



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106795151 B

(45) 授权公告日 2021.05.07

(21) 申请号 201580053955.6	C07D 401/14 (2006.01)
(22) 申请日 2015.08.05	C07D 495/04 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07D 487/04 (2006.01)
申请公布号 CN 106795151 A	A61K 31/497 (2006.01)
(43) 申请公布日 2017.05.31	A61K 31/5377 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 31/519 (2006.01)
62/033,679 2014.08.06 US	A61P 35/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	(56) 对比文件
2017.04.05	CN 102821759 A, 2012.12.12
(86) PCT国际申请的申请数据	CN 102482265 A, 2012.05.30
PCT/IB2015/055951 2015.08.05	CN 102317469 A, 2012.01.11
(87) PCT国际申请的公布数据	WO 2012004217 A1, 2012.01.12
W02016/020864 EN 2016.02.11	CN 101679266 A, 2010.03.24
(73) 专利权人 诺华股份有限公司	CN 101801958 A, 2010.08.11
地址 瑞士巴塞尔	CN 103080106 A, 2013.05.01
(72) 发明人 M·J·卢兹奥 J·巴比隆	Xinqi Wu, et al..Protein kinase C
M·S·维塞尔	inhibitor AEB071 targets ocular melanoma
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所	harboring GANQ mutations via effects on
11247	the PKC/Erk1/2 and PKC/NF-kB pathways.
代理人 宋卫霞 黄革生	《Molecular Cancer Therapeutics》.2012,第11
(51) Int.Cl.	卷(第9期),第1905-1914页.
C07D 417/14 (2006.01)	审查员 刘欢
	权利要求书5页 说明书135页 附图2页

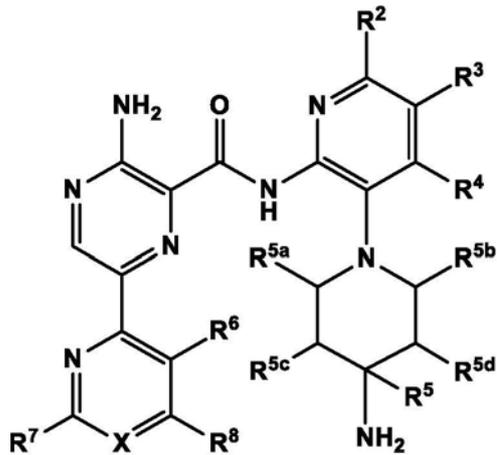
(54) 发明名称

蛋白激酶C抑制剂和它们的使用方法

(57) 摘要

公开了PKC抑制剂。所述PKC抑制剂可用于治疗PKC相关疾病,包括某些癌症。PKC抑制剂在较低剂量下具有改善的功效以实现肿瘤消退、改善的效力、PK性质、吸收、胃肠道耐受和激酶选择性。

1. 式II的化合物



(II)

或其可药用盐,其中:

X是N或CR;

R、R²、R³和R⁴各自独立地是H、²H、卤素、羟基(-OH)、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基或C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被羟基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃卤代烷氧基取代;

R⁵独立地是H、²H或C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被F、OH、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃卤代烷氧基取代;

R^{5a}和R^{5b}各自独立地是H、²H或C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被F、OH或C₁₋₃烷氧基取代,或R^{5a}和R^{5b}结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基;

R^{5c}和R^{5d}各自独立地是H、²H、F、-OH、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被F、OH或C₁₋₃烷氧基取代,或R^{5c}和R^{5d}结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基;且

R⁶、R⁷和R⁸各自独立地选自H、²H、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子,所述C₁₋₃烷基任选地被OH、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃卤代烷氧基取代。

2. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中X是N,且R²、R³和R⁴各自独立地是H或卤素。

3. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中X是CR;且R²、R³、R⁴和R⁸各自独立地是H或卤素。

4. 根据权利要求3的化合物或其可药用盐,其中R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤素、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、吗啉代、哌啶基和哌嗪基。

5. 根据权利要求4的化合物或其可药用盐,其中R⁵是-H、²H或CH₃;R^{5a}和R^{5b}各自是H,且R^{5c}和R^{5d}各自是H。

6. 化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:

3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡

啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

(+) 3-氨基-N-(3-((顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-(三氟甲基)吡

啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

7. 化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

8. 化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:

3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

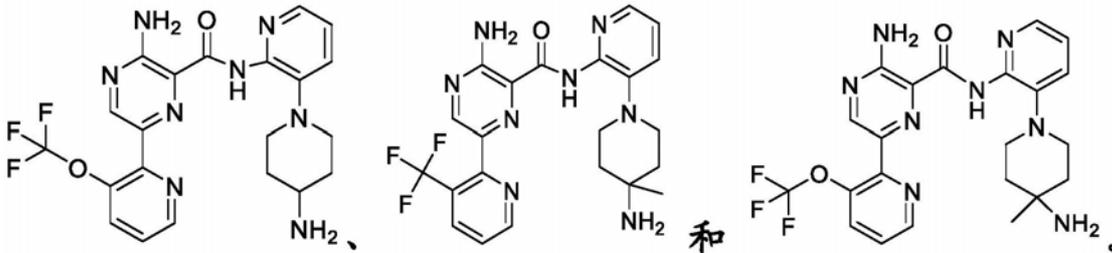
3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

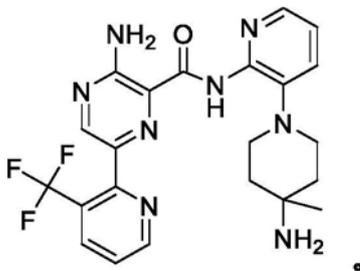
3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

9. 化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:



10. 根据权利要求9的化合物或其可药用盐,其中所述化合物是:



11. 药物组合物,其包含根据权利要求1-8中任意一项的化合物或其可药用盐以及可药用载体或赋形剂。

12. 药物组合物,其包含根据权利要求9的化合物或其可药用盐以及可药用载体或赋形剂。

13. 药物组合物,其包含根据权利要求10的化合物或其可药用盐以及可药用载体或赋形剂。

14. 权利要求1-10中任意一项的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与蛋白激酶C (PKC) 有关的疾病或障碍。

15. 根据权利要求14的用途,其中所述与蛋白激酶C有关的疾病或障碍是葡萄膜黑色素瘤。

16. 根据权利要求15的用途,其中在携带GNAQ或GNA11突变的个体中治疗所述葡萄膜黑

色素瘤。

17. 根据权利要求15或16的用途,其中所述化合物或其可药用盐与至少一种另外的治疗剂组合施用。

18. 根据权利要求14的用途,其中所述与蛋白激酶C有关的疾病或障碍是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

19. 根据权利要求18的用途,其中在携带CD79突变的个体中治疗所述个体弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

20. 根据权利要求18或19的用途,其中所述化合物或其可药用盐与至少一种另外的治疗剂组合施用。

21. 权利要求1-10中任意一项的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与蛋白激酶C有关的免疫相关障碍,所述免疫障碍选自自身免疫疾病、变态反应和组织移植排斥。

22. 根据权利要求21的用途,其中所述化合物或其可药用盐与至少一种另外的治疗剂组合施用。

23. 权利要求1-10中任意一项的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于在识别到该需要的个体中治疗由异常PKC信号介导的癌症。

24. 根据权利要求23的用途,其中所述癌症选自:黑素瘤、淋巴瘤和依鲁替尼抗性癌症。

25. 根据权利要求24的用途,其中所述化合物或其可药用盐与至少一种另外的治疗剂组合施用。

26. 权利要求10的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗由异常PKC信号介导的葡萄膜黑色素瘤。

27. 根据权利要求26的用途,其中在携带GNAQ或GNA11突变的个体中治疗所述葡萄膜黑色素瘤。

28. 根据权利要求26或27的用途,其中所述化合物或其可药用盐与至少一种另外的治疗剂组合施用。

蛋白激酶C抑制剂和它们的使用方法

发明领域

[0001] 本发明涉及新的化合物和它们的互变异构体和立体异构体和及其可药用盐、酯、代谢物或前药、所述新化合物与可药用载体的组合物及所述新化合物单独或与至少一种另外的治疗剂组合在癌症的预防或治疗中的应用。

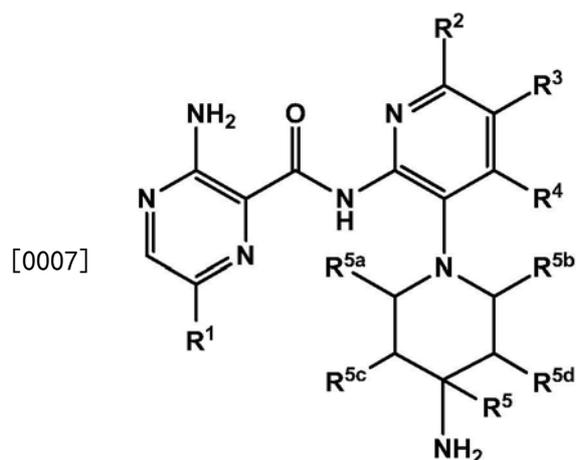
[0002] 背景

[0003] 葡萄膜黑色素瘤是成人中最常见的原发性眼内恶性肿瘤。国际公开号WO 02/38561和WO 2008/106692中描述了某些蛋白激酶抑制剂。一种蛋白激酶C (PKC) 抑制剂, 索曲妥林 (sotrastaurin) 已显示对某些PKC同种型具有活性, 且仅在最近才显示通过靶向PKC/ERK1/2和PKC/NF- κ B途径选择性地抑制携带GNAQ突变的葡萄膜黑色素瘤细胞的生长 (参见X.Wu等人, Mol. Cancer Ther., 第11卷, 1905-1914页, 2012)。研究使用索曲妥林治疗患有葡萄膜黑色素瘤的患者的临床试验正在进行中。然而, 仍然需要提供用于治疗葡萄膜黑色素瘤的下一代PKC抑制剂, 其在较低剂量下具有改善的功效以实现肿瘤消退, 改善的效力, hERG活性, 吸收, 胃肠道耐受和激酶选择性。

[0004] 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 代表恶性淋巴瘤最常见的亚型, 在形态学, 生物学和临床表现方面是异质性的。已经显示PKC抑制剂, 索曲妥林 (AEB071) 选择性地抑制CD79-突变体DLBCL细胞的生长 (参见T.Naylor等人, Cancer Res., 第71 (7) 卷, 2643-2653, 2011)。此外, 该研究表明, 当与mTor抑制剂依维莫司 (Afinitor™) 组合时, 索曲妥林显示显著的协同作用。研究使用索曲妥林治疗患有携带CD79突变的DLBCL的患者的临床试验正在进行中。然而, 仍然需要提供下一代PKC抑制剂来治疗DLBCL, 其在较低剂量下具有改善的功效以实现肿瘤消退, 改善的效力, PK性质, 吸收, 胃肠道耐受性和激酶选择性。

[0005] 发明概述

[0006] 提供了式 (I) 的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



[0008] 其中:

[0009] R¹是任选地被取代的6-10元的芳基或5-10元的杂芳基, 其具有1至4个各自独立地

选自以下的杂原子:O、N和S,所述杂芳基或芳基各自任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、C₂₋₃炔基、C₂₋₃链烯基、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、CONH₂、CONHC₁₋₃烷基、CONHC₆₋₁₀芳基、SO₂NH₂、SO₂NHC₁₋₃烷基、SO₂NHC₆₋₁₀芳基和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基;

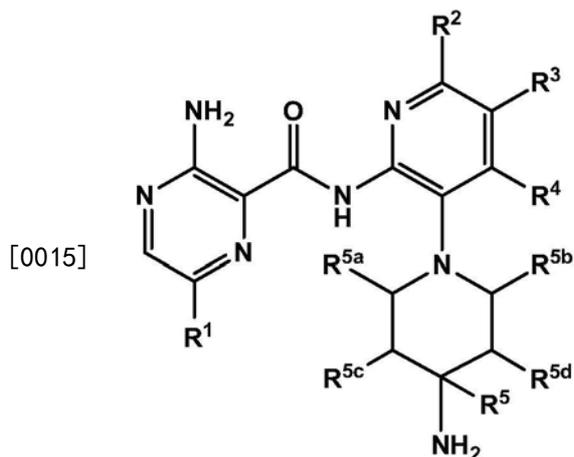
[0010] R²、R³和R⁴各自独立地是H、²H、卤素、羟基(-OH)、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基或C₁₋₃烷基,其任选地被羟基、卤素和C₁₋₃卤代烷氧基中的1-2个取代;

[0011] R⁵是H、²H、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂OH、C₁₋₃烷基、CH₂-O-C₁₋₃烷基或CH₂-O-C₁₋₃卤代烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被H、F、OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基取代;

[0012] R^{5a}和R^{5b}各自独立地是H、²H、C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被F、OH或C₁₋₃烷氧基取代,或R^{5a}和R^{5b}结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基;且

[0013] R^{5c}和R^{5d}各自独立地是H、²H、F、-OH、C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被F、OH或C₁₋₃烷氧基取代,或R^{5c}和R^{5d}结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基。

[0014] 在一个单独的实施方案中,提供了式(Ia)的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



(Ia)

[0016] 其中:

[0017] R¹是任选地被取代的C₆₋₁₀芳基,所述芳基任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、C₂₋₃炔基、C₂₋₃链烯基、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、CONH₂、CONHC₁₋₃烷基、CONHC₆₋₁₀芳基、SONH₂、SONHC₁₋₃烷基、SONHC₆₋₁₀芳基和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基;

[0018] R²、R³和R⁴各自独立地是H、²H、卤素、羟基(-OH)、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基或C₁₋₃烷基,其任选地被羟基、卤素和C₁₋₃卤代烷氧基中的1-2个取代;

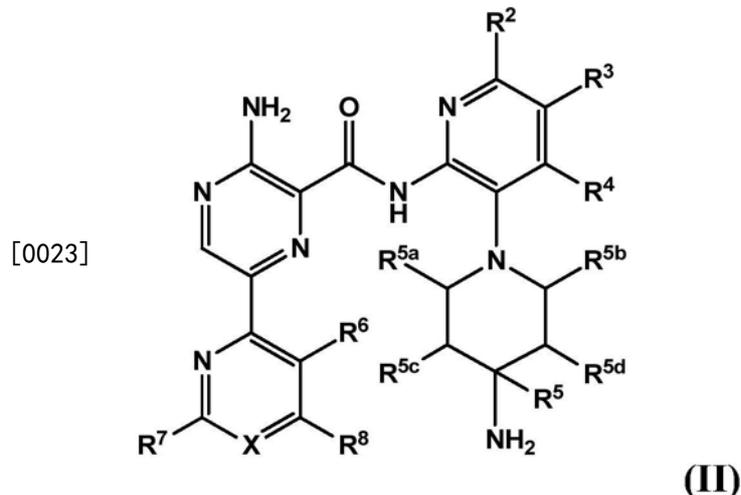
[0019] R⁵是-H、²H、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂OH、C₁₋₃烷基、CH₂-O-C₁₋₃烷基或CH₂-O-C₁₋₃卤代烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被H、F、OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基取代;

[0020] R^{5a}和R^{5b}各自独立地是H、²H、C₁₋₃烷基,或R^{5a}和R^{5b}结合在一起形成亚甲基或亚乙基

桥连基;且

[0021] R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立地是H、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基,或 R^{5c} 和 R^{5d} 结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基。

[0022] 在一个单独的实施方案中,提供了式(II)的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



[0024] 其中:

[0025] X是N或CR;

[0026] R 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是H、 2H 、卤素、羟基($-OH$)、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基,其任选地被羟基、卤素和 C_{1-3} 卤代烷氧基中的1-2个取代;

[0027] R^5 是 $-H$ 、 2H 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2OH 、 C_{1-3} 烷基、 CH_2-O-C_{1-3} 烷基或 CH_2-O-C_{1-3} 卤代烷基,所述 C_{1-3} 烷基任选地被H、F、OH、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基取代;

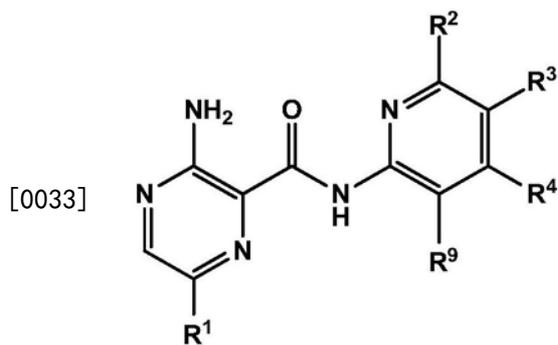
[0028] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是H、 2H 、 C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷基任选地被H、F、OH、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基取代,或 R^{5a} 和 R^{5b} 结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基;

[0029] R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立地是H、 2H 、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基,或 R^{5c} 和 R^{5d} 结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基;且

[0030] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、 2H 、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基和4-7元的杂环基,其各自任选地被1至3个选自以下的取代基取代:H、卤素、羟基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 链烯基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基和 C_{3-7} 环烷基;或

[0031] 其中 R^6 和 R^8 任选地形成部分饱和的碳双环或具有杂芳基环的杂双环,所述碳双环或杂双环任选地被1至3选自的基团取代:H、 2H 、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子。

[0032] 在一个单独的实施方案中,提供了式(III)的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



(III)

[0034] 其中:

[0035] R¹是任选地被取代的6-10元的芳基或5-10元的杂芳基,其具有1至4个各自独立地选自以下的杂原子:O、N和S,所述杂芳基或芳基各自任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、C₂₋₃炔基、C₂₋₃链烯基、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、CONH₂、CONHC₁₋₃烷基、CONHC₆₋₁₀芳基、SO₂NH₂、SO₂NHC₁₋₃烷基、SO₂NHC₆₋₁₀芳基和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基;

[0036] R²、R³和R⁴各自独立地是H、²H、卤素、羟基(-OH)、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基或C₁₋₃烷基,其进一步任选地被羟基、卤素和C₁₋₃卤代烷氧基中的1-2个取代;且

[0037] R⁹独立地是H或具有1至3个选自N、O和S、SO、SO₂的杂原子的4-7元的杂环基或杂双环基,所述杂环基或杂双环基被1至4个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、氨基(NH₂)、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₃炔基、C₂₋₃链烯基、COOC₁₋₃烷基、CONH₂、CONHC₁₋₃烷基、CONHC₆₋₁₀芳基、SO₂NH₂、SO₂NHC₁₋₃烷基、SO₂NHC₆₋₁₀芳基、-O-(CH₂)-杂环基(n=1-3)、CO NH₂,所述C₁₋₃烷基或-O-(CH₂)-杂环基(所述杂环基具有1至3个选自N、O和S、SO、SO₂的杂原子)各自任选地被1至4个选自H、NH₂、OH、卤素、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基的取代基取代。

[0038] 在其他方面中,本发明提供了药物组合物,其包含:式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物或其可药用盐以及至少一种可药用载体。

[0039] 在其他方面中,本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗蛋白激酶C相关障碍、特别是蛋白激酶C同种型α和/或θ(PKCα/θ)相关障碍的方法,其包括向所述个体施用在对抑制PKCα/θ相关活性有效的量的式(I)、(II)或(III)的化合物或其可药用盐。

[0040] 本发明的化合物可用于治疗癌症,包括例如黑素瘤、葡萄膜黑色素瘤、淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和依鲁替尼(ibrutinib)抗性癌症。

[0041] 本发明的化合物还用于在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗免疫相关障碍,其包括但不限于自身免疫疾病、变态反应和组织移植排斥,其包括向所述个体施用在对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物或其可药用盐。

[0042] 本发明还提供了本发明详述部分所述的组合物、使用方法以及制备式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物或其可药用盐的方法。

[0043] 附图简述

[0044] 图1总结了与索曲妥林相比,实施例2以剂量依赖的方式,在92.1葡萄膜黑色素瘤异种移植物中的降低肿瘤增殖。

[0045] 图2总结了与索曲妥林相比,实施例9以剂量依赖的方式,在92.1葡萄膜黑色素瘤异种移植物中的降低肿瘤增殖。

[0046] 图3描述了与介质相比,实施例10和实施例9在施用后随时间的肿瘤体积的减少。

[0047] 详述

[0048] 术语“烷基”是指不含有杂原子的烷基基团。因此术语包括直链烷基诸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。术语还包括直链烷基的支链异构体,其包括但不限于下列实例: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。该术语也包括环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基以及被如上文所定义的直链和支链烷基所取代的此类环。因此术语“ C_{1-12} 烷基”包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。烷基包括具有1至12个碳原子的直链和支链烷基和环烷基。

[0049] 本文使用的“ C_{1-6} 烷基”包括具有1-6个碳原子的取代的或未取代的直链或支链烷基。代表性的 C_{1-6} 烷基包括例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、*n*-丁基、叔丁基、新戊基、三氟甲基、五氟乙基等。 C_{1-6} 烷基可被诸如卤素、羟基、氨基、硝基和/或氰基等取代。代表性的 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 羟基烷基包括氯甲基、三氯甲基、三氟甲基、氟甲基、氟乙基、氯乙基、羟基甲基、羟基乙基等。其他适合的被取代的 C_{1-3} 烷基包括、例如,芳烷基、氨基烷基、氨基芳烷基、羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基羰基氨基烷基、芳烷基羰基氨基烷基、氨基烷氧基烷基和芳基氨基烷基。

[0050] 本文使用的“ C_{1-6} 烷氧基”是指 $\text{RO}-$ 基团,其中R是 C_{1-6} 烷基。 C_{1-6} 烷氧基的代表性的实例甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基等。

[0051] 本文使用的术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟和碘基团。“卤代烷基”是指被一或多个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基。术语“卤代烷氧基”是指被一或多个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷氧基。羟基是指基团 $-\text{OH}$ 。

[0052] “氨基”在本文是指基团 $-\text{NH}_2$ 。术语“ C_{1-3} 烷基氨基”在本文是指基团 $-\text{NRR}'$,其中R和R'各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基。术语“芳基氨基”在本文是指基团 $-\text{NRR}'$,其中R是包括苯基的 C_{6-10} 芳基,且R'是氢、 C_{1-3} 烷基或包括苯基的 C_{6-10} 芳基。术语“芳烷基氨基”在本文是指基团 $-\text{NRR}'$,其中R是芳烷基,且R'是氢、 C_{1-3} 烷基、包括苯基的芳基、或者芳烷基。

[0053] 术语“烷氧基烷基”是指基团 $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$,其中 alk_1 是 C_{1-3} 烷基,且 alk_2 是 C_{1-3} 烷基。术语“芳氧基烷基”是指基团 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $-\text{O}-$ 芳基,其中芳基是包括苯基的 C_{6-10} 芳基。术语“芳烷氧基烷基”是指基团 $-\text{亚烷基}-\text{O}-$ 芳烷基,其中芳烷基是低级芳烷基。

[0054] 术语“氨基羰基”在本文是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。“被取代的氨基羰基”在本文是指基团 $-\text{CO}-\text{NHR}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$,其中R是 C_{1-3} 烷基或 C_{6-10} 芳基,且R'是氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,R和R'与它们所连接的N原子一起形成“杂环烷基羰基”。术语“氨甲酰基”

也是指基团-CONH₂。术语“被取代的酰胺(carboxyamido)”在本文是指基团-CO-NHR-或-CO-NRR',其中R是C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基或和具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4-7元的杂环基,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基,且R'是氢、C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基或和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。术语“芳基氨基羰基”在本文是指基团-C(O)-NRR',其中R是芳基,且R'是氢、C₁₋₃烷基或芳基。术语“芳烷基氨基羰基”在本文是指基团-C(O)-NRR',其中R是芳烷基,且R'是氢、C₁₋₃烷基、芳基、苯基或芳烷基。

[0055] 术语“氨基磺酰基”在本文是指基团-SO₂-NH₂。“被取代的氨基磺酰基”在本文是指基团-SO₂-NHR-或-SO₂-NRR',其中R是C₁₋₃烷基或C₆₋₁₀芳基,且R'是氢或C₁₋₃烷基或C₆₋₁₀芳基。术语“氨基磺酰基(sulfonamido)”是指基团-SONH₂。术语“被取代的亚磺酰胺”在本文是指基团-SO-NHR-或-SO-NRR',其中R是C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基或和具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4-7元的杂环基,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基,且R'是氢或C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基或和具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4-7元的杂环基,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。术语“芳烷基氨基磺酰基芳基”在本文是指-芳基-S(O)₂-NH-芳烷基基团。

[0056] 术语“羰基”是指二价基团-C(O)-。“羧基”是指-C(=O)-OH。“烷氧基羰基”是指酯-C(=O)-OR,其中R是C₁₋₃烷基。“环烷基氧基羰基”是指-C(=O)-OR,其中R是环烷基。术语“芳氧基羰基”是指-C(=O)-OR,其中R是芳基。术语“杂环基氧基羰基”是指-C(=O)-OR,其中R是杂环基。

[0057] 术语“芳烷基氧基羰基”在本文是指基团-C(=O)-O-芳烷基,其中芳烷基是araC₁₋₃烷基。

[0058] 术语“磺酰基”在本文是指基团-SO₂-。术语“硫烷基”在本文是指基团-S-。“烷基磺酰基”是指结构-SO₂R-的被取代的磺酰基,其中R是C₁₋₃烷基。“烷基硫烷基”是指结构-SR-的被取代的硫烷基,其中R是C₁₋₃烷基。因此,本发明的化合物中使用的典型的烷基磺酰基和低级烷基硫烷基包括例如,甲基磺酰基和甲基硫烷基(即,其中R是甲基)、乙基磺酰基和乙基硫烷基(即,其中R是乙基)、丙基磺酰基和丙基硫烷基(即,其中R是丙基)等。术语“芳基磺酰基”在本文是指基团-SO₂-芳基。术语“芳烷基磺酰基”在本文是指基团-SO₂-芳烷基,其中芳烷基是araC₁₋₃烷基。术语“氨基磺酰基(sulfonamido)”在本文是指-SO₂NH₂。

[0059] 作为选择地,术语“酰氨基”是指-C(=O)NH₂,且“羰基氨基”是指二价基团-NH-C(=O)-其中羰基氨基的酰胺氮的氢原子可以被C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基、芳烷基或和具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4-7元的杂环基取代,所述杂环基任选地被1至2个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。此类基团包括诸如氨基甲酸酯(-NH-C(O)-O-R)和酰胺-NH-C(O)-R的基团,其中R是直链或支链C₁₋₃烷基、C₃₋₈环烷基或包括苯基的C₆₋₁₀芳基、芳烷基或和具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4-7元的杂环基,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。

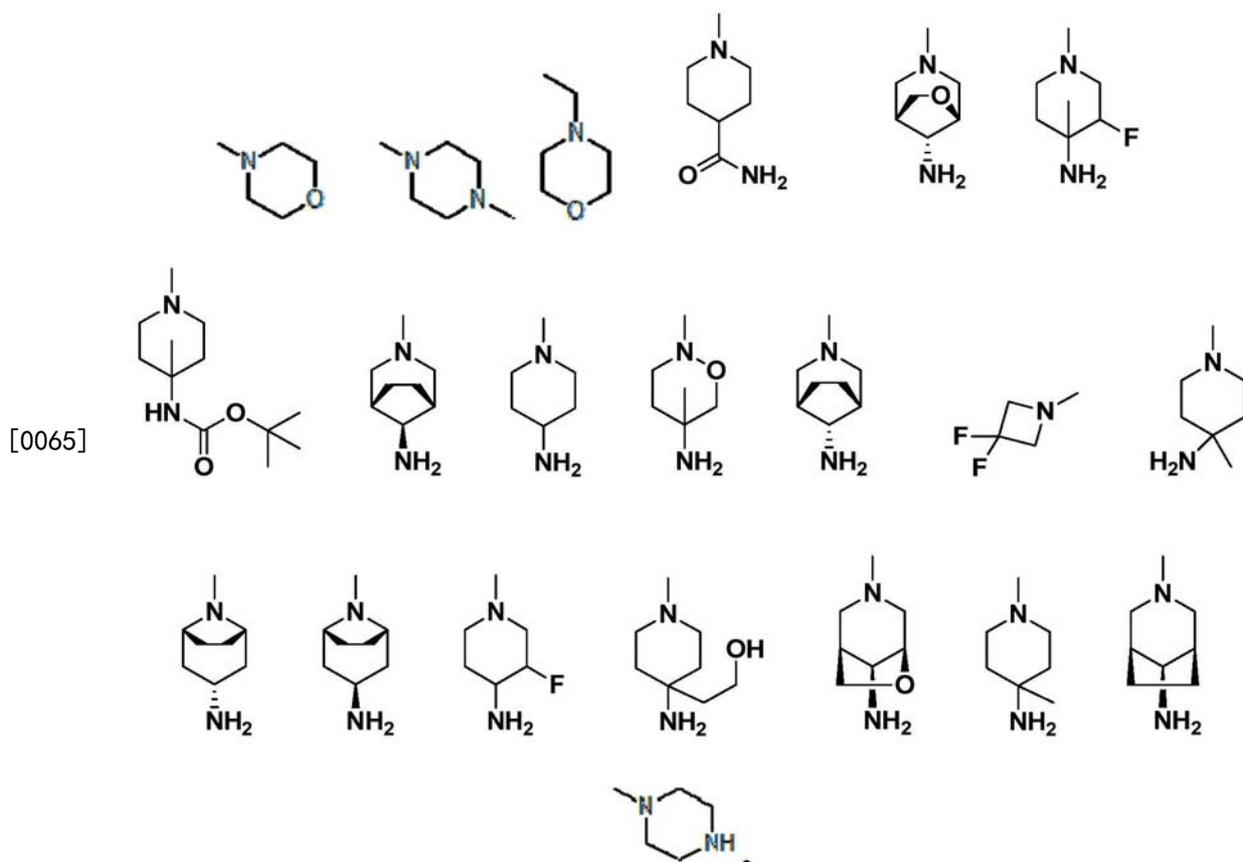
[0060] 术语“C₃₋₈环烷基”是指单-或多环、杂环或碳环C₃₋₈烷基取代基。典型的环烷基取代基具有3-8个骨架(即,环)原子,其中各骨架原子是碳原子或杂原子。术语“杂环烷基”在本文中是指环烷基基团,在其环结构中具有1-5个(更通常为1-4个)杂原子。本发明化合物中采用的适当的杂原子为氮、氧和硫。具有代表性的杂环烷基包括例如吗啉代、哌嗪基、哌啶基等。碳环烷基为其中使用的环原子均为碳的环烷基。当与环烷基基团结合使用时,术语“多环”在本文中是指稠合和非稠合的烷基环结构。术语“碳双环或碳双环基”是指与另一个碳环、芳基环、杂环或杂芳基环稠合的饱和的或部分不饱和的碳环。环烷基是未被取代的或取代的。

[0061] 本文中使用的术语“被取代的杂环”或“杂环基团”或“杂环基”是指含有选自氮、氧和硫的杂原子的任何3-或4-元环,或者是指含有1-3个杂原子的5-、6-或7-元环,所述杂原子选自含有氮、氧或硫的基团;其中所述5-元环具有0-1个双键,6-和7-元环具有0-1个双键或有0-2个双键的稠合环;其中氮和硫原子可以任选被氧化;其中氮和硫杂原子可以任选为季化的(quarternized);并且包括双环状基团,其中任何上述杂环可以与苯环或者上文所独立定义的其他5-或6-元杂环环稠合,且被称为杂双环或杂双环基。杂环基是未被取代的或被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。

[0062] 术语“杂环”因此包括其中氮为杂原子的环以及部分-和全部-饱和的环。示例性的杂环包括但不限于例如:哌啶基、哌嗪基、1,2-氧杂氮杂环己烷、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、N-甲基哌嗪基和吗啉基,其各自任选地被取代。

[0063] 杂环基团可以是未取代的,或者是被独立选自以下的各种取代基单取代的或者二取代的:羟基、卤素、氧代(C=O)、烷基亚氨基(RN=,其中R是C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基)、氨基、C₁₋₃烷基氨基、C₁₋₃二烷基氨基、酰基氨基烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基、环烷基或C₁₋₃卤代烷基。

[0064] 杂环基团(杂环基)可以在各个位置上连接,所述位置对于与本公开相关的有机化学和药物化学领域技术人员而言是显而易见的。根据本发明使用的杂环基、杂双环基和被取代的杂环基的代表性的实例如下文所列:



[0066] 术语“C₆₋₁₀芳基”是指具有6至10或3-14个骨架碳原子或杂原子的任选取代的单环和多环芳族基团,包括碳环芳基基团和杂环芳基基团。碳环芳基基团为芳基环中所有的环原子均为碳的C₆₋₁₀芳基。本发明的化合物中使用的示例性的C₆₋₁₀芳基包括苯基、萘基、异萘基等。

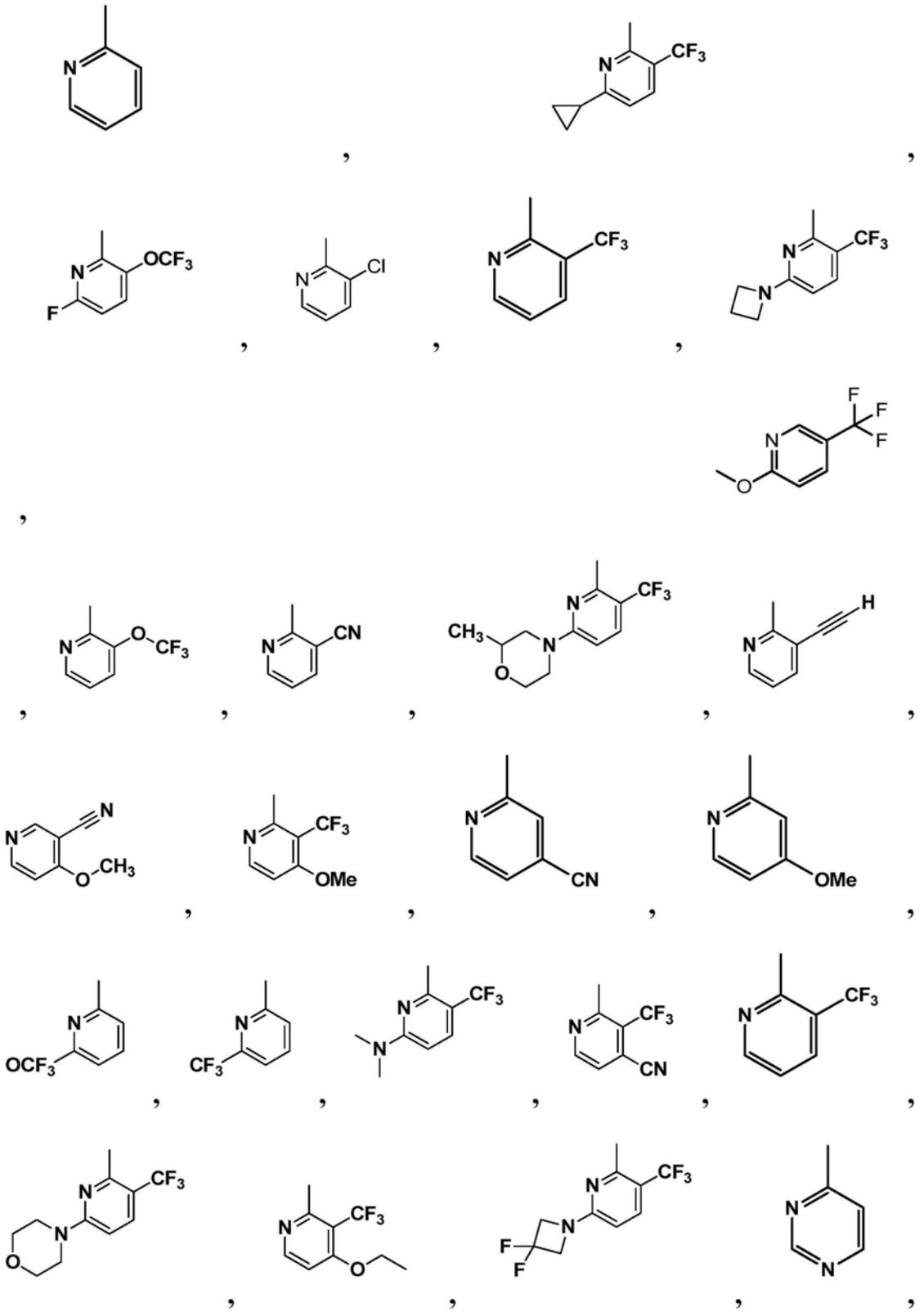
[0067] “芳烷基”是指被C₆₋₁₀芳基取代的C₁₋₃烷基或C₁₋₆烷基。通常,本发明化合物中采用的芳烷基具有包含在芳烷基基团中的烷基结构部分中的1-6个碳原子。本发明化合物中采用的适当的芳烷基包括例如苄基、吡啶甲基等。

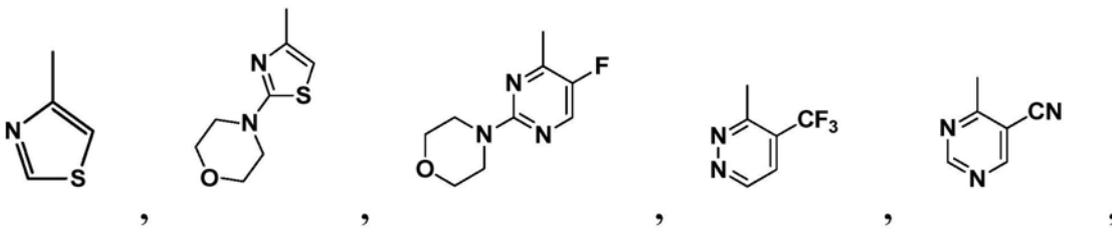
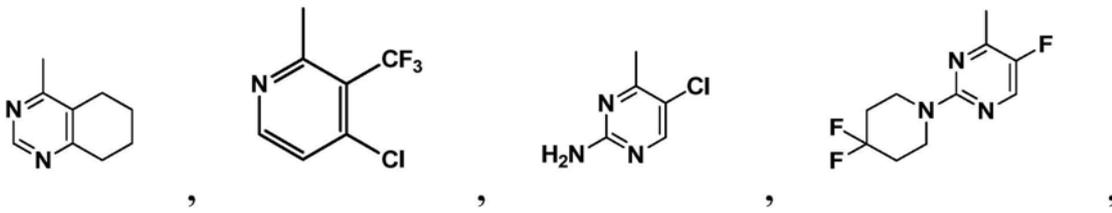
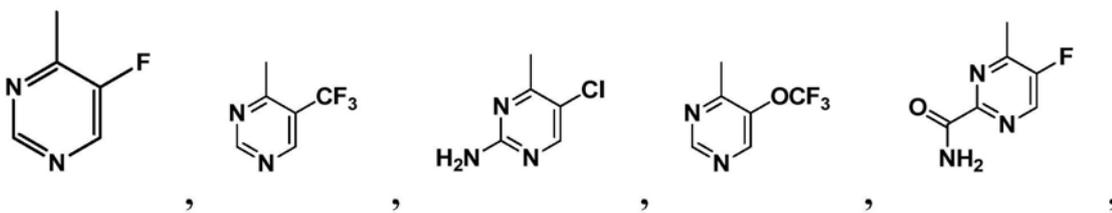
[0068] 术语“杂芳基”是指包括稠合环系统的5-10元的碳环系统,其具有1至4个各自独立地选自O、N和S的杂原子。所述杂芳基可任选地被1或2个取代基取代。术语“杂芳基”在本文是还指C₆₋₁₀芳基,其具有1至4个在芳族环中作为环原子的杂原子,剩余的环原子为碳原子。示例性的取代基包括但不限于:卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基和具有1或2个选自N、O和S的杂原子的4-7元的杂环基,所述杂环基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。代表性的杂芳基包括例如下文所示的那些。代表性的杂芳基包括、例如,咪唑基、吡啶基、吡嗪基、氮杂环丁烷基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、氮杂环丁烷基、N-甲基氮杂环丁烷基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基、苯并噻吩基、二氮杂萘基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基和苯并噁唑基。所述杂芳基是未被取代的或被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、C₂₋₃炔基、C₂₋₃链烯

基、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、CONH₂、CONHC₁₋₃烷基、CONHC₆₋₁₀芳基、SO₂NH₂、SO₂NHC₁₋₃烷基、SO₂NHC₆₋₁₀芳基和具有1至3个选自N、O和S的杂原子的4-7元的杂环基,所述杂环基任选地被1至2个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基。

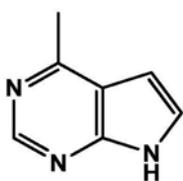
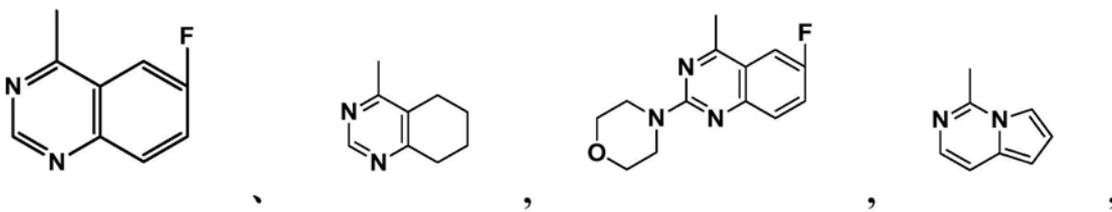
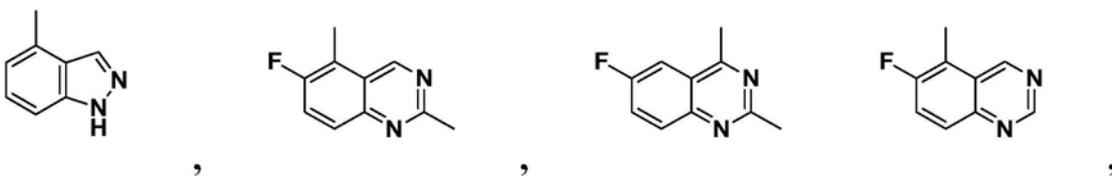
[0069] 这些杂芳基可以进一步被取代,可以在各个位置上连接,所述位置对于与本公开相关的有机化学和药物化学领域技术人员而言是显而易见的。根据本发明使用的杂芳基和被取代的杂芳基的代表性的实例如下文所列:

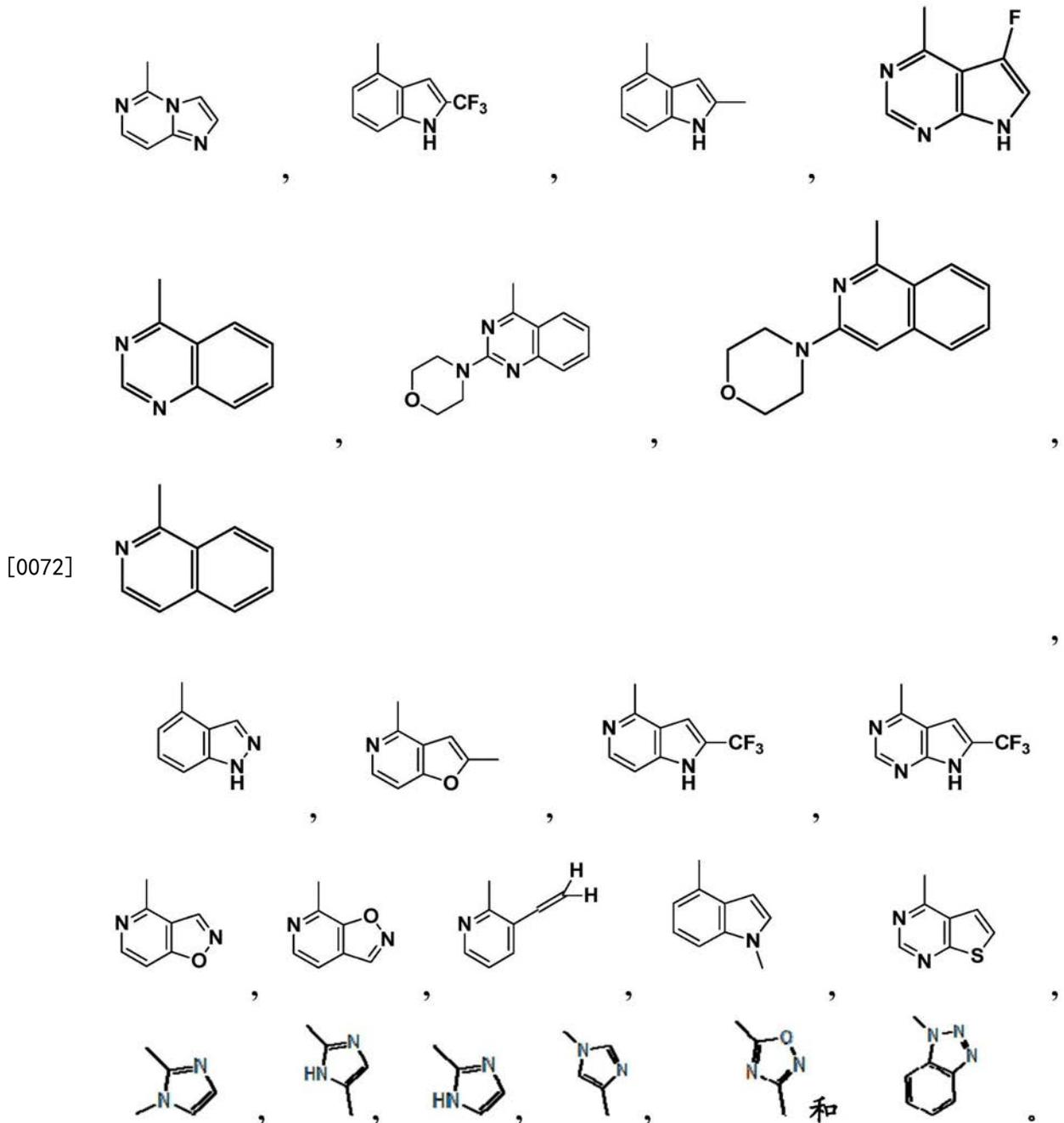
[0070]





[0071]



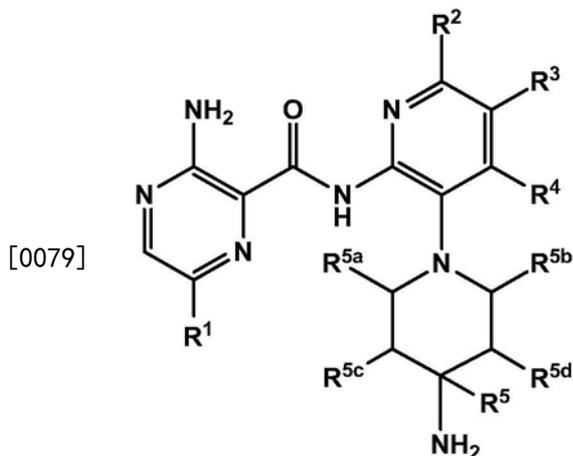


氨基丁基等)或链的末端(例如,2-羟基乙基、3-氰基丙基等)。被取代的取代基可以是具有共价结合的碳原子或杂原子的直链、支链或环结构。

[0076] 术语“ ^2H ”是指氢的重同位素,也称为氘(D)。可以理解的是,上述定义应当不包括不被允许的取代模式(例如,被5个氟取代的甲基或被另一个卤素原子取代的卤素原子)。此类不被允许的取代模式对于技术人员而言是熟知的。

[0077] 本发明的化合物,包括式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物或它们的互变异构体以及它们中任一个的可药用盐、酯、代谢物和前药,可包含不对称取代的碳原子。此类不对称取代的碳原子可以使得本发明化合物以对映异构体、非对映异构体以及其他立体异构形式存在,它们可以根据绝对立体化学而定义,例如(R)-或(S)-构型。因此,本发明化合物的所有此类可能的异构体、光学纯形式的单一立体异构体、它们的混合物、外消旋混合物(或“外消旋物”)、非对映异构体混合物、单一非对映异构体均包含在本发明中。本文中所使用的术语“S”和“R”构型根据下面定义:IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976)。术语 α 和 β 用于环状混合物的环位置。参照平面的 α -侧面为优选的取代基所位于较低序号位置的一面。位于参照平面相反一侧的取代基被称为 β 。需要注意的是,该用法与环状立体母核有所区别,在环状母核中“ α ”是指“平面下面”并代表绝对构型。本文中所使用的术语 α 和 β 构型根据Chemical Abstracts Index Guide-附录IV(1987)段落203定义。

[0078] 根据本发明的一个方面,提供了式(I)的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体、或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



(I)

[0080] 其中:

[0081] R¹是任选地被取代的6-10元的芳基或5-10元的杂芳基,其具有1至4个各自独立地选自以下的杂原子:O、N和S,所述杂芳基或芳基各自任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、 ^2H 、卤素、C₂₋₃炔基、C₂₋₃链烯基、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、CONH₂、CONHC₁₋₃烷基、CONHC₆₋₁₀芳基、SO₂NH₂、SO₂NHC₁₋₃烷基、SO₂NHC₆₋₁₀芳基和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子,所述杂环基任选地被1至2个各自独立地选自以下的取代基取代:H、 ^2H 、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基;

[0082] R²、R³和R⁴各自独立地是H、 ^2H 、卤素、羟基(-OH)、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基或C₁₋₃烷

基,其任选地被羟基、卤素和C₁₋₃卤代烷氧基中的1-2个取代;

[0083] R⁵是-H、²H、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂OH、C₁₋₃烷基、CH₂-O-C₁₋₃烷基或CH₂-O-C₁₋₃卤代烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被H、F、OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基取代;

[0084] R^{5a}和R^{5b}各自独立地是H、²H、C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选地被H、F、OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基取代,或R^{5a}和R^{5b}结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基;且

[0085] R^{5c}和R^{5d}各自独立地是H、²H、F、-OH、C₁₋₃烷基(所述烷基任选地被F、OH和烷氧基取代)或C₁₋₃烷氧基,或R^{5c}和R^{5d}结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基。

[0086] 在一个实施方案中,提供了式(I)的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药,其中:

[0087] R¹是吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡唑基、氮杂吡唑基(azaindolyl)、咪唑基、吡嗪基、喹啉基、氮杂喹啉基(azaquinoliny)、异喹啉基、嘌呤基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并咪唑基、苯基或萘基,其各自未被取代或被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、吗啉代、哌啶基和哌嗪基;

[0088] R²、R³和R⁴各自是H;

[0089] R⁵是H、²H、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂OH、C₁₋₃烷基、CH₂-O-C₁₋₃烷基、CH₂-O-C₁₋₃烷基或CH₂-O-C₁₋₃卤代烷基;

[0090] R^{5a}和R^{5b}各自是H、F、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基,或R^{5a}和R^{5b}结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基;且

[0091] R^{5c}和R^{5d}各自独立地是H、F、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基,或R^{5c}和R^{5d}结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基。

[0092] 在一个单独的实施方案中,R^{5a}和R^{5d}结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基,条件是-CH₂-O-桥连基的O原子形成在R^{5d}处。在一个单独的实施方案中,如果形成了桥连基,则R^{5a}和R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}或R^{5a}和R^{5d}中仅一个形成桥连基。

[0093] 在另一个实施方案中,提供了式(I)的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药,其中:

[0094] R¹独立地是吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基或苯基,其各自未被取代或被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、乙炔、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、吗啉代、哌啶基和哌嗪基;

[0095] R²、R³和R⁴各自是H;

[0096] R⁵独立地是H、²H、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、C₁₋₃烷基、CH₂OH、CH₂-O-C₁₋₃烷基或CH₂-O-C₁₋₃卤代烷基;

[0097] R^{5a}和R^{5b}各自是H;且

[0098] R^{5c}和R^{5d}各自是H。

[0099] 在另一个实施方案中,提供了式(I)的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药,其中:

[0100] R¹是吡啶基或嘧啶基,其被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、²H、卤素、CN、乙炔、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、吗啉代、哌啶基和

哌嗪基；

[0101] R^2 、 R^3 和 R^4 各自是H；

[0102] R^5 独立地是H、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2-O-C_{1-3} 烷基或 CH_2-O-C_{1-3} 卤代烷基；

[0103] R^{5a} 和 R^{5b} 各自是H；且

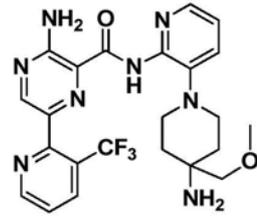
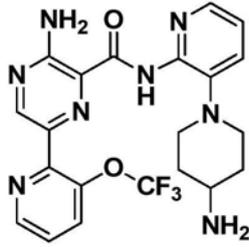
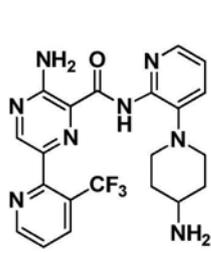
[0104] R^{5c} 和 R^{5d} 各自是H。

[0105] 在另一个实施方案中，化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐选自：3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代噻唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-甲基噻唑啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氰基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(1S,

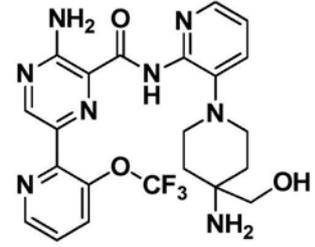
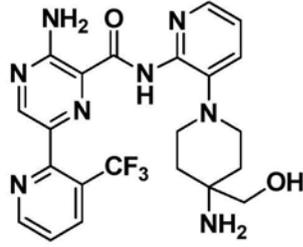
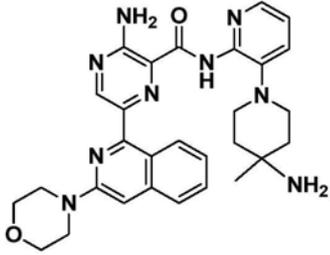
5R,8S)-8-氨基-6-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-((1R,5S,8s)-8-氨基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氰基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苯基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3,6-双(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺、(±)3-氨基-N-(3-((顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氟异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苯基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氯异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟-2-吗啉代嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌

啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(4-氰基-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(6-氟-2-吗啉代喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(2-甲基-1H-吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(4-乙氧基-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、4-(5-氨基-6-((3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)氨基甲酰基)吡嗪-2-基)-5-氟嘧啶-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(2-氰基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(2-氨基-5-氯嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(1H-吡啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(3-吗啉代-5-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(4-氯-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)-6-甲基吡啉-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啉-1-基)-6-甲基吡啉-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-甲氧基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(3-氟-4-甲基吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(4-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺和3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啉-1-基)吡啉-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啉-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

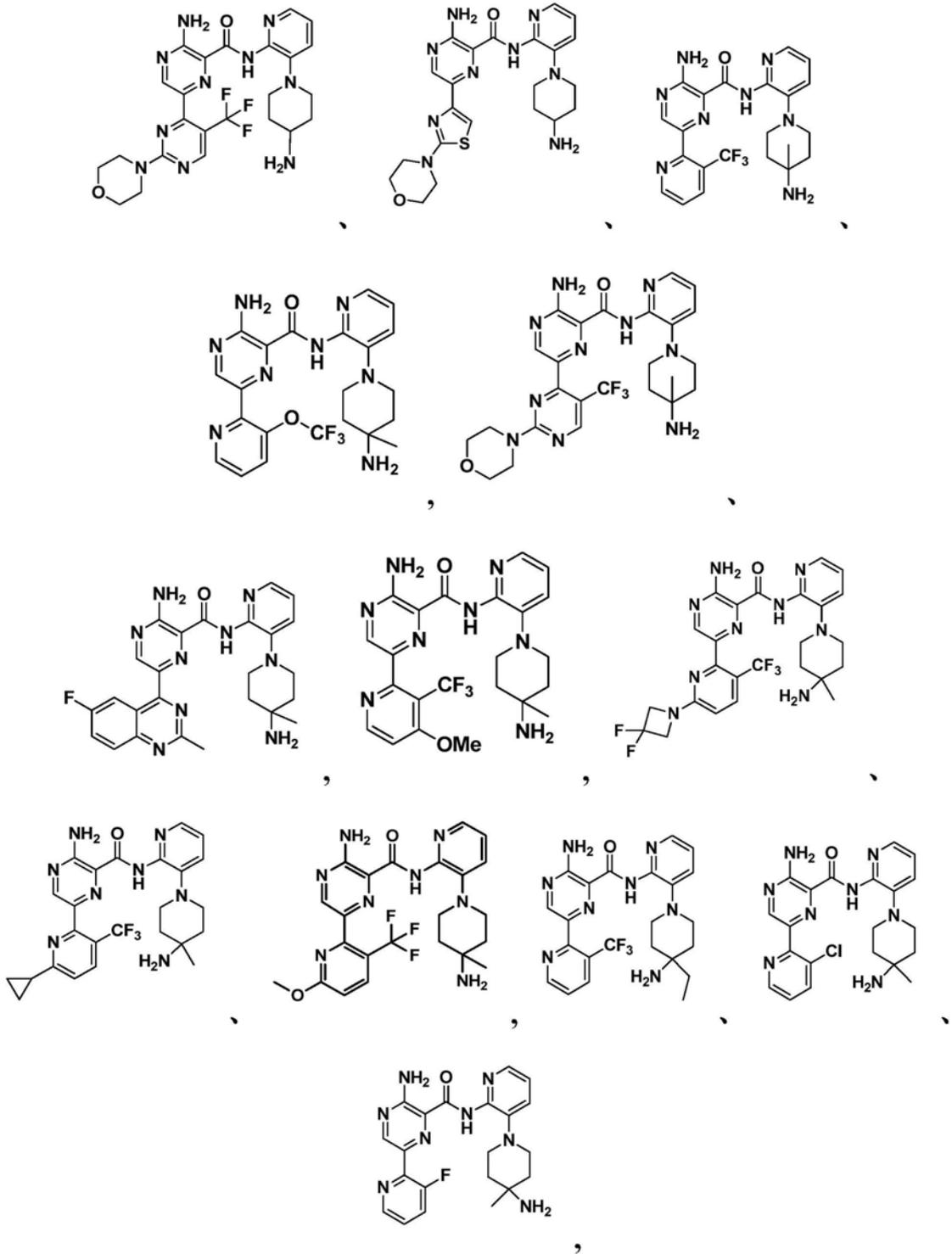
[0106] 在另一个实施方案中,化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐,选自:



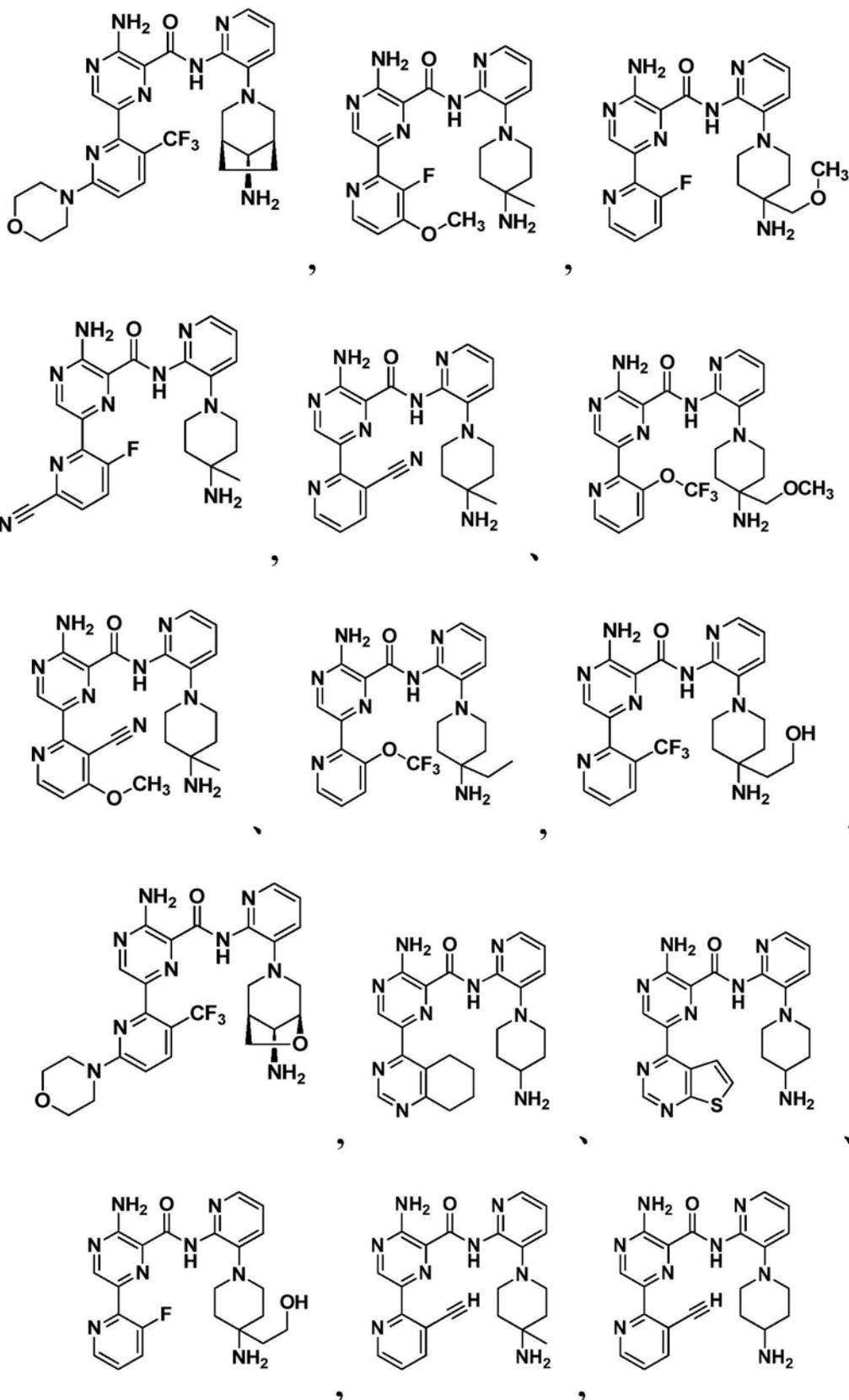
[0107]



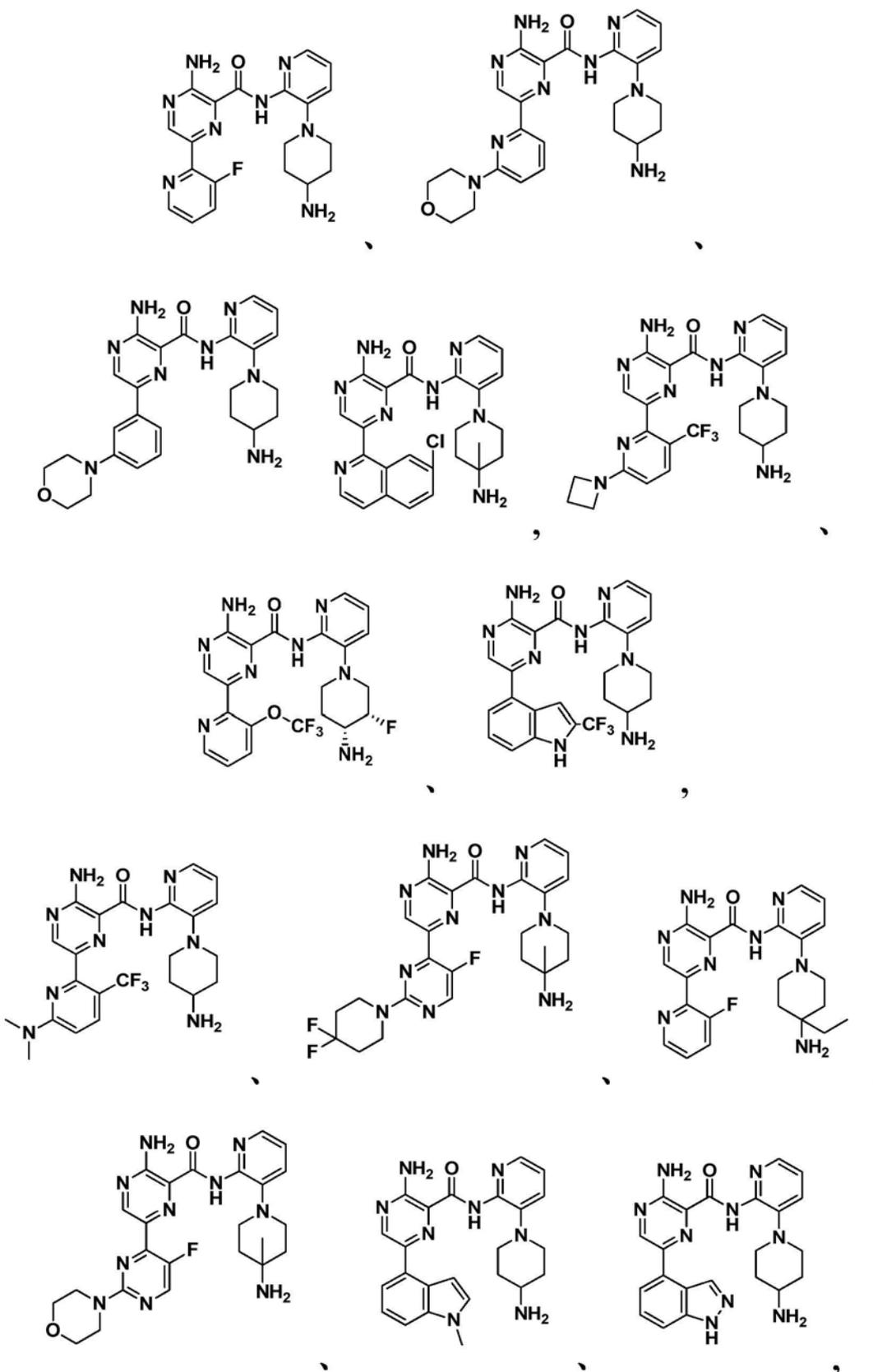
[0108]



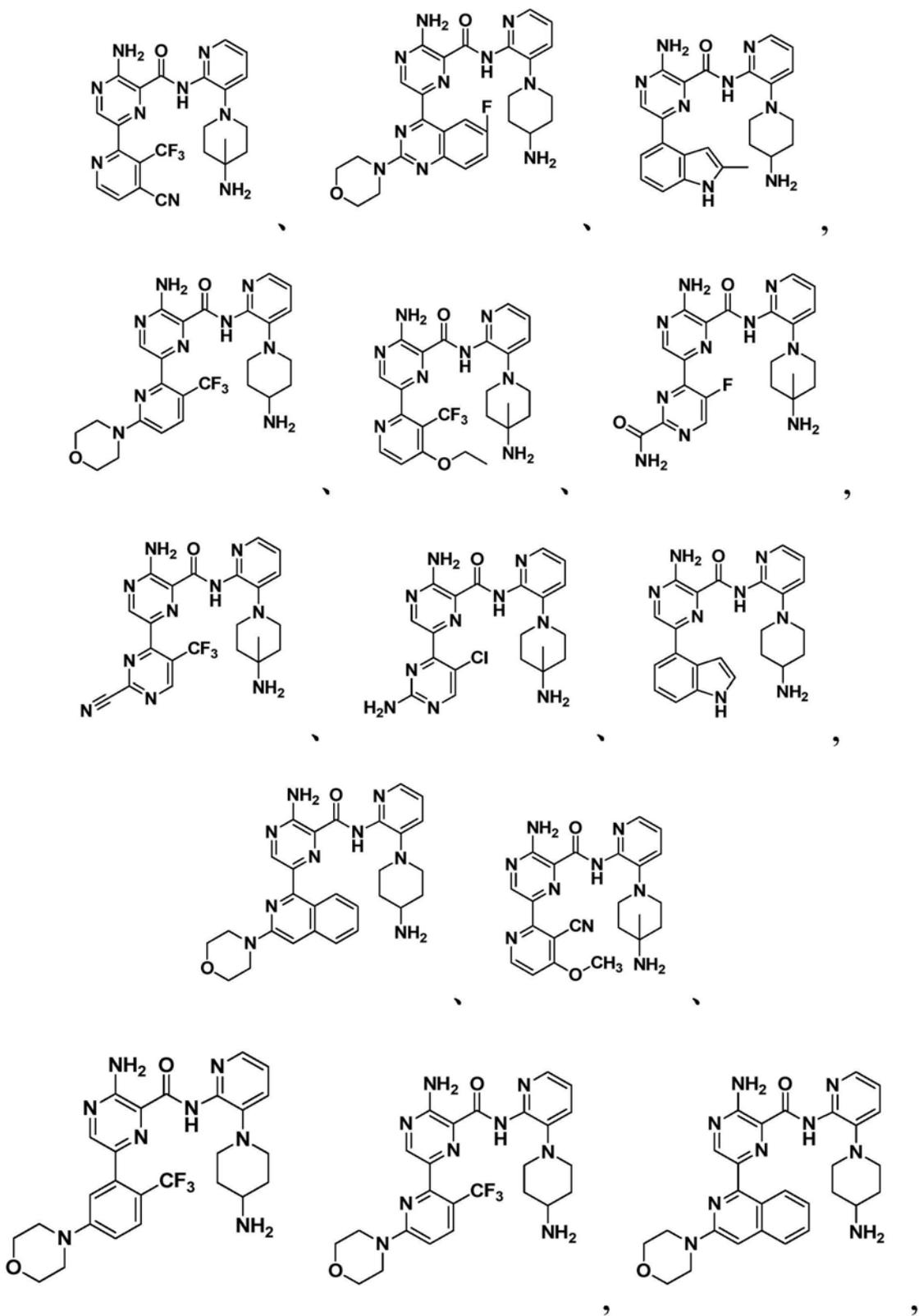
[0109]

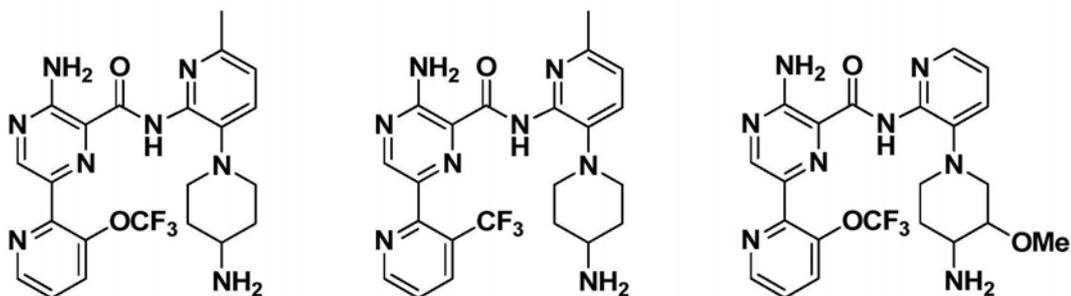
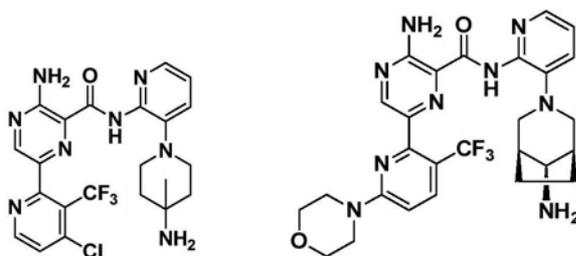


[0111]

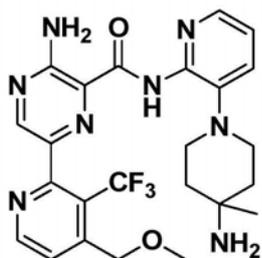
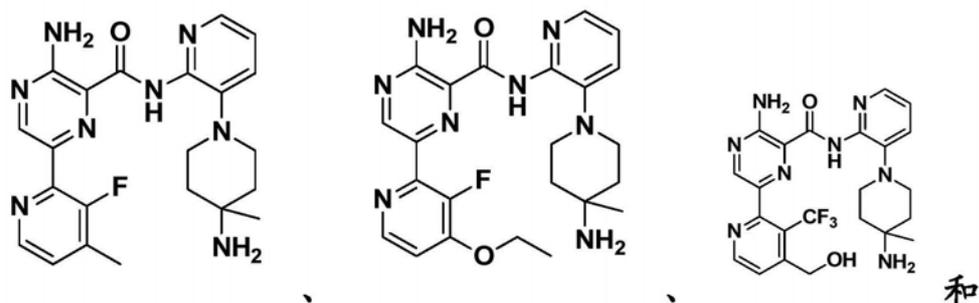


[0112]

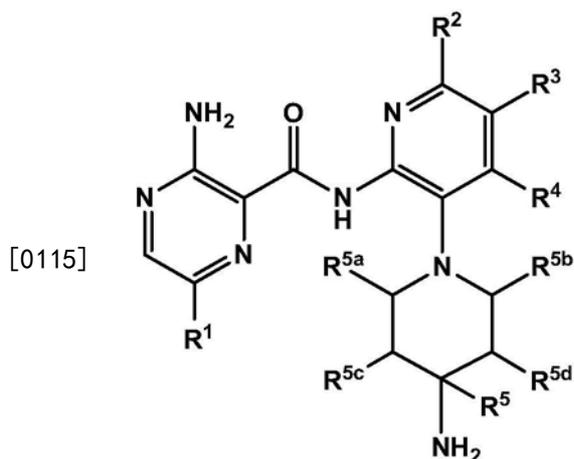




[0113]



[0114] 在一个单独的实施方案中,提供了式(Ia)的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



(Ia)

[0116] 其中：

[0117] R^1 是任选地被取代的 C_{6-10} 芳基，所述芳基任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代： H 、 2H 、卤素、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 链烯基、 CN 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 $CONH_2$ 、 $CONHC_{1-3}$ 烷基、 $CONHC_{6-10}$ 芳基、 SO_2NH_2 、 SO_2NHC_{1-3} 烷基、 SO_2NHC_{6-10} 芳基和具有1至3个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的4-7元的杂环基，所述杂环基任选地被1至2个各自独立地选自以下的取代基取代： H 、 2H 、卤素、 CN 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基；

[0118] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 H 、 2H 、卤素、羟基($-OH$)、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基，其任选地被羟基、卤素和 C_{1-3} 卤代烷氧基中的1-2个取代；

[0119] R^5 独立地是 H 、 2H 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2OH 、 C_{1-3} 烷基、 CH_2-O-C_{1-3} 烷基或 CH_2-O-C_{1-3} 卤代烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被 H 、 F 、 OH 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基取代；

[0120] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是 H 、 2H 、 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被 H 、 F 、 OH 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基取代，或 R^{5a} 和 R^{5b} 结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基；且

[0121] R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立地是 H 、 2H 、 F 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基(所述烷基任选地被 F 、 OH 和烷氧基)或 C_{1-3} 烷氧基取代，或 R^{5c} 和 R^{5d} 结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基。

[0122] 在一个单独的实施方案中， R^{5a} 和 R^{5d} 各自独立地是 H 、 2H 、 F 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基，所述烷基任选地被 F 、 OH 、 C_{1-3} 烷氧基取代，或者结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基，条件是桥连基的氧原子在 R^{5d} 处连接。

[0123] 在一个单独的实施方案中，如果形成桥连基，则 R^{5a} 和 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{5a} 和 R^{5d} 中仅一个形成桥连基。

[0124] 在一个单独的实施方案中，提供了式(Ia)的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药，其中：

[0125] R^1 是苯基，其被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、 CF_3 、 CN 、 NH_2 、 $NHCOC_{1-3}$ 烷基、乙炔、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、吗啉代、哌啶基(piperinyl)、哌嗪基、 N -甲基哌嗪基、 SO_2C_{1-3} 烷基和 $COOCH_3$ ；

[0126] R^2 、 R^3 和 R^4 各自是 H ；

[0127] R^5 独立地是 H 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2-O-C_{1-3} 烷基；

[0128] R^{5a} 和 R^{5b} 各自是 H 或 R^{5a} 和 R^{5b} 结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基；且

[0129] R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立地是H、F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基,或 R^{5c} 和 R^{5d} 结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基。

[0130] 在一个单独的实施方案中, R^{5a} 和 R^{5d} 各自独立地是H、 2H 、F、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基(所述烷基任选地被F、OH和烷氧基取代)或 C_{1-3} 烷氧基,或 R^{5c} 和 R^{5d} 结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基。

[0131] 在一个单独的实施方案中,如果形成桥连基,则 R^{5a} 和 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{5a} 和 R^{5d} 中仅一个形成桥连基。

[0132] 在另一个实施方案中,提供了式(Ia)的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药,其中:

[0133] R^1 是苯基,其被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代:H、 2H 、卤素、CN、乙炔、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基和 $COOCH_3$;

[0134] R^2 、 R^3 和 R^4 各自是H;

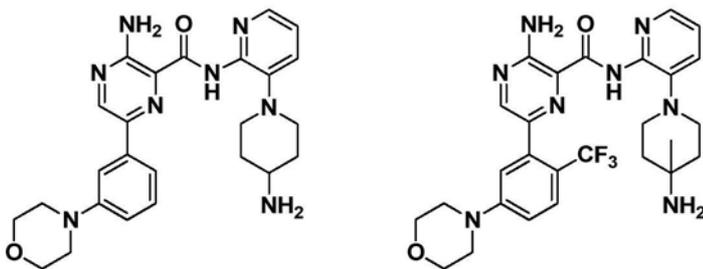
[0135] R^5 独立地是H、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2-O-C_{1-3} 烷基;

[0136] R^{5a} 和 R^{5b} 各自是H或 R^{5a} 和 R^{5b} 结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基;且

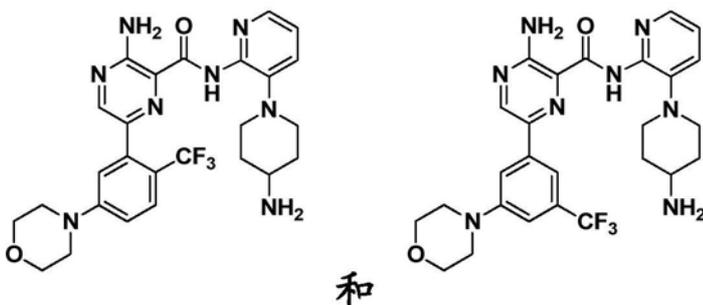
[0137] R^{5c} 和 R^{5d} 各自独立地是H、F、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基,或 R^{5c} 和 R^{5d} 结合在一起形成亚甲基、亚乙基或 $-CH_2-O-$ 桥连基。

[0138] 在另一个实施方案中,化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐,选自:3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代-5-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苯基)吡嗪-2-甲酰胺和3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苯基)吡嗪-2-甲酰胺。

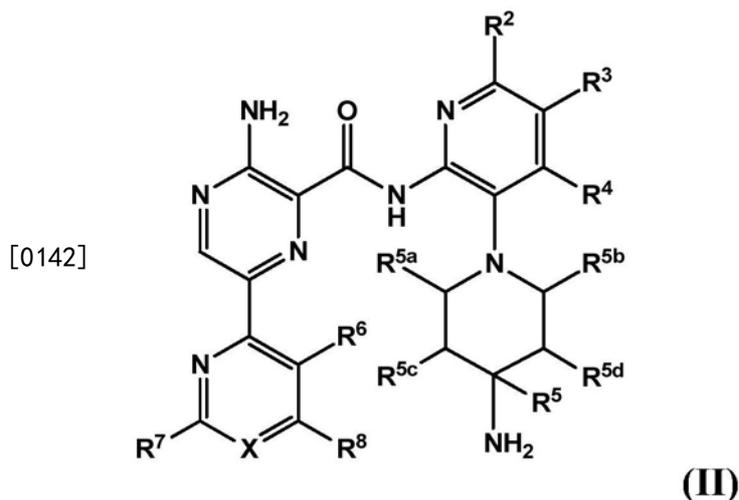
[0139] 在另一个实施方案中,化合物或立体异构体、互变异构体或其可药用盐,选自:



[0140]



[0141] 在一个单独的实施方案中,提供了式(II)的新的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



[0143] 其中：

[0144] X是N或CR；

[0145] R、R²、R³和R⁴各自独立地是H、²H、卤素、羟基(-OH)、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、CONH₂、CONHC₁₋₃烷基、CONHC₆₋₁₀芳基、SO₂NH₂、SO₂NHC₁₋₃烷基、SO₂NHC₆₋₁₀芳基或C₁₋₃烷基，其任选地被羟基、卤素和C₁₋₃卤代烷氧基中的1-2个取代；

[0146] R⁵是-H、²H、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂OH、C₁₋₃烷基、CH₂-O-C₁₋₃烷基或CH₂-O-C₁₋₃卤代烷基，所述C₁₋₃烷基任选地被H、F、OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基取代；

[0147] R^{5a}和R^{5b}各自独立地是H、²H、C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选地被H、F、OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基取代，或R^{5a}和R^{5b}结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基；

[0148] R^{5c}和R^{5d}各自独立地是H、²H、F、-OH、C₁₋₃烷基(所述烷基任选地被F、OH和烷氧基取代)或C₁₋₃烷氧基，或R^{5c}和R^{5d}结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基；或

[0149] R^{5a}和R^{5d}任选地结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基，条件是-CH₂-O-桥连基的O原子结合在R^{5d}处；且

[0150] R⁶、R⁷和R⁸各自独立地选自H、²H、卤素、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基和4-7元的杂环基，其任选地被1至3个选自的取代基取代：H、卤素、羟基、C₂₋₃炔基、C₂₋₃链烯基、CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基和C₃₋₇环烷基；或

[0151] 其中R⁶和R⁸任选地形成部分饱和的碳双环或具有杂芳基环的杂双环，所述碳双环或杂双环任选地被1至3个选自的基团取代：H、²H、卤素、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基和4-7元的杂环基。

[0152] 在一个单独的实施方案中，提供了式(II)的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药，其中：

[0153] X是CR；

[0154] R²、R³和R⁴各自是H；

[0155] R⁵独立地是H、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂OH、CH₂-O-C₁₋₃烷基

[0156] R^{5a}和R^{5b}各自是H或R^{5a}和R^{5b}结合在一起形成亚甲基或亚乙基桥连基；

[0157] R^{5c}和R^{5d}各自独立地是H、F、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基，或R^{5c}和R^{5d}结合在一起形成亚甲基、亚乙基或-CH₂-O-桥连基；且

[0158] R⁶和R⁷各自独立地选自H、卤素、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₃₋₇环烷基、吗啉代、

哌啶基 (piperinyl) 和哌嗪基。

[0159] 在另一个实施方案中,化合物或其可药用盐选自:

[0160] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0161] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0162] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0163] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0164] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0165] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0166] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0167] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0168] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0169] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0170] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0171] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0172] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0173] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0174] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0175] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0176] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0177] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0178] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-

基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0179] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氰基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0180] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0181] (±)3-氨基-N-(3-(顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0182] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0183] 3-氨基-N-(3-(3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0184] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0185] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氰基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0186] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0187] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0188] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0189] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0190] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0191] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0192] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0193] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0194] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

[0195] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

[0196] 在另一个实施方案中,化合物或其可药用盐选自:

[0197] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0198] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧

基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0199] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-((二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0200] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-异丙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0201] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-环丙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0202] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0203] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0204] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0205] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0206] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-苯氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0207] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0208] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0209] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氰基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0210] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氰基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0211] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0212] 3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0213] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-乙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0214] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

[0215] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氰基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

[0216] 在另一个实施方案中,化合物或其可药用盐选自:

[0217] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0218] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-甲基喹唑啉-

4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0219] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0220] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0221] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0222] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0223] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0224] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氟异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0225] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氯异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0226] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-吗啉代喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0227] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

[0228] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺。

[0229] 在另一个实施方案中,化合物或其可药用盐选自:

[0230] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-吗啉代异喹啉-3-基)吡嗪-2-甲酰胺。

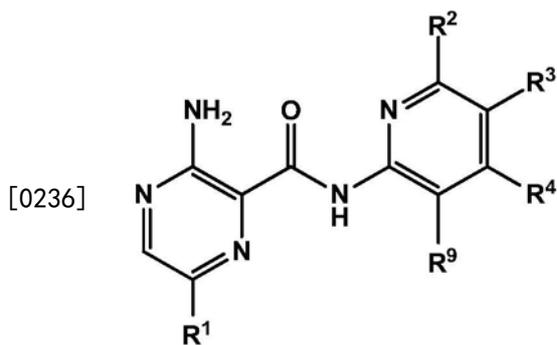
[0231] 在另一个实施方案中,化合物或其可药用盐选自:

[0232] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0233] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

[0234] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。

[0235] 在一个单独的实施方案中,提供了式(III)的化合物、它们的互变异构体、立体异构体或其可药用盐或其具有溶解度提高的结构部分的酯或其前药:



(III)

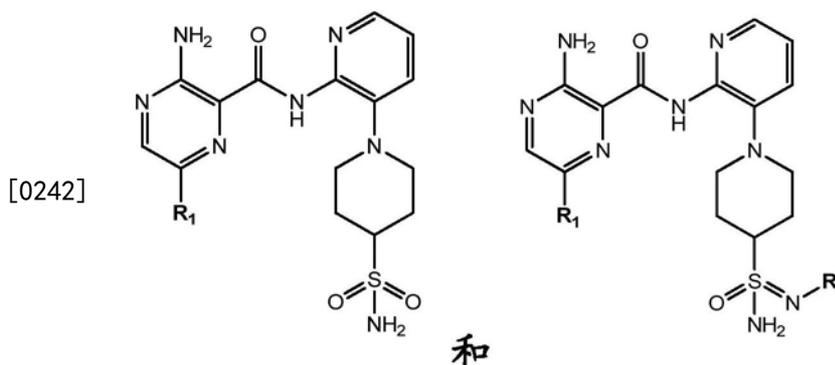
[0237] 其中:

[0238] R^1 是任选地被取代的6-10元的芳基或5-10元的杂芳基,其具有0至4个各自独立地选自O、N和S的杂原子,所述杂芳基或芳基各自任选地被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代:H、 ^2H 、卤素、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 链烯基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 CONH_2 、 CONHC_{1-3} 烷基、 CONHC_{6-10} 芳基、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{6-10}$ 芳基和4-7元的杂环基,其具有1至3个选自N、O和S的杂原子,所述杂环基任选地被1至2个各自独立地选自以下的取代基取代:H、 ^2H 、卤素、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基;

[0239] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是H、 ^2H 、卤素、羟基(-OH)、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基,其任选地被羟基、卤素和 C_{1-3} 卤代烷氧基中的1-2个取代;且

[0240] R^9 是H或具有1或2个选自N、O和S、SO、 SO_2 的杂原子的4-7元的杂环基或杂双环基,所述杂环基或杂双环基被1至4个各自独立地选自以下的取代基取代:H、 ^2H 、氨基(NH_2)、卤素、CN、乙炔、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-3} 炔基、 C_{2-3} 链烯基、 COOC_{1-3} 烷基、 CONH_2 、 CONHC_{1-3} 烷基、 CONHC_{6-10} 芳基、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{6-10}$ 芳基、 $\text{SO}(\text{N})\text{NHC}_{1-3}$ 烷基、 $\text{SO}(\text{N})\text{NHC}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-$ 杂环基($n=1-3$)、 $\text{CO}-\text{NH}_2$,所述 C_{1-3} 烷基或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-$ 杂环基(所述杂环基具有1至3个选自N、O和S、SO、 SO_2 的杂原子)各自任选地被1至4个选自 NH_2 、OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基的取代基取代。

[0241] 在一个实施方案中, R^9 是被取代的哌啶基(piperidinyl)。在一个实施方案中, R^9 是被取代的哌啶基(piperidinyl)选自以下结构:



[0243] 在一个单独的实施方案中, R^9 选自哌啶基、哌嗪基、1,2-氧杂氮杂环己烷、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基和吗啉基,其任选地被取代。

[0244] 本文中所使用的术语“可药用盐”是指式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物的非毒

性酸或碱土金属盐。这些盐可以在式 (I)、(Ia)、(II) 或 (III) 的化合物进行最后分离和纯化过程中在原位制备, 或者通过使得碱或酸官能团分别与适当的有机或无机酸或碱反应而分别制备。具有代表性的盐包括但不限于下列: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐 (phenylproionate)、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐和十一酸盐。同样, 碱性含氮基团可以采用如下试剂季铵盐化: 低级烷基卤化物, 例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物; 二烷基硫酸盐, 例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐; 长链卤化物, 例如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物; 芳烷基卤化物, 例如苄基和苯乙基溴化物等。如此可获得水或油溶性或可分散产物。

[0245] 可以用于形成可药用酸加成盐的酸的实例包括如下的酸: 无机酸, 例如盐酸、硫酸和磷酸; 有机酸, 例如草酸、马来酸、甲烷磺酸、琥珀酸和柠檬酸。碱性加成盐可以在式 (I) 化合物的最后分离和纯化过程中在位制备, 或者通过使得羧酸基团与适当的碱反应分别制备, 所述碱例如可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 或者与氨或有机伯、仲或季胺反应制备。可药用盐包括但不限于碱金属和碱土金属的阳离子, 例如钠、锂、钾、钙、镁、铝盐等, 还有非毒性铵、季铵和胺阳离子, 包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙胺、乙胺等。用于形成碱加成盐的其它具有代表性的有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

[0246] 本文中所使用的术语“可药用酯”是指能够在体内水解的酯, 包括那些在人体内易于分解而释放出母体化合物或其盐的酯。适当的酯基团包括例如那些衍生自可药用脂肪酸的基团, 特别是链烷酸、环烷酸和链烷二酸, 其中每一个烷基或链烯基最好不要多于6个碳原子。特定的酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和丁二酸乙酯。

[0247] 本文中所使用的术语“可药用前药”是指本发明化合物的前药, 在良好的医学判断范围内, 它们适用于与人类和低等动物的组织接触而不会产生不当的毒性、刺激性、过敏反应等, 具有合理的效益/风险比, 产生预期的适用效果, 如果可能的话, 还指本发明化合物的两性离子。术语“前药”是指通过例如在血液中水解在体内快速转化而获得上式母体化合物的化合物。详尽的讨论可以参见下列文献: T.Higuchi 和 V.Stella, 作为新型传递系统的前药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems), A.C.S. 专题报告丛书的第14卷; Edward B.Roche, ed., 药物设计中的生物可逆载体 (Bioreversible Carriers in Drug Design), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 这两篇文献在此引入作为参考。

[0248] 对于本领域技术人员而言显而易见的是, 本发明化合物, 包括式 (I)、(Ia)、(II) 或 (III) 化合物或其互变异构体、前药和立体异构体以及任何其可药用盐、酯和前药可以在人类或者动物体内或细胞内通过代谢过程产生代谢物。本文中使用的术语“代谢物”是指给予母体化合物后在个体中产生的任何衍生物。衍生物可以通过母体化合物在个体中的各种生物化学转化而产生, 例如, 氧化、还原、水解或共轭, 包括, 例如氧化物和去甲基化的衍生物。本发明化合物的代谢物可以通过本领域中已知的常规技术进行鉴别。参见, 例如,

Bertolini, G. 等, *J. Med. Chem.* 40:2011-2016 (1997); Shan, D. 等, *J. Pharm. Sci.* 86 (7) :765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.* 34:220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.* 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., 前药的设计 (*Design of Prodrugs*) (Elsevier Press 1985); 和 Larsen, I. K., 前药设计和应用, 前药设计和应用 (*Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development*) (Krogsgaard-Larsen 等编辑., Harwood Academic Publishers, 1991)。应当理解, 作为式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其互变异构体、前药和立体异构体以及所有其可药用盐、酯和前药的代谢物的各个化合物均包含在本发明范围内。

[0249] 在其他方面中, 本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗蛋白激酶C相关障碍的方法, 其包括向所述个体施用在个体中对PKC活性有效的量的式 (I)、(Ia)、(II) 或 (III) 的化合物。可用于本发明的实践中的PKC抑制剂可抑制PKC的多种同种型, 特别是它们可以选择性地抑制特定的PKC同种型 (例如, 选择性PKC抑制剂或同工酶选择性PKC抑制剂)。PKC抑制剂能够选择性抑制选自以下的PKC同种型: 典型PKC同种型 (α 、 β_1 、 β_2 、 γ) 和新的PKC同种型 (δ 、 ϵ 、 η 、 θ) 或非典型同种型 (ζ 、 ι)、更优选选自 α 、 β (β_1 和 β_2 同种型) 和 θ PKC 同种型。优选的PKC抑制剂能选择性抑制PKC α 和 θ 同种型。适合的PKC抑制剂包括马来酰亚胺衍生物, 诸如U.S. 专利号5,545,636; 5,668,152; 5,672,681; 5,698,578; 5,710,145; 6,645,970; 7,220,774; 7,235,555; US公开号2008/0318975; 欧洲专利号0776895B1; 0817627B1; 1449529B1; 1337527B1; 和PCT公开号W003/082859; 和W007/006,533中描述的。将上文引用的各参考引入本文作为参考。本文使用的术语“PKC抑制剂”是指可为泛(多亚型)或一或多种PKC同功酶具选择性的蛋白激酶C抑制剂。术语PKC一般是指整个同种型家族: 常规同种型; α 、 β 和 γ , 新的同种型; δ 、 ϵ 、 η 及 θ 及非典型同种型; ζ 和 ι 。术语“选择性PKC抑制剂”是指其针对其中一或多种PKC同种型的选择性为针对其他PKC同种型的至少约20倍的PKC抑制剂。优选地, 此选择性为至少约100倍, 更优选为至少约500倍, 最优选为至少约1,000或至少约2,000倍。术语“选择性PKC α / θ 抑制剂”是指该蛋白激酶C抑制剂对PKC的 α 和/ θ PKC同种型的选择性高于PKC的其他公开的同种型。例如, PKC α 或PKC α 及 θ 超过其他名称的PKC同种型至少约20倍(优选至少约100倍, 更优选至少约500倍, 最优选至少约1,000倍或至少约2,000倍)。

[0250] 蛋白激酶C同种型对GSK3 β 有差异的调节由Goode等人在公开物*J. Biol. Chem.*, Vol. 267, 第16878-16882页(1992)中述及。最近, 蛋白激酶C同种型 α 和Akt对GSK3 α / β 的双重调节被Moore等人述及, 以促进凝血酶介导的整联蛋白 α_{11b}/β_3 活化和血小板中的颗粒分泌, 见出版物*J. Biol. Chem.*, 第288卷, 第3918-3928页(2013)。

[0251] 在其他方面中, 本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗蛋白激酶相关障碍、特别是蛋白激酶C、 α 、 θ (PKC α / θ) 相关障碍的方法, 所述方法包括向所述个体施用在个体中对治疗与PKC α / θ 相关的癌症或肿瘤生长有效的量的式 (I)、(Ia)、(II) 或 (III) 的化合物。

[0252] 在其他方面中, 本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗免疫相关障碍的方法, 包括但不限于自身免疫疾病、变态反应和组织移植排斥, 所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物。在其他方面中, 本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗恶性实体瘤的

方法,所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(II)或(III)的化合物。除了在癌症治疗和骨髓增生性疾病中的潜在作用之外,该抑制剂还可以用于控制其他病理状态下免疫细胞的扩增,所述其他病理状态为诸如自身免疫疾病、变态反应和器官移植排斥综合征中。最近的公开内容对本发明的选择性PKC抑制剂在治疗免疫相关障碍方面会有有效的提供了支持,即sorrastaurin代表影响早期T细胞活化的新一类免疫抑制剂(Evenou等人,"The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,"第330卷第792-801页,2009)。

[0253] 在其他方面中,本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗癌症、肿瘤的方法,所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物。在其他方面中,本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗恶性实体瘤的方法,所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物。

[0254] 在其他方面中,本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗葡萄膜黑色素瘤(包括携带GNAQ或GNA11突变的葡萄膜黑色素瘤)的方法,所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物。

[0255] 在其他方面中,本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))的方法,所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物。

[0256] 在其他方面中,本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗依鲁替尼抗性癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物。PKC是B细胞淋巴瘤和血液癌症相关的Bruton的酪氨酸激酶的直接下游,并且提供了本发明的PKC抑制剂对于治疗依鲁替尼抗性癌症和疾病有效的支持。在出版物J.New England Medicine,DOI:10.1056/NEJMoa1400029,2014中Woyach等人已经描述和鉴定了可以介导依鲁替尼(ibrutinib)抗性的某些特定突变。

[0257] 在其他方面中,本发明提供了在识别到需要所述治疗的人或动物个体中治疗蛋白激酶相关障碍、特别是蛋白激酶C、(PKC α / θ)相关障碍的方法,所述方法包括向所述个体施用在个体中对减少或预防与PKC α / θ 相关障碍有关的肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物。术语PKC抑制剂的"治疗有效量"是指在个体中会引起生物学或医学应答、例如酶或蛋白质活性的降低或抑制和/或改善症状、减轻状况、减慢或延缓疾病进展或预防疾病等的PKC抑制剂的量。在一个非限制性实施方案中,术语"治疗有效量"是指当施用于个体时对以下各项有效的PKC抑制剂的量:(1)至少部分的减轻、抑制、预防和/或改善由PKC的活性介导的或与其相关的病症或障碍或疾病,例如具有慢性活性B细胞受体信号传导的B-细胞淋巴瘤(例如,CD79突变弥漫性大B细胞淋巴瘤)或携带GNAQ或GNA11突变的葡萄膜黑色素瘤;和/或(2)至少部分减少尺寸(肿瘤体积)或抑制肿瘤进一步生长(实体瘤或液体肿瘤)。在另一个非限制性实施方案中,术语"治疗有效量"是指当施用于个体、细胞或组织或非细胞生物材料或介质时对至少部分减少或降低具有慢性活性B细胞受体信号传导的B-细胞淋巴瘤(优选CD79突变体弥漫性大B细胞淋巴瘤)或携带GNAQ或GNA11突变的葡萄膜黑色素瘤的生长有效的本发明的化合物的量。

[0258] 本文使用的术语"个体"是指动物。通常,所述动物是哺乳动物。个体还指例如灵长

类动物(如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述个体是灵长类动物。在其他实施方案中,所述个体是人。本文使用的术语“抑制”或“抑制性”是指减少或抑制所指定的病症、症状、或障碍或疾病,或明显降低生物活性或过程的基线活性。本文使用的术语任何疾病或障碍的“治疗”、“处置”或“疗法”是指(i)改善疾病或障碍(即,延缓或阻止或减少疾病的发展或其至少一个临床症状;(ii)减轻或改善至少一个物理参数,包括患者可能不能分辨的那些;(iii)调节疾病或障碍,在身体上(例如,可辨别症状的稳定)、生理上(例如,身体参数的稳定)或这二者;或(iv)预防或延缓疾病或障碍的发作或发展或进展。通常,术语“治疗”或“处置”描述了用于对抗疾病、病症或障碍的患者的管理和照顾,并且包括施用PKC抑制剂以预防症状或并发症发作,缓解症状或并发症,或消除疾病、病症或障碍。

[0259] 在其他的方面中,本发明提供了在需要所述治疗的人或动物个体中治疗包括本文公开的癌症的PKC相关障碍的方法,所述方法包括向所述个体施用在所述个体中对减少或预防肿瘤生长有效的量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物以及与之组合的至少一种另外的用于治疗癌症的药物。作为组合治疗所使用的许多适当的抗癌药物应当可以用于本发明方法中。的确,本发明包括但不限于多种抗癌药的施用,例如:诱导细胞凋亡的药物;聚核苷酸(例如核酶);多肽类(例如,酶类);药物;生物学拟似物;生物碱;烷化剂;抗肿瘤抗生素;抗代谢物;激素;铂化合物;与抗癌药、毒素和/或放射性核素共轭结合的单克隆抗体;生物学应答调节剂([例如IFN- α 等]和白介素类[例如IL-2等]等);过继性免疫治疗药物;造血生长因子;诱导肿瘤细胞分化的药物(例如全反式维甲酸等);基因治疗药物;反义治疗药物和核苷酸;肿瘤疫苗;血管生成抑制剂等。适用于与本公开的式(I)、(II)或(III)的化合物共同施用的化疗化合物或抗癌疗法的多种其他实例对于本领域技术人员是已知的。

[0260] 在优选的实施方案中,与本发明化合物组合使用的抗癌药物包括诱导或刺激细胞凋亡的药物。诱导细胞凋亡的药物包括但不限于放射(例如,W);激酶抑制剂(例如,表皮生长因子受体[EGFR]激酶抑制剂,血管生长因子受体[VEGFR]激酶抑制剂,成纤维细胞生长因子受体[FGFR]激酶抑制剂,血小板衍生生长因子受体[PDGFR]激酶抑制剂和Bcr-Abl激酶抑制剂[例如STI-571、Gleevec和Glivec]);反义分子;抗体[例如,赫赛汀(Herceptin)和利妥昔单抗(Rituxan)];抗雌激素药物[例如,雷洛昔芬和他莫昔芬];抗雄激素药物[例如,氟他胺、比卡鲁胺、非那雄胺、氨鲁米特、酮康唑和皮质类固醇];环氧酶2(COX-2)抑制剂[例如,塞来昔布(Celecoxib)、美洛昔康(meloxicam)、NS-398和非甾体抗炎药(NSAIDs)];癌症化疗药物[例如,伊立替康(Camptosar)、CPT-11、氟达拉滨(Fludara)、达卡巴嗪(DTIC)、地塞米松、米托蒽醌、Mylotarg、VP-16、顺铂、5-FU、阿霉素、Taxotere或紫杉醇];细胞信号分子;神经酰胺类和细胞因子类;和星孢菌素等。

[0261] 在其他方面中,本发明提供了治疗组合物,其包括至少一种式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物以及组合的可药用载体并任选包括一种或多种另外的癌症治疗药物,如癌症疗法中常用的那些。

[0262] 术语“癌症”是指通过PKC的抑制而能够获得有益治疗的癌症疾病,包括:例如,实体癌症例如癌(例如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌或结肠癌)、黑素瘤、髓性疾病(例如葡萄膜黑色素瘤、髓性白血病、多发性骨髓瘤和红细胞白血病)、腺瘤(例如结肠绒毛状腺瘤)和肉瘤(例如骨肉瘤)。

[0263] “PKC抑制剂”用于本文是指是指如下文所述的试验中所测定的,相对于就PKC α / θ 活性而言具有小于约100nM的IC₅₀的化合物。在一些实施方案中,PKC抑制剂就PKC α / θ 活性而言具有小于约50nM的IC₅₀,如下文所述的试验中所测定。在其它实施方案中,PKC抑制剂就PKC α / θ 活性而言具有小于约10nM的IC₅₀,如下文所述的测定中所测量。

[0264] 另一方面,本发明涉及在个体中抑制至少一种PKC同种型的方法,或治疗个体中由PKC同种型(包括PKC同种型信号传导通路)介导的生物学状况的方法,其包括施用包含至少一种式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物的治疗组合物的步骤,其有效抑制个体中的PKC同种型(PKC α ,PKC θ)或PKC同种型信号传导通路。治疗组合物可用于治疗需要这种抑制剂(例如患有由异常PKC信号传导介导的癌症的那些)的患者。

[0265] 另一方面,本发明涉及在个体中抑制选自PKC α 或PKC θ 的至少一种丝氨酸/苏氨酸激酶或治疗由PKC α 或PKC θ 中的至少一种介导的生物学状况的方法,所述方法包括施用治疗组合物的步骤,所述治疗组合物包含至少一种式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物,其有效抑制个体中的所述激酶。所述治疗化合物可用于治疗需要这种抑制剂(例如患有由异常PKC受体信号传导介导的癌症的那些)的患者。

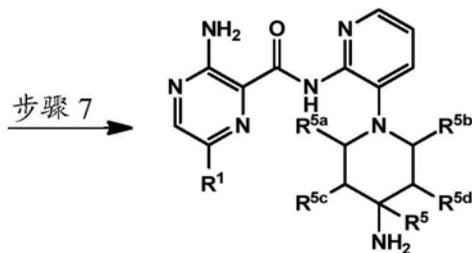
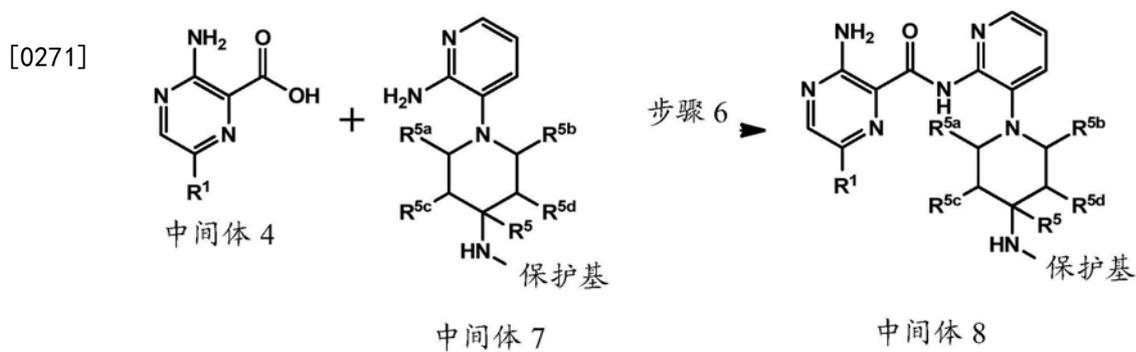
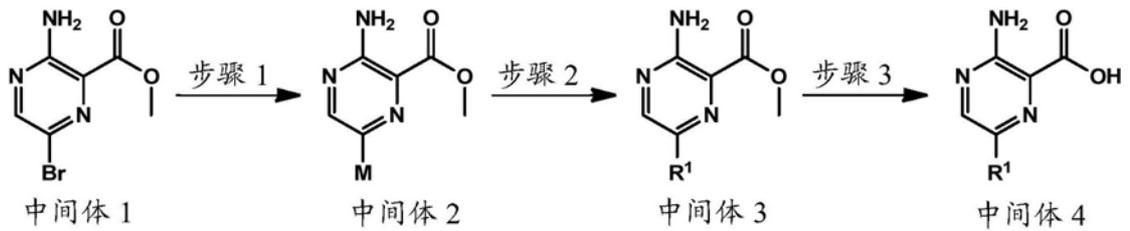
[0266] 另一方面,本发明涉及抑制个体中PKC α 或PKC θ 活性或在需要所述治疗的人或动物个体中治疗由PKC α 或PKC θ 中的至少一种介导的生物学状况的方法,其包括以有效抑制个体激酶的量向个体施用至少一种式(I)、(Ia)、(II)或(III)化合物的步骤。所述治疗化合物可用于治疗需要这种抑制剂(例如患有由异常丝氨酸/苏氨酸激酶受体信号传导介导的癌症的那些)的患者。

[0267] 在其它方面,本发明涉及制备式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物的方法以及可用于所述方法的合成中间体,如下文详述。

[0268] 合成方法

[0269] 本发明的化合物(式(I)、(Ia)、(II)或(III))可以通过本领域技术人员已知的方法获得(方法1-6)。例如,如流程1(方法1)所示,3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸可以从3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯起始由其相应的3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸甲酯制备。然后从3-氟-2-硝基吡啶起始制备受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物(例如,(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯)。然后将3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸甲酯与受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物反应,然后脱保护,得到式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。

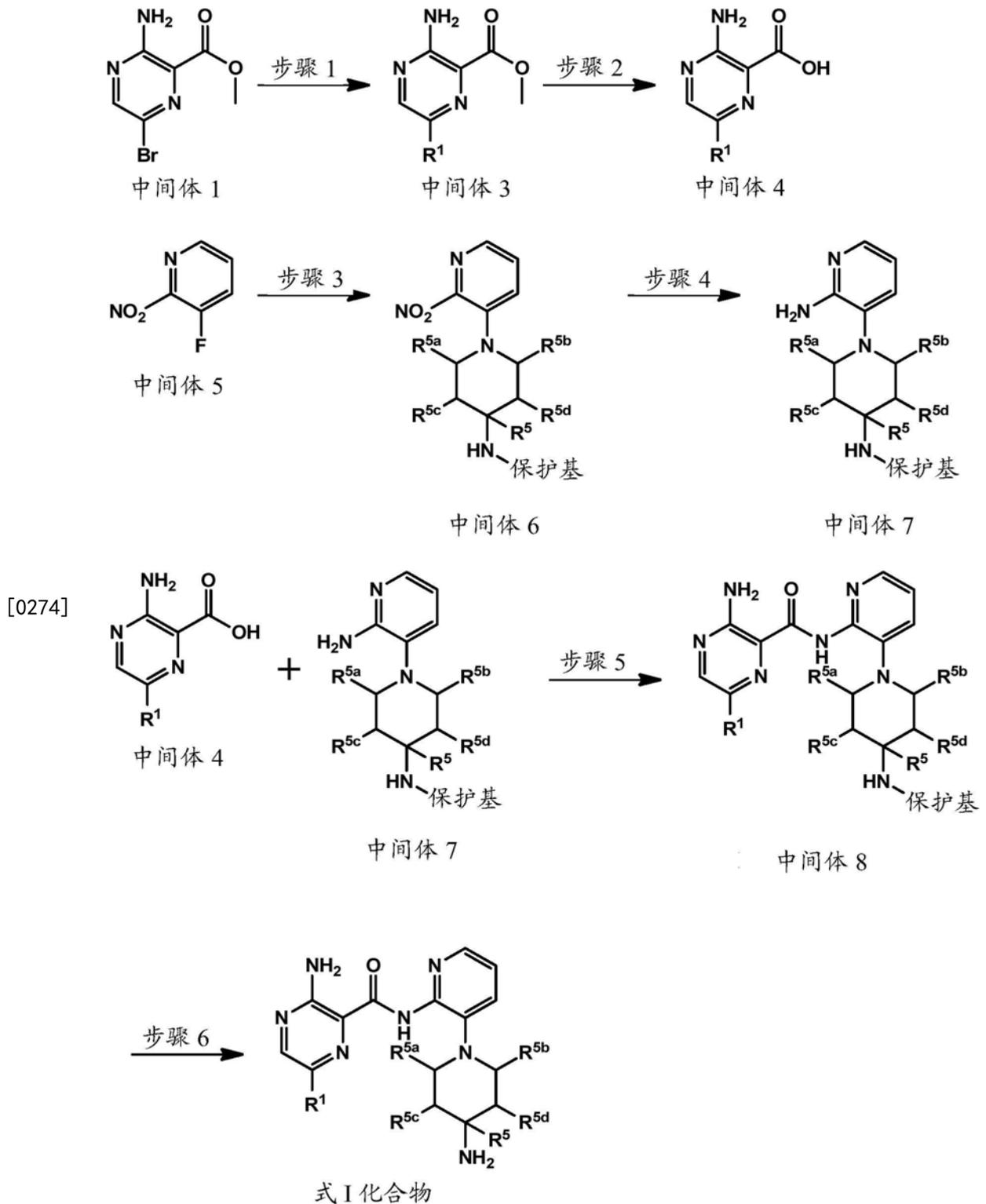
[0270] 流程1



式 I 化合物

[0272] 或者,式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺可以在一个较少的合成步骤中制备,如方法2(流程2)中所描述。例如,如流程2中所示,3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸可以从3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯起始由其相应的3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸甲酯制备。然后从3-氟-2-硝基吡啶起始制备受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物(例如,(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯)。然后将3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸甲酯与受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物反应,然后脱保护,得到式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。

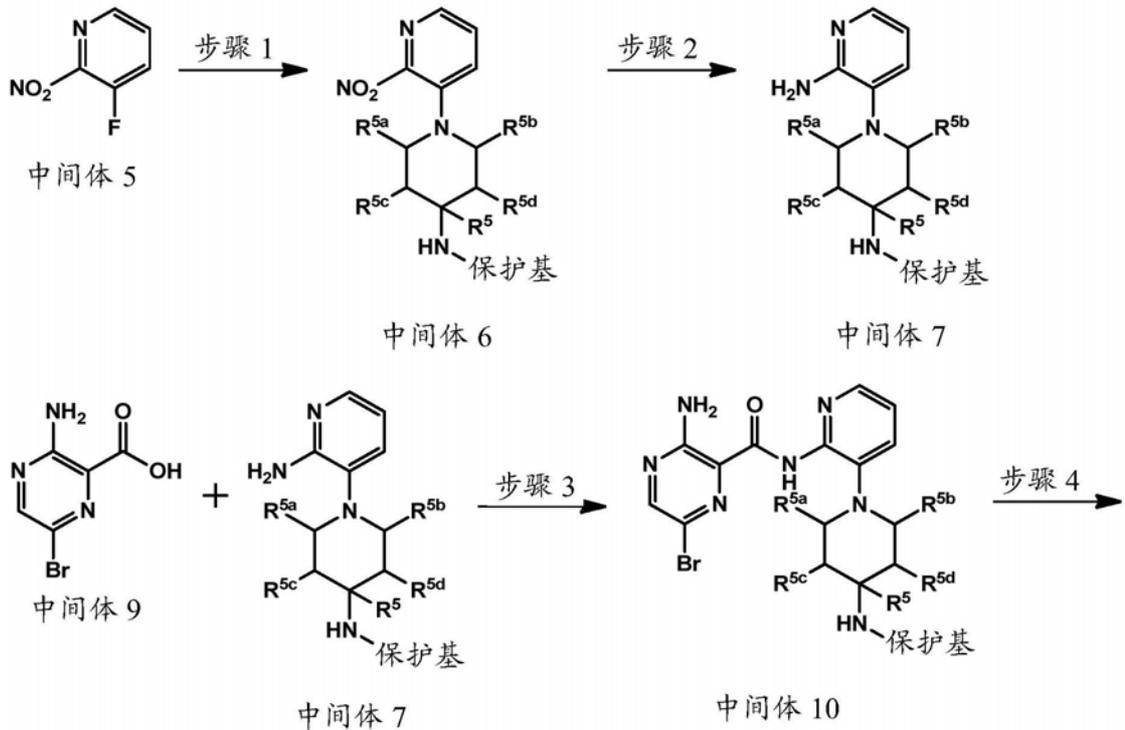
[0273] 流程2



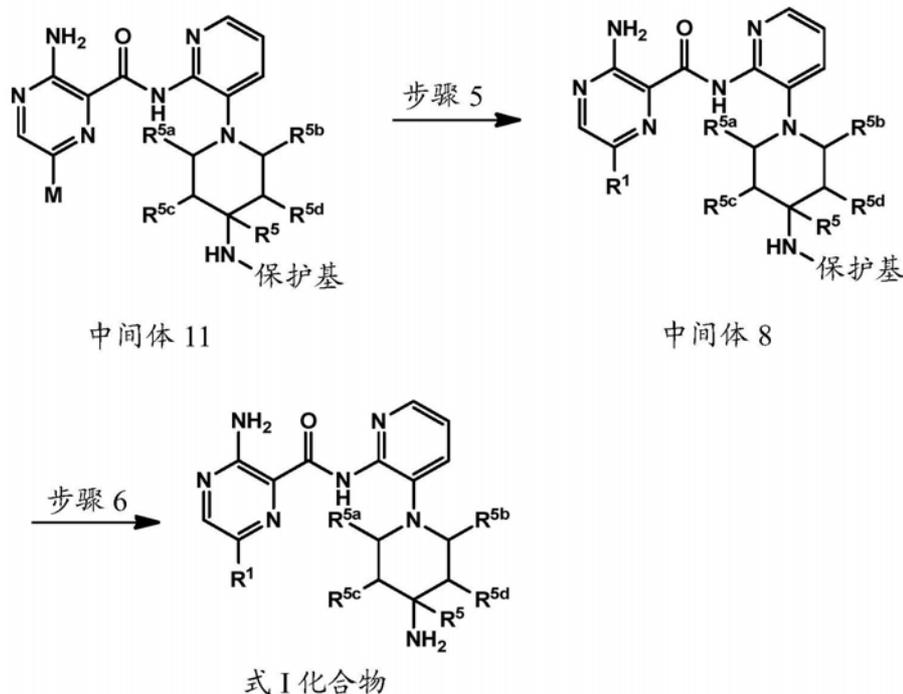
[0275] 以一种供选方式,可以如方法3(流程3)中所描述得到式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。例如,从3-氟-2-硝基吡啶起始,制备受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物。然后将受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物与3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸或受保护的酸(例如,3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯)反应,制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-溴-吡嗪-2-甲酰胺。在两步骤中将3-氨基-N-(3-

(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-溴-吡嗪-2-甲酰胺转化为式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。

[0276] 流程3



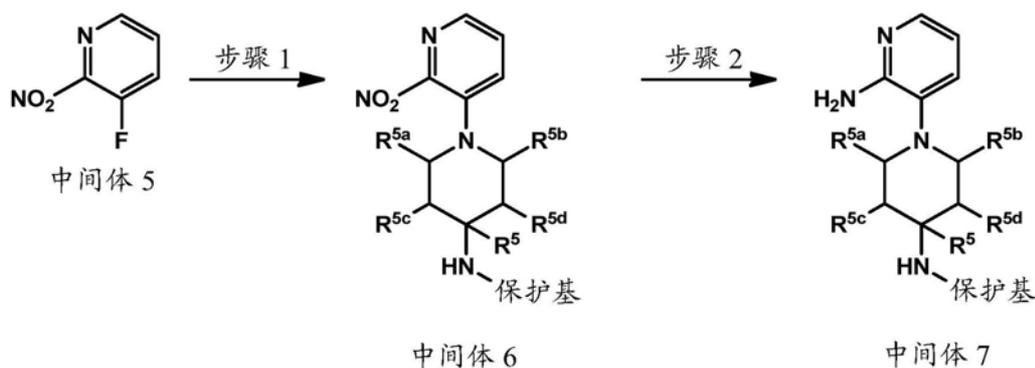
[0277]



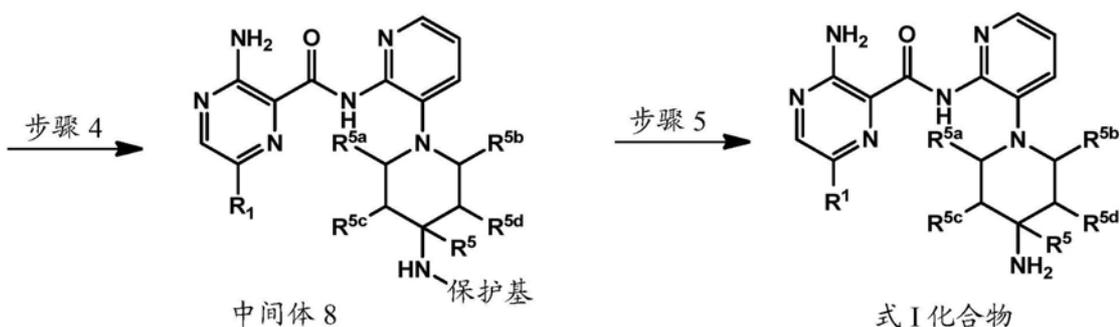
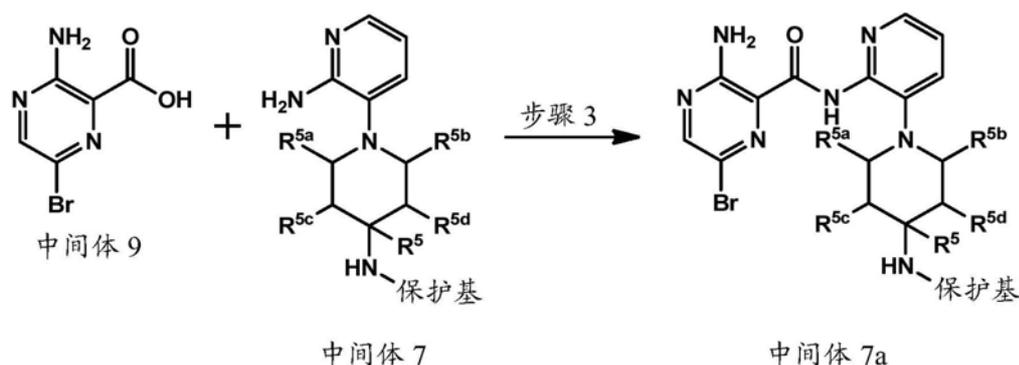
[0278] 以一种供选方式,如方法4(流程4)中所描述可以得到式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。例如,从3-氟-2-硝基吡啶起始制备受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合

物。然后将受保护的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物与3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸或受保护的酸(例如,3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯)反应,制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-溴-吡嗪-2-甲酰胺。在更少的步骤中将3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-溴-吡嗪-2-甲酰胺转化为式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。

[0279] 流程4

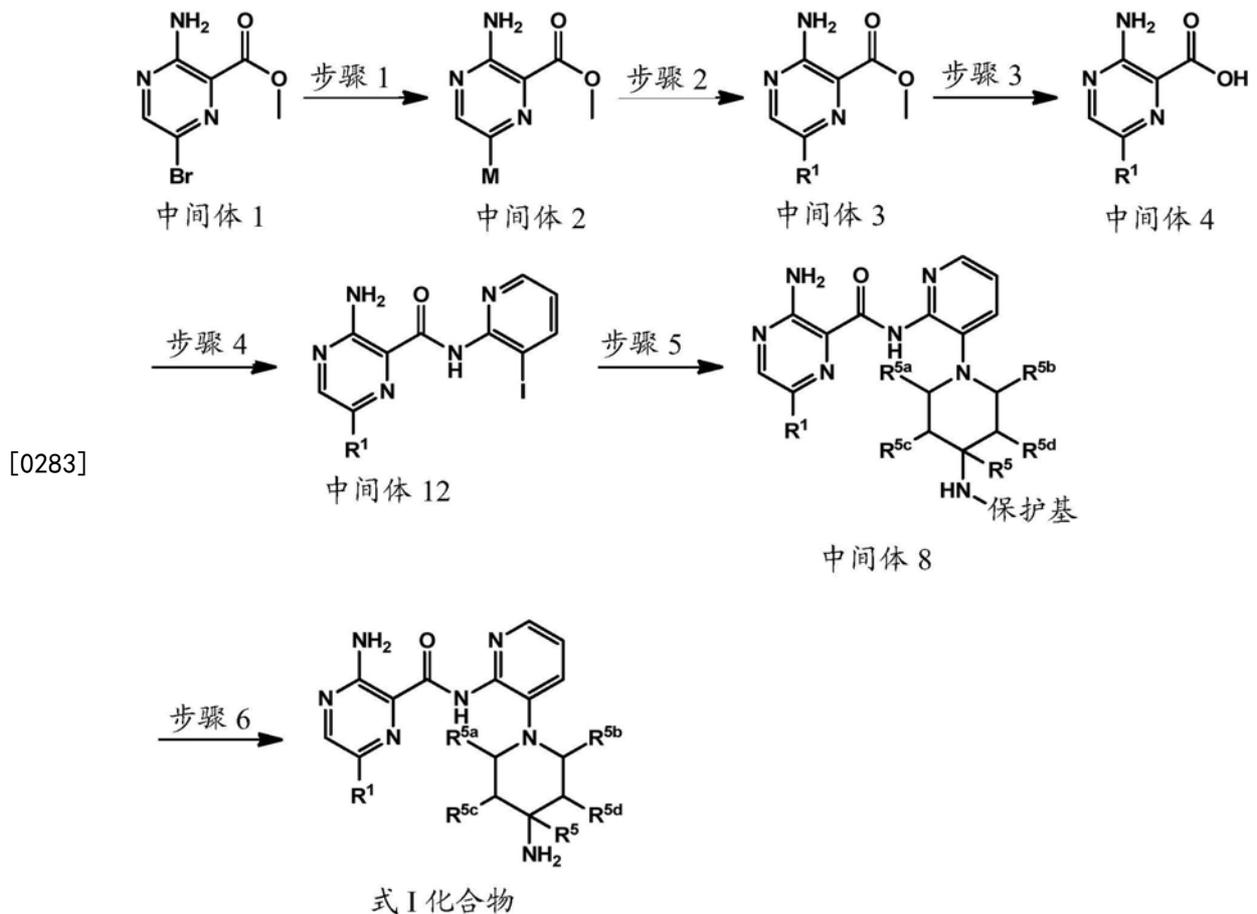


[0280]



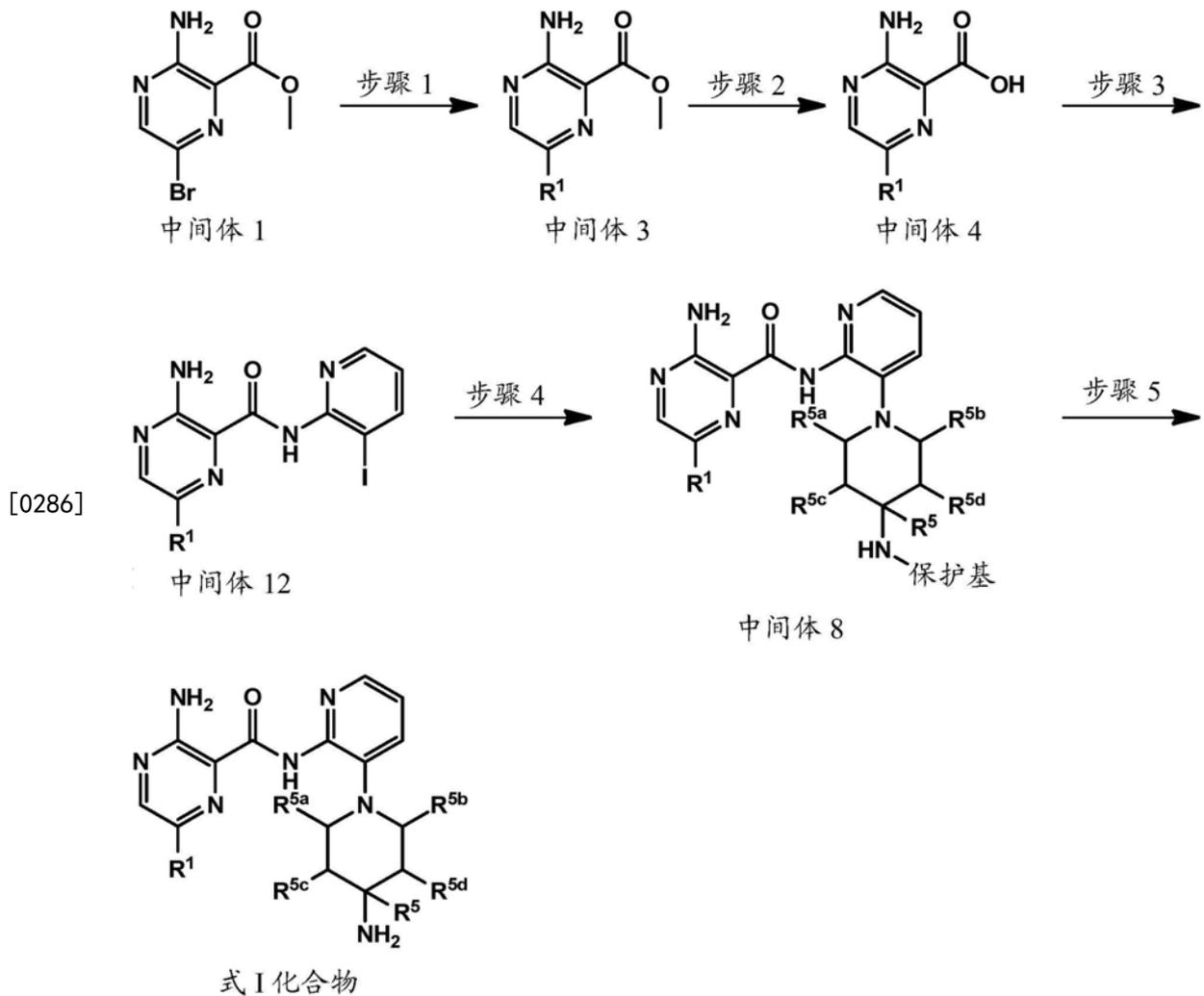
[0281] 以一种供选方式,如方法5(流程5)中所描述可以得到式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。例如,可以从3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯起始由其相应的3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸甲酯制备3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸。然后将3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸与2-氨基-3-碘-吡啶反应,得到中间体12,然后将其转化为(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物,然后脱保护,得到式(I)、(Ia)、(II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。

[0282] 流程5



[0284] 以另一种供选方式,可以如方法6(流程6)中所描述在一个更少的合成步骤中制备式(I), (Ia), (II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。例如,可以从其相应的3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸甲酯由3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯起始在一个更少的步骤中制备3-氨基-6-卤代-取代的-吡嗪-2-甲酸。然后将3-氨基-6-取代的-吡嗪-2-甲酸与2-氨基-3-碘-吡啶反应,制备中间体12,然后将其转化为(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)化合物,然后脱保护,得到式(I), (Ia), (II)或(III)的3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-取代的-吡嗪-2-甲酰胺。

[0285] 流程6



[0287] 本发明化合物在体外或体内用于抑制癌细胞的生长。化合物可以单独使用，或者在组合物中与可药用载体或赋形剂一起使用。适当的可药用载体或赋形剂包括例如处理剂以及药物传递改良剂和增强剂，例如，磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖类、二糖类、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、葡萄糖、羟丙基-β-环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡类、离子交换树脂等以及它们中任何两种或多种的组合。其它适当的可药用赋形剂描述于“Remington's Pharmaceutical Sciences”，Mack Pub.Co., New Jersey (1991)，在此引入作为参考。

[0288] 本发明化合物的有效量通常包括足以抑制所公开的PKC同种型活性的任何量，该抑制为可检测的，可以通过本文中所述的任何分析方法进行检测，可以通过本领域技术人员已知的其它PKC活性分析方法检测，或者通过测定癌症症状的抑制或缓解检测。

[0289] 可以与载体物质组合形成单一剂型的活性成分的量取决于待治疗的宿主和特定的给药模式。然而，应当理解，任何特定患者的特定剂量取决于各种因素，包括采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合以及正在治疗的特定疾病的严重程度。对于给定条件而言，治疗有效量可以通过常规实验容易地确定，这在普通临床医师的技能和判断范围内。

[0290] 在本发明中，治疗有效量通常为以单次或多次剂量给药于宿主的总日剂量，可以是每日每公斤体重0.001至1000mg，更优选为每日每公斤体重1.0至30mg。单位剂量组合物

可以含有此类剂量的约数以构成日剂量。

[0291] 本发明化合物可以通过单位剂量制剂通过口服、胃肠外、舌下给药,通过雾化或吸入喷雾给药,通过直肠或局部给药,所述制剂含有常规无毒可药用载体、辅助剂以及需要的溶媒。局部给药也包括透皮给药的应用,例如透皮贴剂或离子电泳装置。本文中使用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或输注技术。

[0292] 注射制剂(例如,无菌注射用水性混悬液或油性混悬液)可以根据已知的工艺采用适当的分散剂或润湿剂和混悬剂进行制剂。无菌注射用制剂也可以是在无毒胃肠外可接受稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液或混悬液,例如,在1,3-丙二醇中的溶液。在可接受的溶媒和溶剂中,可以采用水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌、固定油通常用作溶剂或混悬介质。为此,可以采用任何品牌的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,脂肪酸(例如油酸)也可以用于注射剂的制备。

[0293] 用于直肠给药的栓剂可以通过将药物与适当的无刺激性赋形剂(如可可油和聚乙二醇)混合而制备,它们在常温下是固体,但是在直肠温度下为液体,因而可以在直肠内熔融并释放药物。

[0294] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在常规操作中,除了惰性稀释剂外,此类剂型也可以含有其它物质,例如润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊、片剂和丸剂而言,该剂型也可以含有缓冲剂。片剂和丸剂可以采用肠包衣另外制备。

[0295] 用于口服给药的液体剂型可以包括可药用乳剂、溶液剂、混悬液、糖浆和酏剂,它们可以含有本领域中常规应用的惰性稀释剂,例如水。此类组合物也可以含有辅助剂,例如润湿剂、乳化剂和混悬剂、环糊精和甜味剂、矫味剂以及芳香剂。

[0296] 本发明化合物也可以以脂质体的形式给药。如本领域所已知,脂质体通常源自磷脂或其它脂质物质。脂质体是由单-或多-层含水液态晶体形成,所述晶体分散在水性介质中。可以采用能够形成脂质体的任何无毒、生理学上可接受的并且可代谢的脂质。除了本发明化合物外,脂质体形式的本发明组合物还可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质为磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂),它们可以是天然的和合成的。形成脂质体的方法在本领域中是已知的。参见,例如,Prescott,Ed.,Methods in Cell Biology,第XIV卷,学术出版社,纽约,N.W.,第33页,et seq.(1976)。

[0297] 本发明化合物可以作为单一活性药物成分给药,它们也可以与一或多种在癌症治疗中应用的其它成分组合使用。本发明化合物也可以与已知的治疗成分以及抗癌药物组合使用,本发明公开的化合物与其他抗癌或化疗药物的组合包含在本发明范围内。此类药物的实例可以参见Cancer Principles and Practice of Oncology,V.T.Devita和S.Hellman(编辑),第6版(2001年2月15日),Lippincott Williams&Wilkins Publishers。根据药物以及所涉及癌症的特定性质,本领域技术人员能够识别采用哪一种药物的组合。此类抗癌药物包括但不限于下列:雌激素受体调节剂,雄激素受体调节剂,维甲酸(retinoid)受体调节剂,细胞毒素药物/细胞生长抑制剂,抗增生药物,异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂,HMG-CoA还原酶抑制剂和其它血管生成抑制剂,细胞增殖和存活信号抑制剂,细胞凋亡诱导剂以及干扰细胞周期限制点的药物。本发明化合物也可以与放疗联合应用。

[0298] 因此,在本发明的一个实施方案中,本发明化合物也可以与已知的抗癌药物组合

使用,例如雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、维甲酸受体调节剂、细胞毒素药物、抗增生药物、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、逆转录酶抑制剂及其它血管生成抑制剂。

[0299] 雌激素受体调节剂是能够干扰或抑制雌激素与受体结合的化合物,不管其机制如何。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、吲哚昔酚、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维斯群、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)]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羟基二苯甲酮-2,4-二硝基苯基-脲和SH646。

[0300] 雄激素受体调节剂是能够干扰或抑制雄激素与雄激素受体结合的化合物。雄激素受体调节剂的典型实例包括非那雄胺和其他5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑(liarozole)和醋酸阿比特龙(abiraterone acetate)。维甲酸受体调节剂是能够干扰或抑制维甲酸类与维甲酸受体结合的化合物。维甲酸受体调节剂的实例包括蓓萨罗丁、维甲酸、13-顺式-维甲酸、9-顺式-维甲酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、LX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)维甲酰胺和N4-羧基苯基维甲酰胺。

[0301] 细胞毒素和/或细胞生长抑制剂是能够导致细胞死亡或抑制细胞增殖的化合物,主要通过直接干扰细胞功能或者通过抑制或干扰细胞mytosis而进行,包括烷化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、低氧激活(hypoxia activatable)化合物、微管抑制剂/微管稳定剂、有丝分裂驱动蛋白抑制剂、与有丝分裂进程有关的激酶的抑制剂、抗代谢物;生物学应答调节剂;激素/抗激素治疗剂、造血生长因子、单克隆抗体靶向治疗药物、拓扑异构酶抑制剂、蛋白酶抑制剂和泛素连接酶抑制剂。细胞毒素药物的实例包括但不限于sertenef、恶液素(cachectin)、异环磷酰胺、他索纳明(tasonermin)、氯尼达明(lonidamine)、卡铂、六甲蜜胺、泼尼莫司汀(prednimustine)、二溴脱氧己六醇(dibromodulcitol)、雷莫司汀、福莫司汀、萘达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、依铂、雌莫司汀、英丙舒凡对甲苯磺酸盐(improsulfan tosilate)、曲洛磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵(dibrospidium chloride)、嘌嘧替派(pumitepa)、洛铂、塞特铂(satraplatin)、紫菜霉素(profiromycin)、顺铂、伊洛福芬、右异环磷酰胺、顺-胺二氯代(2-甲基-吡啶)铂、苜基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式,反式,反式)-二- μ -(己烷-1,6-二胺)- μ -[二胺-铂(II)]二[二胺(氯代)铂(II)]四氯化物、二氮杂环丙烷精胺(diarizidinylspermine)、三氧化二砷、1-(11-十二烷基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、依达比星、柔红霉素(daunorubicin)、必桑郡(bisantrene)、米托蒽醌、吡柔比星、吡蔡非特(pinafide)、戊柔比星、氨柔比星、抗瘤酮(antineoplaston)、3'-去氨基-3'-吗啉代-13-去氧代-10-羟基洋红霉素、洋红霉素、脂质体蒽环霉素(annamycin)、加柔比星、依利奈法德(elinafide)、MEN10755和4-去甲氧基-3-去氨基-3-氮杂环丙基-4-甲基磺酰基-柔红霉素(参见WO 00/50032)。低氧激活化合物的典型实例为替拉扎明。蛋白酶抑制剂包括但不限于,但不限于,乳胞素(lactacystin)和硼替佐米(bortezomib)。微管抑制剂/微管稳定剂的实例包括紫杉醇(paclitaxel)、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-去氧基-8'-长春瑞滨(norvincal leukoblastine)、多烯紫杉醇、根瘤菌素(rhizoxin)、多拉斯他丁(dolastatin)、米伏布林羟乙磺酸盐(mivobulin isethionate)、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁(vinflunine)、缩酚酸肽类抗肿瘤药(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、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、TDX258、埃博霉素类(参见,例如美国专利号6,284,781和6,288,237)和BMS188797。拓扑异构酶抑制剂的典型实例包括拓扑替康、hycaptamine、伊立替康、鲁比替康、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]-吡啶并(indolizino)[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(sobuzoxane)、2'-二甲基氨基-2'-去氧基-依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)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-(二甲基氨基)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,9-六氢咪喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-间二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲基二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]-菲啶鎓(phenanthridinium)、6,9-二[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉(isoquinoline)-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1'-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2-(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-硫代咕吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和双美司那(dimesna)。有丝分裂驱动蛋白(例如人有丝分裂驱动蛋白KSP)抑制剂的实例描述于PCT出版物WO 01/30768和WO 01/98278、WO 03/050,064(2003年6月19日)、WO 03/050,122(2003年6月19日)、WO 03/049,527(2003年6月19日)、WO 03/049,679(2003年6月19日)、WO 03/049,678(2003年6月19日)和WO 03/39460(2003年5月15日)和待审的PCT申请US03/06403(提交于2003年3月4日)、US03/15861(提交于2003年5月19日)、US03/15810(提交于2003年5月19日)、US03/18482(提交于2003年6月12日)和US03/18694(提交于2003年6月12日)。在一个实施方案中,有丝分裂驱动蛋白抑制剂包括但不限于KSP抑制剂、MKLP1抑制剂、CENP-E抑制剂、MCAK抑制剂、Kif14抑制剂、Mphosph1抑制剂和Rab6-KIFL抑制剂。

[0302] 与有丝分裂进程有关的激酶抑制剂包括但不限于激酶激酶(aurora kinase)抑制剂、Polo-样激酶(PLK)抑制剂(例如,PLK-1抑制剂)、bub-1抑制剂和bub-R1抑制剂。抗增生药物包括:反义RNA和DNA寡核苷酸,例如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231和INX3001;抗代谢物,例如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、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 ocfosphate)、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠水合物(fosteabine sodium hydrate)、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑咪林(tiazofurin)、地西他滨、诺拉曲特、培美曲塞、奈拉滨(nelzarabine)、2'-脱氧基-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢-苯并咪喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯代苯基)脲、N6-[4-脱氧基-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰基(tetradecadienoyl)]甘氨酸-氨基]-L-甘油基(glycero)-B-L-甘露庚吡喃糖基(heptopyranosyl)]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-咪唑并[5,4-b][1,4]噻吩-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基(thienoyl)-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新(alanosine)、11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,1-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆素

(swainsonine)、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸(methioninase)、2'-氰基-2'-脱氧基-N4-棕榈酰基-1-B-D-阿糖胞苷呋喃胞嘧啶和3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲。单克隆抗体靶向治疗药物的实例包括含有细胞毒素成分或放射性同位素的那些治疗药物,后者能够与对单克隆抗体具有特异性的癌细胞或靶细胞连接。实例包括例如Bexxar。HMG-CoA还原酶抑制剂为3-羟基-3-甲基戊二酰基-CoA还原酶抑制剂。对HMG-CoA还原酶具有抑制活性的化合物可以通过采用本领域众所周知的分析方法容易地加以鉴别,例如描述于或引用于美国专利号4,231,938和WO 84/02131中的那些方法。可以使用的HMG-CoA还原酶抑制剂的实例包括但不限于:洛伐他汀(MEVACOR®;参见美国专利号4,231,938、4,294,926和4,319,039)、辛伐他汀(ZOCOR®;参见美国专利号4,444,784、4,820,850和4,916,239)、普伐他汀(PRAVACHOL®;参见美国专利号4,346,227、4,537,859、4,410,629、5,030,447和5,180,589)、氟伐他汀(LESCOL®;参见美国专利号5,354,772、4,911,165、4,929,437、5,189,164、5,118,853、5,290,946和5,356,896)和阿托伐他汀(LIPITOR®;参见美国专利号5,273,995、4,681,893、5,489,691和5,342,952)。本方法中使用的这些和其他HMG-CoA还原酶抑制剂描述于M.Yalpani的“降胆固醇药物(Cholesterol lowering Drugs)”第87页,Chemistry&Industry,第85-89页(1996年2月5日)和美国专利号4,782,084和4,885,314。在一个实施方案中,HMG-CoA还原酶抑制剂选自洛伐他汀和辛伐他汀。

[0303] 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂为能够抑制异戊二烯基-蛋白转移酶类中任何一种或其任何组合的化合物,所述酶类包括法尼基-蛋白转移酶(FPTase)、牻牛儿基牻牛儿基-蛋白转移酶I型(GGPTase-I)和牻牛儿基牻牛儿基-蛋白转移酶II型(GGPTase-II,也称为Rab GGPTase)。异戊二烯基-蛋白转移酶抑制化合物的实例包括(±)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)喹啉酮、(-)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、(+)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、5(S)-正-丁基-1-(2,3-二甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、(S)-1-(3-氯代苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-5-[2-(乙磺酰基)甲基]-2-哌嗪酮、5(S)-正-丁基-1-(2-甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(3-氯代苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-2-甲基-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(2,2-二苯基乙基)-3-[N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基乙基)氨基甲酰基]哌啶、4-{-[4-羟基甲基-4-(4-氯代吡啶-2-基甲基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}苄腈、4-{-5-[4-羟基甲基-4-(3-氯代苄基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苄基]-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(5-氯代-2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基)-3H-咪唑-4-基-甲基}苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基)-3H-咪唑-4-基-甲基}苄腈、4-[3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-4-基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基]苄腈、18,19-二氢-19-氧代-5H,17H-6,10:12,16-二甲桥(metheno)-1H-咪唑并[4,3-c][1,11,4]二氧杂氮杂环十九炔(nonadecine)-9-甲-腈、(±)-19,20-二氢-19-氧代-5H-18,21-乙桥(ethano)-12,14-乙桥-6,10-甲桥-22H-苯并[d]-咪唑并-[4,3-k]-[1,6,9,12]氧杂三氮杂-环十八炔(octadecine)-9-甲腈、19,20-二氢-19-氧代-5H,

17H-18,21-乙桥-6,10:12,16-二甲桥-22H-咪唑并[3,4-h][1,8,11,14]氧杂三氮杂环二十炔(eicosine)-9-甲腈和(.+.)-19,20-二氢-3-甲基-19-氧代-5H-18,21-乙桥-12,14-乙桥-6,10-甲桥-22H-苯并[d]咪唑并[4,3-k][1,6,9,12]氧杂-三氮杂-环十八炔-9-甲腈。异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂的其他实例可以参见下列出版物和专利:WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、WO 97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987、美国专利号5,420,245、美国专利号5,523,430、美国专利号5,532,359、美国专利号5,510,510、美国专利号5,589,485、美国专利号5,602,098、欧洲专利公开0618 221、欧洲专利公开0 675 112、欧洲专利公开0 604 181、欧洲专利公开0 696 593、WO 94/19357、WO 95/08542、WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、美国专利号5,661,152、WO 95/10515、WO 95/10516、WO 95/24612、WO 95/34535、WO 95/25086、WO 96/05529、WO 96/06138、WO 96/06193、WO 96/16443、WO 96/21701、WO 96/21456、WO 96/22278、WO 96/24611、WO 96/24612、WO 96/05168、WO 96/05169、WO 96/00736、美国专利号5,571,792、WO 96/17861、WO 96/33159、WO 96/34850、WO 96/34851、WO 96/30017、WO 96/30018、WO 96/30362、WO 96/30363、WO 96/31111、WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、WO 97/00252、WO 97/03047、WO 97/03050、WO 97/04785、WO 97/02920、WO 97/17070、WO 97/23478、WO 97/26246、WO 97/30053、WO 97/44350、WO 98/02436和美国专利号5,532,359。异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂对血管生成的作用的实例参见European J.of Cancer 35 (9):1394-1401(1999)。

[0304] 血管生成抑制剂是指能够抑制新血管形成的化合物,无论其机理如何。血管生成抑制剂的实例包括但不限于:酪氨酸激酶抑制剂(例如酪氨酸激酶受体Flt-1(VEGFR1)和Flk-1/KDR(VEGFR2)抑制剂),表皮衍生的生长因子抑制剂,成纤维细胞衍生的生长因子抑制剂或血小板衍生的生长因子抑制剂,MMP(基质金属蛋白酶)抑制剂,整合素受体阻滞剂(integrin blockers),干扰素- α ,白介素-12,多硫酸戊糖(pentosan polysulfate),环氧酶抑制剂,包括非甾体类抗炎药(NSAIDs)(如阿司匹林和布洛芬)以及选择性环氧酶-2抑制剂(如塞来昔布和罗非昔布)(PNAS 89:7384(1992);JNCI 69:475(1982);Arch.Ophthalmol.108:573(1990);Anat.Rec.,(238):68(1994);FEBS Letters 372:83(1995);Clin,Orthop.313:76(1995);J.Mol.Endocrinol.16:107(1996);Jpn.J.Pharmacol.75:105(1997);Cancer Res.57:1625(1997);Cell 93:705(1998);Intl.J.Mol.Med.2:715(1998);J.Biol.Chem.274:9116(1999)),甾体类抗炎药(例如皮质激素类,盐皮质激素类,地塞米松,泼尼松,泼尼松龙,甲泼尼龙,倍他米松),羧基酰氨基三唑,考布他汀A4,角鲨胺,6-O-氯代乙酰基-羰基)-烟曲霉醇,沙利度胺,血管抑素(angiostatin),肌钙蛋白-1,血管紧张素II拮抗剂(参见Fernandez等,J.Lab.Clin.Med.105:141-145(1985))和VEGF抗体(参见Nature Biotechnology,17:963-968(10月,1999);Kim等,Nature,362:841-844(1993);WO 00/44777;和WO 00/61186)。其它能够调节或抑制血管生成并也可以与本发明化合物组合应用的治疗药物包括能够调节或抑制凝血系统和纤维蛋白溶解系统的药物(参见下列综述:Clin.Chem.La.Med.38:679-692(2000))。能够调节或抑制凝血和纤维蛋白溶解通路的此类药物的实例包括但不限于肝素(参见Thromb.Haemost.80:10-23(1998)),低分子量肝素和羧肽酶U抑制剂(也称为活性凝血酶激活的纤维蛋白溶解抑制物[TAFIa]的抑制剂)(参见Thrombosis Res.101:329-354

(2001))。TAFIa抑制剂描述于PCT公开WO 03/013,526和U.S.Ser.No.60/349,925(提交于2002年1月18日)。本发明也包含本发明化合物与NSAIDs的组合应用,所述NSAIDs为选择性COX-2抑制剂(通常定义为对COX-2的特异性抑制超过COX-1至少100倍的那些抑制剂,这可以通过细胞或微粒体分析进行评价,通过COX-2的IC₅₀与COX-1的IC₅₀的比值进行测定)。此类化合物包括但不限于公开于下列专利文献的化合物:美国专利号5,474,995(于1995年12月12日授权),美国专利号5,861,419(于1999年1月19日授权),美国专利号6,001,843(于1999年12月14日授权),美国专利号6,020,343(于2000年2月1日授权),美国专利号5,409,944(于1995年4月25日授权),美国专利号5,436,265(于1995年7月25日授权),美国专利号5,536,752(于1996年7月16日授权),美国专利号5,550,142(于1996年8月27日授权),美国专利号5,604,260(于1997年2月18日授权),美国专利号5,698,584(于1997年12月16日授权),美国专利号5,710,140(于1998年1月20日授权),WO 94/15932(公开于1994年7月21日),美国专利号5,344,991(于1994年6月6日授权),美国专利号5,134,142(于1992年7月28日授权),美国专利号5,380,738(于1995年1月10日授权),美国专利号5,393,790(于1995年2月20日授权),美国专利号5,466,823(于1995年11月14日授权),美国专利号5,633,272(于1997年5月27日授权)和美国专利号5,932,598(于1999年8月3日授权),以上专利在此引入作为参考。在本发明方法中使用的具有代表性的COX-2抑制剂包括3-苯基-4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(5H)-咪喃酮和5-氯代-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶。作为COX-2特异性抑制剂并且因而可以用于本发明及其合成方法的化合物可以参见下列专利、待审申请和出版物中,它们均在此引入作为参考:WO 94/15932(公开于1994年7月21日),美国专利号5,344,991(于1994年6月6日授权),美国专利号5,134,142(于1992年7月28日授权),美国专利号5,380,738(于1995年1月10日授权),美国专利号5,393,790(于1995年2月20日授权),美国专利号5,466,823(于1995年11月14日授权),美国专利号5,633,272(于1997年5月27日授权),美国专利号5,932,598(于1999年8月3日授权),美国专利号5,474,995(于1995年12月12日授权),美国专利号5,861,419(于1999年1月19日授权),美国专利号6,001,843(于1999年12月14日授权),美国专利号6,020,343(于2000年2月1日授权),美国专利号5,409,944(于1995年4月25日授权),美国专利号5,436,265(于1995年7月25日授权),美国专利号5,536,752(于1996年7月16日授权),美国专利号5,550,142(于1996年8月27日授权),美国专利号5,604,260(于1997年2月18日授权),美国专利号5,698,584(于1997年12月16日授权)和美国专利号5,710,140(于1998年1月20日授权)。血管生成抑制剂的其他示例包括但不限于:内皮抑素,ukrain,豹蛙酶(ranpirnase),IM862,5-甲氧基4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)氧杂环丙基]-1-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯代乙酰基)氨基甲酸酯,乙酰地那林(acetyldinanaline),5-氨基-1-[[3,5-二氯代-4-(4-氯代苯甲酰基)苯基]甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,CM101,角鲨胺,考布他汀,RPI4610,NX31838,硫酸化磷酸甘露戊糖(sulfated mannopentanoose phosphate),7,7-(羰基-二[亚氨基-N-甲基-4,2-吡咯羰基亚氨基(pyrrolocarbonylimino)[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基-亚氨基]-二-(1,3-萘二磺酸盐)和3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-吡啶酮(SU5416)。

[0305] 能够干扰细胞周期限制点的药物是能够抑制蛋白激酶从而使得癌细胞对DNA破坏药物敏感的化合物,所述蛋白激酶能够转换细胞周期限制点信号。此类药物包括ATR、ATM、Chk1和Chk2激酶抑制剂以及cdk和cdc激酶抑制剂,特别典型的实例为7-羟基星形孢菌素

(staurosporin)、黄酮吡多(flavopiridol)、CYC202(Cyclacel)和BMS-387032。

[0306] 细胞增殖和存活信号通路抑制剂是能够抑制细胞表面受体和这些表面受体的下游信号转导级联的药物。此类药物包括EGFR抑制物的抑制剂(例如吉非替尼和埃罗替尼), ERB-2抑制剂(例如曲妥珠单抗), IGFR抑制剂, 细胞因子受体抑制剂, MET抑制剂, PI3K抑制剂(例如LY294002), 丝氨酸/苏氨酸激酶(包括但不限于Akt抑制剂, 例如描述于WO 02/083064、WO 02/083139、WO 02/083140和WO 02/083138中的抑制剂), Raf激酶抑制剂(例如BAY-43-9006), MEK抑制剂(例如CI-1040和PD-098059)和mTOR抑制剂(例如雷帕霉素、依维莫司和Wyeth CCI-779)。此类药物包括小分子抑制剂化合物和抗体拮抗剂。

[0307] 凋亡诱导药物包括TNF受体家族成员(包括TRAIL受体)活化剂。

[0308] 在本发明的某些优选的实施方案中, 与本发明化合物组合应用治疗癌症的具有代表性的药物包括: 例如, 伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、叶酸、卡铂、顺铂、紫杉烷类、替扎他滨(tezacitabine)、环磷酰胺、长春碱类、伊马替尼(Gleevec™)、尼洛替尼(Tasigna™)、依维莫司(Afinitor™)、蒽环类、利妥昔单抗、曲妥珠单抗以及其他癌症化疗药物。

[0309] 与本发明化合物组合应用的上述化合物可以以Physicians' Desk Reference (PDR) 第47版(1993)(该文献在此引入作为参考)所指明的治疗量使用, 或者以本领域技术人员所公知的治疗有效量使用。

[0310] 本发明化合物和其他抗癌药物可以以推荐的最大临床剂量或较小剂量使用。本发明组合中活性化合物的剂量水平可以变化以获得预期的治疗响应, 该变化取决于给药的途径、疾病的严重程度以及患者的应答。组合应用可以以各不同组合物给药, 或者以含有两种药物的单一剂型给药。当以组合形式给药时, 治疗药物可以制备为不同的组合物, 它们可以在相同时间或不同时间给药, 或者治疗药物可以以单一组合物给药。

[0311] 抗雌激素类例如他莫昔芬能够通过诱导细胞周期中止而抑制乳癌生长, 影响细胞周期抑制剂p27Kip的作用。最近, 有报道显示, Ras-Raf-MAP激酶通路的激活改变了p27Kip的磷酸化状态, 因而其中止细胞周期的抑制活性减弱, 从而造成了抗雌激素药物的抗性(Donovan等, J. Biol. Chem. 276: 40888, 2001)。根据Donovan等的报道, 采用MEK抑制剂治疗, 抑制了MAPK信号, 改变了激素产生乳癌细胞系中p27的磷酸化状态, 从而恢复了激素的敏感性。因此, 一方面, 式(I)、(Ia)、(II)、(III)和(IV)化合物可以用于治疗激素依赖性癌症, 例如乳癌和前列腺癌, 逆转了使用常规抗癌药在这些癌症中常见的激素抗性。

[0312] 在血液癌症中, 例如慢性髓性白血病(CML), 染色体易位导致了构成性激活的BCR-AB1酪氨酸激酶。由于Ab1激酶活性被抑制, 患者对Gleevec(一种小分子酪氨酸激酶抑制剂)响应良好。然而, 许多晚期疾病患者在初期对Gleevec有响应, 但是由于Ab1激酶域中的抗性转移突变使得随后产生再度恶化。体外研究表明, BCR-Av1利用Raf激酶通路发挥其作用。另外, 在相同通路中抑制一种以上的激酶对抗性转移突变能够提供其他保护。因此, 在本发明的另一方面, 式(I)、(Ia)、(II)、(III)和(IV)化合物与至少一种其他药物(例如Gleevec™或Tasigna™)组合应用治疗血液癌症(例如慢性髓性白血病(CML))以逆转或预防对至少一种其他药物的抗性。

[0313] 另一方面, 本发明涉及在个体的Jak/Stat信号通路中抑制至少一种丝氨酸/苏氨酸激酶的方法, 或者涉及治疗由PKC信号通路所介导的生物学疾病的方法, 该方法包括施用

治疗组合物,该组合物包含至少一种能够在个体中有效抑制PKC信号通路中至少一种丝氨酸/苏氨酸激酶活性的式(I)、(Ia)、(II)或(IV)化合物。

[0314] 根据本发明此方面的治疗组合物可用于治疗需要此类抑制剂的患者(例如,那些患有由异常PKC信号介导的癌症的患者)。由异常PKC信号介导的癌症类型包括例如黑素瘤、葡萄膜黑色素瘤、淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和依鲁替尼抗性癌症、乳头状癌、甲状腺癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、血液癌症、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性淋巴母细胞白血病(ALL)和急性髓性白血病。

[0315] 在一个实施方案中,本发明提供了在人或动物个体中抑制PKC α 和PKC θ 和GSK β 的方法。该方法包括向有需要的个体施用有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(III)的化合物的任何实施方案的化合物或其可药用盐。

[0316] 通过参考下列实施例可以更容易理解本发明,下列实施例用于说明而非限定本发明。

[0317] 下列实施例化合物中使用的具有代表性的侧链通常根据下列方法制备:

实施例

[0318] 对于下列实施例而言,优选实施方案的化合物采用本文中所述方法制备,或者采用其他本领域已知的方法制备。

[0319] 化合物和/或中间体通过高效液相色谱法(HPLC)鉴定,采用配备2695 Separation Module的Waters Millenium色谱系统(Milford, MA)。分析柱为反相Phenomenex Luna C18-5 μ , 4.6 \times 50mm, Alltech (Deerfield, IL)。采用梯度洗脱液(流速2.5mL/min),通常开始时用5%乙腈/95%水并在10分钟内逐渐过渡至100%乙腈。所有的溶剂均含有0.1%三氟乙酸(TFA)。通过紫外(UV)吸收于220或254nm测定化合物。HPLC溶剂获自Burdick and Jackson (Muskegan, MI)或Fisher Scientific (Pittsburgh, PA)。

[0320] 在某些情况下,通过薄层色谱(TLC)采用玻璃或塑料硅胶板测定纯度,例如, Baker-Flex Gel 1B2-F柔性板(flexible sheet)。薄层层析结果可以在紫外光下容易地检测,或者通过众所周知的碘蒸气技术和其他各种染色技术检测。

[0321] 化合物和/或中间体通过LCMS表征。一般条件如下。

[0322] 在LC/MS系统上采用电喷雾离子化方法从以下配置的一系列仪器获得低分辨率和高分辨率质谱:低分辨率-Agilent 1100HPLC-UV系统,配备有Waters ZQ质谱仪和Schimadzu ELSD检测器;低分辨率-配有Waters SQ质谱仪和Thermo CAD检测器的Waters AcQuity UPLC-UV系统;高分辨率-配有Waters LCT Premier质谱仪的Waters AcQuity UPLC-UV系统。 $[M+H]^+$ 是指化学物质的质子化分子离子。

[0323] 分析仪器方法

[0324] 低分辨率MS方法

[0325] Agilent 1100HPLC-UV,配有Waters ZQ质谱仪

[0326] 酸性方法:柱:Sunfire C18, 3 \times 30mm, 3.5 μ m, 温度40 $^{\circ}$ C, 2 μ L注射体积;溶剂A: 0.05% TFA的水溶液;溶剂B:乙腈;梯度:5-95%。

[0327] 碱性方法:柱:Xbridge C18, 3 \times 30mm, 3.5 μ m, 温度40 $^{\circ}$ C, 注射量2 μ L;溶剂A:5mM NH₄OH水溶液;溶剂B:乙腈;梯度:5-95%。

- [0328] 低分辨率MS方法
- [0329] 装备有Waters SQ质谱仪的Waters AcQuity
- [0330] 酸性方法:柱:Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50mm, 1.7 μ m, 温度50 $^{\circ}$ C, 注射体积1.5 μ L; 溶剂A:0.05%TFA在水中的溶液; 溶剂B:乙腈; 梯度:在1.7分钟内2-98%
- [0331] 中性方法:柱:Acquity BEH C18 1.7 μ m 2.1 \times 50mm-50 $^{\circ}$ C; 溶剂A:水+3.75mM Amm Ace+2%CAN; 溶剂B:ACN+3.75mM Amm Ace+5%水; 梯度:在1.7分钟内2至98%B, 流速1mL/min。
- [0332] HRMS方法
- [0333] 配备有Waters LCT Premier质谱仪的Waters AcQuity UPLC-UV
- [0334] 酸性方法:柱:ACQUITY UPLC BEH C18, **130 Å**, 1.7 μ m, 2.1mmX 50mm-温度:50 $^{\circ}$ C; 溶剂A:水+0.1%甲酸; 溶剂B:乙腈+0.1%甲酸; 梯度:2-98%溶剂B, 7.5分钟; 扫描速度:0.2秒, 经120-1100道尔顿范围
- [0335] 碱性方法:柱:ACQUITY UPLC BEH C18, **130 Å**, 1.7 μ m, 2.1mmX 50mm-温度:50 $^{\circ}$ C; 溶剂A:水+5mM NH₄OH; 溶剂B:5mM在乙腈中的NH₄OH; 梯度2-98%, 7.5分钟; 扫描速度:0.2秒, 经120-1100道尔顿范围
- [0336] 在TopSpin程序控制下, 使用ICON-NMR在Bruker 400MHz NMR光谱仪上进行核磁共振(NMR)分析。除非另有说明, 否则在波谱298K测定, 并以溶剂化学位移来参照。
- [0337] 通过元素分析(Desert Analytics, Tucson, AZ)评价一些化合物的纯度。
- [0338] 熔点在实验室设备Mel-Temp装置(Holliston, MA)上测定。
- [0339] 制备型分离使用配备了Waters PDA 2998和/或Waters 3100质谱仪检测的Waters 2545HPLC系统。
- [0340] 酸性UV触发(triggered):水/乙腈, 带有0.1%TFA改性剂, 流速75mL/min, 1.5mL注射体积; 柱:Waters Sunfire 30mm ID \times 50mm, 5 μ m颗粒。
- [0341] 碱性UV触发:水/乙腈, 带有5mM NH₄OH, 流速75mL/min, 1.5mL注射体积; 柱:Waters X-Bridge 30mm ID x 50mm, 5 μ m颗粒
- [0342] 方法:
- [0343] 所有方法运行如下范围的梯度:在3.5分钟内从起始的%乙腈至最终的%乙腈, 最初保持10秒。梯度后, 所有方法在30秒钟内达到95%乙腈, 并在此保持1.5分钟, 然后返回初始条件。每个梯度的初始和最终条件如下:
- [0344] 方法0:5-12%乙腈
- [0345] 方法1:7.5-20%乙腈
- [0346] 方法2:10-30%乙腈
- [0347] 方法3:15-40%乙腈
- [0348] 方法4:25-50%乙腈
- [0349] 方法5:35-60%乙腈
- [0350] 方法6:45-70%乙腈
- [0351] 方法7:55-80%乙腈
- [0352] 方法8:65-95%乙腈

[0353] 应当理解,根据优选的实施方案的有机化合物可能表现出互变异构现象。由于本说明书中的化学结构只能表示可能的互变异构形式之一,所以应当理解,优选的实施方案包括所绘制结构的任何互变异构形式。

[0354] 应当理解,本发明不限于本文阐述的用于说明的实施例,而是包括在上述公开范围内的其所有这些形式。

[0355] 以下实施例以及整个申请中,以下缩写具有以下含义。如果没有定义,这些术语具有普遍接受的含义。

[0356] 缩写

[0357]	DCM	二氯甲烷
	DIEA	二异丙基乙胺

	DMA	二甲基乙酰胺
	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
	DME	1,2-二甲氧基乙烷
	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
	EtOAc	乙酸乙酯
	EtOH	乙醇
	MeCN	乙腈
	MeOH	甲醇
[0358]	ACN	乙腈
	BA	生物利用度
	NBS	<i>N</i> -溴琥珀酰亚胺
	NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮
	RT 或 rt	室温
	TDMSCl	叔丁基二甲基硅烷基氯
	TEA	三乙胺
	THF	四氢呋喃
	Ret. Time	保留时间

[0359] MS 质谱

[0360] HRMS 高分辨质谱

[0361] *n*-BuLi 正丁基锂

[0362] DBAD 偶氮二甲酸二叔丁酯

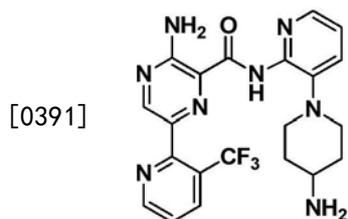
[0363] TFA 三氟乙酸

[0364] hr 小时

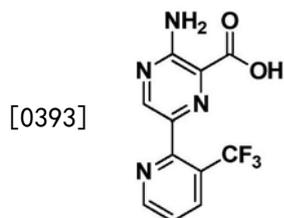
[0365] g 克

[0366] L 升

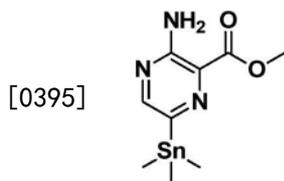
- [0367] equiv 当量
- [0368] min 分钟
- [0369] mmol 毫摩尔
- [0370] NaHCO₃ 碳酸氢钠
- [0371] N₂ 氮气
- [0372] MTBE 甲基叔丁基醚
- [0373] mL 毫升
- [0374] SiO₂ 硅胶
- [0375] NaH 氢化钠
- [0376] TLC 薄层色谱
- [0377] KMnO₄ 高锰酸钾
- [0378] NH₄Cl 氯化铵
- [0379] HPLC 高效液相色谱
- [0380] AMRI 奥尔巴尼分子研究公司 (Albany Molecular Research Inc)
- [0381] NH₄OH 氢氧化铵
- [0382] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯
- [0383] HCl 盐酸
- [0384] DCE 二氯乙烷
- [0385] NH₃ 氨
- [0386] HCOOH 甲酸
- [0387] Boc 甲酸叔丁基酯
- [0388] IPA 异丙醇
- [0389] mg 毫克
- [0390] 实施例1:3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



- [0392] 1) 3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸的合成



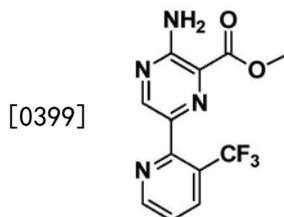
- [0394] 步骤1.3-氨基-6-(三甲基锡烷基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成



[0396] 在500mL装备有磁力搅拌器和回流冷凝器的双颈圆底烧瓶中,将3-氨基-6-溴吡啶-2-甲酸甲酯(25g,108mmol)和Pd(PPh₃)₄(6.23g,5.39mmol)在室温(室温)在氩气气氛下混悬于1,2-二甲氧基乙烷(200ml)中。将该混合液脱气并用氩气净化(2次),通过橡胶隔片经由注射器加入六甲基二锡(29.0mL,140mmol),将该混合液脱气,并用氩气再次净化,并加热至90℃达2h。将该混合液冷却至室温,并在真空下浓缩。加入水(400mL)和乙酸乙酯(200mL),搅拌20分钟,并经celite过滤。将滤液转移至分液漏斗,将各相分离,并将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并减压除去溶剂。将残余物经硅胶用庚烷、然后用混合溶剂(乙酸乙酯1:9庚烷)并且最后用混合溶剂(乙酸乙酯2:8庚烷)过滤,得到3-氨基-6-(三甲基锡烷基)吡啶-2-甲酸甲酯(20.92g),黄色固体。

[0397] LC-MS(碱性方法):保留时间=1.07min,M+H=317.8。

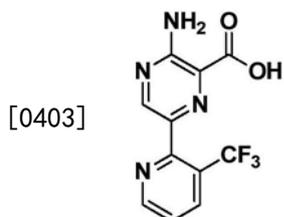
[0398] 步骤2.3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯的合成



[0400] 在500mL装备有磁力搅拌器和氩气入口的圆底烧瓶中,将3-氨基-6-(三甲基锡烷基)吡啶-2-甲酸甲酯(20.92g,55.0mmol)、2-溴-3-(三氟甲基)吡啶(14.38g,60.5mmol)、Pd₂(dba)₃(5.54g,6.05mmol)和P(o-Tol)₃(3.79g,12.09mmol)在室温溶于DMF(100ml)中,随后加入NEt₃(10.72ml,77mmol)。将该反应混合液在氩气下加热至110℃达1h。冷却至室温后,将该反应混合液经celite过滤,用乙酸乙酯洗涤,并减压浓缩。将残余物经硅胶色谱使用乙酸乙酯庚烷纯化,得到3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯(7.8g),为黄色固体。

[0401] LC-MS(碱性方法):保留时间=0.93min,M+H=299.0。

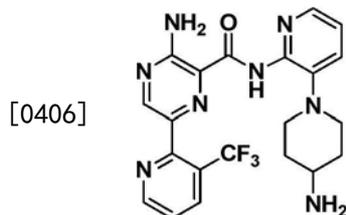
[0402] 步骤3.3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酸的合成



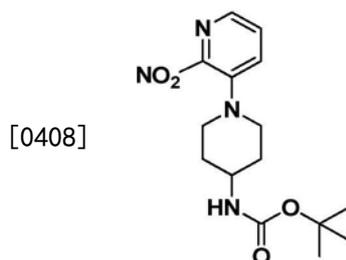
[0404] 在装备有磁力搅拌器的250mL圆底烧瓶中,将3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯(7.8g,23.80mmol)在室温溶于二噁烷(100mL)中。将LiOH一水合物(2.008g,47.6mmol)溶于水(25ml)中,并在室温加入,搅拌1h。将该混悬液用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取(3x 100mL),将有机层用水反萃取(2x 50mL)。将水层用浓HCl调节至pH 3,并用乙酸乙酯萃取(3x 100mL),将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,得到3-氨基

基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸(6.89g),为黄色粉末。LC-MS(碱性方法)M+H=284.9。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm)=13.04(s宽,0.84H),8.92(d,1H,J=4.9Hz),8.71(s,1H),8.33(d,1H,J=8,1Hz),7.70-7.67(m,3H)。

[0405] 2) 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

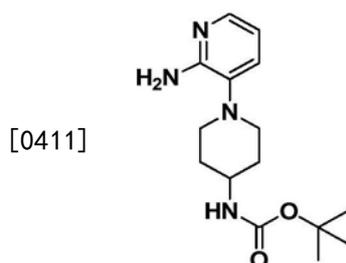


[0407] 步骤1. (1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯



[0409] 向100mL装备有磁力搅拌器和氮气进气口的圆底烧瓶中加入THF(20mL)、3-氟-2-硝基吡啶(1.524g,10.73mmol)、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯(2.256克,11.26mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(3.47g,26.8mmol)。将该混合液加热至70℃达24小时。将该混合液冷却,并浓缩为浓稠的残余物。将残余物经硅胶色谱使用乙酸乙酯-庚烷纯化,得到(1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(3.24g,98%收率)。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.30min,M+H=323.3

[0410] 步骤2. (1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯

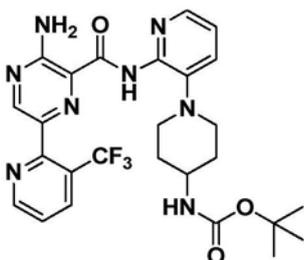


[0412] 装备有磁力搅拌棒、用氮气净化的250mL圆底烧瓶中加入(1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(3.2克,9.93mmol)、THF(75ml)和Pd/C(1.1g,10%碳载Pd,湿)。将得到的混合物在氢气气氛下搅拌直至所有的(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯被消耗。然后将该反应用氮气净化,加入硫酸镁,并搅拌。然后将该混合液经celite垫过滤。将该滤垫用过量的DMC洗涤。将滤液浓缩为浓稠的残余物,其在真空下固化。将该固体干燥至恒重,并直接使用(2.9克,99.9%收率)。

[0413] LC-MS(碱性方法):保留时间=1.04min,M+H=293。

[0414] 步骤3. (1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。

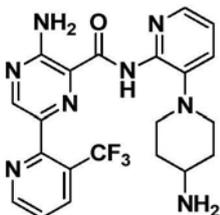
[0415]



[0416] 向25ml烧瓶中加入3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酸(332mg, 1.168mmol)、DMF(4ml)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(454mg, 1.194mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.8ml, 4.58mmol)。将该混合液搅拌约5分钟,随后加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(311mg, 1.064mmol)。将得到的混合液搅拌过夜。将残余物用饱和的NaCl溶液(150mL)淬灭,并用EtOAc萃取(2x 250mL)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩为深色固体,将其经硅胶色谱使用乙酸乙酯-庚烷纯化。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.22min, M+H=559。

[0417] 步骤4.3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[0418]

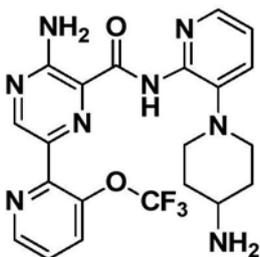


[0419] 向100mL烧瓶中加入磁力搅拌器、(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯和二氯甲烷(10mL)。将该混合液搅拌直至所有固体溶解,然后在氮气下在冰水浴中冷却。向该混合液中加入三氟乙酸(10mL)。除去冰浴,并将该混合液在室温搅拌3小时。然后将该混合液浓缩,然后将残余物与甲苯(20mL)共蒸发。然后将生成的残余物与盐水(20mL)混合,用NaHCO₃饱和,并用二氯甲烷萃取(3x 50mL)。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩为固体。将该固体溶于二氯甲烷中,并用庚烷沉淀。将该固体过滤,并真空下干燥至恒重,得到3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺(223mg)在95%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.1min, M+H=459

[0420] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ10.74(s, 1H), 8.97-8.84(m, 1H), 8.77(s, 1H), 8.30(dd, J=5.2, 1.9Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 7.42(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.06(dd, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 3.11(dd, J=11.1, 4.9Hz, 2H), 2.87-2.49(m, 3H), 1.45-1.14(m, 3H)。

[0421] 实施例2:3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺

[0422]

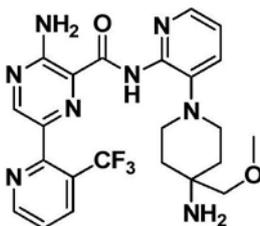


[0423] 以类似于实施例1(方法1)的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺,其中使用3-氨基-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酸代替3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酸,得到3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺(1.21g),77%收率。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.12min,M+H=475.2

[0424] ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.86(s,1H),8.77(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),8.14(dd,J=5.0,1.6Hz,1H),8.05(dp,J=8.5,1.4Hz,1H),7.72-7.57(m,2H),7.20(dd,J=7.9,4.9Hz,1H),3.29(s,3H),3.10(dt,J=12.7,4.0Hz,2H),2.82-2.71(m,2H),2.69-2.53(m,1H),1.93-1.69(m,2H),1.37(dtd,J=13.9,10.5,3.6Hz,2H)。

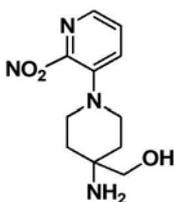
[0425] 实施例3:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺

[0426]



[0427] 步骤1:(4-(羟基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0428]

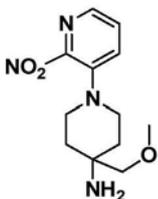


[0429] 向25ml梨形烧瓶中加入3-氟-2-硝基吡啶、(0.441g,3.1mmol)、叔丁基(4-(羟基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯(0.65g,2.82mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺、(0.839g,6.49mmol)和四氢呋喃(10mL)和磁力搅拌器。将该混合液在氮气下搅拌,并在70℃加热3天。然后将该混合液冷却,并浓缩为浓稠的残余物,直接经硅胶(乙酸乙酯-庚烷)色谱,得到(4-(羟基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.668g,1.858mmol),65.8%收率。

[0430] LC-MS(碱性方法):保留时间=1.13min,M+H=353.5。

[0431] 步骤2:(4-(甲氧基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0432]

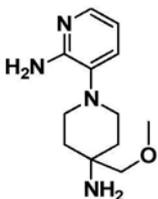


[0433] 向25mL梨形烧瓶中加入甲苯(8ml)、二噁烷(4ml)、(4-(羟基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.546g, 1.549mmol)、硫酸二甲酯(0.293g, 2.324mmol)、氢氧化钠(0.124g, 1.549mmol)和N,N,N-三甲基-1, 苯基氯化甲铵(0.288g, 1.549mmol)。将得到的混合物搅拌18小时。将该反应混合液用40ml乙酸乙酯稀释, 并搅拌, 随后加入少量(一匙)MgSO₄。将该混合液搅拌约5min., 过滤, 并浓缩。将生成的残余物经硅胶(乙酸乙酯-庚烷梯度, 10-100%)色谱法, 得到(4-(甲氧基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.556g, 1.487mmol)在96%收率。

[0434] LC-MS(碱性方法): 保留时间=1.44min, M+H=367.4。

[0435] 步骤3: (1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0436]

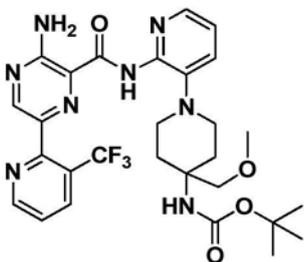


[0437] 向100mL圆底烧瓶中加入(4-(甲氧基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.697g, 1.902mmol)、乙酸乙酯(20mL)和10%湿碳载钯(约0.7g)。将烧瓶用氢气净化, 并在氢气球下搅拌16hrs。然后向生成的混合液中加入MgSO₄(5克), 并搅拌。然后将该混合液在氮气保护下经MgSO₄垫过滤。将滤液浓缩至干燥, 得到(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.454g, 1.322mmol), 98%收率。

[0438] LC-MS(碱性方法): 保留时间=0.88min, M+H=337.5。

[0439] 步骤4: (1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0440]



[0441] 向25ml烧瓶中加入3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸(0.188g, 0.66mmoles)、DMF(2ml)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)(0.25g, 0.66mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.18ml, 0.99mmol)。将该混合液搅拌约60分钟, 随后加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.111g, 0.33mmol)。将生成的混合液搅拌18小时, 然后浓缩为浓稠的残余物。将残余物直接经硅胶色谱使用乙酸乙酯和庚烷纯化, 得到(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)

吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.432g)。

[0442] LC-MS(碱性方法):保留时间=1.12min,M+H=603.4。

[0443] 步骤5:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

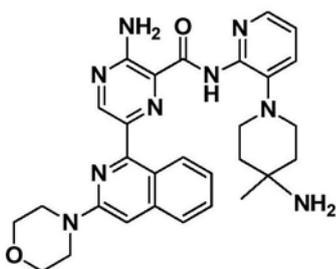
[0444]



[0445] 向100mL烧瓶中加入磁力搅拌器、(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.199g,0.33mmol)和二氯甲烷(10mL)。将该混合液搅拌直至所有固体溶解,然后在氮气下在冰水浴中冷却。向该混合液中加入三氟乙酸(25mL)。除去冰浴,并将该混合液在室温搅拌3小时。然后将该混合液浓缩,然后将残余物与甲苯(30mL)共蒸发3次,成为浓稠的残余物。将残余物经反相HPLC纯化(方法3),得到3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.142g,0.277mmol),84%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.04min,M+H=503.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.56(s,1H),9.00(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.45(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),8.11(dd,J=4.8,1.6Hz,3H),7.78(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),7.55(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.16(dd,J=7.9,4.8Hz,1H),3.13(s,3H),2.92(dt,J=11.0,7.1Hz,2H),2.68(dt,J=11.2,3.4Hz,2H),1.38-1.00(m,9H),0.94-0.77(m,1H)。

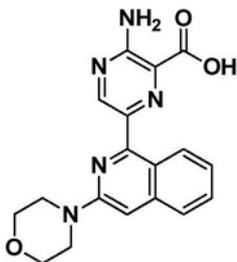
[0446] 实施例4:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0447]



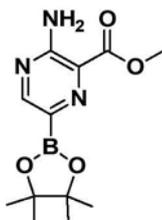
[0448] 3-氨基-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸的合成

[0449]



[0450] 步骤1.3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[0451]

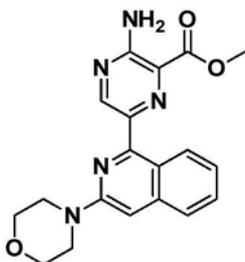


[0452] 在500mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(10g, 43.1mmol)、联硼酸频哪醇酯(13.68g, 53.9mmol), KOAc (7.61g, 78mmol) 和PdCl₂(dppf) (79mg, 0.108mmol) 在二噁烷(200mL)中的溶液脱气并用氮气净化(2次),然后在80℃加热3hr。将该反应混合液冷却至25℃,并加入30mL DCM,并经celite过滤。将滤液加入60mL庚烷。将该混悬液浓缩至1/2体积,并过滤。将该固体用庚烷(3X 20mL)洗涤,并在真空下干燥,得到3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(12.85g, 46.0mmol)。

[0453] LC-MS(酸化方法):保留时间=1.04min, M+H=198.1

[0454] 步骤2.3-氨基-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[0455]

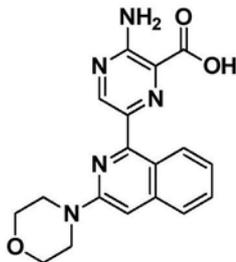


[0456] 在15mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将4-(1-氯异喹啉-3-基)吗啉(673mg, 2.412mmol)、3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(673mg, 2.412mmol)、K₃PO₄(3.02ml, 3.02mmol, 1M)和PdCl₂(dppf)(118mg, 0.161mmol)在二噁烷(12mL)中的溶液脱气并用氮气净化(2次)。将该混合液在85℃加热3hr。将该反应混合液冷却至室温,加入水(100mL),用EtOAc萃取(3x 50mL),经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将粗制的产物经酸性HPLC柱纯化(方法4),得到3-氨基-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(460mg, 1.259mmol)在62%收率。

[0457] LC-MS(酸化方法)::保留时间=1.39min, M+H=366.4。

[0458] 步骤3.3-氨基-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸的合成

[0459]

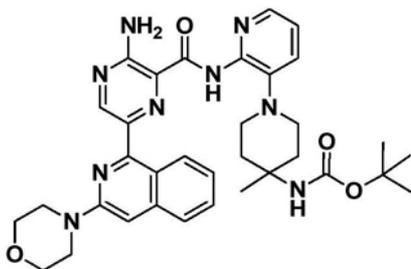


[0460] 在100mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,向3-氨基-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(460mg, 1.259mmol)在THF(4mL)和MeOH(4.00mL)中的溶液加入在水(4mL)中的LiOH·H₂O(3.15mL, 6.29mmol),并在25℃搅拌2hr。将该反应混合液浓缩。然后加入5mL水,并用0.5NHCl酸化至pH 5。将该反应混合液过滤,用水(3X 20mL)洗涤,并干燥,得到3-氨基-

6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸(377mg, 1.073mmol), 85%收率。LC-MS(酸化方法): 保留时间=1.02min, M+H=352.4。

[0461] 步骤4. 3-氨基-N-(3-(4-甲基-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(3-amino-N-(3-(4-methyl-4-pivalamidopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-morpholinoisoquinolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide)的合成

[0462]

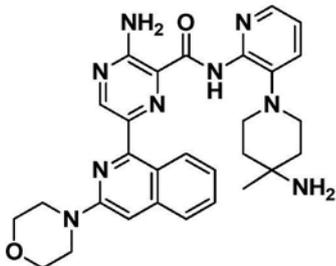


[0463] 在100mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,向3-氨基-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酸在DMF(3mL)中的溶液中加入DIEA(0.149mL, 0.854mmol)和HATU(156mg, 0.410mmol),随后加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(105mg, 0.342mmol),并在25℃搅拌60hr。该反应混合液加入80mL水,用EtOAc萃取(3X 40mL),经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将粗制的产物经碱性HPLC纯化(方法3),得到3-氨基-N-(3-(4-甲基-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(108mg, 0.169mmol)在49%收率。

[0464] LC-MS(酸化方法): 保留时间=2.30min, M+H=640.7。

[0465] 步骤5. 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

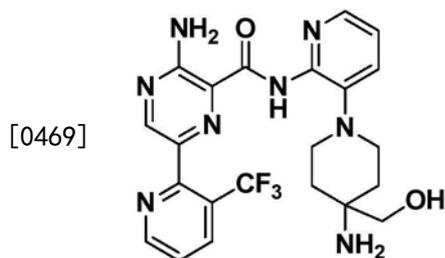
[0466]



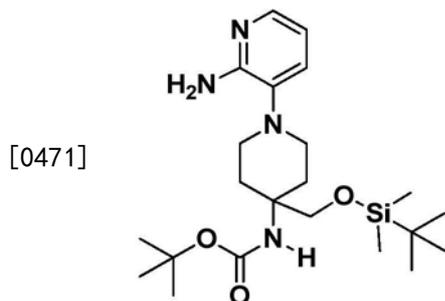
[0467] 在100mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将TFA(0.650mL, 8.44mmol)在-20℃冷却,缓慢加入3-氨基-N-(3-(4-甲基-4-叔丁氧羰基氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(108mg, 0.169mmol)在DCM(0.18mL)中的溶液。将该反应混合液在25℃搅拌45min。将该反应混合液浓缩。将粗制的产物经碱性HPLC纯化(方法3),得到3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(33mg, 0.058mmol), 34%收率。LC-MS(酸化方法): 保留时间=1.22min, M+H=540.6。¹H NMR(甲醇-d₄) δ: 8.89(s, 1H), 8.47(d, J=8.5Hz, 1H), 8.11(dd, J=4.9, 1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=8.5Hz, 1H), 7.47-7.64(m, 2H), 7.28(ddd, J=8.5, 7.0, 1.1Hz, 1H), 7.14(dd, J=7.8, 5.0Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 3.82-3.91(m, 4H), 3.56-3.65(m, 4H), 2.69-2.80(m, 2H), 2.56-2.68(m, 2H), 0.79-1.02(m, 4H), 0.49(宽单峰, 3H)。

[0468] 实施例5: 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三

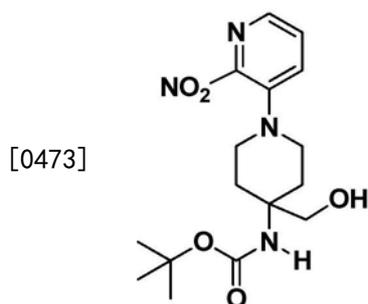
氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0470] (1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



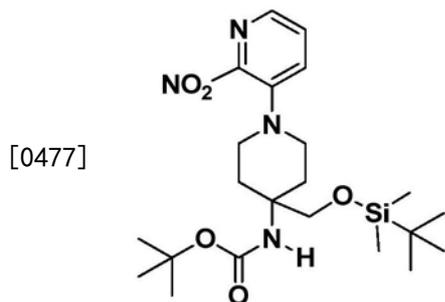
[0472] 步骤1。(4-(羟基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[0474] 在25mL圆底烧瓶中合并3-氟-2-硝基吡啶(0.441g,3.1mmol)、叔丁基(4-(羟基甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯(0.65g,2.82mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.2mL)和THF(10mL)。将该混合液加热至70℃达48hrs。将该混合液冷却,并浓缩为浓稠的残余物。将残余物经硅胶色谱使用乙酸乙酯和庚烷纯化,得到(4-(羟基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.668g),98%收率。

[0475] LC-MS(碱性方法):保留时间=1.13min,M+H=353.5。

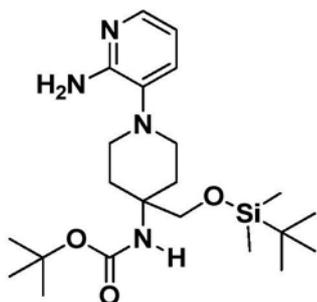
[0476] 步骤2。(4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。



[0478] 在50mL圆底烧瓶中合并(4-(羟基甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.08g, 3.06mmol)、DMF(10mL)和咪唑(0.459g, 6.74mmol), 随后加入叔丁基氯二甲基硅烷(0.554g, 3.68mmol)。将该混合液搅拌直至所有醇转化为甲硅烷基醚。然后将该混合液浓缩, 并经硅胶使用乙酸乙酯和庚烷进行色谱, 得到叔丁基(4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯(1.178g), 99%收率。LC-MS(碱性方法): 保留时间=1.84min, M+H=467.3

[0479] 步骤3。(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0480]

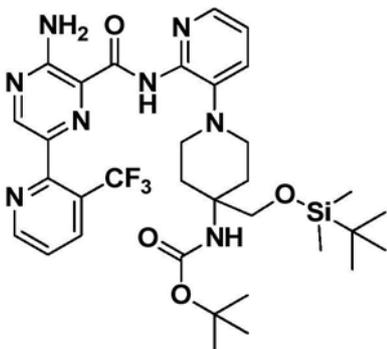


[0481] 从(4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.178g)起始, 如实施例1中所述将该硝基化合物用氢和钯处理, 得到(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.954g), 85%收率。

[0482] LC-MS(碱性方法): 保留时间=1.78min, M+H=437.3

[0483] 步骤4。(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

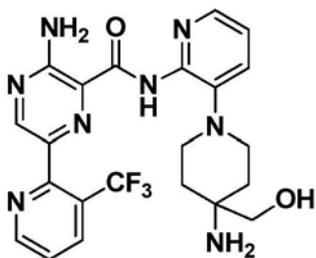
[0484]



[0485] 从(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.2g, 0.459mmol)起始, 如实施例1所述制备(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯, 并直接使用。

[0486] 步骤5。3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

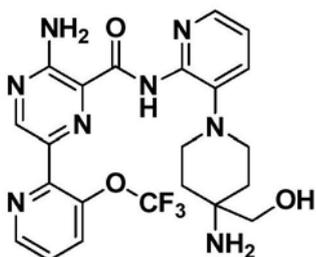
[0487]



[0488] 将来自步骤4的(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯以如实施例1中所述的方式用三氟乙酸处理,得到3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.108g,0.217mmol),21%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=0.92min,M+H=489.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.55(s,1H),8.97(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.77(s,1H),8.39(dd,J=8.2,1.5Hz,1H),8.26-7.65(m,4H),7.56(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),7.16(dd,J=7.9,4.7Hz,1H),4.34(s,1H),3.23-3.07(m,3H),2.91(td,J=10.6,4.2Hz,2H),2.76-2.38(m,13H),1.69-1.43(m,3H)。

[0489] 实施例6:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

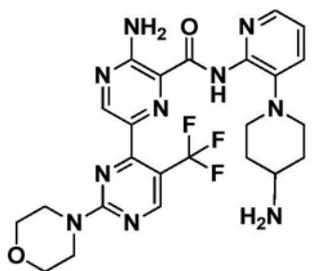
[0490]



[0491] 以如实施例1、方法1中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.0865g),85%收率。LC-MS(酸化方法):保留时间=1.24min,M+H=505.2。¹H NMR(DMSO-d₆) δ :10.75(s,1H),8.92(s,1H),8.77(dd,J=4.6,1.3Hz,1H),8.11(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.08(br s,1H),8.06(dt,J=8.4,1.4Hz,1H),7.65(dd,J=8.4,4.6Hz,1H),7.60(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),7.17(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),4.48(s,1H),2.97(td,J=11.3,3.0Hz,2H),2.75(dq,J=7.6,3.9Hz,4H),1.77(s,2H),1.47-1.16(m,4H)。

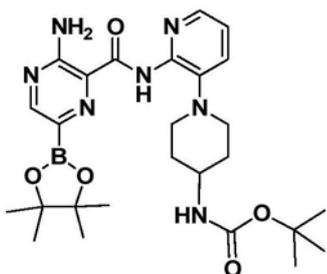
[0492] 实施例7:3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0493]



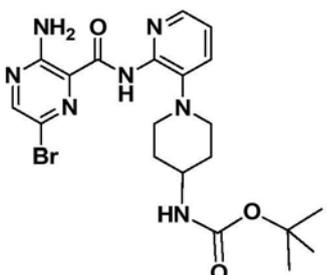
[0494] (1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0495]



[0496] 步骤1。(1-(2-(3-氨基-6-溴吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

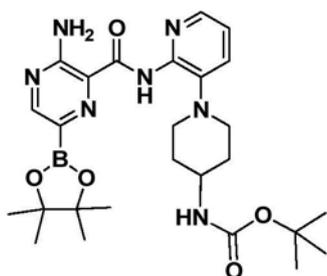
[0497]



[0498] 在100mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将3-氨基-6-溴吡啶-2-甲酸(1.044g, 4.79mmol)、(1-(2-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 4.79mmol)、DIPEA(2.091mL, 11.97mmol)和HATU(2.185g, 5.75mmol)在DMF(15mL)中的溶液在25℃搅拌15hr。将该反应混合液用30mL水淬灭,并用EtOAc萃取(3X 20mL)。将乙酸乙酯洗液经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将粗制的产物经硅胶色谱使用乙酸乙酯和庚烷纯化,得到3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-溴吡啶-2-甲酰胺(1.76g, 3.57mmol), 74%收率。LC-MS(酸化方法):保留时间=1.17min, M+H=492.3。

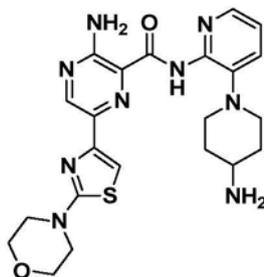
[0499] 步骤2。(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0500]



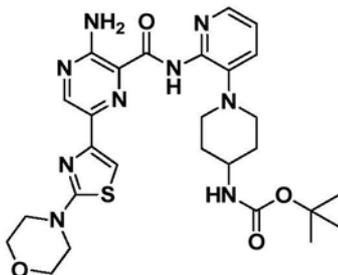
[0501] 在15密封(seal)装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-溴吡啶-2-甲酰胺(220mg, 0.447mmol)、联硼酸频哪醇酯(142mg, 0.559mmol)、K₂CO₃(79mg, 0.804mmol)和PdCl₂(dppf)(16.35mg, 0.022mmol)在二噁烷(2.5mL)中的溶液脱气并用氮气冲洗(2次),在80℃加热3h。将该反应混合液冷却至室温,用30mLDCM稀释,并经celite过滤。然后将滤液用60mL庚烷稀释,然后浓缩至1/2体积。将该混合液过滤,将该固体用庚烷(3X 20mL)洗涤,并在真空下干燥,得到(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(173mg, 0.321mmol)在71%收率。LC-MS(酸化方法)::保留时间=0.91min, M+H=458.4。

[0511]



[0512] 步骤1:1-(2-(3-氨基-6-(2-吗啉代噻唑-4-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0513]

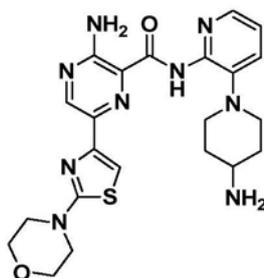


[0514] 向25mL圆底烧瓶中加入(5-氨基-6-((3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)硼酸(0.36g,0.787mmol)、4-(4-氯噻唑-2-基)吗啉(0.161g,0.787mmol)、二氯化Pd(dppe)(0.085g,0.116mmol)、磷酸钾1M(1mL)和磁力搅拌器。将生成的混合物用氮气脱气,然后置于80℃预加热油浴中,加热2小时。将该反应从热源移除,冷却,然后倾入100ml二氯甲烷中。加入硫酸镁以干燥该反应,随后过滤,并浓缩为浓稠的残余物。将残余物经硅胶色谱使用乙酸乙酯和庚烷纯化,得到(1-(2-(3-氨基-6-(2-吗啉代噻唑-4-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.187g,0.289mmol),37%收率。

[0515] LC-MS(碱性方法):保留时间=1.30min,M+H=582.5。

[0516] 步骤2:3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代噻唑-4-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

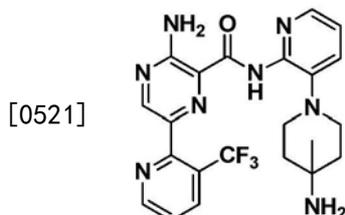
[0517]



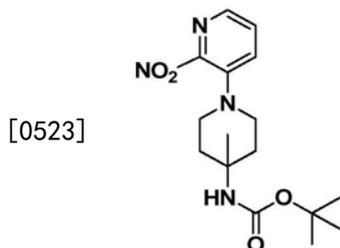
[0518] 向100mL烧瓶中加入磁力搅拌器,(1-(2-(3-氨基-6-(2-吗啉代噻唑-4-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.113g,0.194mmol)和二氯甲烷(5mL)。将该混合液搅拌直至所有固体溶解,然后在氮气下在冰水浴中冷却。向该混合液中加入三氟乙酸(15mL)。除去冰浴,并将该混合液在室温搅拌3小时。然后将该混合液浓缩,然后将残余物与甲苯(30mL)共蒸发3次成为浓稠的残余物。将残余物用方法3纯化,得到3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代噻唑-4-基)吡啶-2-甲酰胺(0.026g,0.052mmol),27%收率。

[0519] LC-MS (碱性方法): 保留时间=1.16min, M+H=482.6. ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.97 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.23 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 3H), 7.22 (d, J=18.0Hz, 4H), 7.03-6.95 (m, 3H), 3.83-3.76 (m, 10H), 3.62 (s, 0H), 3.53-3.45 (m, 10H), 3.08 (d, J=11.5Hz, 5H), 2.74 (s, 2H), 2.66 (t, J=11.8Hz, 6H), 1.89 (d, J=12.7Hz, 5H), 1.54 (d, J=11.9Hz, 6H), 1.46 (s, 8H), 1.18 (s, 5H)。

[0520] 实施例9: 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

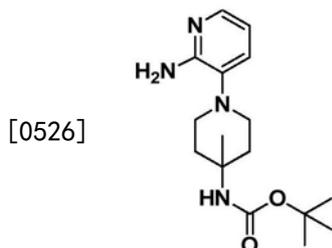


[0522] 步骤1: (4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[0524] 向3-氟-2-硝基吡啶 (11.2g, 81mmol) 在二噁烷 (200mL) 中的溶液中加入 (4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯 (26g, 121mmol)。加入Huenig碱 (28.3mL, 162mmol), 并将该混合液加热至85°C达18hrs。将该反应混合液冷却至室温, 并浓缩, 得到棕色固体。将该固体用200mL 4:1的庚烷:EtOAc洗涤。将该浆体浓缩至一半体积, 并过滤以收集 (26.2g, 78mmol, 96%) 棕色固体。LC-MS (酸性方法): 保留时间=1.46min, M+H=337.4

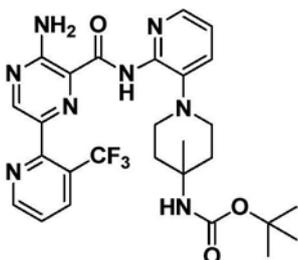
[0525] 步骤2: (4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[0527] 向 (4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯 (11.6g, 37.2mmol) 在乙酸乙酯 (200mL) 中的溶液中加入10%Pd-C (3.48g), 并在H₂气球压力下在室温搅拌4h。将少量MgSO₄加入反应中, 然后将该反应混合液经cellite垫过滤, 然后用乙酸乙酯洗涤 (100mL), 并将滤液浓缩, 得到棕色固体 (8.54g, 27.9mmol, 85%)。LC-MS (酸性方法): 保留时间=0.91min, M+H=307.4。

[0528] 步骤3: (1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

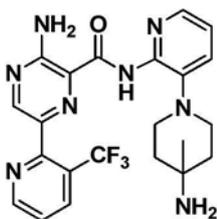
[0529]



[0530] 向3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸在二甲基甲酰胺(125mL)中的溶液中加入((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(V)(1.8g,4.24mmol)和4-甲基吗啉(1mL,9.79mmol)。将该反应在室温搅拌40分钟。加入在二甲基甲酰胺(25mL)中的(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯,并将该反应在室温搅拌16hrs。将该反应混合液用EtOAc稀释,并用NaHCO₃(aq)(3x 200mL)和盐水(1x200mL)洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗制的产物溶于乙腈(30mL)中,并将该反应混合液在室温放置一段时间。通过过滤收集黄色固体(1.39g,74%)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.13min,M+H=573.3。

[0531] 步骤4:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

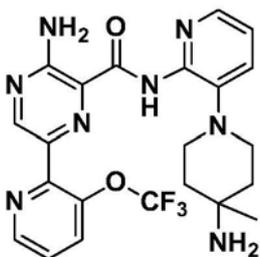
[0532]



[0533] 将(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.39g,2.06mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至0℃。将2,2,2-三氟乙酸(2.4mL,31mmol)滴加至该溶液中。将该混合液温至22℃,并搅拌4hrs。将反应混合液浓缩以除去DCM和过量的TFA。生成红色油状物,将其溶于100mL CHCl₃/IPA 3:1中,并加入饱和的NaHCO₃水溶液以中和该溶液。然后将该混合液在22℃搅拌16hrs。将该混合液转移至分液漏斗中,并将水层用CHCl₃/IPA 3:1(3X100mL)洗涤。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,得到黄色固体。将粗制的产物从乙腈中再结晶。通过过滤收集黄色固体(0.82g,83%)。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.75min,M+H=473.2。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.92(dd,J=5.1,1.4Hz,1H),8.68(s,1H),8.47-8.27(m,1H),8.12(dd,J=4.9,1.6Hz,1H),7.83-7.50(m,2H),7.18(dd,J=7.9,4.9Hz,1H),3.02-2.65(m,4H),1.54-1.24(m,4H),0.74(s,3H)。

[0534] 实施例10:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

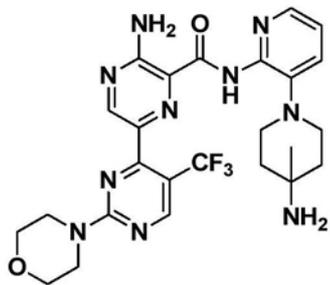
[0535]



[0536] 以如实施例1、方法1中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺(1.41g),77%收率。LC-MS(酸化方法):保留时间=1.0min,M+H=489.1 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.81(s,1H),8.73(dd,J=4.7,1.3Hz,1H),8.13(dd,J=4.9,1.6Hz,1H),8.01(dp,J=8.4,1.4Hz,1H),7.75-7.54(m,2H),7.19(dd,J=7.9,4.9Hz,1H),3.04-2.74(m,4H),1.67-1.35(m,4H),0.82(s,3H)。

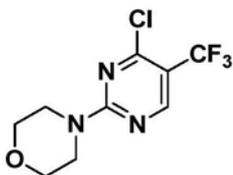
[0537] 实施例11:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-2-甲酰胺

[0538]



[0539] 步骤1:4-(4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吗啉的合成

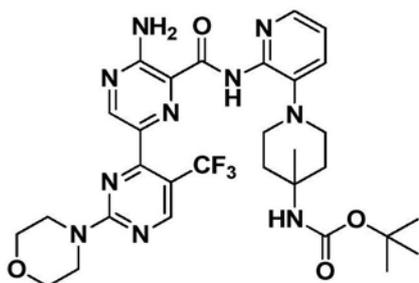
[0540]



[0541] 向圆底烧瓶中加入吗啉(0.897g,10.3mmol),并加入在氮气下搅拌并在冰水浴中冷却的二氯乙烷-叔丁醇溶液(1:1,30mL)。向该混合液中一批次加入氯化锌(5.45g,40mmol),并搅拌30分钟,随后加入2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(2.17g,10mmol)。将生成的溶液在冰水浴温度搅拌,随后快速滴加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺。将该反应混合液在冰水浴温度保持搅拌2小时,然后使其温至室温,并再搅拌18小时。将反应混合液倾入200mLDCM中,搅拌,并过滤。将滤液浓缩并经硅胶色谱使用乙酸乙酯/庚烷纯化,得到4-(4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吗啉(2.1g,7.61mmol),76%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.40min,M+H=268.4。

[0542] 步骤2:(1-(2-(3-氨基-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-2-甲酰胺基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

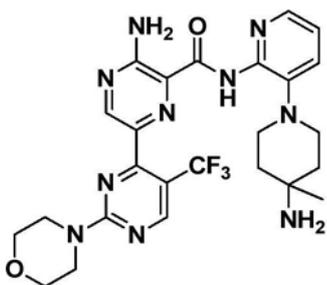
[0543]



[0544] 向10mL螺口小瓶中加入类似于实施例4制备的3-氨基-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酸(0.104g,0.281mmol)、DMF(2ml)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.12mL,0.689mmol)和2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.128g,0.337mmol)。将该混合液搅拌1小时。向生成的混合液中加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.095g,0.309mmol),并搅拌20小时。将该反应混合液浓缩,得到(1-(2-(3-氨基-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯,14%收率,并直接使用。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.46min,M+H=659.4。

[0545] 步骤3:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

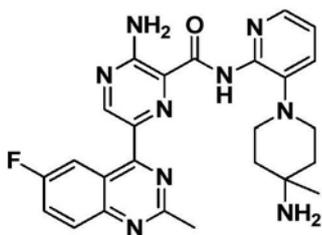
[0546]



[0547] 向25mL烧瓶中加入(1-(2-(3-氨基-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.185g,0.281mmol)和二氯甲烷(10mL),然后将其搅拌,并在氮气下在冰水浴中冷却。向该生成的混合液中加入三氟乙酸(20mL),并搅拌,然后使其温至室温。将该混合液搅拌两个半小时。然后将该混合液浓缩,然后与甲苯(30mL)共蒸发。该共蒸发进行三次。然后将该混合液通过HPLC方法4色谱纯化。然后将得到的固体用热水研磨热水,使其冷却。将得到的固体物质过滤,并干燥至恒重,得到3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.0104g,0.281mmol),14%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.15min,M+H=559.4。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.55(s,1H),8.84(s,1H),8.69(s,1H),8.29(dd,J=4.9,1.6Hz,1H),7.45(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),7.32(s,0H),7.10(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),5.64(d,J=81.5Hz,1H),5.32(s,1H),3.97(t,J=4.8Hz,4H),3.81(t,J=4.7Hz,4H),3.06-2.75(m,4H),1.61(ddd,J=13.5,9.3,4.0Hz,2H),1.42(dt,J=13.3,3.9Hz,2H),1.26(s,4H),0.97(s,3H),0.94-0.76(m,1H)。

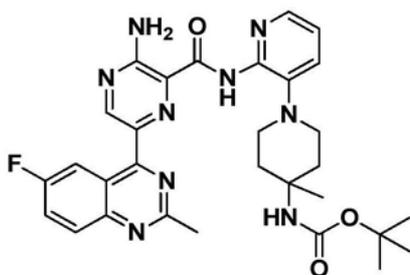
[0548] 实施例12:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-甲基喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0549]



[0550] 步骤1: (1-(2-(3-氨基-6-(6-氟-2-甲基喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯

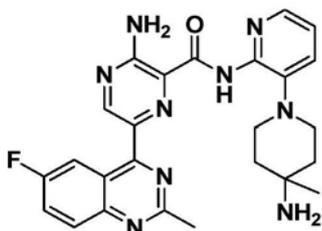
[0551]



[0552] 用 N_2 气流将(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(293mg, 0.529mmol)、(4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(125mg, 0.637mmol)和 K_3PO_4 (1591 μ l, 1.591mmol, 1M水溶液)在二噁烷(2mL)中的混合液脱气10min。然后加入 $PdCl_2$ (dppf)(19.41mg, 0.027mmol)。将该反应混合液脱气5min, 然后在80 $^{\circ}C$ 在 N_2 气氛下加热5h。将该反应混合液冷却至室温, 经celite垫过滤, 并用DCM洗涤。将滤液加入水和DCM。将水相进一步用DCM 2x萃取。将合并的DCM相减压浓缩。将残余物溶于MeOH和几点水中, 然后过滤。然后将得到的溶液用制备型-HPLC(C-18column, 25-50%ACN/ H_2O w/0.1%TFA)分离。合并所需级分, 然后进一步加入DCM和2M Na_2CO_3 水溶液使得水相达到pH 8。将水相用DCM 2x萃取。将合并的DCM相蒸发, 得到141mg (69%收率) (1-(2-(3-氨基-6-(6-氟-2-甲基喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯。LC/MS:m/z M+H=588.6

[0553] 步骤2: 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-甲基喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺

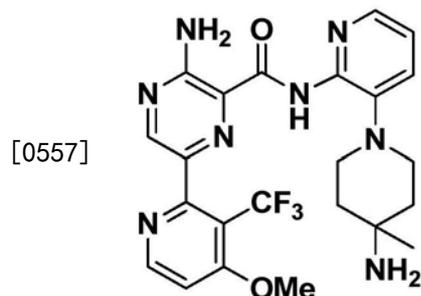
[0554]



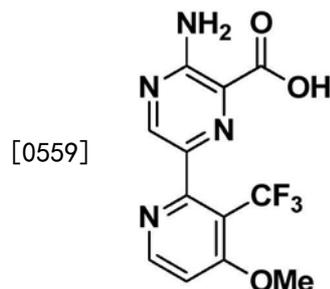
[0555] 在0 $^{\circ}C$ 向TFA(336 μ L, 4.36mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入在DCM(2mL)中的(1-(2-(3-氨基-6-(6-氟-2-甲基喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(128mg, 0.218mmol)。将该反应混合液减压浓缩。将残余物用DCM和水稀释, 然后加入2N Na_2CO_3 使得水相达到pH 12。通过DCM 3x萃取碱性水相。将合并的有机相浓缩。将残余物溶于MeOH/MeCN中, 然后通过制备型-HPLC分离(C-18柱, 10-30%ACN/ H_2O w/0.1%TFA)合并所需级分, 并加入2N Na_2CO_3 以达到pH 11。用DCM 3x萃取得到的碱性溶液。将

合并的DCM相减压浓缩,得到74mg (70%收率) 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-甲基喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺。LC/MS:m/z M+H=488.2¹H NMR (甲醇-d₄) δ:9.15 (s, 1H), 8.52 (dd, J=9.7, 2.9Hz, 1H), 8.17 (dd, J=5.0, 1.5Hz, 1H), 8.10 (dd, J=9.3, 5.3Hz, 1H), 7.87 (ddd, J=9.2, 8.2, 2.9Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 0.98-1.07 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 2H), 0.42 (s, 3H)

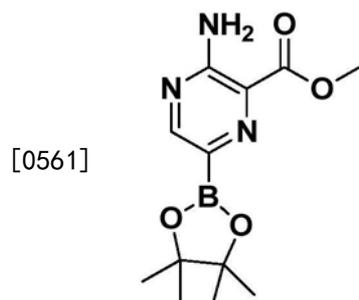
[0556] 实施例13:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0558] 1) 3-氨基-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸的合成



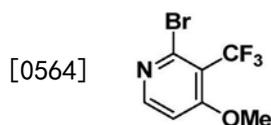
[0560] 步骤1.3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成



[0562] 将3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(8.8g, 38mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(9.6g, 38mmol)和乙酸钾(11g, 110mmol)在二噁烷(200mL)中的混合液脱气,然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.4g, 1.9mmol)。将得到的混合液搅拌,并在80℃在氮气气氛下加热15h。加入另外的4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.9g, 7.6mmol),并将该反应混合液再加热3h。将该反应混合液冷却至室温,并将该混合液用二氯甲烷稀释,并经硅藻土垫过滤。将滤液减压浓缩,并经硅胶色谱0%-10%在二氯甲烷中的甲醇梯度洗脱纯化,得到期望的产物,为棕色固体(9.5g, 90%收率)。LC-MS(酸化方法)保留时间=0.42min, M+H=198.1

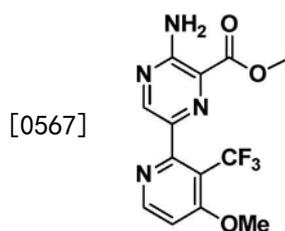
(LC-MS酸化方法)。

[0563] 步骤2.2-溴-4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶的合成



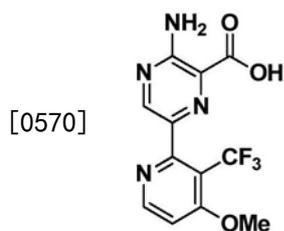
[0565] 将2-溴-4-氯-3-(三氟甲基)吡啶(200mg, 0.768mmol)和氢氧化钠水溶液(6N, 0.640mL)在甲醇(7mL)中的混合液在室温搅拌2h。将该混合液用乙酸乙酯萃取(3x 10mL), 并将和合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到165mg, 84%收率的白色粉末。LC-MS(酸化方法): 保留时间=1.11min, M+H=257.9。

[0566] 步骤3.3-氨基-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成



[0568] 将3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(180mg, 0.645mmol), 2-溴-4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(165mg, 0.645mmol)和1M磷酸钾(0.838mL, 0.838mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液在真空下脱气10min, 然后加入氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯-基)钨(II)](25mg, 0.032mmol)。将该混合液在50℃在氮气气氛下加热3h。将该反应混合液冷却至室温, 并用乙酸乙酯稀释。向水层加入饱和氯化铵, 并用乙酸乙酯反萃取。将合并的有机溶液经硅胶色谱0%-100%在庚烷中的乙酸乙酯梯度洗脱纯化, 得到所需产物, 为白色固体(14mg, 7%收率)。LC-MS(酸性方法): 保留时间=0.92min, M+H=329.3。

[0569] 步骤4.3-氨基-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸的合成

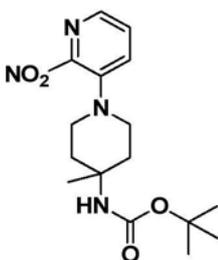


[0571] 将3-氨基-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(14mg, 0.043mmol)和氢氧化钠水溶液(6N, 0.071mL, 0.43mmol)在甲醇(3mL)中的混合液在室温搅拌5h。然后将其在60℃加热1h。通过使用浓HCl将pH调节至5。将该溶液在真空下浓缩, 得到白色粉末。将其未经进一步纯化地用于下一个步骤中。LC-MS(酸化方法): 保留时间=0.81min, M+H=315.0。

[0572] 2) 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0573] 步骤1。(4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

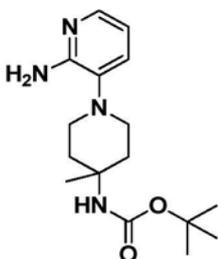
[0574]



[0575] 将3-氟-2-硝基吡啶 (550mg, 3.87mmol)、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯 (871mg, 4.06mmol) 和三乙胺 (1.61ml, 11.6mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合液加热至100℃达6h。将该混合液冷却,并浓缩为浓稠的残余物。将残余物用水稀释,并用二氯甲烷萃取 (3x 20mL)。将合并的有机层经硅胶色谱用0%-100%在庚烷中的乙酸乙酯梯度洗脱纯化,得到所需产物,为黄色固体 (1.3g, 100%收率)。LC-MS (碱性方法):保留时间=1.28min, M+H=337.2。

[0576] 步骤2。(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

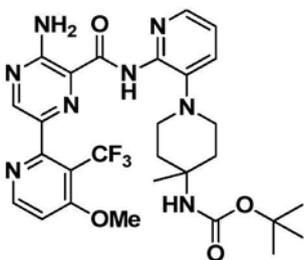
[0577]



[0578] 向(4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯 (550mg, 1.64mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中加入Pd/C (17mg, 10%碳载Pd, 湿)。将得到的混合物在氢气气氛下搅拌直至所有(4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯被消耗。然后将该反应用氮气净化。然后将该混合液经celite垫过滤。将该滤垫用过量的DMC洗涤。将滤液浓缩为浓稠的残余物,其在真空下固化。将该固体干燥至恒重,并直接使用 (500mg, 100%收率)。LC-MS (碱性方法):保留时间=0.78min, M+H=308.3。

[0579] 步骤3。(1-(2-(3-氨基-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。

[0580]



[0581] 将3-氨基-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸 (14mg, 0.043mmol)、(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯 (13mg, 0.043mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.019mL, 0.11mmol) 和(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐 (COMU) (44mg, 0.10mmol) 在二甲基甲酰胺 (0.4mL) 中的混合液在氮气气氛下在室温搅拌60h。将残余物浓缩为深色固体,将其纯化经HPLC (Sunfire 30x50mm 5μm柱ACN/H2O w/0.1%TFA 75mL/min., .5mL进样), 得到黄

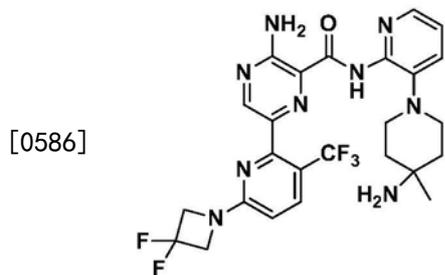
色固体 (25mg, 81% 收率)。LC-MS (碱性方法): 保留时间=1.18min, M+H=603.2。

[0582] 步骤4. 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

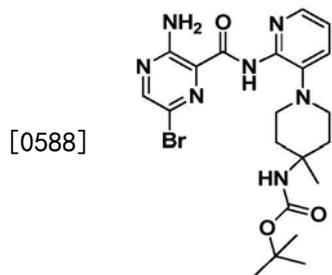


[0584] 将(1-(2-(3-氨基-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(25mg, 0.041mmol)和三氟乙酸(0.32mL, 4.2mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合液在室温搅拌12h。将生成的残余物浓缩为深色胶状物,将其经HPLC纯化(X-Bridge30x50mm 5um柱ACN/H₂O w/5mM NH₄OH 75mL/min., 5mL进样),得到黄色固体(5mg, 23% 收率)。LC-MS (碱性方法): 保留时间=0.79min, M+H=502.9。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.70 (d, J=5.77Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.11 (dd, J=5.02, 1.51Hz, 1H) 7.67 (dd, J=7.91, 1.63Hz, 1H) 7.40 (d, J=5.77Hz, 1H) 7.16 (dd, J=7.91, 4.89Hz, 1H) 4.08 (s, 3H) 2.85-3.00 (m, 2H) 2.72-2.85 (m, 2H) 1.28-1.50 (m, 4H) 0.81 (s, 3H)。

[0585] 实施例14: 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



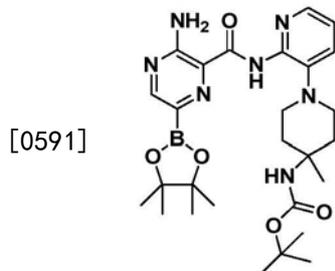
[0587] 步骤1。(1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。



[0589] 在100mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中将HBTU(2.23gm, 5.87mmol)、3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸(1.17gm, 5.39mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.28mL, 7.34mmol)在DMF(15ml)中搅拌15分钟,然后一次加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.5gm, 4.9mmol)。将该反应混合液搅拌16hr。然后将反应混合液倾入DMF中,并用50mL乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,并用盐水、随后用无水硫酸钠干燥。将残余物经硅胶色谱使用乙醇-乙酸乙酯0-10%梯度洗脱纯化,在蒸发含所需产物的级分后得到纯

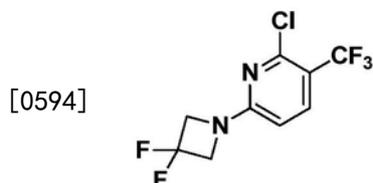
的(1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.86gm,67.5%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.17min,M+H=508.3。

[0590] 步骤2。(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。



[0592] 在100mL装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中,将(1-(2-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.9gm,3.7mmol)、联硼酸频哪醇酯(1gm,4mmol)和乙酸钾(0.54gm,5.5mmol)混悬于二噁烷(15mL)中。将形成的混悬液中通入氮气达20分钟以除去溶解氧。然后加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.13gm,0.18mmol),并将该反应混合液在油浴中加热至90℃。3hr后除去挥发物,并将残余物混悬于乙酸乙酯中,将其用水洗涤以除去过量的乙酸钾。将残余物溶于二氯甲烷中,并用庚烷研磨直至形成固体,将其过滤,并用另外部分的庚烷洗涤,得到(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.32gm,46%收率),为棕色粉末,纯度足够进行进一步的转化。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.91min,M+H=554.4。

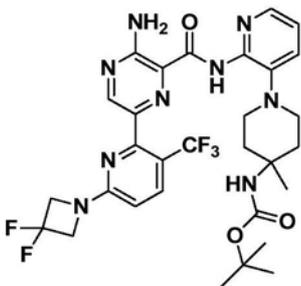
[0593] 步骤3。2-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶的合成。



[0595] 在100ml圆底烧瓶中,将2,6-二氯-3-(三氟甲基)吡啶(1.25gm,5.79mmol)与3,3-二氟氮杂环丁烷(0.75gm,5.79mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.5ml,8.7mmol)溶于DMF(30mL)中。16hr后将该反应冷却,倾入水中,并用50mL乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水和无水硫酸钠干燥。除去挥发物,并将残余物经硅胶色谱使用0-60%在庚烷中的乙酸乙酯梯度洗脱纯化,得到纯的2-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶(935mg,53%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.56min,M+H=273.3。

[0596] 步骤4。(1-(2-(3-氨基-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。

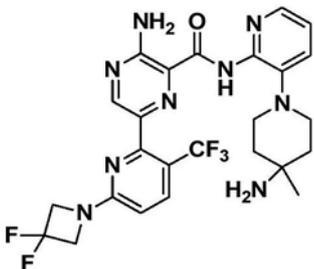
[0597]



[0598] 在10ml圆底烧瓶中,将(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(159mg, 0.23mmol)与2-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶(50mg, 0.183mmol)合并,并与1M三磷酸钾水溶液(0.3ml, 0.3mmol)一起溶于THF中。通过排气和用氮气净化三次将该混悬液脱气,然后在氮气下搅拌15分钟。加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II),然后用预-加热油浴将该反应混合液加热至50℃达16hr。除去反应挥发物,将残余物溶于DCM中,并经celite过滤。然后除去挥发物,并将残余物经硅胶色谱使用0-60%在庚烷中的乙酸乙酯梯度洗脱纯化,得到纯的所需的(1-(2-(3-氨基-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(70mg, 54%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.27min, M+H=664.7。

[0599] 步骤5.3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺的合成。

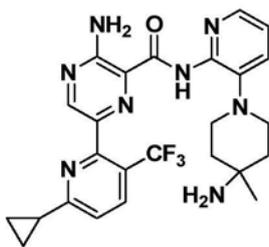
[0600]



[0601] 在10mL圆底烧瓶中将(1-(2-(3-氨基-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯溶于1.5mL二氯甲烷中,并用2,2,2-三氟乙酸(0.2ml, 2.2mmol)处理。16小时后,将该反应混合液用饱和的碳酸氢钠溶液处理直至达到pH 9。形成固体沉淀,并缓慢再溶解。然后将有机层分离,用盐水、无水硫酸钠干燥,然后蒸发。将残余物经硅胶色谱使用0-10%在乙酸乙酯中的乙醇梯度洗脱纯化,得到纯的3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺(49mg, 78%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.88min, M+H=564.2。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.64 (s, 1H), 8.11 (dd, J=5.0, 1.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.51 (t, J=12.0Hz, 4H), 2.99-2.74 (m, 4H), 1.52-1.33 (m, 4H), 0.81 (s, 3H)。

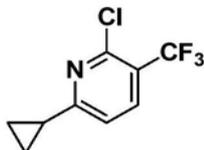
[0602] 实施例15:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺

[0603]



[0604] 步骤1.2-氯-6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶的合成。

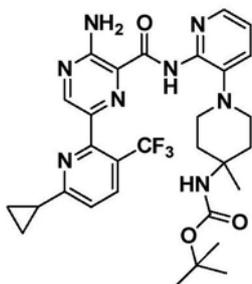
[0605]



[0606] 向100mL圆底烧瓶中加入甲苯(20mL)、2,6-二氯-3-(三氟甲基)吡啶(3g, 13.8mmol)、环丙基硼酸(1.3g, 15.3mmol)、三环己基膦(0.39g, 1.4mmol)、磷酸三钾(3.2g, 15.3mmol)和水(1mL)。通过排气并用氮气净化三次将该混悬液脱气,然后在氮气下搅拌15分钟。加入二乙酰氧基钯(0.16g, 0.7mmol),然后用预-加热油浴将该反应混合液加热至100℃达16小时。该时间后,除去反应挥发物,将残余物溶于DCM中,过滤,然后经硅胶色谱使用0-60%在庚烷中的乙酸乙酯梯度洗脱纯化,得到纯的所需产物2-氯-6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶(2gm, 59%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.61min, M+H=222.2

[0607] 步骤2。(1-(2-(3-氨基-6-(6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

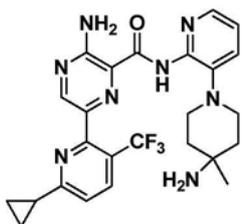
[0608]



[0609] 向10mL装备有磁力搅拌器并用氮气净化的圆底烧瓶中加入2-氯-6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶(50mg, 0.23mmol)、二噁烷(2ml)、(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(156mg, 0.23mmol)和1M磷酸三钾水溶液(0.29mL, 0.29mmol)。将得到的混合物在氮气气氛下在油浴中在90℃搅拌直至所有的2-氯-6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶被消耗(16hr)。然后将该混合液冷却,并经celite垫过滤。将该滤垫用过量的二氯甲烷洗涤。将合并的滤液浓缩为浓稠的残余物,并经硅胶色谱使用0-75%在庚烷中的乙酸乙酯梯度洗脱纯化,得到(50mg, 34%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.31min, M+H=613.2。

[0610] 步骤3.3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成。

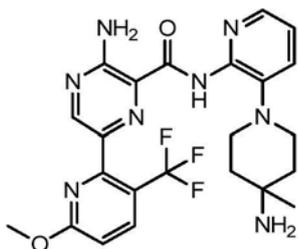
[0611]



[0612] 向10mL烧瓶中加入(1-(2-(3-氨基-6-(6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯、二氯甲烷(2mL)和2,2,2-三氟乙酸(0.1mL,1.2mmol)。16hrs后,将该反应用过量的饱和的碳酸氢钠水溶液处理直至达到pH 9。将有机层分离,然后用盐水和无水硫酸钠干燥。将不纯的最终化合物经硅胶色谱使用0-10%在乙酸乙酯中的乙醇梯度洗脱纯化,得到纯的3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(41mg,93%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.22min,M+H=513.2。¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.63(s,1H),8.14-8.09(m,2H),7.64(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.49(d,J=8.2Hz,1H),7.17(dd,J=7.9,4.9Hz,1H),2.97-2.73(m,4H),2.26(ddd,J=7.7,4.5,2.5Hz,1H),1.45-1.31(m,4H),1.17-1.12(m,4H),0.75(s,3H)。

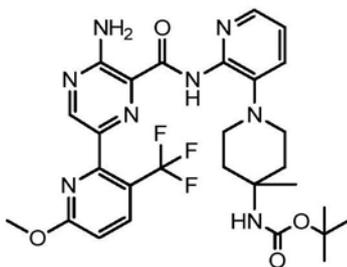
[0613] 实施例16:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0614]



[0615] 步骤1。(1-(2-(3-氨基-6-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

[0616]

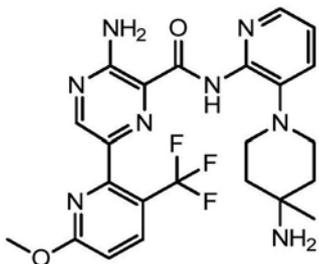


[0617] 在40mL装备有磁力搅拌器的小瓶中,将2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(J.Heterocyclic Chem.,28,971(1991))(40mg,0.190mmol)、(1-(2-(3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg,0.181mmol)、PdCl₂(dppf)(6.61mg,0.09mmol)和磷酸钾(1M,0.271mL)混悬于1,4-二噁烷(2ml)中,用N₂脱气10min.,并加热至90℃达4h。将该混合液冷却至室温,并加入EtOAc(20mL),经celite过滤,用EtOAc 920ml)洗涤,在真空下浓缩。将该固体经反相高压液相色谱法纯化,使用35-60%ACN 3.5min梯度方法,通过X-Bridge 30x50mm 5um柱进行,ACN/H₂O含5mMNH₄OH 75mL/min.,5mL进样3次,得到50mg(黄色固体)。

LC-MS (酸性方法): 保留时间=1.17min, M+H=603.7

[0618] 步骤2. 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

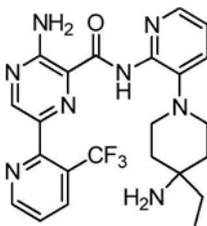
[0619]



[0620] 在40mL装备有磁力搅拌器的小瓶中将2,2,2-三氟乙酸(64mL, 0.830mmol)加入(1-(2-(3-氨基-6-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(50mg, 0.083mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中,并使其在环境温度搅拌30min。将该反应混合液在真空下浓缩,并中和,得到40mg标题化合物。LC-MS (酸性方法): 保留时间=0.83min, M+H=503.5。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.77 (s, 1H), 8.24-8.10 (m, 2H), 7.67 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.94 (ddd, J=12.6, 9.9, 3.1Hz, 2H), 2.84 (dt, J=12.0, 4.6Hz, 2H), 1.51 (ddd, J=13.6, 9.8, 4.1Hz, 2H), 1.39 (dt, J=13.3, 3.8Hz, 2H), 0.82 (s, 3H)。

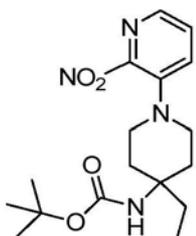
[0621] 实施例17: 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0622]



[0623] 步骤1. (4-乙基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。

[0624]

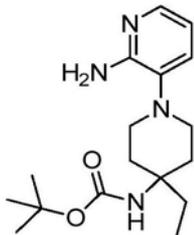


[0625] 向装备有磁力搅拌器的微波小瓶中加入3-氟-2-硝基吡啶(205mg, 1.44mmol)、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯(329mg, 1.443mmol)、在乙醇(10mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(559mg, 4.33mmol)。将该混合液在Biotage微波反应器中在100℃加热30分钟。将该混合液冷却,并浓缩为浓稠的残余物。将残余物经硅胶色谱纯化(使用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液),得到(4-乙基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(337mg, 67%收率)。LC-MS (碱性方法): 保留时间=1.45min, M+H=351.0 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.04 (dd, J=4.4, 1.3Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.3, 4.4Hz, 1H), 6.52

(s, 1H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.62 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.43-1.31 (m, 11H), 0.75 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0626] 步骤2。(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-乙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。

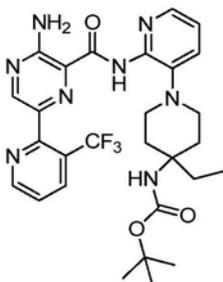
[0627]



[0628] 向装备有磁力搅拌器、并用氮气净化的圆底烧瓶中加入(4-乙基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(337mg, 0.96mmol)、乙醇(10mL)和Pd/C(41mg, 10%碳载Pd, 湿)。将得到的混合物在氢气气氛下搅拌直至所有的(4-乙基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯被消耗。将该反应混合液经celite垫过滤, 然后用甲醇和乙酸乙酯冲洗。将滤液在真空下浓缩, 然后将得到的残余物溶于二氯甲烷中, 并经短硫酸镁垫过滤。将滤液浓缩, 得到(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-乙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯, 为白色固体(268mg, 87%收率)。LC-MS(碱性方法): 保留时间=1.32min, M+H=321.1。

[0629] 步骤3。(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-乙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。

[0630]

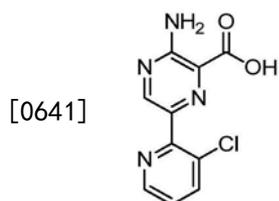


[0631] 向20mL装备有磁力搅拌器的闪烁瓶中加入3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸(61mg, 0.22mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐(120mg, 0.32mmol)、在DMF(2mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(73mg, 0.56mmol)。将该混合液在室温搅拌5分钟, 随后加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-乙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(60mg, 0.187mmol)。将生成的混合液在室温搅拌过夜, 然后将其过滤。将滤液浓缩, 然后将残余物经反相HPLC纯化(35-60%ACN 3.5min梯度, X-Bridge30x50mm 5μm柱ACN/H₂O w/5mm NH₄OH, 75mL/min., 4次进样, 以1.5mL/进样), 得到(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-乙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(81mg, 66%收率)。LC-MS(碱性方法): 保留时间=1.42min, M+H=587.0。

[0632] 步骤4。3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成。

嗪-2-甲酸甲酯 (91mg, 13% 收率)。LC-MS (碱性方法): 保留时间=0.92min, M+H=265.0。

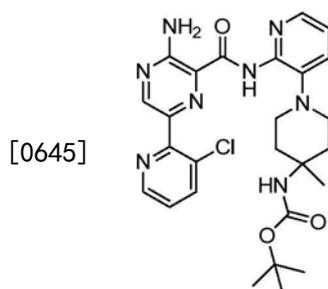
[0640] 步骤2. 3-氨基-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成。



[0642] 在装备有磁力搅拌器的圆底烧瓶中, 在室温将3-氨基-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (91mg, 0.34mmol) 溶于甲醇 (4ml) 中, 并在室温加入氢氧化锂 (0.52mL, 1.03mmol, 2N水溶液), 搅拌16h。在真空下除去挥发物, 然后将含水残余物用2NHCl水溶液酸化直至达到pH 2。

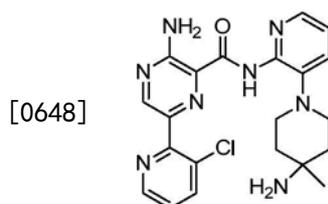
[0643] 将得到的沉淀过滤, 并用水冲洗, 然后在冻干器上干燥, 得到3-氨基-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (77mg, 89% 收率), 为浅黄色固体。LC-MS (酸性方法): 保留时间=0.68min, M+H=251.4。

[0644] 步骤3. (1-(2-(3-氨基-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成。



[0646] 向装备有磁力搅拌棒的20mL闪烁瓶中加入3-氨基-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (38mg, 0.15mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐 (84mg, 0.22mmol)、在DMF (1.5mL) 中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (51mg, 0.39mmol)。将该混合液在室温搅拌5分钟, 随后加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯 (40mg, 0.13mmol)。将生成的混合液在室温搅拌过夜, 随后将其过滤。将滤液浓缩, 然后将残余物经反相HPLC纯化 (35-60% ACN 3.5min梯度, X-Bridge30x50mm 5μm柱ACN/H₂O w/5mL NH₄OH, 75mL/min., 3次进样, 以1.5mL/进样), 得到(1-(2-(3-氨基-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯 (46mg, 65% 收率), LC-MS (碱性方法): 保留时间=1.35min, M+H=538.9。

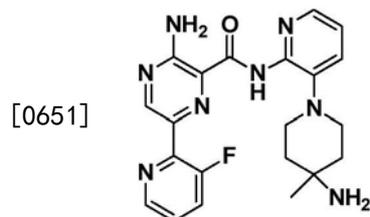
[0647] 步骤4. 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氯吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成。



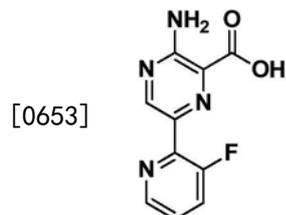
[0649] 向装备有磁力搅拌棒的20mL闪烁瓶中加入(1-(2-(3-氨基-6-(3-氯吡啶-2-基)吡

嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(46mg, 0.085mmol)和二氯甲烷(1mL)。然后以滴加方式加入三氟乙酸(146mg, 1.28mmol)。将得到的混合物在室温搅拌16小时,此时所有的(1-(2-(3-氨基-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-乙基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯被消耗。将该反应混合液浓缩,然后将二氯甲烷和2N碳酸钠水溶液加入得到的两相残余物中。将有机相和水相(层)分离。将有机层用另外的2N碳酸钠水溶液洗涤一次,然后用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将粗制的混合物经反相HPLC纯化(25-50%ACN 3.5min梯度,X-Bridge 30x50mm 5 μ m柱ACN/H₂O w/5mm NH₄OH, 75mL/min., 2次进样,以1.5mL进样),得到3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(25mg, 67%收率), LC-MS(酸性方法):保留时间=0.75min, M+H=439.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.82(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.67(dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.14-8.06(m, 2H), 7.59(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.2, 4.6Hz, 1H), 7.15(dd, J=7.9, 4.8Hz, 1H), 2.97-2.88(m, 2H), 2.77-2.67(m, 2H), 1.46-1.22(m, 6H), 0.71(s, 3H)。

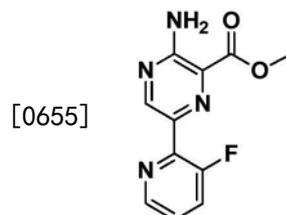
[0650] 实施例19:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0652] 3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸的合成

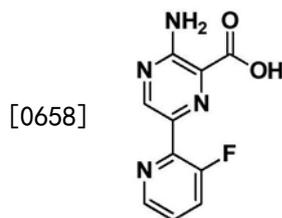


[0654] 步骤1.3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成



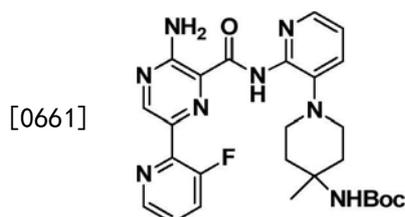
[0656] 将装备有搅拌棒的微波小瓶中装入3-氨基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(515mg, ~80%, 1.847mmol)、PdCl₂(dppf)-DCM(81mg, 0.099mmol)、2-溴-3-氟吡啶(250mg, 1.421mmol)、碳酸铯(741mg, 2.273mmol)和二噁烷(24mL)。将该混合液脱气5分钟,然后将该反应混合液在微波反应器中在110 $^{\circ}$ C加热45分钟。冷却至室温后,将该反应混合液经celite过滤,用EtOAc(35mL)洗涤,并减压浓缩。然后将残余物用MeOH(25mL)稀释,生成棕色固体沉淀。过滤该固体,得到250mg 3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯。LC-MS(方法3, Basic):保留时间=0.84min, M+H=249.0。

[0657] 步骤2.3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸的合成



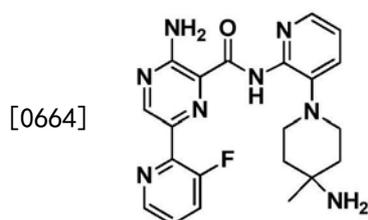
[0659] 在40ml小瓶中将3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(950mg,3.83mmol)部分溶于甲醇(5mL)中。向该混合液中加入在水(0.5mL)中的LiOH(860mg,11.48mmol),并将该混合液在室温搅拌3h。将反应期间有沉淀的固体过滤,得到1.13g 3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.70min,M+H=235.2。

[0660] 步骤3:1-(2-(3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[0662] 向3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸(500mg,2.135mmol)在DCM/DMA(2:1,4ml/2ml)中的溶液中加入(1-(2-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(654mg,2.135mmol)、HBTU(1619mg,4.27mmol)和DIPEA(1.492mL,8.54mmol)。将该反应混合液在室温搅拌16h,然后用水淬灭。然后将该反应混合液用DCM(25mL)稀释,并用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤。然后将有机层分离,经MgSO₄干燥,并蒸发,得到呈褐色的固体,然后将其经碱性HPLC纯化,得到424.5mg 1-(2-(3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.32min,M+H=523.3。

[0663] 4)3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

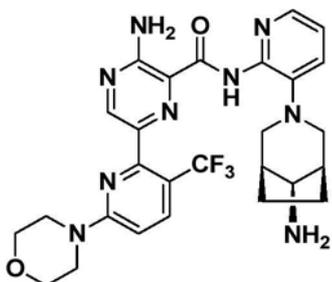


[0665] 在40mL小瓶中将1-(2-(3-氨基-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(424.5mg,0.812mmol)溶于DCM(2.5ml)中。向该混合液中缓慢加入HCl/二噁烷(2031μL,8.12mmol)。添加期间形成橙色固体。将该反应混合液放置搅拌18h,随后将沉淀过滤。然后将得到的固体用NaHCO₃(10mL)稀释,并用DCM萃取(2x15mL)。将有机层合并,经MgSO₄干燥,并蒸发,得到170mg 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺。LC-MS(碱性方法):保留时间=0.98min,M+H=423.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.81(s,1H),8.94(s,1H),8.58(dd,J=

4.3, 1.8Hz, 1H), 8.11 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 2H), 7.90 (ddd, J=11.3, 8.4, 1.3Hz, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.16 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.96 (td, J=11.0, 2.7Hz, 2H), 2.74 (dt, J=11.6, 4.2Hz, 2H), 1.50 (ddd, J=13.7, 10.3, 3.8Hz, 2H), 1.39-1.26 (m, 4H), 0.79 (s, 3H)。

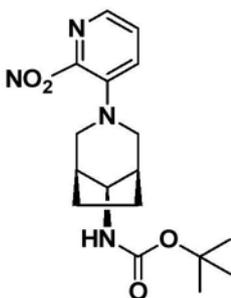
[0666] 实施例20: 3-氨基-N-(3-((1R,5S,8s)-8-氨基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0667]



[0668] 步骤1: ((1R,5S,8s)-3-(2-硝基吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

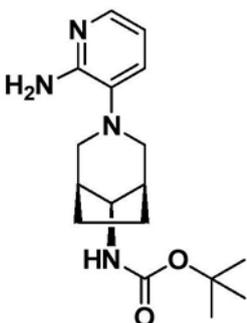
[0669]



[0670] 向25mL梨形烧瓶中加入3-氟-2-硝基吡啶、(0.56g, 3.94mmol)、(1R,5S,8s)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基氨基甲酸叔丁基酯(0.849g, 3.75mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺、(1.11g, 8.59mmol)和四氢呋喃(14mL)和磁力搅拌器。将该混合液在氮气下搅拌,并在70℃加热1天。然后将该混合液冷却,并浓缩为浓稠的残余物,直接经硅胶(乙酸乙酯-庚烷)色谱纯化,得到((1R,5S,8s)-3-(2-硝基吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.993g, 2.71mmol), 72%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.41min, M+H=349.6。

[0671] 步骤2: ((1R,5S,8s)-3-(2-氨基吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成

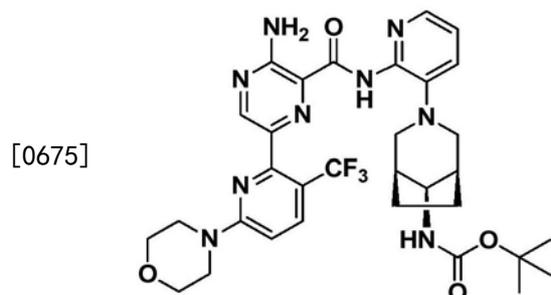
[0672]



[0673] 向100mL圆底烧瓶中加入((1R,5S,8s)-3-(2-硝基吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.99g, 2.84mmol)、乙酸乙酯(50mL)和10%湿碳载钯

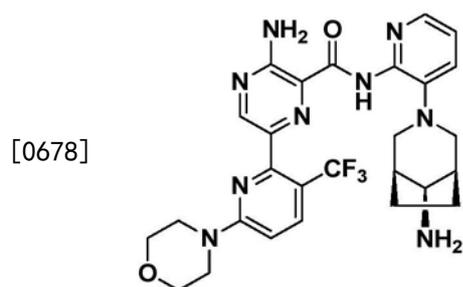
(1g)。将烧瓶用氢气净化,并在氢气球下搅拌16hrs。然后向生成的混合液中加入MgSO₄ (5克),并搅拌。然后将该混合液在氮气保护下经MgSO₄垫过滤。将滤液浓缩至干燥,得到((1R,5S,8s)-3-(2-氨基吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯(2.52g,1.322mmol),98%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.00min,M+H=319.5。

[0674] 步骤3:((1R,5S,8s)-3-(2-(3-氨基-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[0676] 向10mL螺口小瓶中加入类似于实施例1(方法1)制备的3-氨基-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酸(0.257g,0.696mmol)、DMF(2.5mL)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.334g,0.258mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(0.421g,1.107mmol)。将该混合液搅拌15分钟。向生成的混合液中加入((1R,5S,8s)-3-(2-氨基吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.235g,0.738mmol),并搅拌18小时。将该反应混合液浓缩,并经硅胶色谱使用乙酸乙酯和庚烷洗脱纯化,得到((1R,5S,8s)-3-(2-(3-氨基-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.494g,0.556mmol),80%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.28min,M+H=670.8。

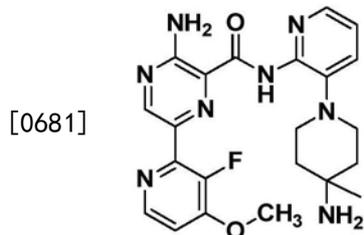
[0677] 步骤4:3-氨基-N-(3-((1R,5S,8s)-8-氨基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[0679] 向100mL烧瓶中加入磁力搅拌器、((1R,5S,8s)-3-(2-(3-氨基-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰氨基)吡啶-3-基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.61g,0.923mmol)和二氯甲烷(10mL)。将该混合液搅拌直至所有固体溶解,然后在氮气下在冰水浴中冷却。向该混合液中加入三氟乙酸(25mL)。除去冰浴,并将该混合液在室温搅拌2.5小时。然后将该混合液浓缩,然后将残余物与甲苯(30mL)共蒸发3次成为浓稠的残余物。将残余物经反相HPLC方法纯化,得到3-氨基-N-(3-((1R,5S,8s)-8-氨基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.084g,0.277mmol),15%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.12min,M+H=570.6。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.48(s,3H),8.56(s,3H),8.22(d,J=4.8Hz,3H),7.77(d,J=

9.0Hz, 3H), 7.37 (d, J=7.9Hz, 3H), 6.99 (dd, J=8.0, 4.8Hz, 3H), 6.58 (d, J=9.0Hz, 3H), 3.90-3.67 (m, 12H), 3.59 (t, J=4.8Hz, 12H), 3.06-2.74 (m, 9H), 2.66 (d, J=10.7Hz, 6H), 1.83 (s, 6H), 1.20 (d, J=12.5Hz, 16H)。

[0680] 实施例21:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0682] 以如实施例1、方法1中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.185g), 56%收率。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.11min, M+H=453.2

[0683] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.33 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.95 (dd, J=12.2, 9.5Hz, 2H), 2.82-2.66 (m, 2H), 1.53 (ddd, J=13.7, 10.4, 3.9Hz, 2H), 1.44-1.13 (m, 4H), 0.82 (s, 3H)。

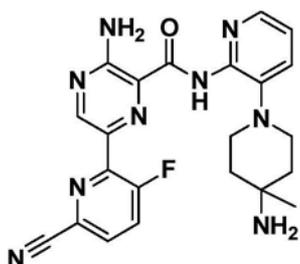
[0684] 实施例22:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0686] 以如实施例1、方法1中所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.01g), 58%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=2.11min, M+H=452.2。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.91 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.57 (dt, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 8.13 (dd, J=5.0, 1.6Hz, 1H), 7.83 (ddd, J=10.9, 8.4, 1.3Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=8.3, 4.6, 3.8Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 3.48 (q, J=7.0Hz, 7H), 3.23 (s, 19H), 3.06-2.84 (m, 6H), 1.66 (ddd, J=14.8, 11.1, 4.3Hz, 2H), 1.52 (dt, J=13.1, 3.0Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 10H)。

[0687] 实施例23:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氰基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

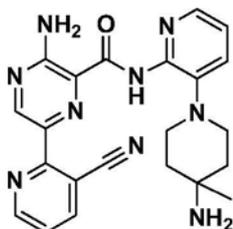
[0688]



[0689] 以如实施例7、方法2中所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氰基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.016g),78%收率。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.72min,M+H=448.3¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.79(s,3H) 1.29-1.38(m,2H) 1.39-1.52(m,2H) 2.73(d,J=11.80Hz,2H) 2.96(t,J=9.79Hz,2H) 3.17(d,J=3.51Hz,3H) 4.12(d,J=4.27Hz,1H) 7.17(dd,J=7.78,4.77Hz,1H) 7.62(dd,J=7.78,1.51Hz,1H) 8.11(dd,J=4.77,1.51Hz,1H) 8.18-8.29(m,2H) 8.93(s,1H) 10.70(s,1H)。

[0690] 实施例24:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0691]

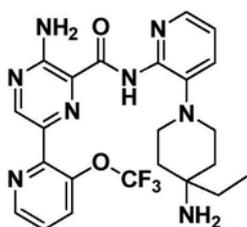


[0692] 以如实施例1、方法1中所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.109g),69%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.92min,M+H=429.2。

[0693] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.56(s,1H),9.18(s,1H),8.95(dd,J=4.8,1.7Hz,1H),8.52(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),8.29(s,1H),8.26-8.15(m,5H),7.87-7.60(m,3H),7.35(dd,J=7.9,5.0Hz,1H),3.20-3.02(m,3H),2.97-2.79(m,3H),2.01-1.73(m,3H),1.64(ddd,J=13.5,9.2,4.1Hz,2H),1.36(s,1H),1.05(s,3H)。

[0694] 实施例25:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0695]

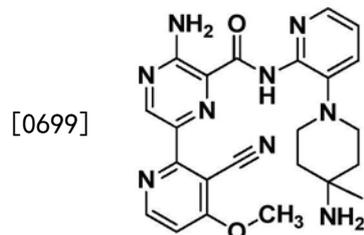


[0696] 以如实施例1、方法1中所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(3.15g),83%收率。LC-MS(碱性方法):保留时间=1.02min,M+H=503.2。

[0697] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.80(s,1H),8.84(s,1H),8.76(dd,J=4.7,1.3Hz,1H),8.16(br s,1H),8.10(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.07(dt,J=8.4,1.4Hz,1H),7.96(br

s, 1H), 7.65 (dd, J=8.4, 4.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 2.95 (td, J=11.5, 2.9Hz, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 1.35-1.18 (m, 4H), 1.07 (s, 2H), 0.81 (q, J=7.4Hz, 2H), 0.56 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0698] 实施例26:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0700] 以如实施例7、方法2中所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.018g), 49%收率。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.69min, M+H=460.2。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 0.92 (s, 4H) 1.56 (d, J=13.05Hz, 2H) 1.65-1.80 (m, 2H) 2.90-2.98 (m, 2H) 2.98-3.07 (m, 2H) 4.13 (s, 3H) 7.24 (dd, J=8.03, 5.02Hz, 1H) 7.31 (d, J=6.02Hz, 1H) 7.71 (dd, J=7.91, 1.38Hz, 1H) 8.14 (dd, J=4.89, 1.38Hz, 1H) 8.74 (d, J=6.02Hz, 1H) 9.11 (s, 1H)。

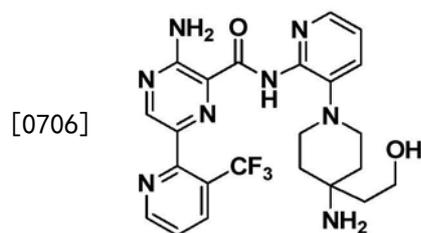
[0701] 实施例27:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0703] 以如实施例1、方法1中所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.018g), 49%收率。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.79min, M+H=519.2。

[0704] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.78 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (dd, J=4.6, 1.3Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.3, 4.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.9, 4.8Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (d, J=11.6, 2.7Hz, 2H), 2.73 (dt, J=11.4, 3.7Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.37 (dt, J=11.9, 6.5Hz, 3H), 1.31-1.21 (m, 2H)。

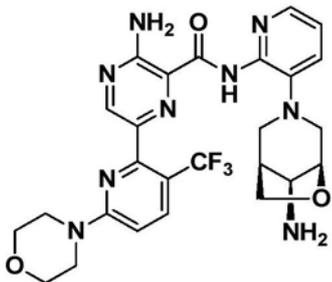
[0705] 实施例28:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



[0707] 以如实施例1、方法1中所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.039g), 38%收率。LC-MS(碱性方法): 保留时间=0.96min, M+H=503.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(s, 1H), 8.95(dd, J=4.9, 1.5Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.40(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 8.22-8.06(m, 2H), 7.97(br s, 1H), 7.71(dd, J=8.0, 4.8Hz, 1H), 7.56(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.16(dd, J=7.9, 4.8Hz, 1H), 4.77(s, 1H), 3.29(t, J=6.6Hz, 2H), 2.94-2.83(m, 2H), 2.71-2.63(m, 2H), 1.39(s, 2H), 1.27-1.13(m, 4H), 0.92(t, J=6.6Hz, 2H)。

[0708] 实施例29: 3-氨基-N-(3-((1S, 5R, 8S)-8-氨基-6-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0709]



[0710] 以如实施例1所述的类似的方式制备3-氨基-N-(3-((1S, 5R, 8S)-8-氨基-6-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.069g), 14%收率。LC-MS(碱性方法): 保留时间=1.69min, M+H=572.6。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.35(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.22(d, J=4.8Hz, 1H), 7.80(d, J=8.9Hz, 1H), 7.44(d, J=7.9Hz, 1H), 7.00(dd, J=7.9, 4.8Hz, 1H), 6.59(d, J=9.0Hz, 1H), 3.99(d, J=8.3Hz, 1H), 3.87(d, J=4.2Hz, 1H), 3.85-3.67(m, 4H), 3.69-3.54(m, 4H), 3.29(dd, J=8.2, 4.8Hz, 1H), 3.21-2.93(m, 3H), 2.81(dd, J=27.2, 11.4Hz, 2H)。

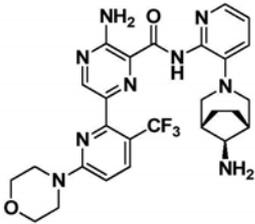
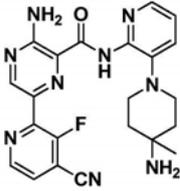
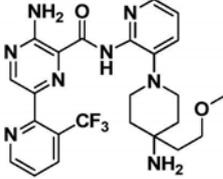
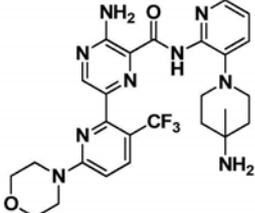
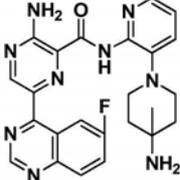
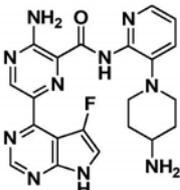
[0711] 实施例30-85

[0712] 通过上文公开的合成方法(方法1-6)制备的实施例30-85在表1中概述。

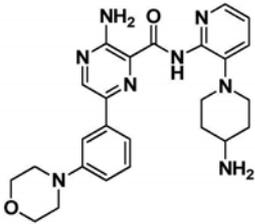
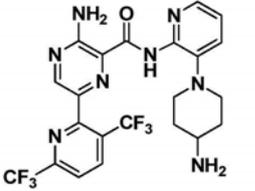
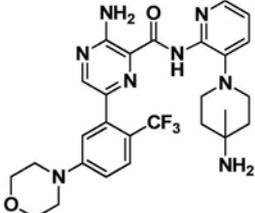
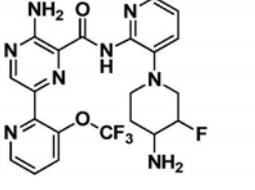
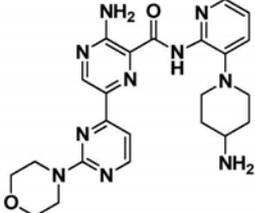
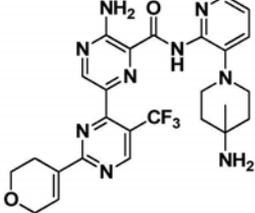
[0713] 表1

	化合物名称	结构	合成方法	MS (M+H)
30	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	446.2
31	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	448.2
32	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	453.2
33	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	516.2

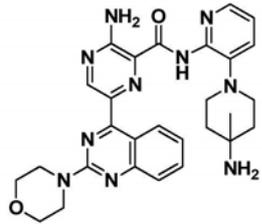
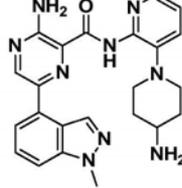
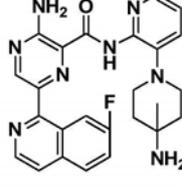
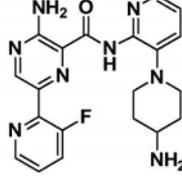
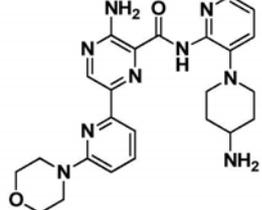
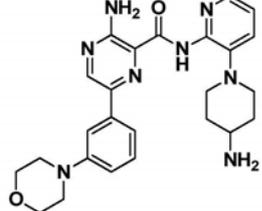
[0714]

34	3-氨基-N-(3-((1R,5S,8s)-8-氨基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	570.6
35	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氟基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	448.2
36	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	517.2
37	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	558.6
38	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	474.2
39	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	449.2

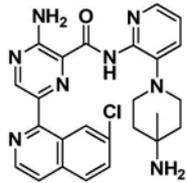
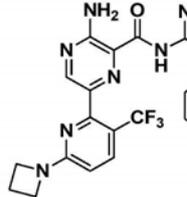
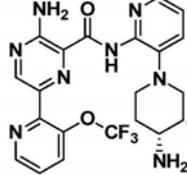
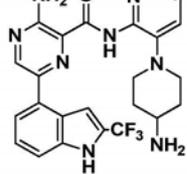
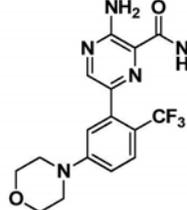
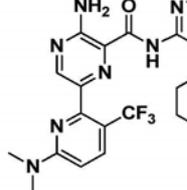
[0715]

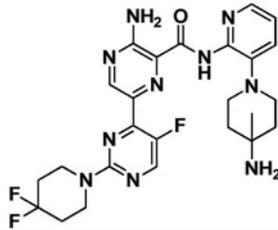
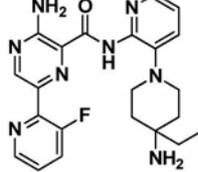
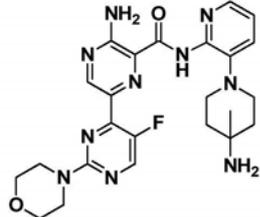
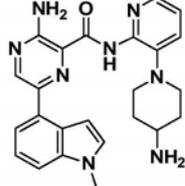
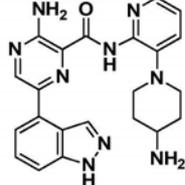
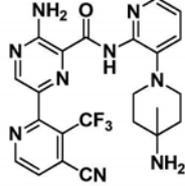
40	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苄基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 2	474.4
41	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3,6-双(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	527.2
42	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苄基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	557.6
43	(+) 3-氨基-N-(3-((顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	493.9
44	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	477.3
45	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	555.2

[0716]

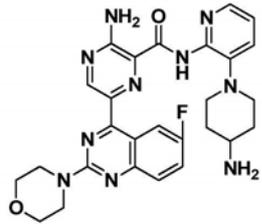
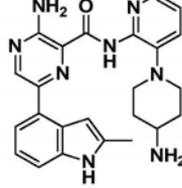
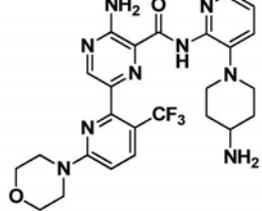
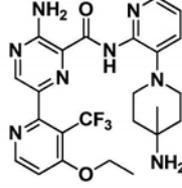
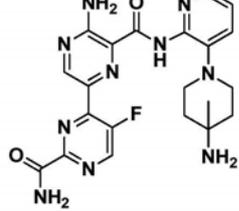
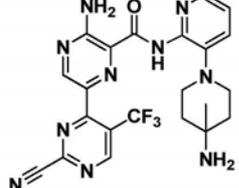
46	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	541.3
47	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	444.5
48	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氟异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	473.2
49	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	409.2
50	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	476.6
51	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苯基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 2	475.6

[0717]

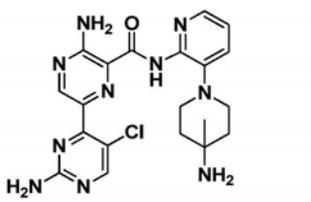
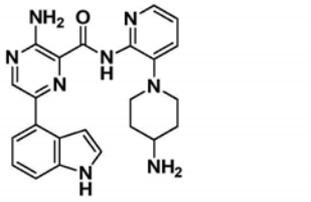
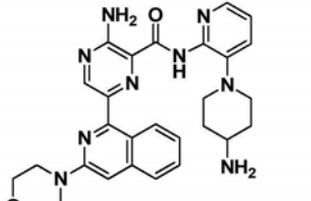
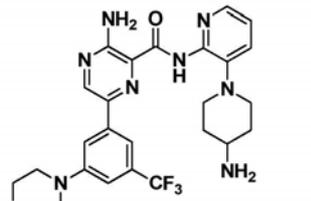
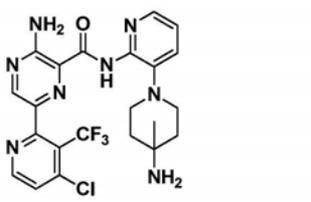
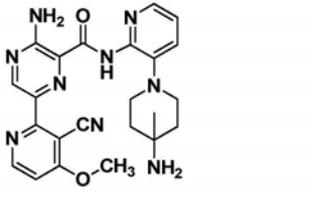
52	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氯异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	490.2	
53	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	514.5	
54	3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	493.2	
[0718]	55	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	497.5
56	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	543.6	
57	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	502.4	

58	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	543.3
59	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	437.2
60	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟-2-吗啉代嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	509.3
61	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吲哚-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	443.6
62	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1H-吲唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	430.4
63	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氟基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	498.2

[0719]

64	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-吗啉代喹唑啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	559.3
65	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-甲基-1H-吲哚-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	443.6
66	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	544.5
67	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	517.2
68	4-(5-氨基-6-((3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡嗪-2-基)-5-氟嘧啶-2-甲酰胺		方法 3	466.3
69	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-氰基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	498.2

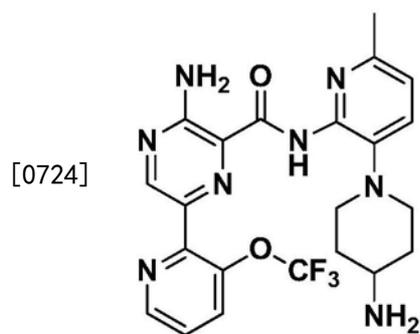
[0720]

70	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-氨基-5-氯嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	455.2
71	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1H-吲哚-4-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 2	429.2
72	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	526.3
73	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代-5-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	543.2
74	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	507.2
75	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	60.5

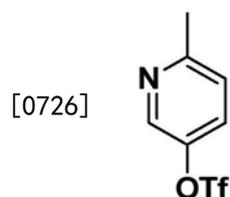
[0721]

	76	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	543.5
[0722]	77	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	544.4
	78	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	526.6

[0723] 实施例79:3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺



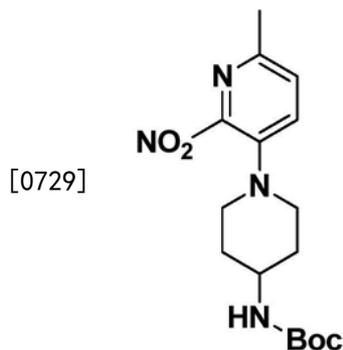
[0725] 步骤1:三氟甲磺酸6-甲基-2-硝基吡啶-3-基酯的合成



[0727] 在0℃在N₂下向3-羟基-6-甲基-2-硝基吡啶(1.0g,6.5mmol)在DCM(24mL)中的溶液中加入三乙胺(1.35mL,9.73mmol),随后加入三氟甲磺酸酐(1.32mL,7.79mmol)。将该混合液在0℃搅拌1小时,然后用水淬灭。将有机层分离,用水洗涤,并经MgSO₄干燥。过滤和减压浓缩后,将粗制的混合物经硅胶快速柱色谱用0-70%EtOAc/庚烷洗脱纯化,得到所需产

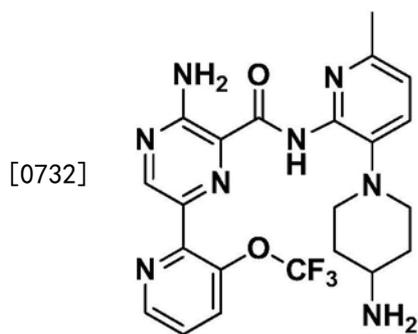
物,为黄色油状物(1.8g,98%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.21min,M+H=287.0。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ ppm 7.81(d,2H)7.59(d,1H)2.70(s,3H)。

[0728] 步骤2。(1-(6-甲基-2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[0730] 将三氟甲磺酸6-甲基-2-硝基吡啶-3-基酯(0.70g,2.45mmol)、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯(1.23g,6.11mmol)和三乙胺(0.85ml,6.11mmol)在乙腈(20ml)中的混合液回流8h。将该反应混合液冷却至室温,并减压浓缩。将粗制的混合物用水淬灭,并用DCM萃取。将粗品有机层经硅胶快速色谱纯化(0-100%EtOAc/庚烷),得到定量收率的所需产物,为黄色固体。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.27min,M+H=337.2。

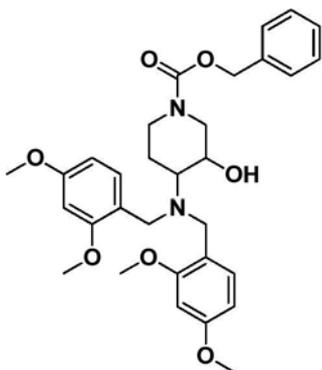
[0731] 3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[0733] 以如实施例1、方法1中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(94mg),16%收率。LC-MS(酸化方法):保留时间=0.66min,M+H=489.3。¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.85(s,1H),8.73(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),8.00(dt,J=8.4,1.4Hz,1H),7.61(dd,J=8.4,4.7Hz,1H),7.53(d,J=8.1Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),3.05(dt,J=12.4,3.6Hz,2H),2.76-2.60(m,3H),2.50(s,3H),1.85-1.75(m,2H),1.42-1.29(m,2H)。

[0734] 实施例80:3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

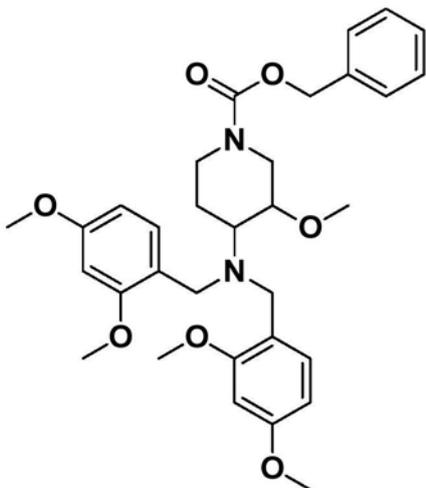
[0743]



[0744] 将干溴化锂 (5.2g, 60mmol) 在乙腈 (15ml) 中的混悬液在 60℃ 搅拌直至形成澄清的溶液。加入在乙腈 (35ml) 中的 7-氧杂-3-氮杂二环 [4.1.0] 庚烷-3-甲酸苄基酯 (8g, 34mmol), 随后加入双 (2,4-二甲氧基苄基) 胺 (12g, 38mmol) 和乙腈 (50ml)。将该混合液在 60℃ 搅拌 46h。将该反应混合液冷却至室温, 并减压浓缩。将粗制的混合物用水淬灭, 并用 DCM 萃取。将水层用 DCM 进一步萃取两次。将合并的有机层经硅胶快速色谱纯化 (0-100% EtOAc/庚烷), 得到两个产物, 具有同样的 M+H 551.0。所需产物首先出来, 为无色油状物。LC-MS (酸性方法): 保留时间 = 1.18min, M+H = 551.0。

[0745] 步骤 3.4-(双 (2,4-二甲氧基苄基) 氨基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸苄酯的合成

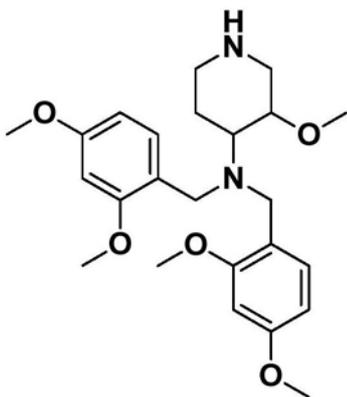
[0746]



[0747] 在 0℃ 在氮气气氛下向 4-(双 (2,4-二甲氧基苄基) 氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯 (5.0g, 9.1mmol) 在 THF (100ml) 中的溶液中加入氢化钠 (0.55g, 60% 纯, 14mmol)。加入碘代甲烷 (2.1ml, 33mmol)。将该混合液在室温搅拌 12h。将粗制的混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭, 并用 EtOAc 萃取。将水层用 EtOAc 进一步萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 并经硅胶快速色谱纯化 (0-50% EtOAc/庚烷), 得到所需产物。LC-MS (酸性方法): 保留时间 = 1.14min, M+H = 565.0。

[0748] 步骤 4.N,N-双 (2,4-二甲氧基苄基)-3-甲氧基哌啶-4-胺的合成

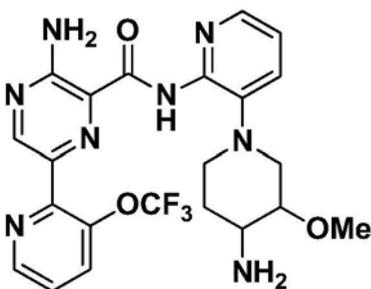
[0749]



[0750] 将4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸苄酯(4.8g, 8.4mmol)、钯碳(0.45g, 10%纯, 0.42mmol)在乙醇(100ml)中的混合液在氢气球下搅拌2.5h。过滤, 并浓缩, 得到所需产物, 为无色油状物。将其未经进一步纯化地用于下一个步骤中。LC-MS (酸性方法): 保留时间=0.68min, M+H=431.3。

[0751] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

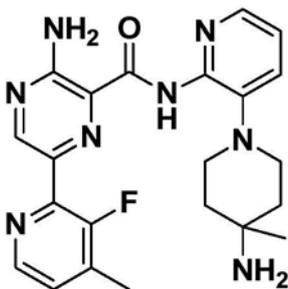
[0752]



[0753] 以如实施例1、方法1中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(43mg), 75%收率。LC-MS (酸化方法): 保留时间=0.71min, M+H=505.3。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1H), 8.34 (dd, J=4.9, 1.6Hz, 1H), 7.81 (dt, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.09 (dd, J=7.9, 4.8Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.41 (ddd, J=11.0, 4.5, 2.1Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.70 (td, J=12.0, 2.5Hz, 1H), 2.56 (ddd, J=11.6, 9.1, 4.6Hz, 1H), 2.41 (t, J=10.5Hz, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H)。

[0754] 实施例82: 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0755]

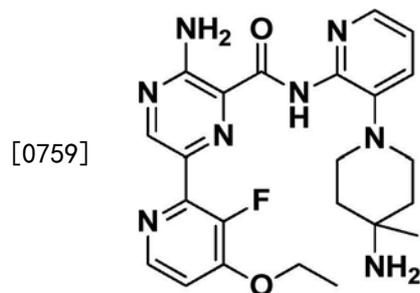


[0756] 以如实施例1、方法1中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(8.6mg), 7.5%收率。LC-MS (酸化

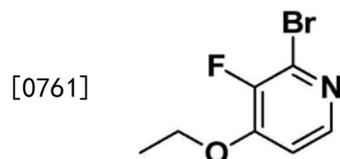
方法):保留时间=1.04min,M+H=437.1

[0757] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.83 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J=5.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (td, $J=5.2, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.10-2.77 (m, 4H), 2.45 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 1.81-1.40 (m, 4H), 0.87 (s, 3H)。

[0758] 实施例83:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

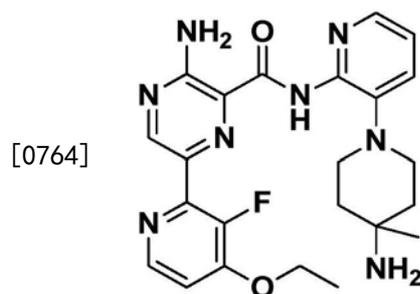


[0760] 步骤1:2-溴-4-乙氧基-3-氟吡啶的合成



[0762] 将2-溴-3-氟吡啶-4-ol (0.20g, 1.0mmol)、碘乙烷 (0.22ml, 2.1mmol) 和碳酸钾 (0.29g, 2.1mmol) 在丙酮 (7mL) 中的混合液回流4h。将该反应混合液减压浓缩, 并经硅胶快速柱色谱用0-100%EtOAc/庚烷洗脱纯化, 得到所需产物, 为白色固体 (0.19g, 83%收率)。LC-MS (酸性方法): 保留时间=1.07min, M+H=221.6。

[0763] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



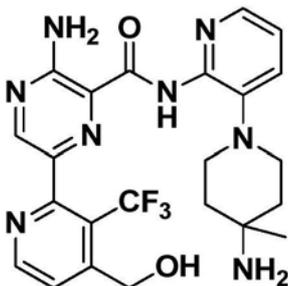
[0765] 以如实施例1、方法1中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (57mg), 91%收率。LC-MS (酸化方法): 保留时间=1.06min, M+H=467.2

[0766] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.86 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J=4.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.14 (m, 2H), 4.28 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.05-2.83 (m, 4H), 1.73 (ddd, $J=13.2, 9.2, 3.9\text{Hz}$, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.51 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.98 (s, 3H)。

[0767] 实施例84:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(羟基甲

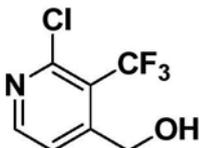
基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0768]



[0769] 步骤1: (2-氯-3-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇的合成

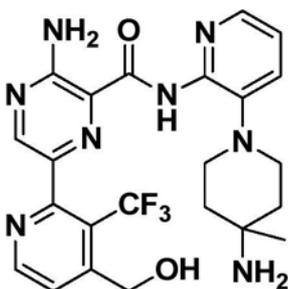
[0770]



[0771] 在0℃向2-氯-3-(三氟甲基)异烟碱醛(0.97g,4.6mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(0.23g,6.0mmol)。将该混合液在室温搅拌20分钟。然后将其浓缩,并在DCM和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到黄色固体。(0.91g,93%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=0.90min,M+H=212.0。

[0772] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

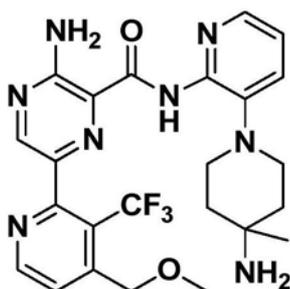
[0773]



[0774] 以如实施例7、方法3中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(36mg)在94%收率。LC-MS(酸化方法):保留时间=0.62min,M+H=503.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.64(s,1H),8.89(d,J=5.1Hz,1H),8.68(s,1H),8.10(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.90(d,J=5.1Hz,1H),7.57(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.14(dd,J=7.9,4.8Hz,1H),4.79(s,2H),4.10-4.04(br,1H),2.88(ddd,J=12.4,7.5,5.2Hz,2H),2.64(dt,J=11.4,4.5Hz,2H),1.23-1.11(m,4H),0.65(s,3H)。

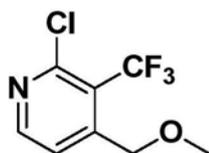
[0775] 实施例85:3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0776]



[0777] 步骤1:2-氯-4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶的合成

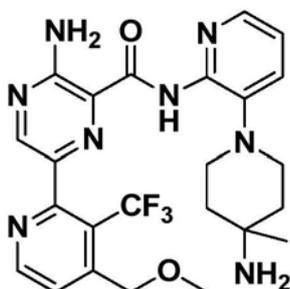
[0778]



[0779] 向2-氯-3-(三氟甲基)吡啶-4-基) 甲醇(0.15mg,0.69mmol) 在THF(5mL) 中的溶液中加入叔丁醇钾(0.10g,0.89mmol)。将该混合液在室温搅拌10分钟。然后向其中加入碘代甲烷(0.22ml,3.4mmol),并在室温搅拌17h。加入更多的叔丁醇钾(0.10g,0.89mmol),并在室温再搅拌12h。然后将该混合液过滤,并用EtOAc洗涤。将合并的有机层经硅胶快速柱色谱用0-30%EtOAc/庚烷洗脱纯化,得到所需产物,为无色油状物(25mg,16%收率)。LC-MS(酸性方法):保留时间=1.16min,M+H=226.0。

[0780] 3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[0781]

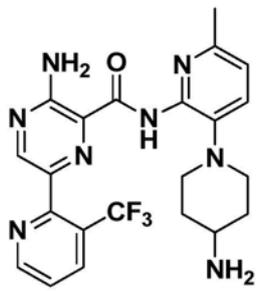
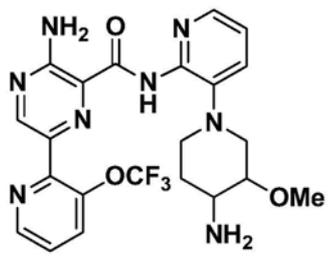
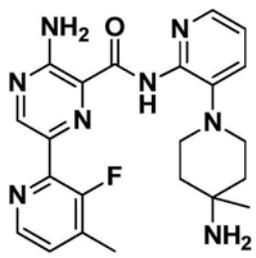
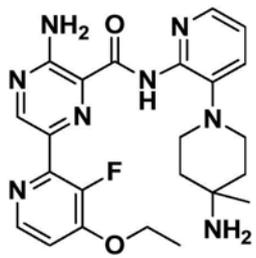
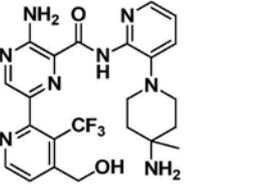


[0782] 以如实施例7、方法3中所述的方式制备3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺(7.5mg),13%收率。LC-MS(酸化方法):保留时间=1.11min,M+H=517.1。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.84(d,J=5.1Hz,1H),8.61(s,1H),8.11(dd,J=5.0,1.6Hz,1H),7.88(dd,J=5.0,1.1Hz,1H),7.66(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.16(dd,J=7.9,4.9Hz,1H),4.80-4.74(m,2H),3.56(s,3H),3.03-2.69(m,4H),1.46-1.25(m,4H),0.76(s,3H)。

[0783]

79	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡啶-2-甲酰胺		方法 1	489.3
----	--	--	------	-------

[0784]

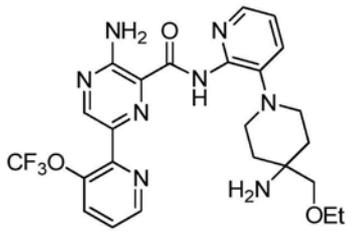
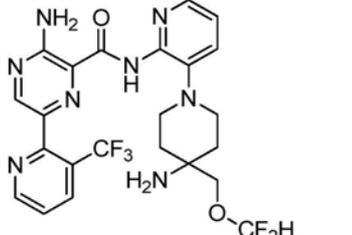
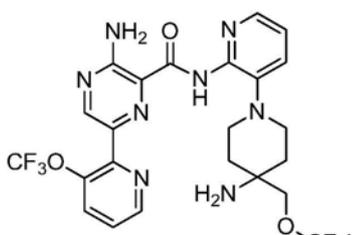
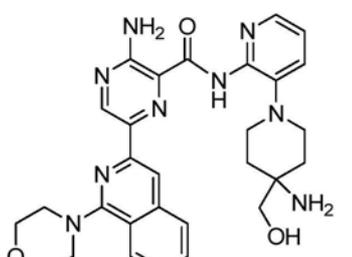
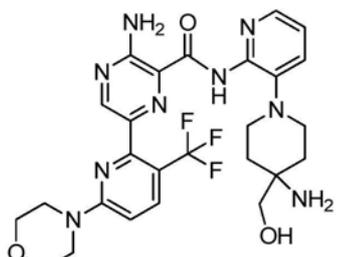
80	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	473.3
81	3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	505.3
82	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	437.1
83	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	467.2
84	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	503.1

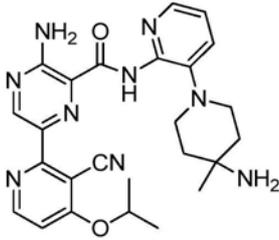
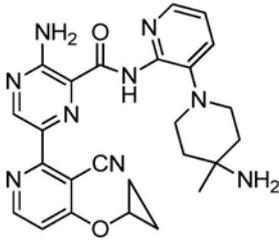
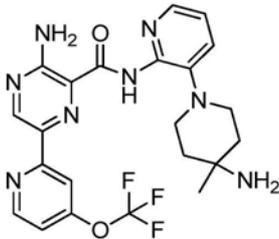
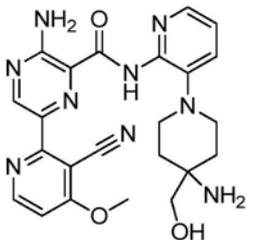
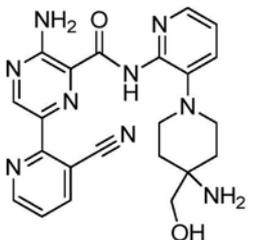
[0785]	85	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	517.1
--------	----	---	--	------	-------

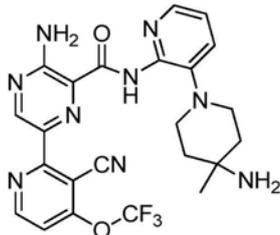
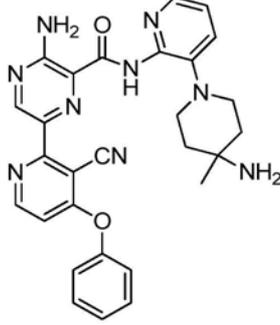
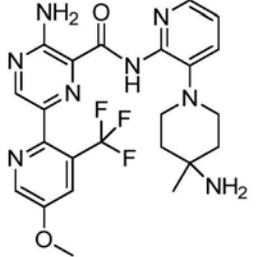
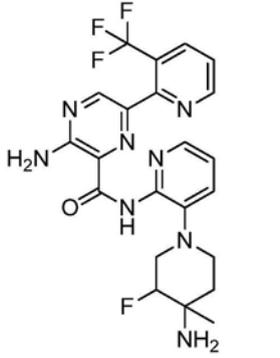
[0786] 根据本文所述的合成方法(方法1-6)可以制备以下化合物。

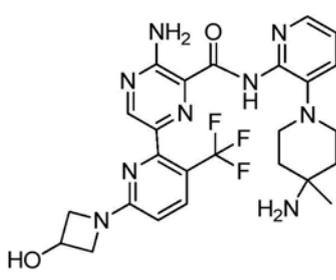
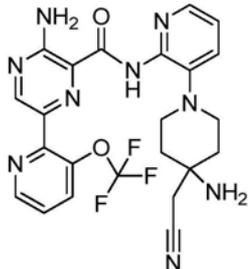
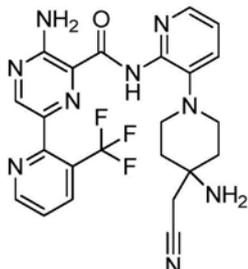
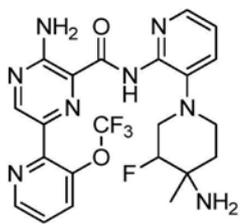
		化合物名称	结构	合成方法	MS (M+H)
[0786]	86	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟基-3-氰吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	448.1
[0787]	87	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(2-甲基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	572.4
[0788]	88	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	517.3

[0788]

89	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	531.4
90	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	539.2
91	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	555.3
92	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-吗啉代异喹啉-3-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	556.2
93	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	574.7

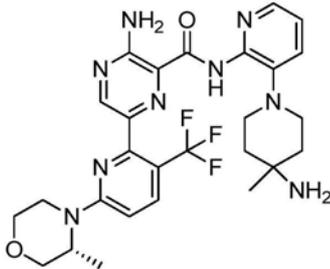
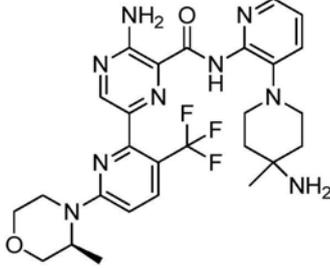
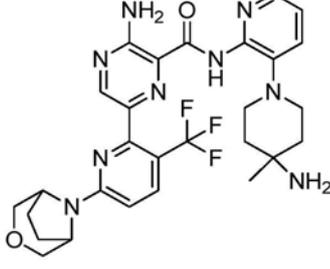
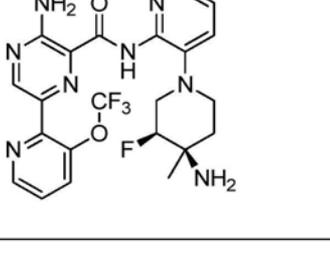
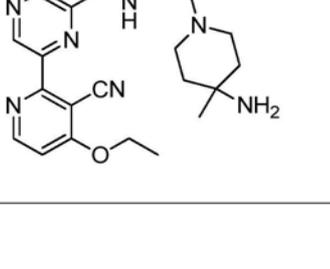
94	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-异丙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	488.2	
95	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-环丙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	486.2	
[0789]	96	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	489.2
97	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	474.7	
98	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	474.7	

99	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	514.2	
100	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-苯氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	523.0	
[0790]	101	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	503.2
102	3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	491.0	

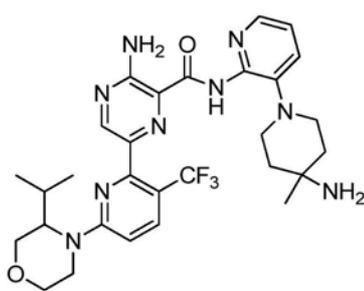
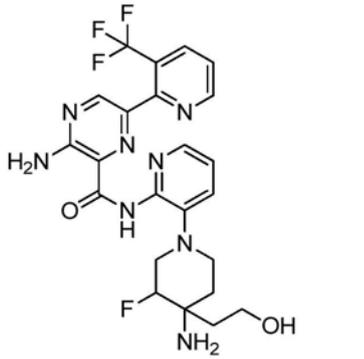
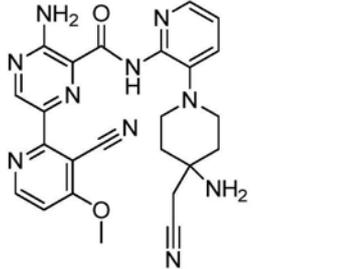
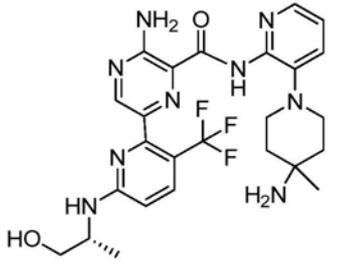
103	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 4	544.2
104	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 2	514.1
105	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	498.3
106	3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	507.2

[0791]

[0792]

107	(R)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-甲基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	572.3
108	(S)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-甲基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	572.3
109	6-(6-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 4	584.3
110	3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	507.2
111	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-乙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	474.0

[0793]

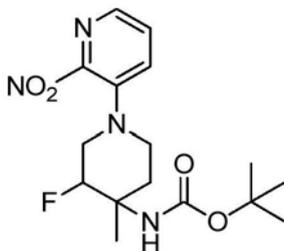
112	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-异丙基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 3	600.3
113	3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	521.3
114	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氰基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 1	485.3
115	(R)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-((1-羟基丙-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 4	546.2

[0794]

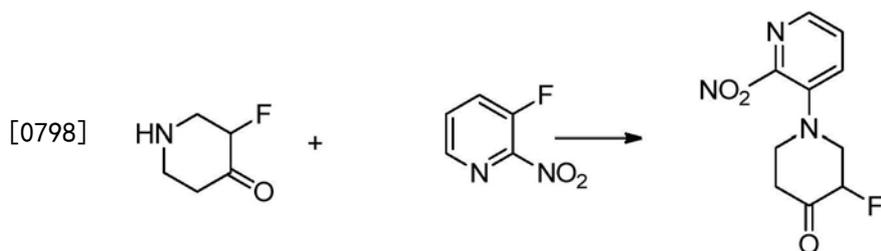
116	(S)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-((1-羟基丙-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 4	546.2
117	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-((2-羟基乙基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 4	532.2
118	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(2-羟基乙氧基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 4	533.2
119	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		方法 4	558.2

[0795] 实施例110: (3-氟-4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体)的合成

[0796]



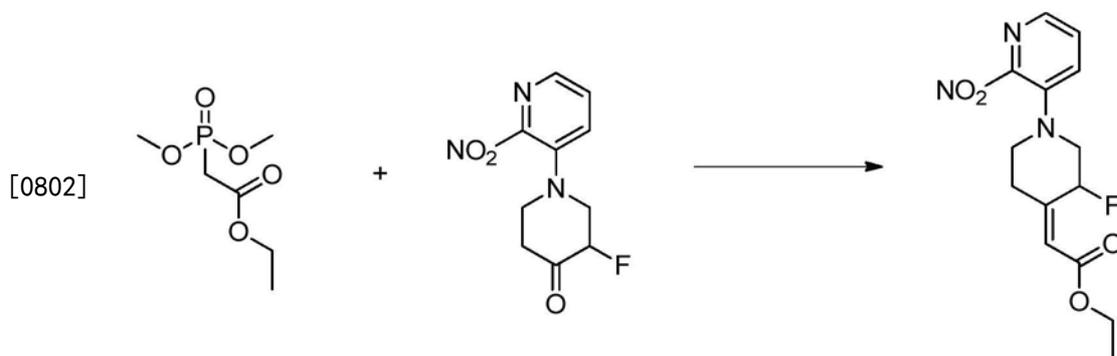
[0797] 步骤1.3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-酮的合成



[0799] 向100mL装备有磁力搅拌器和氮气进气口的圆底烧瓶中加入二噁烷(10mL)、DMF(6mL)、3-氟哌啶-4-酮(550mg, 3.58mmol)、3-氟-2-硝基吡啶(509mg, 3.58mmol)和二异丙基乙胺(1.876mL, 10.74mmol)。将该均相溶液在70℃在油浴中搅拌4小时。然后将该混合液在乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)之间分配,并将有机萃取物用水(10mL)洗涤量和盐水(10mL)洗涤,然后经Na₂SO₄干燥。溶剂蒸发后,收集琥珀油作为粗产品,3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-酮。将该粗产品未经进一步纯化地用于下一个步骤。

[0800] LC-MS(酸性方法):保留时间=0.63min, M+H=240.1

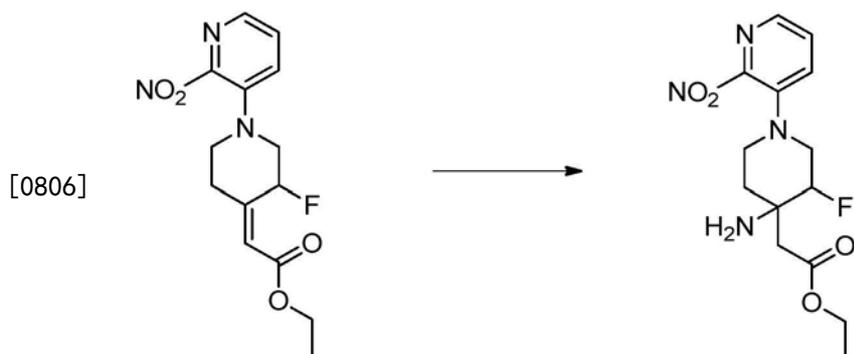
[0801] 步骤2。(Z)-2-(3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-亚基)乙酸乙酯的合成



[0803] 向100mL装备有磁力搅拌器和氮气进气口的圆底烧瓶中加入NaH(169mg, 4.21mmol)和THF(10mL)。将该混合液冷却至0℃,并滴加2-(二甲氧基磷酰基)乙酸乙酯(827mg, 4.21mmol)。将该反应混合液在室温搅拌20分钟,然后加入3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-酮(840mg, 3.51mmol)在THF(5mL)中的溶液。将该混合液在室温搅拌3小时,并通过在0℃加入水(25mL)淬灭。将该水性混合液用乙酸乙酯萃取(2x 50mL)。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗制的物质经硅胶色谱使用乙酸乙酯-庚烷纯化(R_f~0.5,在50%在庚烷中的乙酸乙酯)。得到(Z)-2-(3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-亚基)乙酸乙酯,为淡黄色固体。

[0804] LC-MS(酸性方法):保留时间=1.44min, M+H=310.2

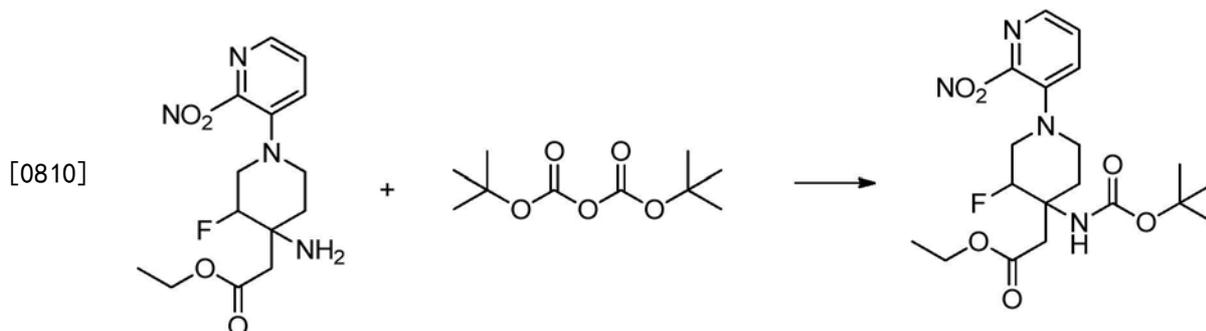
[0805] 步骤3.2-(4-氨基-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成



[0807] 在高压容器中将(Z)-2-(3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-亚基)乙酸乙酯(4.02g, 13mmol)溶于10mL 7N在MeOH中的NH₃中。将容器密封,并在80℃加热12小时。蒸发溶剂,然后应用硅胶色谱(R_f~0.4,在5%在DCM中的MeOH(0.5%NH₄OH))以收集2-(4-氨基-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯,纯度>80%。

[0808] LC-MS(酸性方法):保留时间=0.68min, M+H=327.3

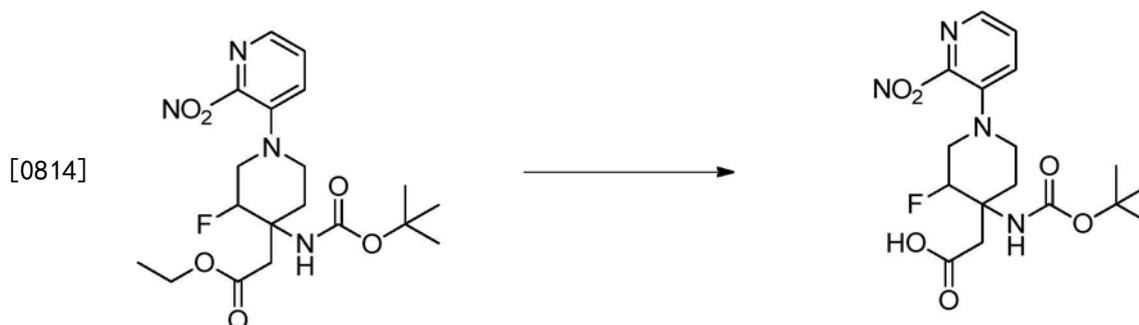
[0809] 步骤4.2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯的合成



[0811] 向100mL烧瓶中加入磁力搅拌器和2-(4-氨基-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯(3g, 9.19mmol)和在THF(体积:33mL,比例:1.000)、水(体积:33.0mL,比例:1.000)和THF(体积:8.0mL,比例:1.000)中的Boc酸酐(2.006g, 9.19mmol)。加入DIPEA(1.606mL, 9.19mmol)。将该混合液在85℃加热4小时。将该混合液冷却至室温,观察到黄色沉淀。将该混合液过滤,并将固体用水冲洗。将该固体经硅胶色谱纯化(R_f~0.7,在70%在庚烷中的乙酸乙酯)以收集2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯。

[0812] LC-MS(酸性方法):保留时间=1.51min, M+H=427.2

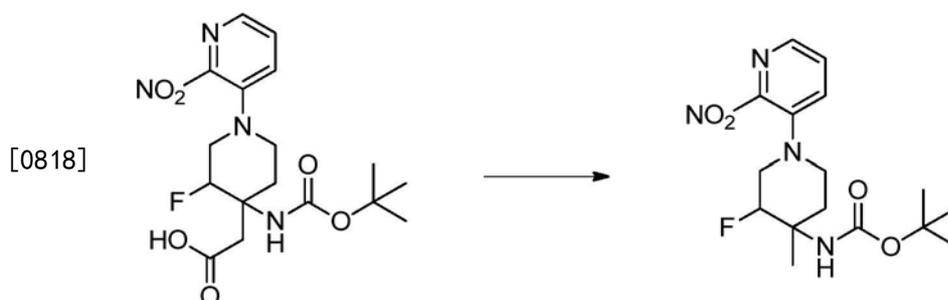
[0813] 步骤5.2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸的合成



[0815] 向100mL烧瓶中加入磁力搅拌器和在MeOH (6mL) 和THF (3mL) 中的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸乙酯(2.4g, 5.82mmol)。加入3M NaOH水溶液(9.7mL), 并将该反应混合液在55°C加热2小时。用水(10mL)稀释该反应混合液, 并用Et₂O(20mL)洗涤。将水层用1N HCl缓慢酸化至pH~6, 然后用乙酸乙酯萃取(2x 50mL); 合并乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。经硅胶色谱纯化(R_f~0.3, 在70%在庚烷中的乙酸乙酯)以收集2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸, 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.15(d, J=4.3Hz, 1H), 7.67(d, J=8.1Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.2, 4.4Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.92(s, 1H), 3.36(dd, J=26.9, 16.7Hz, 2H), 3.10(dt, J=22.4, 11.5Hz, 2H), 2.91(d, J=17.1Hz, 2H), 1.89(s, 1H), 1.46(s, 9H), 0.87(s, 1H)。

[0816] LC-MS(酸性方法): 保留时间=1.05min, M-56+H=343.1

[0817] 步骤6。(3-氟-4-甲基-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯的合成



[0819] 向2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟-1-(2-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙酸(1g, 2.51mmol)和HOTT(1.118g, 3.01mmol)在乙腈(15mL)中的混合液中加入在THF(5mL)中的三乙胺(1.399mL, 10.04mmol), 通过铝箔将反应小瓶与光隔离。加入DMAP(0.031g, 0.251mmol), 并保持该反应在室温搅拌2小时。向该反应混合液中加入在乙腈(5mL)中的叔十二烷基硫醇(2.363mL, 10.04mmol), 并将该反应回流18hrs。将该反应混合液浓缩, 用水(50mL)稀释, 并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层, 并经Na₂SO₄干燥; 过滤, 并蒸发。经硅胶色谱用DCM/MeOH(0-7%)洗脱纯化收集所需产物, 为黄色固体, 纯度>50%。

[0820] LC-MS(碱性方法): 保留时间=1.38min, M+H=355.1

[0821] 然后如方法3所述使用该中间体。

[0822] 生物活性

[0823] PIM激酶抑制活性

[0824] 为了比较本申请的一些PKC抑制剂与结构可比较的PIM激酶抑制剂, 使用体外

Caliper激酶测定来测量PIM2的活性。液体处理和孵育步骤在装备有机器人手臂(Thermo CatX, Caliper Twister II)和培养箱(Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450)的Innovadyne Nanodrop Express上进行。通过加入每孔50nl的在90% DMSO中的化合物溶液制备384孔微量滴定板。通过逐步加入4.5 μ l每孔的肽/ATP-溶液(50mM HEPES, pH7.5, 1mM DTT, 0.02% Tween 20, 0.02% BSA, 0.6% DMSO, 10mM β -甘油磷酸酯和10 μ M原钒酸钠, 1mM MgCl₂, 25 μ M ATP和2 μ M S6肽)和4.5 μ l每孔的酶溶液(50mM HEPES, pH7.5, 1mM DTT, 0.02% Tween20, 0.02% BSA, 0.6% DMSO, 10mM β -甘油磷酸酯和10 μ M原钒酸钠, 1mM MgCl₂和0.6nM PIM2酶)开始激酶反应。

[0825] 将该激酶反应在30 $^{\circ}$ C下孵育60分钟,然后通过加入每孔16 μ l终止液(100mM HEPES pH 7.5, 5% DMSO, 0.1% Caliper coating reagent, 10mM EDTA和0.015% Brij35)终止反应。将带有终止的激酶反应的板转移至Caliper LC3000工作站进行读数。使用Caliper微流体泳动率变动技术(Caliper microfluidic mobility shift technology)分离磷酸化和未磷酸化的肽。简言之,将来自终止的激酶反应的样品应用于芯片。通过恒定缓冲液使分析物流过芯片,底物肽的迁移通过其标记的荧光信号来监测。通过其电荷/质量比在电场中分离磷酸化S6肽(产物)和未磷酸化的S6肽(底物)。从形成的磷酸肽的量计算激酶活性。通过非线性回归分析从不同化合物浓度的百分抑制值来测定IC₅₀值。

[0826] 通过Pim2激酶测定法测试前述各实施例的化合物,发现其展现出如表4所示的IC₅₀值。半数最大抑制浓度IC₅₀表示在体外其靶标50%抑制所需的本发明测试化合物的浓度。

[0827] GSK β 测定

[0828] 用于测试本发明的选择性/脱靶潜在化合物(相对于PKC α / θ 抑制活性)的GSK-3测定的类型包括以下:类型1:在该测定中使用的GSK-3特异性肽源自糖原合成酶的磷酸化位点,且其序列为:YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(S)EDEE。(S)是被预磷酸化的,如同体内的糖原合成酶,并且GSK-3特异性磷酸化的三个共有位点加了下划线。用于配制糖原合酶肽和[γ -³³P]ATP的缓冲液由MOPS 25mM, EDTA 0.2mM, 10mM的醋酸镁, Tween-20 0.01%和巯基乙醇 7.5M (pH 7.00)组成。将化合物溶于二甲基亚砷(DMSO)中至终浓度为100mM。在DMSO中制备各种浓度,并与上述部分所述的底物(GSK-3肽)溶液混合(至终浓度为20 μ M)以及与兔或人GSK-3 α 和GSK-3 β 混合(终浓度为0.5 μ M/ml酶)。将加入掺入到ATP(终浓度为10 μ M)的混合物中的[γ -³³P]ATP(500cpm/pmole)加入以开始反应。在室温下30分钟后,通过加入10 μ L的H₃PO₄/0.0P/0Tween-20(2.5%)终止反应。将该混合液的体积(10 μ L)点在P-30磷酸纤维素纸(Wallac&Berthold, EG&G Instruments Ltd, Milton Keynes)上。将纸在H₃PO₄(0.5%)中洗涤4次,每次洗涤2分钟,风干,并在Wallac microbeta闪烁计数器中对与P-30磷酸纤维素纸结合的合成糖原合酶肽中掺入的放射性磷酸盐计数。数据分析:通过将四参数逻辑曲线拟合至模型来计算各抑制剂的IC₅₀值:cpm = 较低 + (较高 - 较低) / (1 + (浓度IC₅₀)^{slo e})。

[0829] 类型2:该方案基于激酶磷酸化生物素化肽的能力,其序列源自糖原合酶的磷酸化位点,且其序列是:Biot-KYRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(S)EDEE。(S)是预磷酸化的丝氨酸,如体内的糖原合酶,且用于GSK-3特异性磷酸化的三个共有位点加有下划线。然后将磷酸化的生物素化肽捕获到链霉抗生物素包被的SPA珠(Amersham Technology)上,其中来自³³P的信号通过珠中包含的闪烁体放大。在含有0.01% Tween-20, 7.5mM 2-巯基乙醇, 10mM乙酸镁和10

$\mu\text{M}[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ 的25mM MOPS缓冲液(pH7.0)中,以10nM的终浓度测定激酶。在室温下孵育60分钟后,通过加入含有包被了链霉抗生物素的SPA珠的50mM EDTA溶液终止反应,最终在384孔微量滴定板的每测定孔中有0.5mg珠粒。筛选过程的第一步是制备在100%DMSO中的本发明化合物的10mM储备液。第二步涉及剂量响应板的建立,其中将这些化合物在整个板上稀释,其中在激酶测定中最终的低和高浓度最终为0.008和10 μM 。第三步涉及测定板的建立。这通过在Robocon Robolab系统上将化合物从四个96剂量反应板转移至一个384孔测定板来实现。第四步是进行如上所述的测定,并在Trilux(Wallac 1450 microbeta液体闪烁和发光计数器)对所得板进行计数。最后一步是数据采集和分析,其中通过将四参数逻辑曲线拟合到模型中,生成一式两份的每个化合物的 IC_{50} 值: $\text{cpm} = \text{较低} + (\text{较高} - \text{较低}) / (1 + (\text{浓度} / \text{IC}_{50})^{s * P^e})$ 。本发明最有效的PKC化合物显示出在100至100,000nM范围内的GSK β IC_{50} 值。

[0830] 体外PKC α / θ 抑制活性

[0831] 根据公开的方法测试式I化合物对不同的PKC同种型的活性(D. Geiges等人, Biochem. Pharmacol. 1997; 53: 865-875)。该试验在96-孔聚丙烯微孔板中进行(Costar 3794),所述板之前已用Sigmacote(Sigma SL-2)硅化处理。该反应混合液(50 μL)包含10 μL 相关PKC同工酶以及25 μL PKC抑制剂化合物和15 μL 混合溶液,该混合溶液包含在20mM Tris-缓冲液pH 7.4+0.1% BSA中的200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 硫酸鱼精蛋白、10mM $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 、10 μM ATP(Boehringer 519987)和3750Bq of ^{33}P -ATP(Hartmann Analytic SFC301, 110TBq/mmol)。在微孔板振摇培养箱在32 $^\circ\text{C}$ 孵育进行15分钟(Biolabo Scientific Instruments)。通过加入以下物质停止反应:10 μl of 0.5M Na_2EDTA , pH 7.4。在温和的压力下将50 μl 混合液吸至预湿润的磷酸纤维素纸上(Whatmann 3698-915)。将未结合的ATP用100 μL 双蒸 H_2O 洗涤去。将所述纸在0.5% H_3PO_4 中洗涤两次,进行15分钟,随后在EtOH中进行5分钟。然后将所述纸干燥并置于Omnifilter中(Packard 6005219),并在在Topcount放射性计数仪中计数前用10 $\mu\text{L}/$ 孔的Microscint-0(Packard 6013611)覆盖。 IC_{50} 测定以常规方式进行,其通过孵育浓度在1-1000 μM 的抑制剂的系列稀释物根据以上描述的操作进行。 IC_{50} 值从图中通过S型曲线拟合来计算。

[0832] 2. 蛋白激酶C α 试验

[0833] 人重组PKC α 在上文所述的试验条件下使用。在这项试验中,式I化合物抑制PKC α ,其 $\text{IC}_{50} \leq 1\mu\text{M}$ 。在该试验中,实施例2、9、75和76的化合物抑制PKC α 的 $\text{IC}_{50} < 10\text{nM}$ 。

[0834] 3. 蛋白激酶C θ 试验

[0835] 人重组PKC θ 是从Oxford Biomedical Research获得的,其在如以上A.1部分所述的试验条件下使用:式I化合物抑制PKC α ,其 $\text{IC}_{50} \leq 1\mu\text{M}$ 。在该试验中,实施例2、9、75和76的化合物抑制PKC θ 的 $\text{IC}_{50} < 10\text{nM}$ 。

[0836] 细胞试验

[0837] 为评价本发明的化合物在细胞试验中抑制PKC活性的能力,评价了化合物,相对于SK-MEL-28细胞,选择性抑制92.1葡萄膜黑色素瘤细胞和TMD8B细胞淋巴瘤细胞增殖的能力。92.1葡萄膜黑色素瘤细胞依赖于G蛋白 α 亚单位(GNAQ)的突变形式的表达,GNAQ经由PKC传导信号以使得能够生长和增殖。TMD8细胞依赖于CD79突变形式的表达,其经由PKC传导信号以使得能够生长和增殖。SK-MEL-28细胞依赖于B-Raf突变形式的表达,其不經由PKC传导信号以使得能够生长和增殖。所以,预期PKC抑制剂具有对92.1和/或TMD8细胞的抗增殖活

性,但对SK-MEL-28细胞没有。92.1细胞(GNAQ突变体)从Martine Jager(Leiden University Medical Center, 2300RC Leiden, 荷兰)获得。SK-MEL-28细胞能够从美国模式培养物保藏所(ATCC)获得。将细胞保持在RPMI 1640培养基(Lonza)和10%FBS(Lonza)中。

[0838] 增殖试验

[0839] 对于每种细胞系,可将细胞密度调节至40 000细胞/ml,并将50ul (2000细胞)加入384孔试验板中的每个孔。将测试化合物重悬于DMSO中,浓度为10mM。在384孔板中用DMSO进行每个化合物的三倍系列稀释,使用Janus液体分配器(PerkinElmer)。将50nL每个化合物的稀释物转移至包含细胞的所述试验板,最终试验浓度10 μ M、3.33 μ M、1.11 μ M、0.37 μ M、0.12 μ M、0.041 μ M、0.014 μ M、0.0046 μ M、0.0015 μ M、0.00051 μ M。

[0840] 可将细胞在37摄氏度在潮湿的环境中用5%二氧化碳孵育72小时。根据制造商的说明制备ATPlite(Perkin Elmer),并将25 μ L加入所述试验板的每个孔中。将板孵育10分钟,并在EnVision Multimode读板仪(Perkin Elmer)上检测发光。发光程度与每个孔中的有活力的细胞数量相关。计算每个抑制剂浓度的效果,且能生成IC₅₀值。

[0841] 对于PKC抑制剂(实施例1-29),PKC同种型 α 和 θ IC₅₀值总结于表2中。其中所示的数据代表了至少两个重复的平均值。

[0842] 表2. 实施例1-29的选择的PKC α / θ 抑制IC₅₀数据.

[0843]

	化合物	PKC α (nM)	PKC θ (nM)
1	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.3	2.8
2	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.25	1.3
3	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	7.4	1.3
4	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异噻啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.3
5	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	5.9	2
6	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.22	2.1
7	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.27
8	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代 噻唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	1	16
9	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.9	0.4
10	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.9	2.8
11	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.3	3.1
12	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-甲基噻唑啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.9	1.8
13	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.3	0.45
14	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.68	1.2

	15	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.4	2.1
	16	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.63	0.69
	17	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	2.1	1.1
	18	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成	0.7	0.9
	19	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.7	3.6
	20	3-氨基-N-(3-((1R,5S,8s)-8-氨基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.5	3.6
	21	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.55	1.2
[0844]	22	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.86	1.2
	23	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.9	3.9
	24	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.4	1.2
	25	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.6	2.1
	26	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1	4.7
	27	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	3.4	12
	28	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.9	1.3
	29	3-氨基-N-(3-((1S,5R,8S)-8-氨基-6-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.24	6

[0845] 对于PKC抑制剂(实施例30-123),PKC同种型 α 和 θ IC₅₀值总结于表3中。

[0846] 表3. 实施例30-119的选择的PKC α / θ 抑制IC₅₀数据。

[0847]	实例	化合物	PKC α (nM)	PKC θ (nM)

[0848]

30	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.43	7.9
31	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.84	7.4
32	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.88	4
33	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.55	3.8
34	3-氨基-N-(3-((1R,5S,8s)-8-氨基-3-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.50	3.6
35	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氟基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.99	3.4
36	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	9.3	29
37	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.57	2.9
38	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.5	2.9
39	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.33	2.9
40	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苯基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	2.8
41	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3,6-双(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.46	2.7
42	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺	0.17	2.7
43	(±) 3-氨基-N-(3-((顺式)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.30	2.2
44	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.29	2.2
45	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	2.1
46	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-吗啉代喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	1.7
47	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.27	1.6
48	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氟异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	2.3	1.5
49	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.33	1.5
50	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.19	1.5
51	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代苯基)吡嗪-2-甲酰胺	0.20	1.5

[0849]

52	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(7-氟异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.8	1.3
53	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.20	1.3
54	3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.25	1.2
55	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.99
56	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.88
57	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(二甲基氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.87
58	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.85
59	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.86	0.71
60	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-氟-2-吗啉代嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.14	0.68
61	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.68
62	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.67
63	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氟基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.8	0.63
64	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟-2-吗啉代喹啉-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.43
65	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.36
66	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.36
67	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.3	0.33
68	4-(5-氨基-6-((3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡嗪-2-基)-5-氟嘧啶-2-甲酰胺	0.4	0.27
69	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-氟基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.48	1.9
70	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-氨基-5-氟嘧啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.35	0.24
71	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.23
72	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代异喹啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.2

[0850]

73	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-吗啉代-5-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.16
74	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.5	0.13
75	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.97	4.7
76	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.88
77	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-吗啉代-2-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.36
78	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.13	0.2
79	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	4.9	26
80	3-氨基-N-(3-(4-氨基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	32	51
81	(±) 3-氨基-N-(3-(反式 4-氨基-3-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.36	19
82	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	4.9	4.6
83	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-乙氧基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.1	5.3
84	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(羟基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	19	2.9
85	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(甲氧基甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	13	2.6
86	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-氟基-3-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.9	3.9
87	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(2-甲基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.51	2
88	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	6.3	0.79
89	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(乙氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.16	0.29
90	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	11	3.6
91	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(二氟甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	4.2	15
92	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(1-吗啉代异喹啉-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.25	3.1
93	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-吗啉代-3-(三氟甲	0.13	0.13

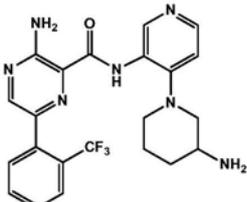
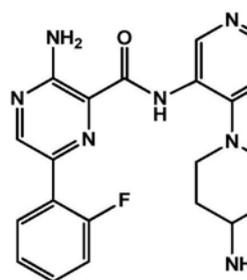
[0851]

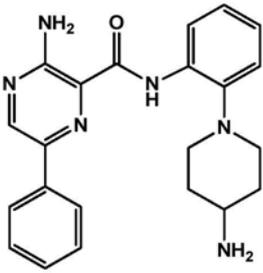
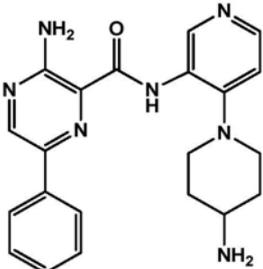
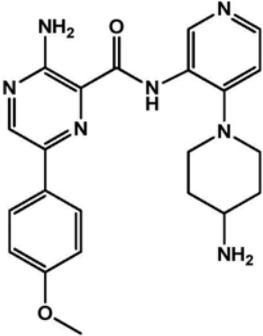
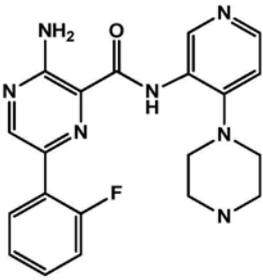
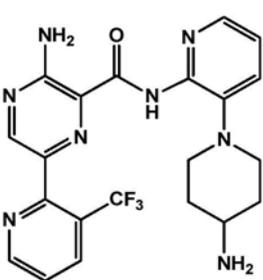
	基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺		
94	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-异丙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.8	0.86
95	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-环丙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1	32
96	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	N/A	N/A
97	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	1.3	8.6
98	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.85	3.6
99	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.6	1.8
100	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-苯氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	23	100
101	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	5.1	6.6
102	3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	37	14
103	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	5.2	29
104	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	4.4	66
105	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	12	27
106	3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	2.7	57
107	(R)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-甲基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.89	7.7
108	(S)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-甲基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.32	3.8
109	6-(6-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.94	4.8
110	3-氨基-N-(3-((3S,4R)-4-氨基-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	14	66
111	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-乙氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	3.6	16
112	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-异丙基吗啉代)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	N/A	N/A
113	3-氨基-N-(3-(4-氨基-3-氟-4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	21	30

[0852]	114	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-(氟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(3-氟基-4-甲氧基吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.53	4.1
	115	(R)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-((1-羟基丙-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.26	3.9
	116	(S)-3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-((1-羟基丙-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	2	18
	117	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-((2-羟基乙基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	0.84	2
	118	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(2-羟基乙氧基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	2.3	28
	119	3-氨基-N-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-甲酰胺	4.8	21

[0853] 表4显示了实施例1、来自本申请的PKC抑制剂以及各种PIM激酶抑制剂的对比PKC α/θ 抑制活性数据以及其他激酶活性数据。

[0854] 表4. 选择的激酶IC₅₀数据, 在PIM激酶抑制剂和各种PKC抑制剂之间进行比较

化合物	PKC α (nM)	PKC θ (nM)	GSK3 β (nM)	PIM 2 (nM)	92.1 细胞 (nM)	SKMEL 细胞 (nM)
	50	590	97	490	6,150	>10,000
	0.13	0.33	0.1	1.4	116	143

		0.15	0.25	1	770	361	1860
		0.13	0.84	0.2	10	370	190
[0856]		0.19	1.5	0.2	13	680	975
		0.8	6	0.2	78	360	140
[0857]	 实施例 1	1.3	2.8	5,500	>10,000	141	>10,000

[0858] 表4给出了W02008/160692中公开的各种PIM激酶抑制剂与实施例1(本申请中公开

的示例性PKC抑制剂)的激酶试验数据的直接比较。这些数据揭示了,与示例的PIM抑制剂相比,实施例1具有就脱靶(off target)GSK3 β 而言的预料不到的选择性,以及在抑制92.1(葡萄膜黑色素瘤)细胞增殖中的预料不到的有效性。该增加的选择性很可能是实施例1中存在的连接于嘧啶-4-基的吡啶-3-基较链部分的结果。该吡啶-3-基较链部分发现于本申请所有PKC抑制剂化合物。表4中示例PIM激酶抑制剂均没有该吡啶-3-基较链部分,并且如表4中所示,所述PIM激酶相对没有选择性。因而,在W02008/160692中公开的结构相似的PIM激酶抑制剂不被预期具有或不会被预期具有本文所公开的PKC抑制剂的选择性。另外,表4中的数据显示,实施例1具有很小至没有PIM2活性,其进一步将本申请的PKC抑制剂化合物与已知的PIM激酶抑制剂区分开。

[0859] 表5中总结了本发明另外的示例性PKC抑制剂的代表性的在靶(ontarget)和脱靶激酶IC₅₀数据。

[0860] 表5. 本申请PKC抑制剂的激酶抑制IC₅₀数据。

[0861]

实施例	PKC α (nM)	PKC θ (nM)	GSK3 β (nM)	TMD8 细胞 (nM)	92.1 细胞 (nM)	SKMEL 细胞(nM)
1	1.3	2.8	5500	ND	141	>10,000
2	0.25	1.3	2,400	245	110	>10,000
4	0.13	0.3	3,100	147	71	>10,000
6	0.22	2.1	1,300	151	261	>10,000
8	1	16	210	240	40	3860
9	1.9	0.4	3,100	900	184	>10,000
10	0.9	2.8	2,100	385	228	>10,000

[0862]

13	1.3	0.45	2,100	763	67	>10,000
20	0.5	3.6	10,000	410	387	>10,000
21	0.25	1.2	2,100	176	12	>10,000
30	0.6	2.1	1,500	227	188	>10,000
75	0.97	4.7	2,400	146	108	>10,000
76	0.13	0.88	6,500	77	34	>10,000
77	0.13	0.36	>10,000	72	14	4430
78	0.13	0.2	3,400	41	22	7015

[0863] 体内效力模型-选择的PKC抑制剂的92.1葡萄膜黑色素瘤异种移植物研究

[0864] 对小鼠用92.1GNAQ突变葡萄膜黑色素瘤细胞进行移植,以测试PKC抑制剂的体内效力。每只小鼠皮下注射(腋区)混合在50L1 Matrigel和50uL PBS中的5x10⁶细胞。监控肿瘤生长直至肿瘤达到150-250mm³的体积(肿瘤尺寸,以mm³),其由以下计算:肿瘤体积=(w²x l)/2,其中w=肿瘤的宽度且l=肿瘤的长度,以mm计。当肿瘤达到所需的尺寸,以10ml/kg给药体积以所需的剂量和计划表施用测试化合物。动物每周两次称重,并相应地调整给药体积。肿瘤体积一周测定两次,使用卡钳测定,且肿瘤体积以长度x宽度²/2来计算。得到了对于一些强效的且具有选择性的PKC抑制剂(实施例2、9)的体内数据,并与AEB071相比较。所发明的PKC抑制剂,在比AEB071在所述模型中仅获得停滞的剂量更低的剂量,与AEB071的肿瘤停滞相比,获得了肿瘤消退。

[0865] 与索曲妥林相比,实施例2以剂量依赖的方式降低了92.1葡萄膜黑色素瘤异种移植物中的肿瘤增殖(图1)。另外,实施例2显示了获得改善的效用(消退)vs.索曲妥林(停滞)

的剂量上的显著降低。基于本文中所示的数据,本申请公开的这些化合物,在包含GNAQ突变的葡萄膜黑色素瘤模型中,要么是选择性地诱导肿瘤消退,获得改善的效果(消退) vs. 索曲妥林(停滞),要么是被预期选择性地诱导肿瘤消退,获得改善的效果(消退) vs. 索曲妥林(停滞),如图1所示。例如,在图3中可见,实施例9和实施例10,与介质相比,在92.1葡萄膜黑色素瘤异种移植物模型中,也显示改善的效果(消退)。因而,预期本文中公开的化合物在体内选择性地诱导肿瘤消退或被预期选择性地诱导肿瘤消退。

[0866] 实施例2和索曲妥林的体内小鼠和大鼠药物代谢动力学数据的比较(表6和7)显示,实施例2与索曲妥林相比具有改善的PK。

[0867] 表6. 体内小鼠药物代谢动力学数据比较(C57BL/6)

[0868]

剂量 静脉注射: 1 mg/kg 口服: 10 mg/kg		
	实施例 2	AEB071
CL (ml / min•kg)	14	28
Vss (l/kg)	0.4	1.9
t_{1/2} (h)	0.5	1.2
AUC (nmol•h / l)静脉注射	2455	1209
AUC (nmol•h / l)口服	1377	2151
C_{max} (nM) p.o.	946	688
T_{max} p.o. (h)	0.3	1.7
口服 BA (%F)	6	19

[0869] 表7. 体内大鼠药物代谢动力学数据比较(非插套管的(Non-cannulated) Wistar-Han)

剂量 0.3 mg/kg 口服: 3 mg/kg		
	实施例 2	AEB071
[0870] CL (ml / min•kg)	28	18
V_{ss} (l/kg)	1.1	2.3
t_{1/2} (h)	0.7	1.7
AUC (nmol•h / l)静脉注射	380	609
AUC (nmol•h / l)口服	2765	620
[0871] C_{max} (nM) p.o.	756	158
T_{max} p.o. (h)	1.5	0.5
口服 BA (%F)	72	10

[0872] 本申请的化合物代表了改善的一类选择性小分子PKC抑制剂,其具有证实的体内抗肿瘤活性和选择性(与索曲妥林相比)。而且,与已知的PKC抑制剂相比,本申请的PKC抑制剂总体上显示改善的效力、PK性质、吸收、胃肠耐受性和激酶选择性。

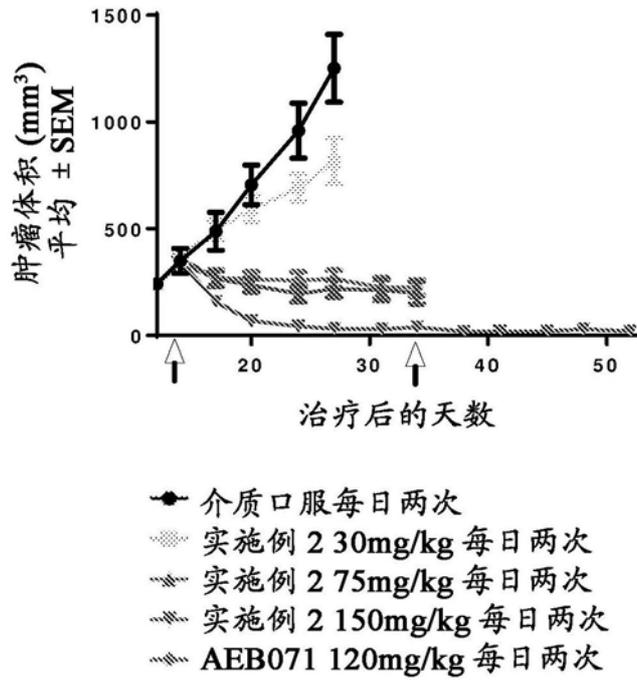


图1

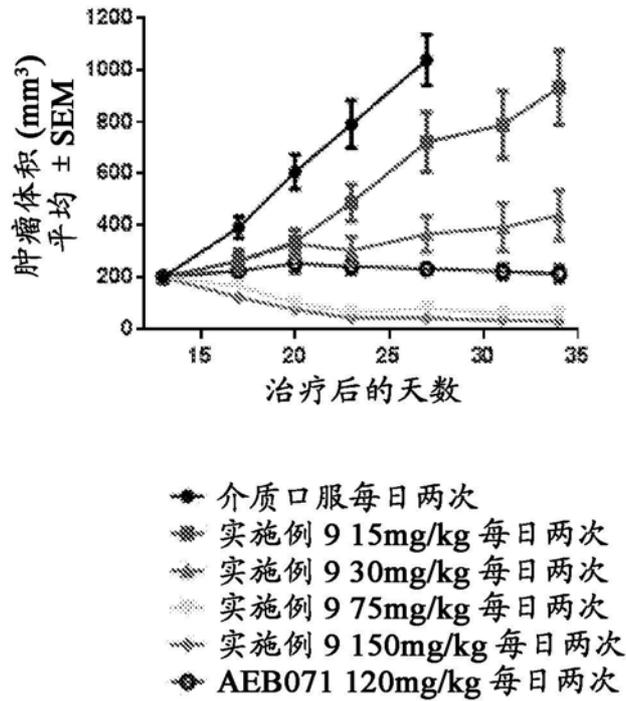


图2

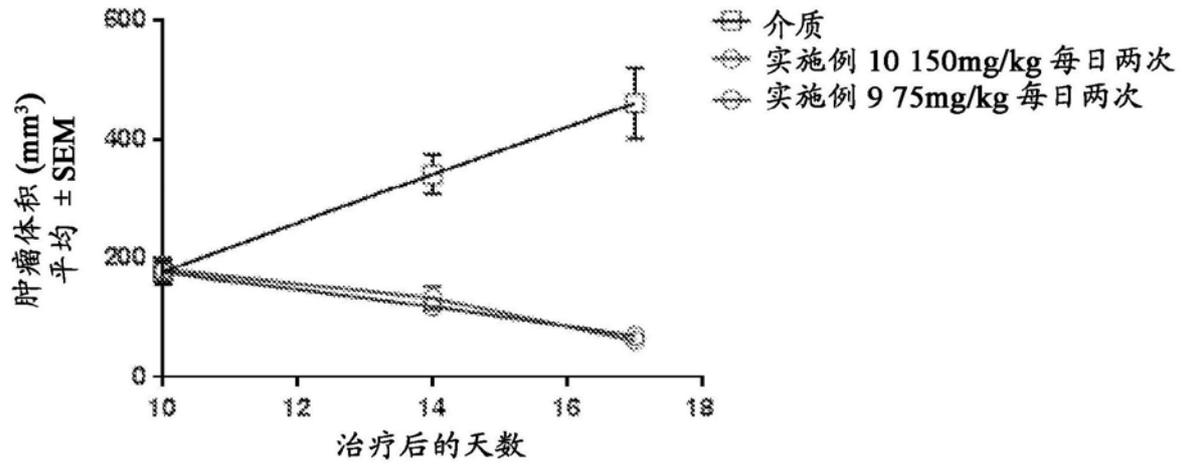


图3