“芳基烯基”或“芳基烷基磺酰基”分别是指与以下基团结合的芳基或取代的芳基:氧;氨基;烷基氨基;硫基;烷酰基氨基;磺酰基;烷氧基;亚磺酰基;杂芳基或取代的杂芳基;烷基硫基;羰基;烯基;或烷基磺酰基。

[0115] 术语“芳基磺酰基氨基羰基”是指与氨基羰基结合的芳基磺酰基。

[0116] 术语“芳基氧基烷基”、“芳基氧基羰基”或“芳基氧基芳基”是指分别与以下基团结合的芳基氧基:烷基或取代的烷基;羰基;或芳基或取代的芳基。

[0117] 术语“芳基烷基”是指其中与至少一个碳原子结合的至少一个氢原子被芳基或取代的芳基替代的烷基或取代的烷基。典型的芳基烷基包括但不限于例如苄基、2-苯基乙-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基和

2- 萘并苯基乙 -1- 基。

[0118] 术语“芳基烷基氧基”是指通过氧键结合的芳基烷基（芳基烷基 -O-）。

[0119] 术语“取代的芳基”是指被例如一至四个取代基取代的芳基，所述取代基如烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、卤素、三氟甲氧基、三氟甲基、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷基巯基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、烷氧基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基 (arylsulfonyl)、芳基磺酰基氨基、磺基、烷基磺酰基、磺酰氨基、芳基氧基等。所述取代基可进一步被羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基或芳基烷基取代。

[0120] 术语“杂芳基”是指包含至少一个杂原子环成员如硫、氧或氮的任选取代的稳定的单环和多环芳族烃基团。优选的杂芳基为由碳原子和 1、2、3 或 4 个独立选自 N、NH、O 和 S 的杂原子组成的稳定的 5、6 或 7 元单环杂环芳族环或 7、8、9 或 10 元二环杂环芳族环。应该注意的是，芳族杂环中 S 和 O 原子的总数不大于 1。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4- 噻二唑基、异噻二唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、2,3- 二氢苯并呋喃基、2,3- 二氢苯并噻吩基、S- 氧代 -2,3- 二氢苯并噻吩基、S,S- 二氧代 -2,3- 二氢苯并噻吩基、苯并噻唑基、二氢吡啶基、苯并二氧杂环戊烷基、苯并二噻烷基等。

[0121] 示例性的取代基包括如上文所述的一个或多个烷基或芳基烷基或一个或多个如上文就烷基上的取代基所述的基团。

[0122] 术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”是指任选取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的芳族或非芳族环状基团，例如其为 4 至 7 元单环环系、7 至 11 元二环环系或 10 至 15 元三环环系，这些环在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团中的每个环可具有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中氮杂原子和硫杂原子也可任选被氧化为 -NO-、-SO- 或 -SO₂-，且氮杂原子也可任选被季铵化。杂环基团可在任何杂原子或碳原子处连接。当使用术语“杂环”时，其意欲包括杂芳基。

[0123] 杂环基的实例包括但不限于 2- 吡咯烷酮基、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基、2H- 吡咯基、3H- 吡唑基、4- 哌啶酮基、4aH- 咪唑基、4H- 噻吩基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、吡啶基、吡啶基 (azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基 (benzothiofuranyl)、苯并噻吩基 (benzothiophenyl)、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑基 (benzimidazolonyl)、咪唑基、4aH- 咪唑基、b- 咪唑基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噻吩基、十氢噻吩基、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基、二氢呋喃并 [2,3-b] 四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、咪唑并吡啶基、1H- 吡唑基、3H- 吡唑基 (indolonyl)、二氢吡唑基、吡唑基 (indoliziny)、吡唑基、靛红酰基 (isatinoyl)、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噻吩基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、吗啉基、二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、八氢异噻吩基、噻二唑基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、噻唑基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑基、萘嵌间二氮杂

苯基、羟吲哚基 (oxindolyl)、菲啶基、菲咯啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、二苯并氧硫杂环己二烯基 (phenoxathiinyl)、酚噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶啉基、吡啶并吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、呋啉基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

[0124] 优选的 5 至 10 元杂环基包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡啶并吡啶基。

[0125] 优选的 5 至 6 元杂环基包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。

[0126] 示例性的二环杂环基包括 2,3-二氢-2-氧代-1H-吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、N-氧化喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基 (chromonyl)、香豆素基 (coumarinyl)、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (如呋喃并 [2,3-c] 吡啶基、呋喃并 [3,1-b] 吡啶基或呋喃并 [2,3-b] 吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹啉基 (如 3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并三唑基、苯并吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、S,S-二氧代二氢苯并噻喃基 (dihydrobenzothiopyran sulfone)、二氢苯并吡喃基、二氢吲哚基、吲唑基、异色满基、异二氢吲哚基、二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、酞嗪基、胡椒基 (piperonyl)、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并三嗪基、喹啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基等。

[0127] 示例性的取代基包括如上文所述的一个或多个烷基或芳基烷基或一个或多个如上文就烷基上的取代基所述的基团。

[0128] 也包括的较小的杂环基,如环氧化物基团和氮丙啶基团。

[0129] 术语“杂原子”包括氧、硫和氮。

[0130] 术语“烷基磺基 (alkylsulfone)”是指 $-R^kS(=O)_2R^k$, 其中 R^k 为烷基或取代的烷基。

[0131] 术语“氧代”是指二价基团 $=O$ 。

[0132] 术语“氨基甲酸酯基”是指基团 $-OC(=O)NH_2$ 。

[0133] 术语“酰胺基 (amide)”是指基团 $-C(=O)NH_2$ 。

[0134] 术语“氨磺酰基 (sulfonamide)”是指基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

[0135] 术语“取代的酰胺基”、“取代的氨磺酰基”或“取代的氨基甲酸酯基”分别是指其中至少一个氢被选自以下的基团替代的酰胺基、氨磺酰基或氨基甲酸酯基：烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基。

[0136] 例如，取代的酰胺基是指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$ ，其中 R^m 和 R^n 独立选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基，条件是 R^m 或 R^n 中至少一个为取代的部分。

[0137] 例如，取代的氨磺酰基是指基团 $-\text{SO}_2\text{NR}^o\text{R}^p$ ，其中 R^o 和 R^p 独立选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基，条件是 R^o 或 R^p 中至少一个为取代的部分。

[0138] 例如，取代的氨基甲酸酯基是指基团 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^q\text{R}^r$ ，其中 R^q 和 R^r 独立选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基，条件是 R^q 或 R^r 中至少一个为取代的部分。

[0139] 术语“脲基”是指基团 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0140] 术语“氰基”是指基团 $-\text{CN}$ 。

[0141] 术语“环烷基烷基”或“环烷基烷氧基”分别是指与烷基或取代的烷基结合或与烷氧基结合的环烷基或取代的环烷基。

[0142] 术语“硝基”是指基团 $-\text{N}(\text{O})_2$ 。

[0143] 术语“巯基 (thio)”是指基团 $-\text{SH}$ 。

[0144] 术语“烷基硫基”是指基团 $-\text{SR}^s$ ，其中 R^s 为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0145] 术语“硫酮基烷基 (thioalkyl)”是指基团 $-\text{R}^t\text{S}$ ，其中 R^t 为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0146] 术语“烷基磺酰基”是指基团 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^u$ ，其中 R^u 为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0147] 术语“烷基亚磺酰基”是指基团 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^v$ ，其中 R^v 为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0148] 术语“羧基”是指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0149] 术语“羧基烷氧基”或“烷氧基羰基烷氧基”分别是指与烷氧基结合的羧基或烷氧基羰基。

[0150] 术语“烷氧基羰基”是指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^w$ ，其中 R^w 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

[0151] 术语“芳基烷氧基羰基”是指与烷氧基羰基结合的芳基或取代的芳基。

[0152] 术语“烷基羰基氧基”或“芳基羰基氧基”是指基团 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^x$ ，其中 R^x 分别为烷基或取代的烷基或为芳基或取代的芳基。

[0153] 术语“氨基甲酰基”是指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^y$ 和 / 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ ，其中 R^y 和 R^z 独立选自烷基和取代的烷基。

[0154] 基团 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 是指下列基团，其中 R^6 选自氢、低级烷基和取代的低级烷基，且 R^9 选自氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、芳基和取代的芳基。

[0155] 术语“羰基”是指 $C(=O)$ 。

[0156] 术语“烷基羰基”、“氨基羰基”、“烷基氨基羰基”、“氨基烷基羰基”或“芳基氨基羰基”分别是指与羰基结合的下列基团：烷基或取代的烷基；氨基；烷基氨基或取代的烷基氨基；氨基烷基或取代的氨基烷基；或芳基氨基。

[0157] 术语“氨基羰基芳基”或“氨基羰基烷基”分别是指与芳基或取代的芳基结合或与烷基或取代的烷基结合的氨基羰基。

[0158] 术语“磺酰基”是指基团 $S(=O)_2$ 。

[0159] 术语“亚磺酰基”是指 $S(=O)$ 。

[0160] 术语“羧基烷基”是指与羧基结合的烷基或取代的烷基。

[0161] 式 I 化合物可形成也在本发明的范围内的盐。尽管其它盐亦可在例如本发明化合物的分离或纯化中使用，但药学上可接受的（即无毒的生理学上可接受的）盐是优选的。

[0162] 式 I 化合物可与碱金属如钠、钾和锂形成盐，与碱土金属如钙和镁形成盐，以及与有机碱如二环己胺、三丁胺、吡啶以及氨基酸如精氨酸、赖氨酸等形成盐。所述盐可如本领域技术人员已知的那样来形成。

[0163] 式 I 化合物可与各种有机酸和无机酸形成盐。所述盐包括与下列酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、马来酸、苯磺酸、甲苯磺酸，以及所述盐包括各种其它盐（例如硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐等）。所述盐可如本领域技术人员已知的那样来形成。

[0164] 此外，可形成两性离子（“内盐”）。

[0165] 本发明涵盖呈混合物形式或呈纯或基本上纯形式的本发明化合物的所有立体异构体。本发明化合物的定义包含所有可能的立体异构体及其混合物。其非常具体地包含外消旋形式和分离的具有特定活性的光学异构体。外消旋形式可通过物理方法来进行拆分，所述物理方法诸如对非对映异构体衍生物进行分级结晶、分离或结晶或通过手性柱色谱进行分离。可通过常规方法例如与光学活性酸形成盐接着结晶而从外消旋体得到单独的光学异构体。

[0166] 式 I 化合物也可具有前药形式。由于已知前药能增强药物的多种期望的性质（例如溶解性、生物利用度、制造等），所以本发明的化合物可以按前药形式递送。因此，本发明意图覆盖本发明所要求的化合物的前药、递送所述前药的方法以及含有所述前药的组合物。“前药”意图包括任何共价结合的载体，当将所述前药给药于哺乳动物受试者时，所述载体在体内释放出本发明的活性母体药物。本发明的前药通过以下述方式修饰化合物中存在的官能团来制备，所述方式使修饰物以常规处理方法断裂或在体内断裂以得到母体化合物。前药包括这样的本发明化合物，其中羟基、氨基或巯基与任何以下基团相连，当将本发明的前药给药于哺乳动物受试者时，所述基团断裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于本发明化合物中醇官能团和胺官能团的乙酸化衍生物、甲酸化衍生物和苯甲酸化衍生物。

[0167] 各种形式的前药是本领域公知的。所述前药衍生物的实例参见：

[0168] a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 42, at pp. 309–396, edited by K. Widder, et. al. (Academic Press, 1985) ;

[0169] b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, at pp. 113-191 (1991);

[0170] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, p. 1-38 (1992);

[0171] d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, p. 285 (1988); 和

[0172] e) N. Kakeya, et al., Chem Phar Bull., Vol. 32, p. 692 (1984)。

[0173] 含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯, 其作为前药通过在体内水解而得到式 I 化合物本身。此类前药优选口服给药, 因为在很多情况下水解基本上在消化酶的影响下发生。在酯本身具有活性或水解在血液中发生的情况下, 可以使用肠胃外给药。式 I 化合物的生理上可水解的酯的实例包括 C_{1-6} 烷基酯、 C_{1-6} 烷基苄基酯、4-甲氧基苄基酯、茛菪基酯、邻苯二甲酰基酯、甲氧基甲基酯、 C_{1-6} 烷酰基氧基- C_{1-6} 烷基酯 (例如乙酰氧基甲基酯、新戊酰基氧基甲基酯或丙酰基氧基甲基酯)、 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基- C_{1-6} 烷基酯 (例如甲氧基羰基-氧基甲基酯或乙氧基羰基氧基甲基酯)、甘氨酸基氧基甲基酯、苄基甘氨酸基氧基甲基酯、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基酯和例如在青霉素和头孢菌素领域中所使用的其它公知的生理上可水解的酯。此类酯可通过本领域已知的常规技术来制备。

[0174] 前药的制备在本领域中是公知的, 且描述在例如 Medicinal Chemistry: Principles and Practice, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994 中, 在此将其全文引入作为参考。

[0175] 还应该理解的是, 式 I 化合物的溶剂化物 (例如水合物) 也在本发明的范围内。溶剂化的方法是本领域公知的。

[0176] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表明足以耐受从反应混合物分离为有用纯度并配制成有效治疗药物的化合物。优选的是, 所述这些化合物不含有 N-卤素、 $-S(O)_2H$ 或 $-S(O)H$ 基团。

[0177] 本申请使用的“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”涵盖在哺乳动物特别是人类中对病症进行治疗, 并包括: (a) 在哺乳动物中预防所述病症发生, 特别是当所述哺乳动物易患所述病症但尚未确诊患上所述病症时; (b) 抑制所述病症, 即阻止其发展; 和 / 或 (c) 减轻所述病症, 即令所述病症消退。

[0178] “治疗有效量”意在包括本发明化合物的以下量, 所述量当单独给药或联合给药时是有效的。“治疗有效量”还意在包括所要求保护的化合物的组合的以下量, 所述量可有效抑制 Trk 相关疾病和 / 或病症。化合物的组合优选为协同组合 (synergistic combination)。当化合物在联合给药情况下的作用大于各化合物在作为单一药物单独给药情况下的累加作用时, 出现例如在 Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55 中描述的协同作用。一般而言, 当化合物为亚适浓度 (sub-optimal concentration) 时, 最清楚地表现出协同作用。与单独的组分相比, 协同作用可以体现为所述组合具有较低的细胞毒性、增加的抗凝血作用或一些其它有益的作用。

[0179] 本发明还包括组合物, 所述组合物包含一种或多种本发明化合物和可药用载体。

[0180] “可药用载体”是指本领域通常接受的用于将生物活性药物递送至动物特别是哺

乳动物的媒介物。可药用载体根据本领域普通技术人员知识范围内所熟知的多种因素来配制。这些因素包括但不限于：所配制的活性药物的类型和性质；含药组合物所待给药的受试者；给药组合物的预期途径；和所靶向的治疗适应症。可药用载体包括水性和非水性液体媒介物以及多种固体和半固体剂型。除了活性药物之外，所述载体还可包括多种不同的成分和添加剂，这些额外的成分出于本领域普通技术人员熟知的各种原因（例如使活性药物、粘合剂等稳定）而包括在制剂中。有关合适的可药用载体和当选择它们时所涉及的因素的描述参见各种容易得到的来源，如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 将其全文引入本申请作为参考。

[0181] 实用性

[0182] 本发明另一个方面提供式 I 化合物或其可药用盐在制备用于在温血动物例如人类中产生抗增殖作用的药物中的用途。

[0183] 本发明另一个方面提供在需要产生抗增殖作用的温血动物例如人类中产生抗增殖作用的方法，所述方法包括向所述动物给药如上文定义的有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

[0184] 此外，本发明另一方面提供式 I 化合物或其可药用盐在制备用于治疗某些类型的癌症的药物中的用途，所述癌症包括前列腺癌、胰管肾上腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤或急性骨髓性白血病 (AML)。

[0185] 上文所定义的抗增殖治疗可应用为单独疗法，或可除了本发明的化合物之外还涉及一种或多种其它物质和 / 或治疗。所述治疗可通过对治疗中的各个组分进行同时、先后或分开给药来完成。本发明的化合物也可与已知的抗癌药和细胞毒性药物和治疗（包括放射治疗）联用。若配制为固定剂量，则所述组合产品使用在下述剂量范围内的本发明化合物以及在所允许剂量范围内的其它药物活性物质。当组合制剂不合适时，式 I 化合物可与已知的抗癌药或细胞毒性药物和治疗（包括放射治疗）顺序使用。

[0186] 术语“抗癌”药包括可用于治疗癌症的任何已知药物，其包括以下药物：17 α -炔雌醇 (17 α -ethinylestradiol)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、睾酮 (testosterone)、泼尼松 (prednisone)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、睾内酯 (testolactone)、醋酸甲地孕酮 (megestrolacetate)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、甲基睾酮 (methyl-testosterone)、泼尼松龙 (prednisolone)、曲安西龙 (triamcinolone)、氯烯雌醚 (chlorotrianisene)、羟孕酮 (hydroxyprogesterone)、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、雌莫司汀 (estramustine)、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate)、亮丙瑞林 (leuprolide)、氟他胺 (flutamide)、托瑞米芬 (toremifene)、诺雷德 (Zoladex)；基质金属蛋白酶抑制剂；VEGF 抑制剂，如抗 VEGF 抗体 (**Avastin**[®]) 和小分子化合物如 ZD6474 和 SU6668；Vatalanib、**Nexavar**[®] (甲苯磺酸索拉非尼 (Sorafenib tosylate))、**Sutent**[®] (苹果酸舒尼替尼 (sunitinib malate))、CP-547632 和 CEP-7055；HER 1 和 HER 2 抑制剂，包括抗 HER2 抗体 (Herceptin)；EGFR 抑制剂，包括吉非替尼 (gefitinib)、厄洛替尼 (erlotinib)、ABX-EGF、EMD72000、11F8 和西妥昔单抗 (cetuximab)；Eg5 抑制剂，如 SB-715992、SB-743921 和 MKI-833；胰腺 Her 抑制剂 (pan Herinhibitor)，如卡奈替尼 (canertinib)、EKB-569、

CI-1033、AEE-788、XL-647、mAb 2C4 和 GW-572016 ;蛋白质酪氨酸激酶抑制剂,如Gleevec[®] (甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate)) 和达沙替尼 (dasatinib) (Sprycel[®] (达沙替尼))、Casodex[®] (比卡鲁胺 (bicalutamide)) 和他莫昔芬 (Tamoxifen) ;MEK-1 激酶抑制剂、MAPK 激酶抑制剂和 PI3 激酶抑制剂 ;PDGF 抑制剂,如伊马替尼 (imatinib) ;抗血管形成药和抗血管药,其通过中断流向实体瘤的血液来使癌细胞不能得到营养而使癌细胞静止 ;去势药 (castration),其使雄激素依赖性肿瘤不再增殖 ;非受体酪氨酸激酶和受体酪氨酸激酶的抑制剂 ;整联蛋白信号传导 (integrin signaling) 的抑制剂 ;作用于微管蛋白的药物 (tubulin acting agent),如长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春氟宁、紫杉醇、多西紫杉醇 (docetaxel)、7-0- 甲基硫基甲基紫杉醇、4- 去乙酰基 -4- 甲基碳酸酯紫杉醇 (4-des acetyl-4-methylcarbonatepaclitaxel)、3'- 叔丁基 -3'-N- 叔丁基氧基羰基 -4- 去乙酰基 -3'- 去苯基 -3'-N- 去苯甲酰基 -4-0- 甲氧基羰基 - 紫杉醇、C-4 甲基碳酸酯紫杉醇 (C-4 methyl carbonate paclitaxel)、埃坡霉素A(epothilone A)、埃坡霉素B、埃坡霉素C、埃坡霉素D、去氧埃坡霉素A、去氧埃坡霉素B、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11- 二羟基 -8,8,10,12,16- 五甲基 -3-[1- 甲基 -2-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 乙烯基]-4- 氮杂 -17- 氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 -5,9- 二酮 (伊沙匹隆 (ixabepilone))、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(氨基甲基) 噻唑 -4- 基]-1- 甲基乙烯基]-7,11- 二羟基 -8,8,10,12,16- 五甲基 -4,17- 二氧杂二环 [14.1.0] 十七烷 -5,9- 二酮及它们的衍生物 ;CDK 抑制剂、抗增殖细胞周期抑制剂 (antiproliferative cell cycle inhibitor)、表鬼臼毒素 (epidophyllotoxin)、依托泊苷 (etoposide) 和 VM-26 ;抗肿瘤酶 (antineoplastic enzyme),例如拓扑异构酶 I 抑制剂、喜树碱、托泊替康和 SN-38 ;丙卡巴肼 (procarbazine) ;米托蒽醌 (mitoxantrone) ;铂配位络合物,如顺铂、卡铂和奥沙利铂 (oxaliplatin) ;生物应答修饰剂 (biological response modifier) ;生长抑制剂 ;抗激素治疗药 (antihormonal therapeutic agent) ;亚叶酸 (leucovorin) ;替加氟 (tegafur) ;抗代谢药,如嘌呤拮抗剂如 6- 硫代鸟嘌呤和 6- 巯基嘌呤 ;谷氨酰胺拮抗剂,如 DON (AT-125、d- 氧代 - 正亮氨酸) ;核苷酸还原酶抑制剂 (ribonucleotide reductase inhibitor) ;mTOR 抑制剂 ;和造血生长因子 (haematopoietic growth factor)。

[0187] 其它细胞毒性药物包括环磷酰胺、多柔比星、柔红霉素、米托蒽醌 (mitoxantrone)、美法仑、六甲密胺 (hexamethyl melamine)、塞替派、阿糖胞苷、依达曲沙 (idatrexate)、三甲曲沙 (trimetrexate)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、L- 天冬酰胺酶、比卡鲁胺、亮丙瑞林、吡啶并苯并吡啶 (pyridobenzoindole) 衍生物、干扰素和白介素 (interleukin)。

[0188] 在医用肿瘤学领域中,使用不同治疗形式的组合来治疗患有癌症的每位患者是常见的实践。在医用肿瘤学中,除了上文定义的抗增殖治疗之外,所述治疗中的其它组分 (或多种其它组分) 可以是外科手术、放射治疗或化学治疗。所述化学治疗可涵盖三种主要类别的治疗药:

[0189] (i) 通过与上文所定义不同的机制起作用的抗血管形成药 (例如利诺胺 (linomide)、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂、制管张素 (angiostatin)、雷佐生 (razoxane)) ;

[0190] (ii) 细胞抑制药,如抗雌激素药 (例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、

屈洛昔芬、艾多昔芬 (iodoxifene))、孕激素 (例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂 (aromatase inhibitor) (例如阿那曲唑 (anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、依西美坦 (exemestane))、抗激素药、抗孕激素药、抗雄激素药 (例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate))、LHRH 激动剂和拮抗剂 (例如醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林)、睾酮 5α -二氢还原酶的抑制剂 (例如非那雄胺)、法尼基转移酶抑制剂、抗浸润药 (anti-invasion agent) (例如金属蛋白酶抑制剂如马力马司他 (marimastat) 和尿激酶纤溶酶原活化剂受体功能 (urokinase plasminogen activator receptor function) 的抑制剂) 和生长因子功能的抑制剂 (所述生长因子包括例如 EGF、FGF、血小板衍生的生长因子和肝细胞生长因子, 所述抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体 (如 **Avastin**[®] (贝伐单抗) 和 **Erbixux**[®] (西妥昔单抗))、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂); 以及

[0191] (iii) 在医用肿瘤学中使用的抗增殖 / 抗肿瘤药及其组合, 如抗代谢药 (例如抗叶酸药如甲氨喋呤、氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶、嘌呤和腺苷类似物、阿糖胞苷); 插入性抗肿瘤抗生素 (intercalating antitumour antibiotic) (例如蒽环类抗生素 (anthracycline) 如多柔比星、柔红霉素、表柔比星和伊达比星、丝裂霉素 C、放线菌素 D、光辉霉素 (mithramycin)); 铂衍生物 (例如顺铂、卡铂); 烷化剂 (例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、塞替派); 抗有丝分裂剂 (antimitotic agent) (例如长春花生物碱如长春新碱、长春瑞滨、长春碱和长春氟宁) 和紫杉烷如 **Taxol**[®] (紫杉醇)、**Taxotere**[®] (多西紫杉醇) 和更新的微管药如埃坡霉素 (epothilone) 类似物 (伊沙匹隆)、discodermolide 类似物和艾榴素 (eleutherobin) 类似物; 拓扑异构酶抑制剂 (例如表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin) 如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶 (amsacrine)、托泊替康、伊立替康 (irinotecan)); 细胞周期抑制剂 (例如 flavopyridol); 生物应答修饰剂和蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor), 如 **Velcade**[®] (硼替佐米 (bortezomib))。

[0192] 如上所述, 本发明的式 I 化合物由于其抗增殖作用而是重要的。预期本发明的这些化合物可用于宽范围的病症, 包括癌症、牛皮癣和类风湿性关节炎。

[0193] 更具体地, 式 I 化合物可用于治疗各种癌症, 包括但不限于以下癌症:

[0194] - 癌瘤, 包括前列腺癌、胰管肾上腺癌 (pancreatic ductal adreno carcinoma)、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌和甲状腺癌;

[0195] - 中枢神经系统和外周神经系统的肿瘤, 包括神经母细胞瘤 (neuroblastoma)、胶质母细胞瘤 (glioblastoma) 和髓母细胞瘤 (medulloblastoma);

[0196] - 血液学恶性肿瘤 (hematological malignancy), 如急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML); 和

[0197] - 其它肿瘤, 包括黑素瘤和多发性骨髓瘤。

[0198] 一般而言, 由于激酶在调节细胞增殖中的关键作用, 抑制剂可以作为可逆性细胞抑制药, 其可用于治疗以异常细胞增殖为特征的任何疾病过程, 例如良性前列腺增生 (benign prostate hyperplasia)、家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis)、神经纤维瘤病 (neuro-fibromatosis)、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球肾炎 (glomerulonephritis)、血管成形术或血管外科手术后的再狭窄 (restenosis following angioplasty or vascular surgery)、肥厚性瘢痕形成 (hypertrophic scar formation)

和炎性肠病。

[0199] 式 I 化合物尤其可用于治疗具有酪氨酸激酶活性高发生率的肿瘤,例如前列腺肿瘤、结肠肿瘤、脑肿瘤、甲状腺肿瘤和胰腺肿瘤。另外,本发明的化合物可用于治疗肉瘤(sarcomas)以及儿科肉瘤。通过给药本发明化合物的组合物(或组合),降低了肿瘤在哺乳动物宿主中的发展。

[0200] 式 I 化合物也可用于治疗与以下信号转导途径有关的其它癌性疾病(例如急性骨髓性白血病),所述信号转导途径通过激酶例如 Flt-3(Fms 样激酶-3)、Tie-2、CDK2、VEGFR、FGFR 以及 IGFR 激酶运转。

[0201] 含有活性成分的本发明药物组合物可以呈适于口服的形式,例如片剂、含片、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、糖浆剂或酏剂。意在用于口服的组合物可根据制备药物组合物领域中的任何已知方法制备,并且所述组合物可含有选自下列的一种或多种物质:甜味剂、矫味剂、着色剂以及防腐剂,从而提供药学上优质且适口的制剂。

[0202] 用于口服的剂型也可按硬明胶胶囊剂的形式存在(其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合)或按软明胶胶囊剂的形式存在(其中活性成分与水溶性载体(例如聚乙二醇)或油质介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合)。

[0203] 药物组合物可以呈无菌可注射水溶液的形式。在可接受的媒介物和溶剂中可使用是水、林格溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。

[0204] 无菌注射剂还可以是其中活性成分溶解于油相中的无菌可注射的水包油型微乳剂。例如,活性成分可以首先溶解在大豆油和卵磷脂的混合物中。然后,将油溶液引入水和甘油的混合物中并加工形成微乳剂。

[0205] 可注射溶液剂或微乳剂可以通过局部推注引入患者的血流中。可选择地,以如下方式给药溶液剂或微乳剂可能是有利的,所述方式使本发明化合物的循环浓度维持恒定。为了维持这样的恒定浓度,可使用连续静脉内递送装置。所述装置的实例是 Deltec CADD-PLUS™ Model 5400 静脉内注射泵。

[0206] 药物组合物可以呈无菌可注射水性或油性混悬剂的形式,其用于肌内和皮下给药。所述混悬剂可根据本领域已知的技术使用上文已经提到的合适分散剂或湿润剂和助悬剂来配制。

[0207] 当将本发明化合物给予人类受试者时,每日剂量通常由开具处方的医师来确定,其中剂量通常根据个体患者的年龄、体重、性别和应答以及患者症状的严重程度而变化。

[0208] 若配制为固定剂量,则所述组合产品使用在上述剂量范围内的本发明化合物以及在所允许剂量范围内的其它药物活性物质或治疗。当组合制剂不合适时,式 I 化合物还可与已知的抗癌药或细胞毒性药物先后给药。本发明不受给药顺序的限制;式 I 化合物可在给药已知的抗癌药或细胞毒性药物之前或之后给药。

[0209] 本发明化合物的给药剂量范围可为约 0.05 至 200 毫克/千克/日,优选少于 100 毫克/千克/日,其以单次剂量或 2 至 4 次分份剂量给药。

[0210] 生物测定

[0211] A. CDK 2/ 细胞周期蛋白 E 激酶测定

[0212] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入酶于测定缓冲

液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液及底物 (荧光化 CDK2E 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液来制备。通过将细菌表达的 CDK2E 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 30 μl 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 30 μM ;FL-肽为 1.5 μM ;CDK2E 为 0.2nM;以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量-应答曲线,以确定抑制 50%激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 11 个浓度下进行评估,每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC_{50} 值。

[0213] B. FLT3

[0214] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μl ,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液及底物 (荧光化 FLT3 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液来制备。通过将 FLT3 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 30 μl 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 200 μM ;FL-肽为 1.5 μM ;FLT3 为 4.5nM;以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量-应答曲线,以确定抑制 50%激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 11 个浓度下进行评估,每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC_{50} 值。

[0215] C. GSK3- β

[0216] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μl ,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35、25mM β -甘油磷酸酯和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液及底物 (荧光化肽 FL-GSK 底物以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35、25mM β -甘油磷酸酯和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液来制备。通过将 GSK3- β 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 30 μl 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 30 μM ;FL-GSK 底物为 1.5 μM ;His-GSK3 β 为 2.4nM;以及 DMSO 为 1.6%。

[0217] D. IGF1-受体酪氨酸激酶测定

[0218] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μl ,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MnCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液及底物 (荧光化 IGF1R 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM

MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液来制备。通过将 IGF1- 受体与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟, 然后通过向每种样品中加入 30 μl 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100% 抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0% 抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度: ATP 为 25 μM; FL- 肽为 1.5 μM; IGF1- 受体为 14nM; 以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量- 应答曲线, 以确定抑制 50% 激酶活性所需的浓度 (IC₅₀)。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中, 然后在 11 个浓度下进行评估, 每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC₅₀ 值。

[0219] E. 胰岛素受体酪氨酸激酶测定

[0220] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μl, 其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液及底物 (荧光化 InsR 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液来制备。通过将胰岛素受体与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟, 然后通过向每种样品中加入 30 μl 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100% 抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0% 抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度: ATP 为 25 μM; FL- 肽为 1.5 μM; 胰岛素受体为 14nM; 以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量- 应答曲线, 以确定抑制 50% 激酶活性所需的浓度 (IC₅₀)。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中, 然后在 11 个浓度下进行评估, 每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC₅₀ 值。

[0221] F. JAK2

[0222] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μl, 其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015% Brij35、25mM β- 甘油磷酸酯和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液及底物 (荧光化肽 FL-JAK2 底物以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015% Brij35、25mM β- 甘油磷酸酯和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液来制备。通过将活化的 JAK2 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟, 然后通过向每种样品中加入 30 μl 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100% 抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0% 抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度: ATP 为 30 μM; FL-JAK2 肽为 1.5 μM; His-CDK5/p25 为 2.6nM; 以及 DMSO 为 1.6%。

[0223] G. LCK 激酶测定

[0224] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μl, 其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液及底物 (荧光化 LCK 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μl 溶液来制备。通过将 LCK 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟, 然后通过向每种样品中加入 30 μl

浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 $3\mu\text{M}$;FL-肽为 $1.5\mu\text{M}$;Lck 为 1nM ;以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量-应答曲线,以确定抑制 50%激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 11 个浓度下进行评估,每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC_{50} 值。

[0225] H. MapKapK2

[0226] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 $30\mu\text{l}$,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 $15\mu\text{l}$ 溶液及底物 (荧光化 MK2 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 $15\mu\text{l}$ 溶液来制备。通过将 MapKapK2 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 $30\mu\text{l}$ 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 $1\mu\text{M}$;FL-肽为 $1.5\mu\text{M}$;MapKapK2 为 0.08nM ;Brij35 为 0.015%;以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量-应答曲线,以确定抑制 50%激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 11 个浓度下进行评估,每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC_{50} 值。

[0227] I. Met 激酶测定

[0228] 激酶反应混合物由 0.75ng 杆状病毒 (baculovirus) 表达的 GST-Met、 $3\mu\text{g}$ 聚 (Glu/Tyr) (Sigma)、 $0.12\mu\text{Ci}$ ^{33}P γ -ATP、 $1\mu\text{M}$ ATP 于 $30\mu\text{l}$ 激酶缓冲液 (20mM TRIS-Cl, 5mM MnCl_2 , 0.1mg/ml BSA, 0.5mM DTT) 中的溶液组成。将反应混合物在 30°C 孵育 1 小时,然后通过加入冷的三氯乙酸 (TCA) 至最终浓度为 8%来停止。使用 Filtermate 通用收集器将 TCA 沉淀物收集到 GF/C 通用滤板 (unifilter plate) 上,并且滤器通过 TopCount 96 孔液体闪烁计数器进行定量。得到剂量-应答曲线,以确定抑制 50%激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 7 个浓度下进行评估,每个浓度一式三份。

[0229] J. p38 α 测定

[0230] 在 U 形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 $30\mu\text{l}$,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 $15\mu\text{l}$ 溶液及底物 (荧光化 p38 α 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 $15\mu\text{l}$ 溶液来制备。通过将活化的 p38 α 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 $30\mu\text{l}$ 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 $20\mu\text{M}$;FL-肽为 $1.5\mu\text{M}$;p38 α 为 6nM ;以及 DMSO 为 1.6%。

[0231] K. p38 β 测定

[0232] 在U形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μ l 溶液及底物 (荧光化 p38 β 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μ l 溶液来制备。通过将活化的 p38 β 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 30 μ l 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 20 μ M;FL-肽为 1.5 μ M;p38 β 为 1nM;以及 DMSO 为 1.6%。

[0233] L. 蛋白质激酶 A

[0234] 在U形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μ l 溶液及底物 (荧光化 PKA 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μ l 溶液来制备。通过将蛋白质激酶 A 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 30 μ l 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 20 μ M;FL-肽为 1.5 μ M;蛋白质激酶 A 为 1nM;以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量-应答曲线,以确定抑制 50%激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 11 个浓度下进行评估,每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC_{50} 值。

[0235] M. 蛋白质激酶 C- α

[0236] 在U形底 384 孔板中进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入酶于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μ l 溶液及底物 (荧光化 PKC α 底物肽以及 ATP) 和测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的 15 μ l 溶液来制备。通过将蛋白质激酶 C- α 与脂类、底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟,然后通过向每种样品中加入 30 μ l 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。在 Caliper LabChip 3000 上通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。通过与作为 100%抑制的不含有酶的对照反应混合物和作为 0%抑制的仅含有媒介物的反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度:ATP 为 1 μ M;FL-肽为 1.5 μ M;蛋白质激酶 C- α 为 1nM;以及 DMSO 为 1.6%。得到剂量-应答曲线,以确定抑制 50%激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 11 个浓度下进行评估,每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出 IC_{50} 值。

[0237] N. TrkA 激酶测定

[0238] 激酶反应混合物由 0.12ng 杆状病毒表达的 His-TrkA、3 μ g 聚 (Glu/Tyr) (Sigma)、0.24 μ Ci ^{33}P γ -ATP、30 μ M ATP 于 30 μ l 激酶缓冲液 (20mMOPPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA,

0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% β -巯基乙醇) 中的溶液组成。将反应混合物在 30°C 孵育 1h, 然后通过加入冷的三氯乙酸 (TCA) 至最终浓度为 8% 来停止。使用 Filtermate 通用收集器将 TCA 沉淀物收集到 GF/C 通用滤板上, 并且滤器通过 TopCount 96 孔液体闪烁计数器进行定量。得到剂量-应答曲线, 以确定抑制 50% 激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中, 然后在 7 个浓度下进行评估, 每个浓度一式三份。

[0239] 0. TrkB 激酶测定

[0240] 激酶反应混合物由 0.75ng 杆状病毒表达的 His-TrkB、3 μ g 聚 (Glu/Tyr) (Sigma)、0.24 μ Ci ^{33}P γ -ATP、30 μ M ATP 于 30 μ l 激酶缓冲液 (20mMOPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% β -巯基乙醇) 中的溶液组成。将反应混合物在 30°C 孵育 1h, 然后通过加入冷的三氯乙酸 (TCA) 至最终浓度为 8% 来停止。使用 Filtermate 通用收集器将 TCA 沉淀物收集到 GF/C 通用滤板上, 并且滤器通过 TopCount 96 孔液体闪烁计数器进行定量。得到剂量-应答曲线, 以确定抑制 50% 激酶活性所需的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中, 然后在 7 个浓度下进行评估, 每个浓度一式三份。

[0241] 本发明的化合物抑制下列激酶中的至少三种: CDK2、Flt-3、GSK-3 β 、IGF1R、IR、JAK2、Met 和 Lck, 其中 IC_{50} 值 $< 5 \mu$ M。优选的化合物具有 0.001 至 1 μ M 的 IC_{50} 值。在下列测定中测试了本文描述的化合物。得到下列结果。

[0242]

实施例	CDK2E $IC_{50} \mu$ M	Flt3 $IC_{50} \mu$ M	GSK-3 β $IC_{50} \mu$ M	IGF1R $IC_{50} \mu$ M	Jak2 $IC_{50} \mu$ M	Met $IC_{50} \mu$ M
1	1.870	0.029	0.290	0.007		0.028
2	0.088	0.001	0.024	0.005		0.170
4	0.005	0.001	0.020	0.135		1.779
6	0.615	0.097	0.092	4.055	10.680	10.460
7	0.054	0.004	0.051	0.068	0.036	1.167
12	0.256	0.006	0.003	4.934	4.478	10.820
13	17.420	0.308	4.453	0.314	22.020	50.000
15	0.162	0.024	0.011	2.518	0.324	6.33

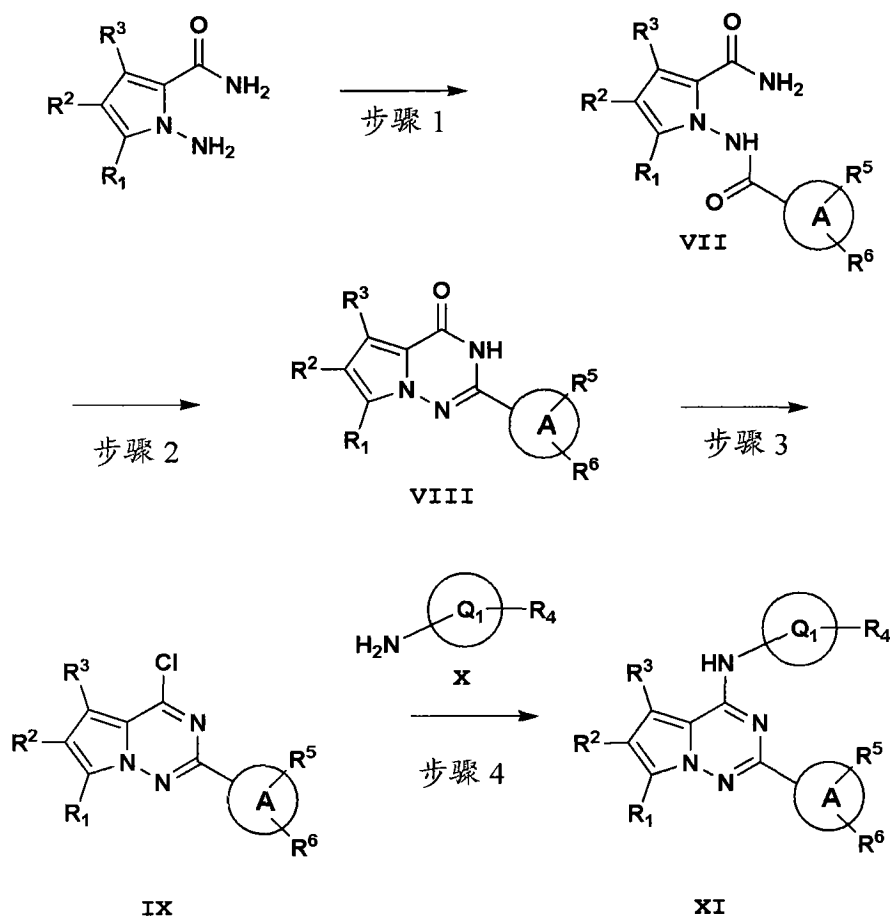
[0243] 制备方法

[0244] 一般而言, 可根据方案 I 和本领域技术人员的一般知识制备式 (I) 化合物。式 (I) 化合物的互变异构体和溶剂化物 (例如水合物) 也在本发明的范围内。溶剂化方法是本领域

域公知的。因此,本发明化合物可呈游离形式或水合物形式,并且可通过下列方案中示例的方法得到。

[0245] 方案 I

[0246]



[0247] 步骤 1

[0248] 化合物 VII 可如下制备:在 THF 中对适宜取代的 1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺与以下酸或酸酐的混合物进行加热并使用任意数量的脱水剂(如 DCC、EDCI 或优选为 EDAC),得到酰化的衍生物,所述酸或酸酐为环烷基酸或酸酐、取代的环烷基酸或酸酐、环烯基酸或酸酐、取代的环烯基酸或酸酐、芳基酸或酸酐、取代的芳基酸或酸酐、杂环烷基酸或酸酐、取代的杂环烷基酸或酸酐、杂芳基酸或酸酐或取代的杂芳基酸或酸酐。

[0249] 步骤 2

[0250] 得到的酰基衍生物 VII 可环化为化合物 VIII,其中使用任意数量的脱水剂(最优选为 KOH 水溶液或磷酸氯),得到吡咯并三嗪-4-酮 VIII。

[0251] 步骤 3

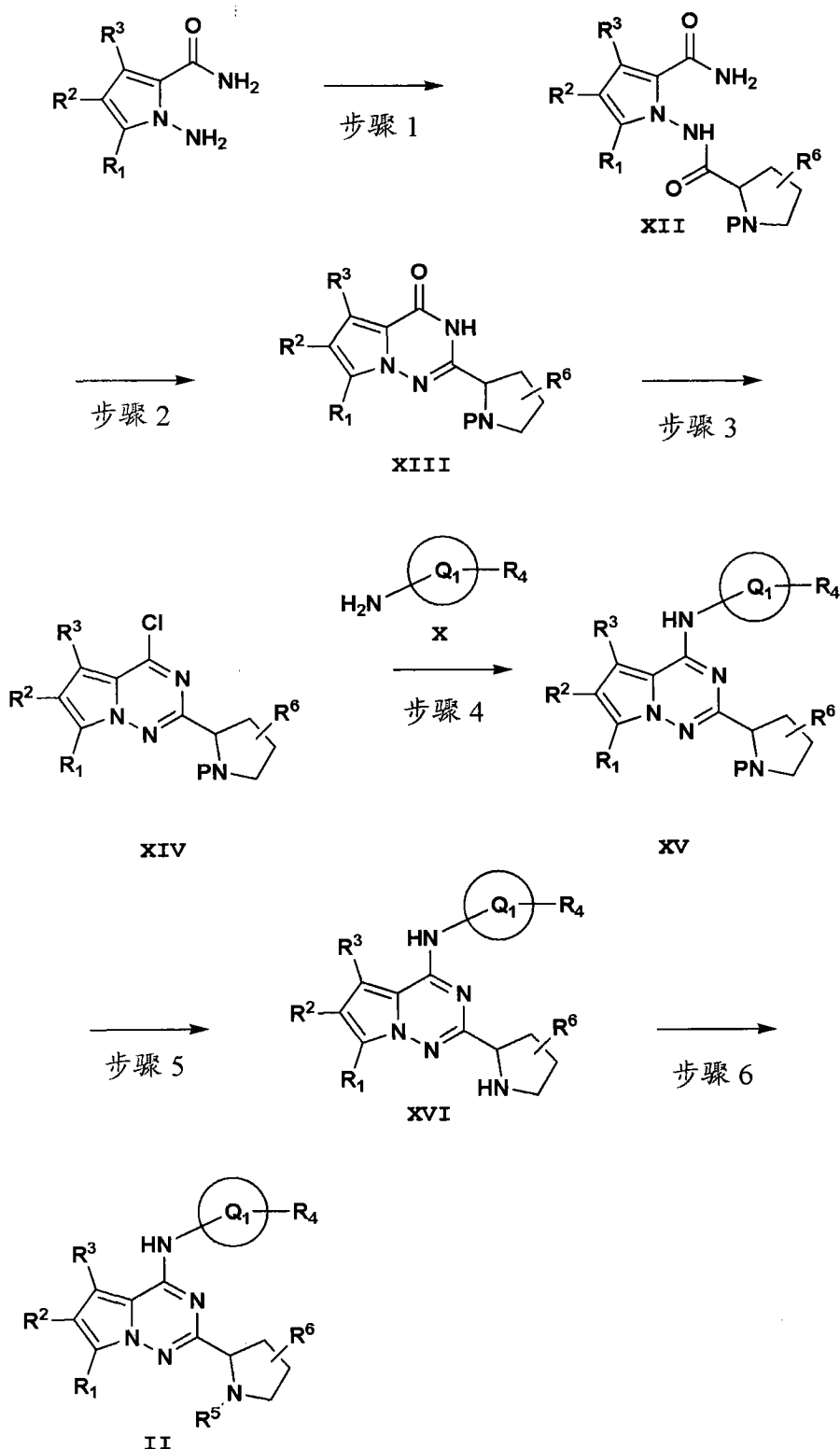
[0252] 吡咯并三嗪-4-酮 VIII 然后可任选在碱(例如二异丙基乙基胺)的存在下用卤化试剂(例如磷酸氯(X = Cl)或磷酸溴(X = Br))处理,得到化合物 IX。

[0253] 步骤 4

[0254] 方案 I 中的化合物 IX 如下转化为化合物 XI:在溶剂(例如 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP))中和在碱(例如二异丙基乙基胺)的存在下使化合物 IX 与适宜取代的且氨基取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基衍生物 X 反应。

[0255] 方案 II

[0256]



[0257] 步骤 1

[0258] 化合物 XII 可如下制备: 在 THF 中对适宜取代的 1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺与受保护的氨基酸 (优选为脯氨酸或取代的脯氨酸) 的混合物进行加热并使用任意数量的脱水剂 (如 DCC、EDCI 或优选为 EDAC), 得到酰化的衍生物 XII。适宜的保护基包括通常用于保护氨基酸的那些保护基, 其包括苄氧基羰基 (Cbz) 和叔丁氧基羰基 (Boc)。

[0259] 步骤 2

[0260] 得到的酰基衍生物 XII 可环化为化合物 XIII, 其中使用任意数量的脱水剂 (最优选为 KOH 水溶液或磷酸氯), 得到吡咯并三嗪 -4- 酮 XIII。

[0261] 步骤 3

[0262] 吡咯并三嗪 -4- 酮 XIII 然后可任选在碱 (如二异丙基乙基胺) 的存在下用卤化试剂 (如磷酸氯 (X = Cl) 或磷酸溴 (X = Br)) 处理, 得到化合物 XIV。

[0263] 步骤 4

[0264] 方案 II 中的化合物 XIV 如下转化为化合物 XV : 在溶剂 (如 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (NMP)) 中和在碱 (如二异丙基乙基胺) 的存在下使化合物 XIV 与适宜取代的氨基衍生物 X 反应。

[0265] 步骤 5

[0266] 方案 II 中的化合物 XV 中的保护基使用本领域已知的用于除去所选具体保护基的条件来除去, 得到没有保护的氨基衍生物 XVI。

[0267] 步骤 6

[0268] 方案 II 中的化合物 XVI 中的氨基然后可使用本领域已知的条件来衍生化。可以预见的是, 可从化合物 XVI 制备酰基衍生物、氨基甲酰基衍生物、脲基衍生物、磺酰基衍生物、烷基衍生物和取代的烷基衍生物, 得到化合物 II 所表示的化合物。

[0269] 实施例

[0270] 在下述实施例中对本发明作进一步定义。应该理解的是, 这些实施例仅出于说明的目的给出。本领域技术人员可从上述讨论和此实施例部分确定本发明的基本特征, 并且可在不背离本发明主旨和范围的情况下对本发明进行各种变化和修改以使本发明适于各种用途和情况。因此, 本发明不限于下文列出的示例性实施例, 而是通过本申请所附权利要求书来定义。

[0271] 除非本申请另有说明, 所有温度都以摄氏度 (°C) 为单位。

[0272] 所有反应都是在干燥氮气气氛或氩气气氛下在连续磁力搅拌的情况下进行的。所有蒸发和浓缩都是在旋转蒸发仪上在减压条件下进行的。商购试剂按原样使用而不经额外纯化。溶剂为商购无水级并且不经进一步干燥或纯化即使用。使用硅胶 (EMERCK Kieselgel 60, 0.040-0.060mm) 或使用 BiotageHorizon™HPFC™ 系统进行快速色谱。

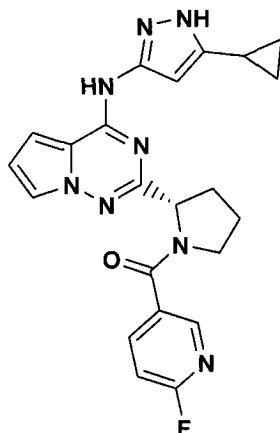
[0273] 本申请使用如下缩写: HCl : 盐酸; TFA : 三氟乙酸; CH₃CN : 乙腈; MeOH : 甲醇; MgSO₄ : 硫酸镁; NaHCO₃ : 碳酸氢钠; DMA : 二甲基胺; Cs₂CO₃ : 碳酸铯; POCl₃ : 磷酸氯; EtOH : 乙醇; CH₂Cl₂ : 二氯甲烷; NMP : 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮; DMF : N, N- 二甲基甲酰胺; Bn : 苄基; Me : 甲基; Et : 乙基; min. : 分钟; h 或 hr : 小时; L : 升; mL : 毫升; μL : 微升; g : 克; mg : 毫克; mol. : 摩尔; mmol : 毫摩尔; meq. : 毫当量; RT 或 rt : 室温; ret. t. : HPLC 保留时间 (分钟); sat 或 sat' d : 饱和的; aq. : 水溶液; TLC : 薄层色谱; HPLC : 高效液相色谱; RP HPLC : 反相 HPLC; Prep HPLC : 制备性反相 HPLC; LC/MS : 高效液相色谱 / 质谱; MS : 质谱; NMR : 核磁共振; 和 mp : 熔点。

[0274] 在脯氨酸环的 C-2 位置处具有可差向异构化的氢的化合物以对映异构体的混合物的形式得到, 其可使用手性超临界流体色谱来分离。

[0275] 实施例 1

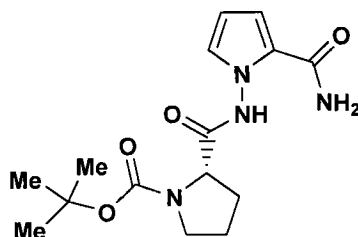
[0276] (S)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮

[0277]



[0278] 1A. (S)-2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

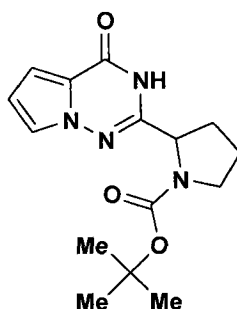
[0279]



[0280] 将 1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (3.00g, 24.0mmol) 和 (S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸 (7.18g, 28.8mmol) 的混合物溶于 THF (240mL) 中。向该溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (5.52g, 28.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后真空浓缩。将粗残余物溶于 CH_2Cl_2 中, 然后用水 ($3 \times 200\text{mL}$) 和盐水 (200mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩, 得到粘稠胶状物, 将其溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ (己烷) 的 1 : 1 溶液中, 然后真空浓缩以除去大部分的 CH_2Cl_2 。将形成的沉淀物过滤, 并干燥, 得到 1A (6.68g, 78%)。1A 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.132 分钟 (Phenomenex Luna3.0 $\times$ 50mm, 10% - 90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MSM⁺1 = 357。

[0281] 1B. (S)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

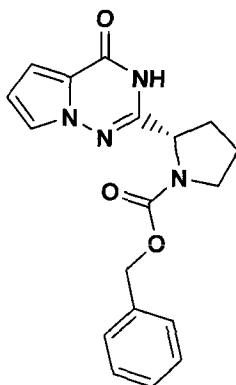
[0282]



[0283] 将 (S)-2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (12.46g, 38.7mmol) 溶于 EtOH (194mL) 中。向该溶液中加入 1M KOH (194mL), 并将反应混合物加热至回流并保持 3 天。将反应混合物冷却至室温, 并用 1M HCl 调节至 pH 3-4。将得到的沉淀物过滤并干燥, 然后溶于 CH₂Cl₂ 中并再次过滤。将滤饼弃去, 并将滤液真空浓缩, 得到 1B (7.29g, 62%)。1B 具有分析性 HPLC 保留时间 = 3.135 分钟 (Phenomenex Luna 4.6×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 305。

[0284] 1C. (S)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 吡咯烷-1-甲酸苄酯

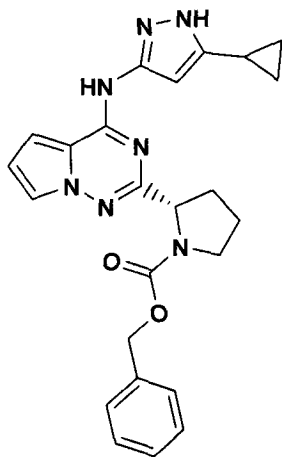
[0285]



[0286] 将 (S)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (8.80g, 28.9mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (200mL) 中。向该溶液中加入 TFA (70mL), 并将反应混合物在室温搅拌 5 小时。真空除去过量的 TFA, 然后加入饱和 NaHCO₃ (290mL), 接着加入氯甲酸苄酯 (8.25mL, 57.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 EtOAc (500mL)。分离各层, 有机层用水 (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。使粗混合物通过硅胶垫, 首先用 4 : 1 Hex/EtOAc 洗脱以洗脱过量的氯甲酸苄酯, 然后用 4 : 1 EtOAc/Hex 洗脱以洗脱 1C (8.49g, 87%)。1C 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.733 分钟 (Phenomenex Luna 3.0×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 339。

[0287] 1D. (S)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基) 吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 吡咯烷-1-甲酸苄酯

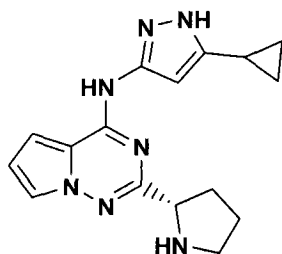
[0288]



[0289] 向 (S)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (1.80g, 5.32mmol) 中加入 POCl_3 (29.7mL, 319mmol)。将反应混合物加热至 80℃ 并保持 1 小时, 然后真空浓缩, 并与甲苯反复共沸。将粗残余物溶于甲苯 (5mL) 中, 并加入 DIPEA (4.65mL, 26.6mmol)。将反应混合物加热至 70℃, 并缓慢地注射加入 5-环丙基-1H-吡唑-3-胺 (1.31g, 10.6mmol) 于 NMP (20mL) 中的溶液。50 分钟后, 缓慢地注射加入第二份 5-环丙基-1H-吡唑-3-胺 (1.31g, 10.6mmol) 于 NMP (5mL) 中的溶液。将反应混合物在 70℃ 搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入水 (250mL) 和 EtOAc (400mL), 并分离各层。水层用 EtOAc (150mL) 萃取。合并的有机层用水 (3×250mL) 和盐水 (250mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱 (0-80% EtOAc/Hex) 纯化, 得到 1D (924mg, 35%)。1D 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.716 分钟 (Phenomenex Luna 3.0×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 444$ 。

[0290] 1E. (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0291]



[0292] 将 (S)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (2.00g, 4.51mmol) 溶于 MeOH (50mL) 中, 并用氮气鼓泡。加入 10% Pd/C (400mg), 并且反应混合物再次用氮气鼓泡。加入甲酸 (88%; 9.9mL, 226mmol), 并将反应混合物剧烈搅拌 2 小时。反应混合物用氮气鼓泡, 然后经硅藻土过滤, 用 MeOH 洗涤滤饼。将滤液真空浓缩, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液研磨。将固体滤出, 用水淋洗, 并干燥, 得到 1E (1.19g, 85%)。1E 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.903 分钟 (Phenomenex Luna 4.6×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 310$ 。

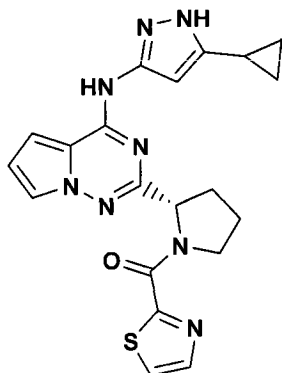
[0293] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮

[0294] 将 (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50mg, 0.16mmol) 和 6-氟吡啶-3-甲酸 (25mg, 0.18mmol) 混合并溶于 NMP (1.5mL) 中。向该溶液中加入 DIPEA (85 μL , 0.49mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基铈六氟磷酸盐 (74mg, 0.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC 分离, 得到标题化合物 (27mg, 39%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.94 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 433$ 。

[0295] 实施例 2

[0296] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(噻唑-2-基)甲酮

[0297]

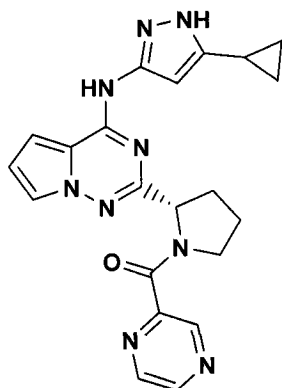


[0298] 将 (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50mg, 0.162mmol) 溶于 NMP (1.5mL) 中。加入 DIPEA (85 μ L, 0.485mmol), 接着加入噻唑-2-甲酰氯 (90% 工业级 (technical grade), 40mg, 约 0.24mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。化合物通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (22.9mg, 34%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.02 分钟 (Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 421$ 。

[0299] 实施例 3

[0300] (S)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮

[0301]

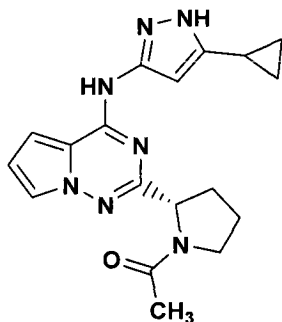


[0302] 化合物类似于实施例 1 用 (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50mg, 0.16mmol) 和吡嗪甲酸制备, 得到标题化合物 (10.7mg, 16%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.89 分钟 (Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 416$ 。

[0303] 实施例 4

[0304] (S)-1-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)乙酮

[0305]



[0306] 将 (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50mg, 0.162mmol) 溶于吡啶 (1mL) 中。加入乙酸酐 (16.8 μ L, 0.178mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。化合物通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (22mg, 38%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.138 分钟 (Phenomenex Luna 3.0 $\times$ 50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 352$ 。

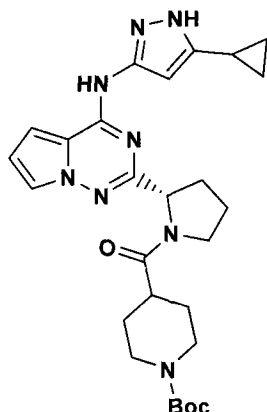
[0307] 实施例 5 和 6

[0308] (S)-4-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0309] 和

[0310] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(哌啶-4-基)甲酮

[0311]



[0312] 实施例 5

实施例 6

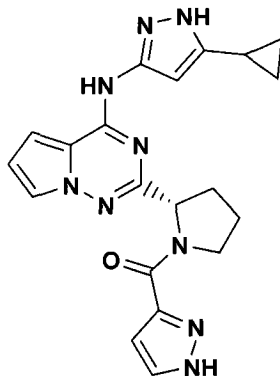
[0313] 将 (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (100mg, 0.323mmol) 和 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸 (81mg, 0.355mmol) 混合, 并溶于 NMP (3mL) 中。向该溶液中加入 DIPEA (169 μ L, 0.969mmol) 和 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (148mg, 0.388mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3 天, 然后加入 EtOAc (50mL)。反应混合物用水 (2 $\times$ 50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过制备性 HPLC 纯化。部分除去得到的氨基甲酸叔丁酯。通过制备性 HPLC 进行第二次纯化, 得到标题化合物 (实施例 5 为 29.2mg 和实施例 6 为 17.0mg)。实施例 5 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.19 分钟 (WatersXBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 521$ 。实施例 6 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.58 分钟 (WatersXBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙

腈水溶液（含有 10mM 乙酸铵），历时 5 分钟）和 LC/MS $M^+ + 1 = 421$ 。

[0314] 实施例 7

[0315] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(1H-吡唑-3-基)甲酮

[0316]

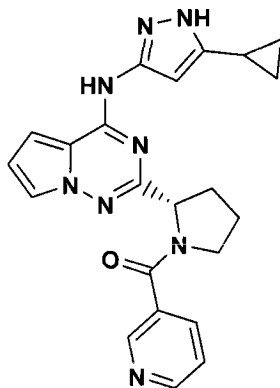


[0317] 化合物类似于实施例 1 用 (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50mg, 0.16mmol) 和 1H-吡唑-3-甲酸制备, 得到标题化合物 (21.5mg, 33%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.76 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液（含有 10mM 乙酸铵）, 历时 3 分钟）和 LC/MS $M^+ + 1 = 404$ 。

[0318] 实施例 8

[0319] (S)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮

[0320]

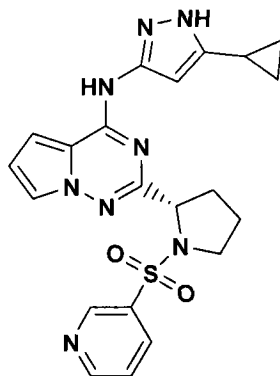


[0321] 化合物类似于实施例 2 用 (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (100mg, 0.32mmol) 和吡啶-3-甲酰氯盐酸盐 (58mg, 0.32mmol) 制备, 得到标题化合物 (80mg, 60%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.76 分钟 (Phenomenex Luna 3.0×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液（含有 0.1% TFA）, 历时 6 分钟）和 LC/MS $M^+ + 1 = 415$ 。

[0322] 实施例 9

[0323] (S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(1-(吡啶-3-基磺酰基)吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0324]

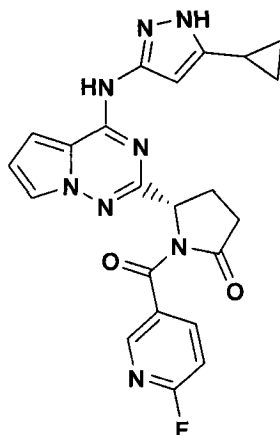


[0325] 将(S)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.485mmol)溶于NMP(4mL)中,向其中加入DIPEA(254 μ L, 1.45mmol)和吡啶-3-磺酰氯盐酸盐(Karaman, R. et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4889-4898; 104mg, 0.485mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,然后加入EtOAc(100mL)。反应混合物用水(3 $\times$ 100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。化合物通过制备性HPLC纯化,得到标题化合物(104mg, 47%),其具有分析性HPLC保留时间=1.97分钟(Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95%乙腈水溶液(含有10mM乙酸铵),历时5分钟)和LC/MS $M^+ + 1 = 451$ 。

[0326] 实施例10

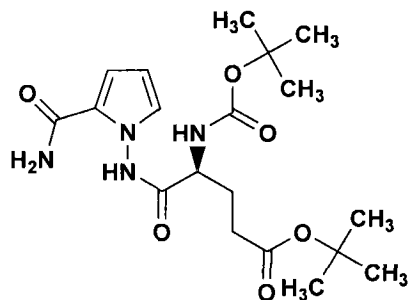
[0327] (S)-5-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-1-(6-氟吡啶-3-甲酰基)吡咯烷-2-酮

[0328]



[0329] 10A. (S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-5-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0330]

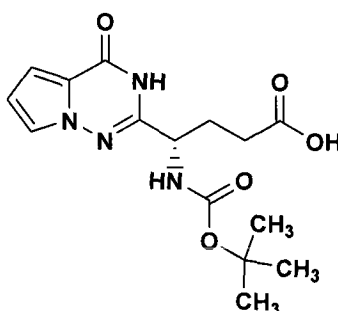


[0331] 将1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺(1.00g, 7.99mmol)和(S)-5-叔丁氧基-2-(叔

丁氧基羰基氨基)-5-氧代戊酸 (2.91g, 9.59mmol) 的混合物溶于 THF (80mL) 中。向该溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.84g, 9.59mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1.5 小时, 然后真空浓缩。加入 CH_2Cl_2 (150mL), 并且反应混合物用水 ($2 \times 150\text{mL}$) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱 (0-35% {90 : 10 : 1 [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{浓 NH}_4\text{OH}$]} / CH_2Cl_2) 纯化, 得到 10A (2.90g, 85%)。10A 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.05 分钟 (Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^-1 = 409$ 。

[0332] 10B. (S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 丁酸

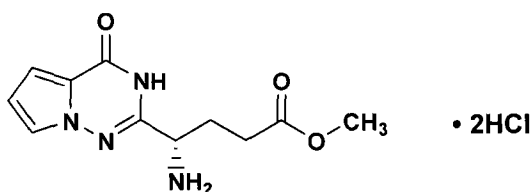
[0333]



[0334] 将 (S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-5-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (3.79g, 9.23mmol) 溶于 EtOH (90mL) 中, 向其中加入 1M KOH (90mL)。将反应混合物加热至回流并保持过夜, 冷却至室温, 用 1M HCl 调节至 pH 3, 并用 EtOAc ($2 \times 150\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩, 得到稍微不纯的 10B (3.16g, > 100%)。10B 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.472 分钟 (Phenomenex Luna 4.6 $\times$ 50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+1 = 337$ 。

[0335] 10C. (S)-4-氨基-4-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 丁酸甲酯二盐酸盐

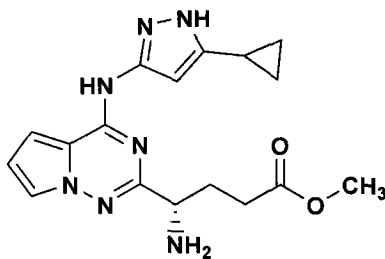
[0336]



[0337] 将 (S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 丁酸 (3.47g, 约 10.3mmol) 溶于 MeOH (150mL) 中。加入乙酰氯 (7.32mL, 103mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。将粗残余物溶于 MeOH 中, 并用活性炭处理, 然后过滤。将滤液真空浓缩, 得到稍微不纯的 10C (2.67g, 约 80%)。10C 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.16 分钟 (Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+1 = 251$ 。

[0338] 10D. (S)-4-氨基-4-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-2-基) 丁酸甲酯

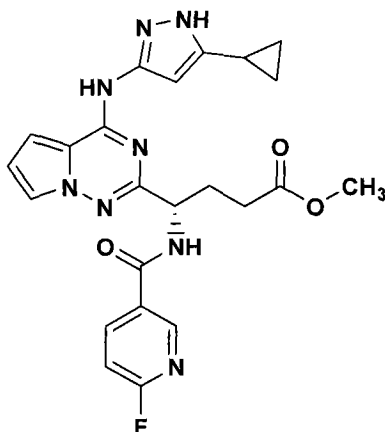
[0339]



[0340] 将 (S)-4-氨基-4-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)丁酸甲酯二盐酸盐 (2.65g, 约 8.2mmol) 溶于 POCl_3 (40mL, 430mmol) 中, 并加热至 80°C 并保持 7 小时。将反应混合物真空浓缩, 与甲苯共沸几次。将残余物溶于 NMP (30mL), 并加热至 80°C 。缓慢地注射加入 5-环丙基-1H-吡唑-3-胺 (5.05g, 41mmol) 于 NMP (10mL) 中的溶液。将反应混合物在 80°C 搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入 EtOAc (800mL), 反应混合物用水 ($2 \times 500\text{mL}$) 萃取。将有机层弃去。合并的水层用 1M NaOH 调节至 pH 7, 并用 EtOAc ($3 \times 300\text{mL}$) 萃取。将合并的萃取物干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱 (0-100% {90 : 10 : 1 [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{浓 NH}_4\text{OH}$]} / CH_2Cl_2) 纯化, 得到稍微不纯的 10D (1.70g, 约 50%)。10D 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.322 分钟 (Phenomenex Luna 4.6 $\times$ 50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 356$ 。

[0341] 10E. (S)-4-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(6-氟吡啶-3-甲酰氨基)丁酸甲酯

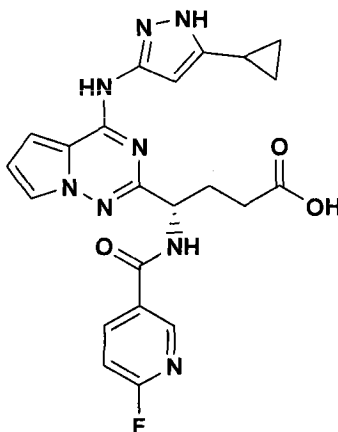
[0342]



[0343] 将稍微不纯的 (S)-4-氨基-4-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)丁酸甲酯 (330mg, 约 0.9mmol) 溶于 NMP (5mL) 中, 向其中加入 DIPEA (524 μ L, 3.00mmol)、6-氟吡啶-3-甲酸 (141mg, 1.10mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基铕六氟磷酸盐 (456mg, 1.20mmol)。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟, 然后加入 EtOAc (100mL)。有机物用水 (2 $\times$ 100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱 (0-50% {90 : 10 : 1 [CH₂Cl₂/MeOH/浓 NH₄OH]}/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 10E (188mg, 40%)。10E 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.97 分钟 (Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 479。

[0344] 10F. (S)-4-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(6-氟吡啶-3-甲酰氨基)丁酸

[0345]



[0346] 将 (S)-4-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(6-氟吡啶-3-基)丁酸甲酯 (94.0mg, 0.196mmol) 溶于 THF (1mL) 中。加入氢氧化锂水合物 (25.0mg, 0.589mmol) 于水 (1mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。反应混合物用 1M HCl 调节至 pH 6, 并用 EtOAc (2×10mL) 萃取。水层用 1M HCl 调节至 pH 3, 然后再次用 EtOAc (10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到 10F (81.0mg, 89%)。10F 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.638 分钟 (Phenomenex Luna 4.6×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MSM⁺+1 = 465。

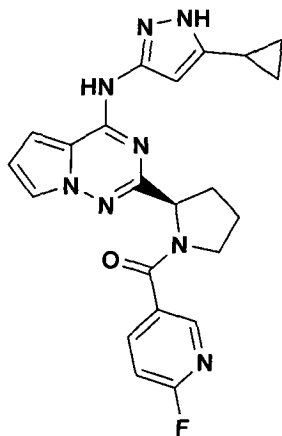
[0347] (S)-5-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-1-(6-氟吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮

[0348] 将 (S)-4-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-(6-氟吡啶-3-基)丁酸 (81.0mg, 0.174mmol) 悬浮于 THF (1mL) 中, 然后加入吡啶 (17 μL, 0.21mmol) 和三氟乙酸五氟苯基酯 (pentafluorophenyltrifluoroacetate) (33 μL, 0.19mmol)。在室温搅拌几分钟后, 加入更多的吡啶 (51 μL, 0.63mmol) 和三氟乙酸五氟苯基酯 (100 μL, 0.57mmol)。在室温再搅拌几分钟后, 反应混合物用 CH₂Cl₂ (10mL) 稀释, 然后用 0.1M HCl (10mL) 和 5% NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到油状残余物。将该残余物溶于 THF (4mL)、乙腈 (1.5mL) 和 0.1M NaHCO₃ (4mL) 中。2 小时后, 加入 Na₂CO₃ (100mg)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后用 EtOAc (80mL) 稀释。反应混合物用水 (50mL) 洗涤, 水层用 EtOAc (50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (13.5mg, 17%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.250 分钟 (Phenomenex Luna 3.0×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 447。

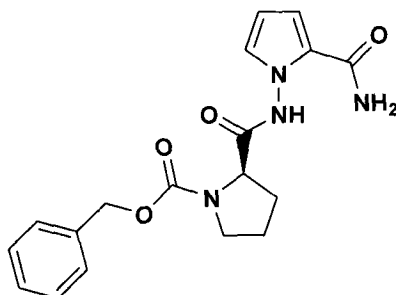
[0349] 实施例 11

[0350] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮

[0351]

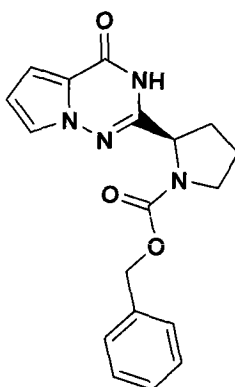


[0352] 11A. (R)-2-(2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯
[0353]



[0354] 将 1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (6.00g, 48.0mmol) 和 (R)-1-(苄基氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸 (14.3g, 57.5mmol) 的混合物溶于 THF (480mL) 中。向该溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (11.0g, 57.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后真空浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (400mL) 中, 用水 ($3 \times 400\text{mL}$) 和盐水 (400mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩, 得到稍微不纯的 11A (17.65g, > 100%)。11A 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.103 分钟 (Phenomenex Luna $3.0 \times 50\text{mm}$, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 357$ 。

[0355] 11B. (R)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯
[0356]

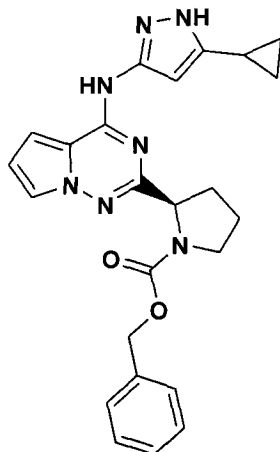


[0357] 将 (R)-2-(2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (17.6g, 48.0mmol) 溶于 EtOH (240mL) 中。加入 1M KOH (240mL, 240mmol), 并将反应混合物加热至回流并保持 3 天。将反应混合物真空浓缩以除去大部分的 EtOH, 然后用浓 HCl 调节至

pH 9。反应混合物用 EtOAc (2×150mL) 萃取,并将合并的萃取物干燥 (MgSO₄),过滤,并真空浓缩,得到 11B(6.76g,42%)。11B 具有分析性 HPLC 保留时间=2.733 分钟 (Phenomenex Luna3.0×50mm,10%-90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA),历时 5 分钟) 和 LC/MSM⁺+1=339。

[0358] 11C. (R)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

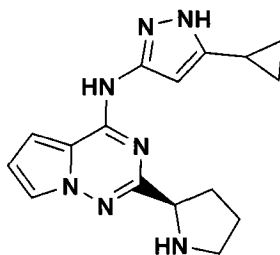
[0359]



[0360] 向 (R)-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (6.60g,19.5mmol) 中加入 POCl₃ (109mL,1170mmol)。将反应混合物加热至 80℃ 并保持 1 小时,然后真空浓缩,并与甲苯共沸几次。将粗残余物溶于甲苯 (70mL) 中,并加入 DIPEA (17.0mL,97.5mmol)。将反应混合物加热至 70℃,然后历时 30 分钟缓慢地注射加入 5-环丙基-1H-吡唑-3-胺 (9.60g,78.0mmol) 于 NMP (130mL) 中的溶液。将反应混合物在 70℃ 搅拌过夜,然后冷却至室温。加入 EtOAc (1000mL),反应混合物用水 (4×500mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤,并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱 (5-70% EtOAc/Hex) 纯化,得到 11C (3.88g,44%)。11C 具有分析性 HPLC 保留时间=3.726 分钟 (Phenomenex Luna 3.0×50mm,10%-90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA),历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁺+1=444。

[0361] 11D. (R)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0362]



[0363] 将 (R)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (3.80g,4.51mmol) 溶于 MeOH (85mL) 中,并用氮气鼓泡。加入 10% 钨/碳 (1.0g),并且反应混合物再次用氮气鼓泡。加入甲酸 (88%,19.0mL,430mmol),并将反应混合物剧烈搅拌 50 分钟。反应混合物用氮气鼓泡,然后经硅藻土过滤,用 MeOH 洗涤滤饼。将滤液真空浓缩,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液研磨。将固体滤出,用水淋洗,

并干燥,得到 11D (2.16g, 81%)。11D 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.927 分钟 (Phenomenex Luna 3.0×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 310$ 。

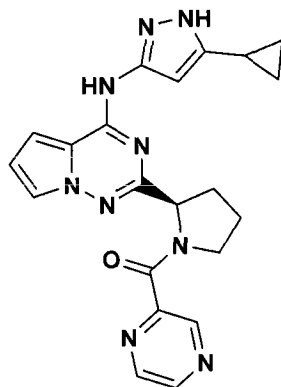
[0364] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮

[0365] 将 (R)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50mg, 0.16mmol) 和 6-氟吡啶-3-甲酸 (25mg, 0.18mmol) 混合, 并溶于 NMP (1.5mL) 中。向该溶液中加入 DIPEA (85 μ L, 0.49mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基铈六氟磷酸盐 (74mg, 0.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 EtOAc (50mL)。反应混合物用水 (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (40mg, 57%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.92 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 433$ 。

[0366] 实施例 12

[0367] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮

[0368]

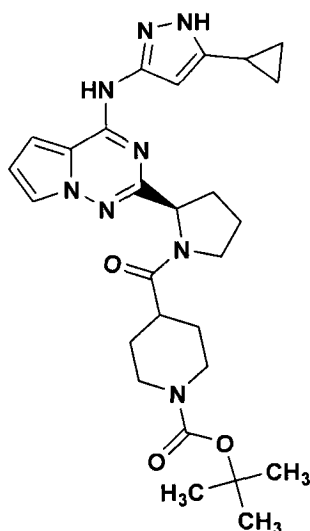


[0369] 化合物类似于实施例 11 用 (R)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (50mg, 0.16mmol) 和吡啶甲酸 (22mg, 0.18mmol) 制备, 得到标题化合物 (32mg, 47%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.81 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 416$ 。

[0370] 实施例 13

[0371] (R)-4-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0372]

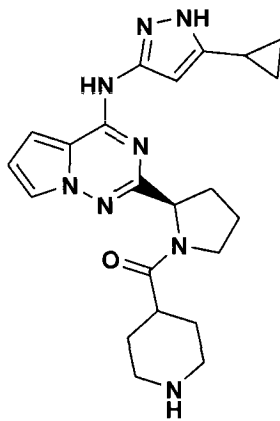


[0373] 化合物类似于实施例 11 用 (R)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (100mg, 0.323mmol) 和 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸 (81mg, 0.36mmol) 制备, 不同的是仅对四分之一的粗物质进行纯化, 得到标题化合物 (25mg, 15%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.18 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 521$ 。

[0374] 实施例 14

[0375] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(哌啶-4-基)甲酮

[0376]

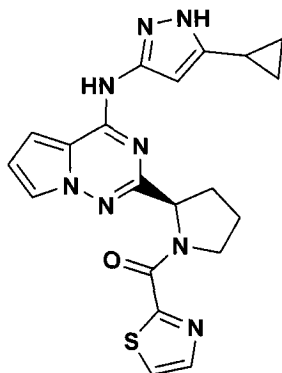


[0377] 将稍微不纯的 (R)-4-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (91mg, 0.13mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (2mL) 中, 向其中加入 TFA (2mL)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。化合物通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (22mg, 40%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.69 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 421$ 。

[0378] 实施例 15

[0379] (R)-(2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯烷-1-基)(噻唑-2-基)甲酮

[0380]

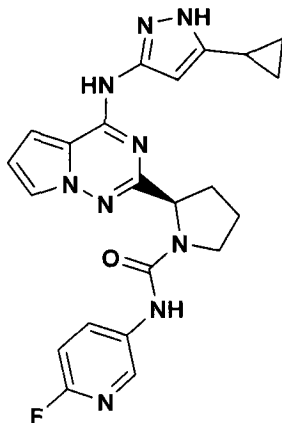


[0381] 将(R)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺(50mg, 0.16mmol)溶于NMP(1.5mL)中。加入DIPEA(85 μ L, 0.49mmol), 接着加入噻唑-2-甲酰氯(90%工业级, 40mg, 约0.24mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时, 然后加入EtOAc(50mL)。反应混合物用水(3 $\times$ 50mL)和盐水(50mL)洗涤, 然后干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过制备性HPLC纯化, 得到标题化合物(48mg, 70%), 其具有分析性HPLC保留时间=2.04分钟(Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5%-95%乙腈水溶液(含有10mM乙酸铵), 历时5分钟)和LC/MS $M^+ + 1 = 421$ 。

[0382] 实施例 16

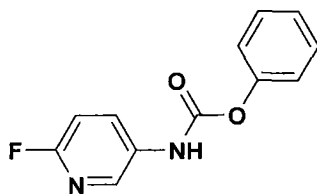
[0383] (R)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺

[0384]



[0385] 16A. 6-氟吡啶-3-基氨基甲酸苯基酯

[0386]



[0387] 将6-氟吡啶-3-胺(224mg, 2.00mmol)溶于THF(4mL)中。加入吡啶(202 μ L, 2.50mmol), 接着加入氯甲酸苯酯(258 μ L, 2.06mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时, 然后加入EtOAc(20mL)。反应混合物用1M HCl(10mL), 水(10mL), 饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤, 然后干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到稍微不纯的16A(471mg, >100%)。16A具有分析性HPLC保留时间=2.437分钟(Phenomenex Luna 3.0 $\times$ 50mm,

10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 233$ 。

[0388] (R)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酰胺

[0389] 将 (R)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯烷-2-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (250mg, 0.808mmol) 溶于 DMSO (1.6mL) 中, 向其中加入稍微不纯的 6-氟吡啶-3-基氨基甲酸苯基酯 (175mg, 约 0.770mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1.5 小时, 然后加入 EtOAc (100mL)。反应混合物用水 (2×100mL) 洗涤, 然后干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱 (10-80% {90 : 10 : 1 [CH_2Cl_2 /MeOH/浓 NH_4OH]} / CH_2Cl_2) 纯化, 得到标题化合物 (246mg, 68%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.93 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 448$ 。

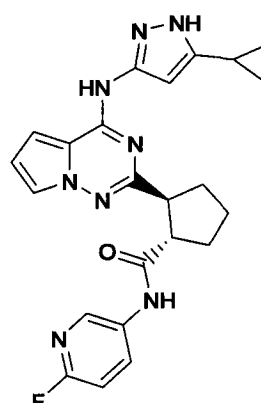
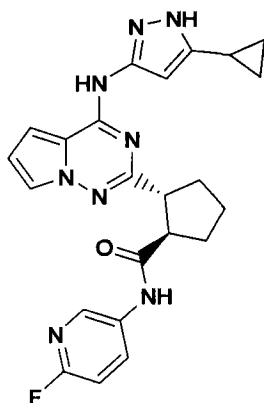
[0390] 实施例 17 和 18

[0391] (1R,2R)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)环戊烷甲酰胺

[0392] 和

[0393] (1S,2S)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)环戊烷甲酰胺

[0394]

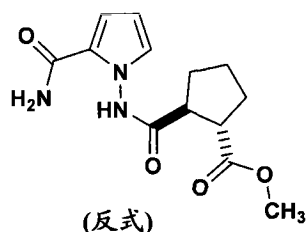


[0395] 实施例 17

实施例 18

[0396] 17A/18A. 反式-2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基)环戊烷甲酸甲酯

[0397]

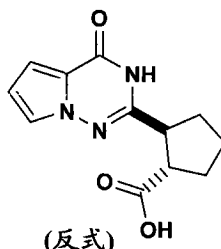


[0398] 将 1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (363mg, 2.90mmol) 和反式-2-(甲氧基羰基)环戊烷甲酸 (Samuelsson, B. et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 1705-1713; 550mg, 3.19mmol) 的混合物溶于 THF (25mL) 中。向该溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (612mg, 3.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 EtOAc (100mL)。反应混合物用水 (100mL) 洗涤, 水层用 EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤,

并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱 (0-50% {90 : 10 : 1 [CH₂Cl₂/MeOH/ 浓 NH₄OH]} / CH₂Cl₂) 纯化, 得到 17A/18A (587mg, 72%)。17A/18A 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.71 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁻1 = 278。

[0399] 17B/18B. 反式-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊烷甲酸

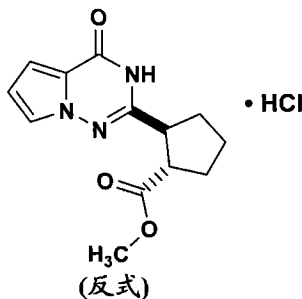
[0400]



[0401] 将反式-2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基)环戊烷甲酸甲酯 (575mg, 2.06mmol) 溶于 EtOH (20mL) 中, 向其中加入 1M KOH (20.0mL, 20.0mmol)。将反应混合物加热至回流并保持 6 小时, 然后冷却至室温。加入水 (50mL), 反应混合物用 1M HCl 调节至 pH 3。混合物用 EtOAc (2×100mL) 萃取, 将合并的有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到稍微不纯的 17B/18B (463mg, 90%)。17B/18B 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.430 分钟 (Phenomenex Luna 4.6×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 248。

[0402] 17C/18C. 反式-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊烷甲酸甲酯盐酸盐

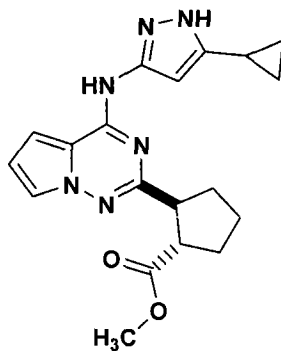
[0403]



[0404] 将反式-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊烷甲酸 (455mg, 1.84mmol) 溶于 MeOH (18mL) 中。加入乙酰氯 (131 μL, 1.84mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入更多的乙酰氯 (262 μL, 3.68mmol), 并将反应混合物再搅拌几分钟, 然后真空浓缩, 得到 17C/18C (462mg, 84%)。17C/18C 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.233 分钟 (Phenomenex Luna 3.0×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 262。

[0405] 17D/18D. 反式-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊烷甲酸甲酯

[0406]



[0407] 将反式-2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊烷甲酸甲酯盐酸盐(450mg, 1.51mmol)溶于 POCl_3 (10mL, 107mmol)中,并加热至 85°C 并保持1.5小时,然后在 100°C 再加热4.5小时。将反应混合物冷却至室温,并真空浓缩,与甲苯共沸几次。将NMP(6mL)加至残余物中,并将反应混合物加热至 80°C ,然后缓慢地注射加入5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(922mg, 7.49mmol)于NMP(6mL)中的溶液。将反应混合物在 80°C 搅拌过夜,然后冷却至室温。加入EtOAc(250mL),反应混合物用水($2 \times 150\text{mL}$)和盐水(150mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO_4),过滤,并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱(0-40% {90 : 10 : 1 [CH_2Cl_2 /MeOH/浓 NH_4OH]}/ CH_2Cl_2)纯化,接着用1 : 1 CH_2Cl_2 /Hex研磨,得到17D/18D(260mg, 50%)。17D/18D具有分析性HPLC保留时间=2.15分钟(Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95%乙腈水溶液(含有10mM乙酸铵),历时5分钟)和LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 367$ 。

[0408] (1R,2R)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)环戊烷甲酰胺

[0409] 和

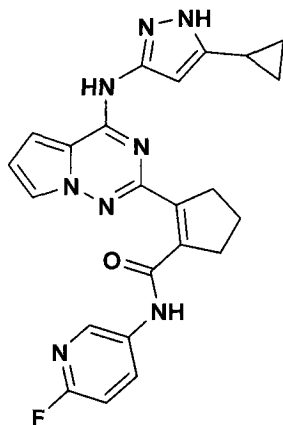
[0410] (1S,2S)-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)环戊烷甲酰胺

[0411] 将6-氟吡啶-3-胺(230mg, 2.05mmol)溶于THF(8mL)中。加入甲基溴化镁(浓度为3.0M的乙醚溶液, 682 μL , 2.05mmol)。搅拌几分钟后,加入反式-2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊烷甲酸甲酯(150mg, 0.409mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后加入水(100mL)。反应混合物用EtOAc($2 \times 75\text{mL}$)萃取,合并的有机层用水($2 \times 100\text{mL}$)和盐水(100mL)洗涤,然后干燥(MgSO_4),过滤,并真空浓缩。化合物通过在1 : 1 CH_2Cl_2 /Hex中研磨来纯化,得到外消旋的化合物(134mg, 73%)。外消旋体通过手性制备性HPLC分离为其对映异构体。(分离的对映异构体没有给出绝对的立体化学指定)。对映异构体A具有分析性HPLC保留时间=2.330分钟(Phenomenex Luna 3.0 $\times$ 50mm, 10% -90% MeOH水溶液(含有0.1% TFA),历时5分钟)和LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 447$ 。对映异构体B具有分析性HPLC保留时间=2.327分钟(Phenomenex Luna 3.0 $\times$ 50mm, 10% -90% MeOH水溶液(含有0.1% TFA),历时5分钟)和LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 447$ 。

[0412] 实施例 19

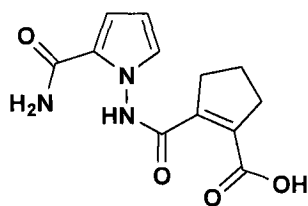
[0413] 2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)环戊-1-烯甲酰胺

[0414]



[0415] 19A. 2-(2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基)环戊-1-烯基)甲酰胺

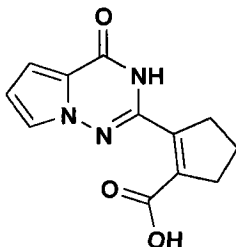
[0416]



[0417] 将 1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (91mg, 0.724mmol) 溶于 THF (3mL) 中, 然后加入 1-环戊烯-1,2-二甲酸酐 (100mg, 0.724mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后加入 0.5M HCl (10mL)。对沉淀的产物进行过滤, 用更多的 0.5M HCl 淋洗。将固体干燥, 得到 19A (177mg, 92%)。19A 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.597 分钟 (Phenomenex Luna 4.6×50mm, 10% -90% MeOH 水溶液 (含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 264$ 。

[0418] 19B. 2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊-1-烯基甲酸

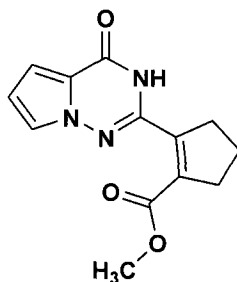
[0419]



[0420] 将 2-(2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基甲酰基)环戊-1-烯基)甲酸 (1.15g, 4.37mmol) 溶于 EtOH (22mL) 中。加入 1M KOH (21.8mL, 21.8mmol), 并将反应混合物加热至回流并保持 11 小时。冷却至室温后, 反应混合物用水 (75mL) 稀释, 并用 1M HCl 调节至 pH 2。过滤除去所形成的沉淀物, 得到 19B (800mg, 75%)。19B 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.73 分钟 (Waters XBridge 4.6×50mm, 5% -95% 乙腈水溶液 (含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 246$ 。

[0421] 19C. 2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊-1-烯基甲酸甲酯

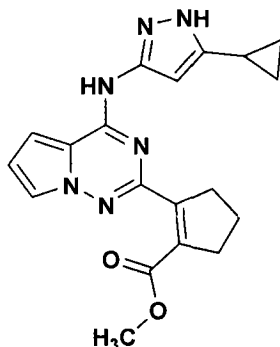
[0422]



[0423] 将 2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊-1-烯甲酸(950mg, 3.87mmol)和乙酸钠(651mg, 7.75mmol)的混合物溶于 DMF(19mL)中。注射加入溶于 DMF(9.5mL)中的碘甲烷(241 μ L, 3.87mmol), 搅拌 5 小时后, 接着加入更多的溶于 DMF 中的碘甲烷(241 μ L, 3.87mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后加入 EtOAc(200mL)。反应混合物用水(2 $\times$ 200mL)、1M NaOH(100mL)、水(200mL)和盐水(200mL)洗涤。1M NaOH 萃取物用 HCl 水溶液酸化至 pH 3, 然后用 EtOAc(150mL)萃取。有机层用盐水(150mL)洗涤, 然后干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)纯化, 得到稍微不纯的 19C(547mg, 90%)。19C 具有分析性 HPLC 保留时间= 2.07 分钟(Waters XBridge 4.6 $\times$ 50mm, 5% -95% 乙腈水溶液(含有 10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟)和 LC/MS M⁺+1 = 260。

[0424] 19D. 2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊-1-烯甲酸甲酯

[0425]



[0426] 将 2-(4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊-1-烯甲酸甲酯(450mg, 1.74mmol)溶于 POCl₃(10mL, 107mmol)中, 并加热至 80℃并保持 1.5 小时。真空除去过量的 POCl₃, 并与甲苯共沸几次。将残余物溶于 NMP(10mL)中, 并加热至 80℃。缓慢地注射加入 5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(855mg, 6.94mmol)于 NMP(7mL)中的溶液, 并将反应混合物在 80℃搅拌过夜。冷却至室温后, 反应混合物用 EtOAc(200mL)稀释, 然后用水(3 $\times$ 100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。化合物通过硅胶快速色谱(0-70% {90 : 10 : 1[CH₂Cl₂/MeOH/浓 NH₄OH]}/CH₂Cl₂)纯化, 得到稍微不纯的 19E(526mg, 约 80%)。19E 具有分析性 HPLC 保留时间= 2.845 分钟(Phenomenex Luna 4.6 $\times$ 50mm, 10% -90% MeOH 水溶液(含有 0.1% TFA), 历时 5 分钟)和 LC/MS M⁺+1 = 365。

[0427] 2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)环戊-1-烯甲酰胺

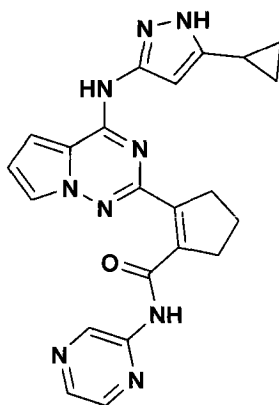
[0428] 将 6-氟吡啶-3-胺(231mg, 2.06mmol)溶于 THF(15mL)中。加入甲基溴化镁(浓度为 3.0M 的乙醚溶液; 686 μ L, 2.06mmol)。搅拌几分钟后, 加入 2-(4-(5-环丙基-1H-吡

唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊-1-烯甲酸甲酯(150mg, 0.412mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后加入 EtOAc(100mL) 和水(100mL)。使混合物过滤通过硅藻土,并分离各层。有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。化合物通过制备性 HPLC 纯化,得到标题化合物(87mg, 47%),其具有分析性 HPLC 保留时间= 3.068 分钟(Phenomenex Luna 3.0×50mm, 10%–90% MeOH 水溶液(含有 0.1% TFA),历时 5 分钟)和 LC/MS M⁺+1 = 445。

[0429] 实施例 20

[0430] 2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(吡嗪-2-基)环戊-1-烯甲酰胺

[0431]

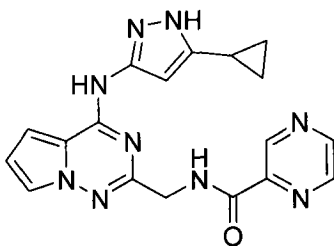


[0432] 化合物类似于实施例 19 用氨基吡嗪(131mg, 1.37mmol)和 2-(4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)环戊-1-烯甲酸甲酯(100mg, 0.274mmol)制备,得到标题化合物(52mg, 44%),其具有分析性 HPLC 保留时间= 2.08 分钟(Waters XBridge 4.6×50mm, 5%–95%乙腈水溶液(含有 10mM 乙酸铵),历时 5 分钟)和 LC/MS M⁺+1 = 428。

[0433] 实施例 21

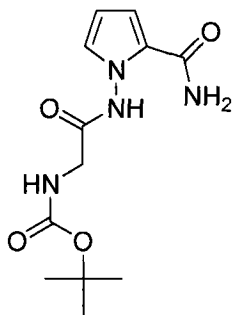
[0434] N-((4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[0435]



[0436] 21A. 2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯

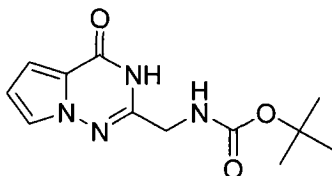
[0437]



[0438] 将 1-氨基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (5.00g, 40.0mmol) 和 2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸 (7.70g, 44.0mmol) 混合, 并溶于 THF (250mL) 中。向该溶液中加入 EDC (8.43g, 44.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16 小时, 之后将反应混合物真空浓缩。将残余物在 EtOAc (250mL) 和水 (200mL) 之间分配。分离各层, 且水层用 EtOAc (150mL) 萃取。将合并的有机物干燥 (MgSO_4), 并过滤。滤液用活性炭处理, 并经硅藻土 (Celite) 过滤。将滤液真空浓缩以除去大部分的溶剂, 然后用己烷稀释至约 1L。将固体滤出并干燥, 得到 21A (8.73g)。水层再次用 EtOAc (2×100mL) 萃取。类似上述得到第二批产物, 其为 465mg, 总产率为 9.20g (82%)。21A 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.75 分钟 (Phenomenex-Luna (4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O (0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MS $\text{M}^+ - \text{Boc} + 1 = 183$ 。

[0439] 21B. (4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

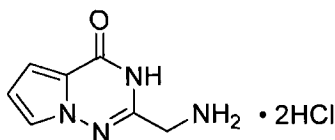
[0440]



[0441] 将乙醇 (142mL) 加至 2-(2-氨基甲酰基-1H-吡咯-1-基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯 (8.00g, 28.3mmol) 中, 然后加入溶于水 (142mL) 中的 KOH (1.590g, 28.3mmol)。将反应混合物加热至 100℃ 并保持 5 小时, 然后在室温保持 11 小时。反应混合物用水 (200mL) 稀释, 并用 1.0N HCl 调节至 pH7。将沉淀物滤出, 并在 80℃ 在高真空下干燥, 得到 21B (6.44g, 86%)。21B 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.86 分钟 (Waters XBridge (4.6×50mm); 5-95% MeCN/H₂O (10mM 乙酸铵), 历时 5 分钟; 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 265$ 。

[0442] 21C. 2-(氨基甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮二盐酸盐

[0443]

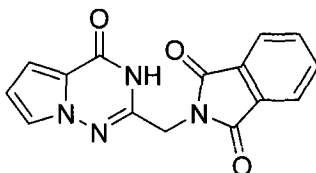


[0444] 将 1,4-二噁烷 (60mL) 加至 (4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (6.32g, 23.91mmol) 中, 向其中加入 HCl (浓度为 4.0M 的二噁烷溶液, 40mL, 160mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2.75 小时, 然后加入额外量的 HCl (浓度为 4.0M 的二噁烷溶液, 65mL, 260mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16 小时, 然后用乙醚

(600mL) 稀释。将沉淀物滤出并干燥,得到 21C(5.87g, > 100%)。21C 具有分析性 HPLC 保留时间 = 0.330 分钟 (Phenomex-Luna (4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O (0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/ 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 165。

[0445] 21D. 2-((4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

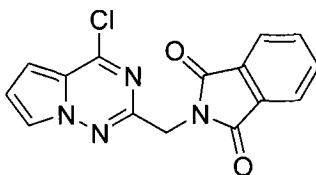
[0446]



[0447] 将 2-(氨基甲基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮二盐酸盐 (5.85g, 24.67mmol) 溶于 DMF (150mL) 中, 然后加入 DIPEA (8.62mL, 49.3mmol), 接着加入邻苯二甲酸酐 (7.31g, 49.3mmol)。将反应混合物加热至 75℃ 并保持 4 小时, 之后停止加热反应混合物, 并立即倒入水 (1.2L) 中。将悬浮液过滤, 且滤饼用 MeOH 淋洗, 并干燥, 得到 21D (7.09g, 98%)。21D 具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.825 分钟 (Phenomex-Luna (4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O (0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/ 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 295。

[0448] 21E. 2-((4-氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

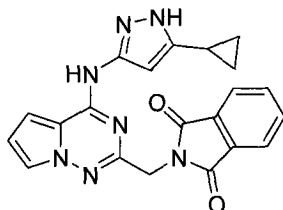
[0449]



[0450] 将 POCl₃ (100mL, 1073mmol) 加至 2-((4-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮 (6.00g, 20.39mmol) 中, 并将混合物加热至 100℃ 并保持 7 小时。真空除去大部分的 POCl₃, 并且反应混合物用己烷 (300mL) 稀释。剧烈搅拌后, 将上清液滗出, 且将残余物再次与己烷 (300mL) 搅拌。滗出上清液后, 加入 DCM (300mL), 剧烈搅拌后, 将固体滤出。滤液用活性炭处理, 并经硅藻土过滤。将滤液真空浓缩, 然后用己烷稀释。对固体进行过滤, 并干燥。将上述两部分固体与 100mL 水一起剧烈搅拌, 然后过滤并干燥, 得到合并产率的 21E (4.83g, 76%)。21E 具有分析性 HPLC 保留时间 = 3.563 分钟 (Phenomex-Luna (4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O (0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/ 分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 313 和 315。

[0451] 21F. 2-((4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

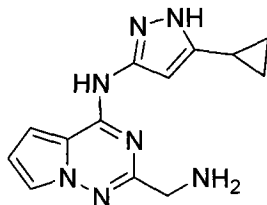
[0452]



[0453] 将 2-((4-氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮(4.43g, 14.17mmol) 悬浮于 NMP(50mL) 中, 然后加入 DIPEA(4.95mL, 28.3mmol)。将混合物加热至 80℃, 通过注射器向其中缓慢地加入 5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(3.49g, 28.3mmol) 于 NMP(20mL) 中的溶液。将反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。反应混合物用 EtOAc(700mL) 稀释, 并用水(3×500mL) 和盐水(2×250mL) 洗涤。将有机物干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩。将残余物溶于最少量的 EtOAc 中, 并用己烷稀释, 对沉淀物进行过滤, 并干燥。固体用 20% EtOAc/Hex 研磨两次, 用 20% DCM/Hex 研磨一次, 最后在 50% DCM/Hex 中研磨, 得到 21F(3.35g, 59%)。21F 具有分析性 HPLC 保留时间 = 3.368 分钟(Phenomonex-Luna(4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O(0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MSM⁺+1 = 400。

[0454] 21G. 2-(氨基甲基)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0455]



[0456] 将 2-((4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)异二氢吲哚-1,3-二酮(3.30g, 8.26mmol) 悬浮于 EtOH(83mL) 中, 然后加入胍一水合物(4.01mL, 83mmol)。将反应混合物在室温剧烈搅拌 3 小时。加入水(200mL), 且溶液用 EtOAc(250mL 然后 2×150mL) 萃取。合并的有机物用盐水(200mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 并过滤。将滤液与活性炭一起剧烈搅拌, 然后经硅藻土过滤, 并真空浓缩。将残余物吸收于 MeOH 和 DCM 中, 然后真空浓缩。将残余物与己烷一起剧烈搅拌直到粘稠残余物变为悬浮液。将固体滤出, 并干燥。将物质重新溶于 EtOH(83mL) 中。加入胍一水合物(4.01mL, 83mmol), 并将反应混合物加热至 40℃ 并保持 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 并真空浓缩。加入 EtOAc(200mL) 和水(200mL), 并分离各层。水层用 EtOAc(3×100mL) 萃取, 并将合并的有机物干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩以除去大部分的溶剂。浓缩物用己烷稀释以沉淀固体, 对所述固体进行过滤并干燥, 得到 21G(1.27g, 57%)。21G 具有分析性 HPLC 保留时间 = 1.880 分钟(Phenomonex-Luna(4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O(0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 270。

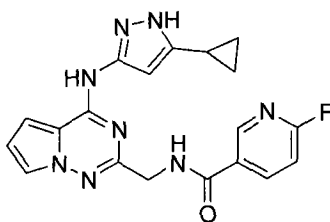
[0457] N-((4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[0458] 将 2-(氨基甲基)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺(75mg, 0.278mmol) 溶于 NMP(1.5mL) 中, 然后加入 DIPEA(73 μL, 0.418mmol)、吡嗪-2-甲酸(38.0mg, 0.306mmol) 和 HATU(116mg, 0.306mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2.5 小时。反应混合物用水(20mL) 稀释, 将灰白色沉淀物滤出, 并干燥, 其通过 Biotage 25M 柱(0 至 50% {90 : 10 : 1[DCM/MeOH/NH₄OH]}/DCM) 纯化, 得到标题化合物(57mg, 54%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.675 分钟(Phenomonex-Luna(4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O(0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MS M⁺+1 = 376。

[0459] 实施例 22

[0460] N-((4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)-6-氟吡啶-3-甲酰胺

[0461]

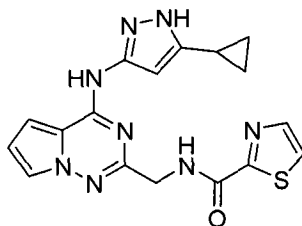


[0462] 反应类似于实施例 21 用 2-(氨基甲基)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (75mg, 0.278mmol) 和 6-氟吡啶-3-甲酸 (41.3mg, 0.292mmol) 进行, 得到标题化合物 (60mg, 55%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.756 分钟 (Phenomonex-Luna (4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O (0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MS⁺1 = 393。

[0463] 实施例 23

[0464] N-((4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)噻唑-2-甲酰胺

[0465]

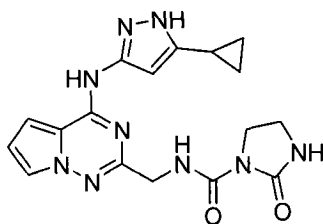


[0466] 将 2-(氨基甲基)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (75mg, 0.278mmol) 溶于 NMP (1.5mL) 中, 然后加入 DIPEA (73 μL, 0.418mmol), 接着加入噻唑-2-甲酰氯 (48.0mg, 0.292mmol)。将溶液在室温搅拌 30 分钟。反应混合物用水 (20mL) 稀释, 将灰白色固体滤出, 并干燥。残余物通过 Biotage 25M 柱 (0 至 30% {90 : 10 : 1 [DCM/MeOH/NH₄OH]} / DCM) 纯化, 得到标题化合物 (74mg, 69%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.482 分钟 (Phenomonex-Luna (4.6×50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O (0.1% TFA), 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MS⁺1 = 381。

[0467] 实施例 24

[0468] N-((4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺

[0469]



[0470] 将 2-(氨基甲基)-N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三

嗪-4-胺 (75mg, 0.278mmol) 溶于 NMP (1.5mL) 中, 然后加入 DIPEA (73 μ L, 0.418mmol), 接着加入 2-氧代咪唑烷-1-甲酰氯 (41.4mg, 0.278mmol)。将反应混合物在室温搅拌 15 分钟。反应混合物用水 (20mL) 稀释, 对沉淀物进行过滤, 并干燥。残余物通过 Biotage 25M 柱 (0 至 40% {90 : 10 : 1 [DCM/MeOH/NH₄OH]} /DCM) 纯化, 得到标题化合物 (49mg, 46%), 其具有分析性 HPLC 保留时间 = 2.458 分钟 (Phenomonex-Luna (4.6 $\times$ 50mm S10); 10-90% MeOH/H₂O (0.1% TFA), 历时 4 分钟; 流速 = 4mL/分钟) 和 LC/MS $M^+ + 1 = 382$ 。