(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105732617 B
(45)授权公告日 2017.12.01

(21)申请号 201610048667.8

(22)申请日 2012.01.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105732617 A

(43)申请公布日 2016.07.06

(30)优先权数据
102011009961.1 2011.02.01 DE

(62)分案原申请数据
201280007145.3 2012.01.09

(73)专利权人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特

(72)发明人 D.多尔施 C.斯伦伯格
T.J.J.米勒 E.梅库
G.卡拉佩特延

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 陈巍 林森

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)

(56)对比文件
WO 2006/063167 A1,2006.06.15,
CN 102532133 A,2012.07.04,
JP 特开2007-99640 A,2007.04.19,
WO 2006/050076 A1,2006.05.11,
CN 103554104 A,2014.02.05,
CN 102414211 A,2012.04.11,
CN 1950083 A,2007.04.18,
CN 101679425 A,2010.03.24,

审查员 张建宏

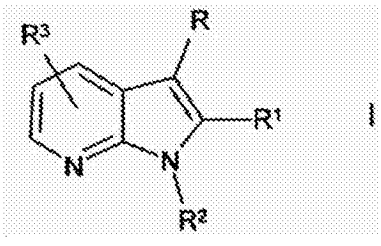
权利要求书4页 说明书37页

(54)发明名称

7-氮杂吲哚衍生物

(57)摘要

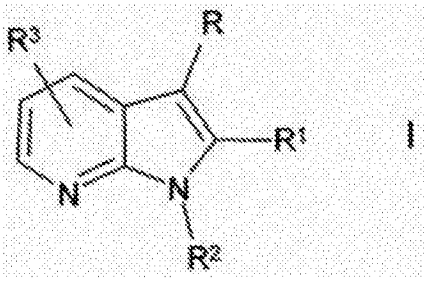
本发明涉及7-氮杂吲哚衍生物。式(I)的化合物,其中R、R^1、R^2和R^3具有权利要求1所示的含义,其是PDK1和细胞增殖/细胞活力的抑制剂,并且可以用于治疗肿瘤。



I

CN 105732617 B

1.式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物



其中

R代表异喹啉-1-、-4-、-5-或-6-基，每个上述基团是未取代的，或被R^5单或二取代；

R^1代表H或A'，

R^2代表H、A'或-[C(R^6)$_2$]$_n$-Ar，

R^3代表H、A、Hal、CN、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Ar、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Het、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Cyc、OR^6或N(R^6)$_2$，

R^5代表A、Hal、CN、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Ar、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Het、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Cyc、OCyc、OHet'、OR^6、N(R^6)$_2$、SO_2A、SO_2Ar或=O，

R^6代表H或A'，

A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，其中一或两个CH_2基团可以被O、N和/或S原子替代和/或被-CH=CH-基团替代，和/或，另外，1-7个H原子可以被F替代，

A'代表具有1-4个C原子的直链或支链烷基或Cyc，

Cyc代表具有3、4、5、6或7个C原子的环烷基，

Ar代表未取代的或被下列单、二或三取代的苯基：Hal、A、-[C(R^6)$_2$]$_n$$OR^6$、N($R^6$)$_2$、$NO_2$、CN、$COOR^6$、CON($R^6$)$_2$、$NR^6$COA、$NR^6SO_2$A、$COR^6$、$SO_2$N($R^6$)$_2$和/或S(O)$_n$A，

Het代表具有1至4个N、O和/或S原子的单或双环饱和、不饱和杂环，其是未取代的，或被下列单或二取代：Hal、A、-[C(R^6)$_2$]$_n$$OR^6$、N($R^6$)$_2$、$NO_2$、CN、$COOR^6$、CON($R^6$)$_2$、$NR^6$COA、$NR^6SO_2$A、$COR^6$、$SO_2NR^6$和/或S(O)$_n$A，

Het'代表具有1或2个N、O和/或S原子的单环饱和杂环，其是未取代的，或被A和/或=O单或二取代，

Hal代表F、Cl、Br或I，

n代表0、1或2。

2.根据权利要求1的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

R^2代表H、苄基或A'。

3.根据权利要求1或2的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

R^3代表H、A或-[C(R^6)$_2$]$_n$-Het。

4.根据权利要求1或2的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

Ar代表未取代的或被A单或二取代的苯基。

5.根据权利要求1或2的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

Het代表具有1至4个N、O和/或S原子的单环芳香杂环，其是未取代的或被A单或二取代。

6.根据权利要求1或2的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

Het代表呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基或吡嗪基，每个上述基团是未取代的，或被A单或二取代。

7.根据权利要求1或2的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

Het'代表哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、噁唑烷基、四氢吡喃基、咪唑烷基或吗啉基，每个上述基团可以被A和/或=O(羰基氧)单或二取代。

8.根据权利要求1或2的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，其中1-7个H原子可以被F替代。

9.根据权利要求1或2的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，其中

R代表异喹啉-1-、-4-、-5-或-6-基，每个上述基团是未取代的，或被R^5单或二取代；

R^1代表H或A'，

R^2代表H、苄基或A'，

R^3代表H、A或$-[C(R^6)_2]_n-Het$，

R^5代表A、Hal、CN、$-[C(R^6)_2]_n-Ar$、$-[C(R^6)_2]_n-Het$、OR^6、OCyc、OHet'、$N(R^6)_2$、SO_2A、SO_2Ar或=O，

R^6代表H或A'，

A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，其中1-7个H原子可以被F替代，

A'代表具有1-4个C原子的直链或支链烷基或Cyc，

Cyc代表具有3、4、5、6或7个C原子的环烷基，

Ar代表未取代的或被A单或二取代的苯基，

Het代表具有1至4个N、O和/或S原子的单环芳香杂环，其是未取代的或被A单或二取代，

Het'代表具有1或2个N、O和/或S原子的单环饱和杂环，其是未取代的，或被A和/或=O单或二取代，

Hal代表F、Cl、Br或I，

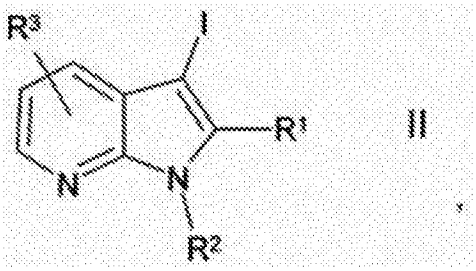
n代表0、1或2。

10.根据权利要求1的化合物，其选自下列化合物

化合物编号	名称和/或结构
"A7"	5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉
"A11"	5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉-1-基胺
"A13"	5-(6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉
"A15"	5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉
"A17"	5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉
"A25"	5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉
"A34"	5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(四氢吡喃-4-基氧基)异喹啉
"A35"	5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-(四氢吡喃-4-基氧基)异喹啉
"A37"	6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉

和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物。

11.制备根据权利要求1-10任一项的式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物的方法，其特征在于：将式II的化合物



其中R^1和R^3具有权利要求1-10任一项所示的含义，

且R^2表示氮杂吲哚保护基，

与4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷在Masuda反应中反应，并使形成的作为中间体的硼酸频那醇酯与式III的化合物在Suzuki反应中反应

X-R III，

其中，X代表Cl、Br或I，

且R具有权利要求1-10任一项所示的含义，

和/或

将式I的碱或酸转变为它的盐中的一种。

12.药物，其包含至少一种根据权利要求1-10任一项的式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物，和任选的赋形剂和/或助剂。

13.权利要求1-10任一项的式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物在制备用于治疗肿瘤和/或AIDS的药物中的应用。

14.权利要求1-10任一项的式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物在制备用于治疗肿瘤生长和/或肿瘤转移的药物中的应用。

15.权利要求1-10任一项的式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用，其中治疗有效量的式I的化合物与来自下列的化合物联合给予：1)雌激素受体调节剂，2)雄激素受体调节剂，3)类视黄醇受体调节剂，4)细胞毒素药剂，5)抗增殖药剂，6)异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂，7)HMG-CoA还原酶抑制剂，8)HIV蛋白酶抑制剂，9)逆转录酶抑制剂，和10)其它血管生成抑制剂。

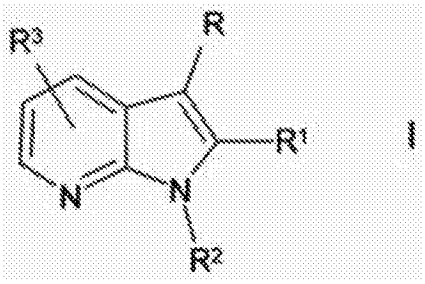
16.权利要求1-10任一项的式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体、包

括其所有比例的混合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用，其中治疗有效量的式I的化合物与放疗和来自下列的化合物联合给予：1)雌激素受体调节剂，2)雄激素受体调节剂，3)类视黄醇受体调节剂，4)细胞毒素药剂，5)抗增殖药剂，6)异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂，7)HMG-CoA还原酶抑制剂，8)HIV蛋白酶抑制剂，9)逆转录酶抑制剂，和10)其它血管生成抑制剂。

7-氮杂吲哚衍生物

[0001] 本申请是申请号为201280007145.3(国际申请日为2012年1月9日)、发明名称为“7-氮杂吲哚衍生物”的进入国家阶段的PCT申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物

[0003] 

I

[0004] 其中

[0005] R代表吲唑-3-、-4-或-7-基,咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-或-5-基,噌啉-4-、-5-或-8-基,异喹啉-1-、-4-、-5-或-6-基,1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-、-4-或-7-基,1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-、-4-或-7-基,呋喃并[2,3-c]吡啶-3-、-4-或-7-基,呋喃并[3,2-b]吡啶-3-或-7-基,2,6-萘啶-1-或-4-基,2,7-萘啶-4-基,吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-或8-基,每个上述基团是未取代的,或被R^5单或二取代;

[0006] 氨基喹啉-4-、-5-或-8-基;

[0007] 1,8-萘啶-4-基,其是未取代的或在7位被R^5单取代,或者1,8-萘啶-4-基,其可以在2位被下列取代:A、Hal、CN、-$[C(R^6)_2]_n$-Cyc、OR^6、$N(R^6)_2$、SO_2A或SO_2Ar,

[0008] R^1代表H或A',

[0009] R^2代表H、A'或-$[C(R^6)_2]_n$-Ar,

[0010] R^3代表H、A、Hal、CN、-$[C(R^6)_2]_n$-Ar、-$[C(R^6)_2]_n$-Het、-$[C(R^6)_2]_n$-Cyc、OR^6或$N(R^6)_2$,

[0011] R^5代表A、Hal、CN、-$[C(R^6)_2]_n$-Ar、-$[C(R^6)_2]_n$-Het、-$[C(R^6)_2]_n$-Cyc、OCyc、OHet'、OR^6、$N(R^6)_2$、SO_2A、SO_2Ar或=O,

[0012] R^6代表H或A',

[0013] A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基,其中一或两个CH_2基团可以被O、N和/或S原子替代和/或被-CH=CH-基团替代,和/或,另外,1-7个H原子可以被F替代,

[0014] A'代表具有1-4个C原子的直链或支链烷基或Cyc,

[0015] Cyc代表具有3、4、5、6或7个C原子的环烷基,

[0016] Ar代表未取代的或被下列单、二或三取代的苯基:Hal、A、-$[C(R^6)_2]_n$$OR^6$、$N(R^6)_2$、$NO_2$、CN、$COOR^6$、$CON(R^6)_2$、$NR^6COA$、$NR^6SO_2A$、$COR^6$、$SO_2N(R^6)_2$和/或$S(O)_nA$,

[0017] Het代表具有1至4个N、O和/或S原子的单或双环饱和、不饱和或芳香杂环,其是未取代的,或被下列单或二取代:Hal、A、-$[C(R^6)_2]_n$$OR^6$、$N(R^6)_2$、$NO_2$、CN、$COOR^6$、$CON(R^6)_2$、$NR^6COA$、$NR^6SO_2A$、$COR^6$、$SO_2NR^6$和/或$S(O)_nA$,

[0018] Het'代表具有1或2个N、O和/或S原子的单环饱和杂环,其是未取代的,或被A和/或=O单或二取代,

[0019] Hal代表F、Cl、Br或I，

[0020] n代表0、1或2。

[0021] 本发明基于发现新的具有有价值的特性的化合物的目标，尤其是可以用于制备药物的那些化合物。

[0022] 已经发现，式I的化合物和其盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物，具有非常有价值的药理学特性，同时具有很好的耐受性。

[0023] 尤其是，它们显示了抑制细胞增殖/细胞活力的拮抗剂或激动剂的作用。因此，根据本发明的化合物可以用于抵御和/或治疗肿瘤、肿瘤生长和/或肿瘤转移。

[0024] 可以在增殖试验/活力试验中检测抗增殖作用。

[0025] 相应地，给予根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐，来用于治疗癌，包括实体癌，例如，癌(例如的肺、胰腺、甲状腺、膀胱或结肠癌)、髓系疾病(例如髓细胞性白血病)或腺瘤(例如绒毛状结肠腺瘤)。

[0026] 此外，肿瘤包括单核细胞白血病(monocytic leukaemia)，脑、泌尿生殖器、淋巴系统、胃、喉和肺癌，包括肺腺癌和小细胞肺癌、胰腺和/或乳癌。

[0027] 此外，该化合物用于治疗HIV-1(I型人免疫缺陷病毒)引起的免疫缺陷。

[0028] 癌症样的过度增殖疾病被认为是脑癌、肺癌、鳞状上皮癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、结肠直肠癌、乳癌、头部癌症、颈癌、食道癌、妇科癌症、甲状腺癌、淋巴瘤、慢性白血病和急性白血病。尤其是，癌样细胞生长是代表本发明靶标的疾病。因此，本发明涉及：作为治疗和/或预防所述疾病的药物和/或药物活性化合物的根据本发明的化合物，以及根据本发明的化合物用于制备治疗和/或预防所述疾病的药物的用途，以及治疗所述疾病的方法，该方法包括：给予需要这种给药的患者一或多种根据本发明的化合物。

[0029] 可以证实，根据本发明的化合物具有抗增殖作用。例如，为了抑制肿瘤生长、减轻与淋巴增殖疾病相关的炎症、抑制移植排斥或由于组织修复造成的神经损伤，等等，给予患有过度增殖疾病的患者根据本发明的化合物。本发明化合物适合于预防或治疗目的。本文使用的术语“治疗”指的是预防疾病和治疗预先存在的病症。在形成明显的疾病之前，通过给予根据本发明的化合物，实现了增殖/活力的预防(例如，为了预防肿瘤生长)。或者，通过稳定或改善患者的临床症状，该化合物用于治疗发展中的疾病。

[0030] 宿主或患者可以属于任何哺乳动物物种，例如，灵长类物种，尤其是人；啮齿类，包括小鼠、大鼠和仓鼠；兔；马、牛、狗、猫，等等。对于试验研究而言，动物模型是所关注的，其提供了治疗人疾病的模型。

[0031] 可以通过体外试验来测定具体细胞对于根据本发明化合物的治疗的敏感性。典型地，将细胞的培养物与各种浓度的根据本发明的化合物一起培养一段时间，培养时间足以使活性剂引起细胞死亡或抑制细胞增殖、细胞活力或迁移，通常在大约一小时和一周之间。可以使用得自于活检样品的培养细胞来进行体外试验。然后测定治疗之后的剩余细胞的量。

[0032] 剂量根据使用的具体化合物、具体疾病、患者状态等等而变化。治疗剂量典型地足以显著地减少靶组织中的不希望有的细胞群体，同时保持患者的生存能力。治疗通常持续至出现相当大的减少为止，例如，细胞负荷减少至少大约50％，并且可以持续至身体内基本上不再能检出不希望有的细胞为止。

[0033] 还有许多疾病与细胞增殖和细胞死亡(细胞凋亡)的失调相关。所关注的病症包括但不局限于下列病症。根据本发明的化合物适合于治疗各种病症,在所述病症中,平滑肌细胞和/或炎性细胞增殖和/或迁移到血管内膜层中,导致受限的通过血管的血流,例如,在新内膜阻塞性病变的情况下。所关注的阻塞性移植血管疾病包括:动脉粥样硬化、移植之后的冠状动脉血管病、移植静脉狭窄、perianastomatic prosthetic restenosis、血管成形术或放置支架之后的再狭窄,等等。

[0034] 式I的化合物,也起蛋白激酶的调控剂、调节剂或抑制剂的作用,所述蛋白激酶尤其是丝氨酸/苏氨酸激酶类型,其尤其包括磷酸肌醇依赖性激酶1(PDK1)。根据本发明的化合物在抑制丝氨酸/苏氨酸激酶PDK1、IKKε和TBK1方面显示了一定作用。

[0035] PDK1磷酸化并活化AGC蛋白激酶家族的亚群,包括PKB、SGK、S6K和PKC亚型。这些激酶与PI3K信号转导途径有关并控制基础细胞功能,例如,存活、生长和分化。由此,PDK1是各种代谢、增殖和生命持续效果的重要调控剂。

[0036] 根据本发明的化合物也显示了TGFβ受体I激酶抑制特性。

[0037] 许多疾病与TGF-β1超量产生相关。胞内TGF-β信号传递途径的抑制剂适合于治疗纤维增殖性疾病。具体地说,纤维增殖性疾病包括:与未受控的TGF-β活性和过度纤维化相关的肾脏病症,包括肾小球肾炎(GN),例如,肾小球膜增殖性GN、免疫性GN和新月体性GN。其它肾脏病症包括:糖尿病肾病、肾间质性纤维变性、接受环孢菌素的移植患者的肾纤维化和HIV相关的肾病。胶原血管病包括:进行性系统性硬化病、多肌炎、硬化性皮炎、皮肌炎、嗜酸细胞性筋膜炎、硬斑病或与雷诺氏综合征的出现相关的那些病症。由过度TGF-β活性引起的肺纤维化包括:成人呼吸窘迫综合征,特发性肺纤维化和间质性肺纤维化(其通常与自身免疫病症(例如系统性红斑狼疮和硬化性皮炎)、化学接触或变态反应相关)。另一种与纤维增殖性特征相关的自身免疫病症是类风湿性关节炎。

[0038] 与纤维增殖性病症相关的眼病包括:增殖性玻璃体视网膜病变,其在视网膜复置术、白内障摘出术(伴有眼内透镜植入)和青光眼引流后手术(post-glaucoma drainage surgery)期间出现,并且与TGF-β1超量产生有关。

[0039] WO 2005/095400 A1描述了作为蛋白激酶抑制剂的其它氮杂吲哚衍生物。

[0040] WO 2008/079988 A2描述了作为抵御癌症的PDK1抑制剂的喹唑啉衍生物。

[0041] WO 2008/112217 A1描述了作为抵御癌症的PDK1抑制剂的苯并萘啶衍生物。

[0042] 吡啶酮基衍生物被称为抵御癌症的PDK1抑制剂,见WO 2008/005457。

[0043] WO 2008/124849描述了抵御癌症的吡咯并吡啶激酶调节剂。

[0044] WO 2006/106326 A1和WO 2008/156726 A1描述了作为抵御癌症的PDK1抑制剂的其它杂环化合物。

[0045] WO 2009/054941 A1描述了作为抵御癌症的PDK1抑制剂的吡咯并吡啶衍生物。

[0046] IKKε和TBK1是丝氨酸/苏氨酸激酶,它们彼此高度同源,并且与其它IkB激酶高度同源。这两种激酶在先天免疫系统中起到整合作用。Toll样受体3和4以及RNA解螺旋酶RIG-I和MDA-5识别双链RNA病毒,并且导致TRIF-TBK1/IKKε-IRF3信号级联反应的活化,这会引起I型干扰素响应。

[0047] 在2007年,Boehm等人描述了作为新的乳癌的癌基因的IKKε[J.S.Boehm等人,Cell 129,1065-1079,2007]。对354种激酶有关其重演(recapitulate)Ras转化表型以及MAPK激

酶Mek的活化形式的能力进行了研究。本文将IKKε鉴别为协作性癌基因(cooperative oncogene)。

[0048] 另外,作者能够证明,在许多乳癌细胞系和肿瘤样品中,IKBKE被扩增和过度表达。在乳癌细胞中,借助于RNA干扰造成基因表达降低,从而引起细胞凋亡和减少其增殖。Eddy等人在2005年获得了类似的发现,其强调了IKKε在乳癌疾病中的重要性[S.F.Eddy等人,Cancer Res.2005;65(24),11375-11383]。

[0049] 在2006年第一次报道了TBK1的促肿瘤发生的作用。在包含251,000个cDNA的基因文库的筛选过程中,Korherr等人精确地确定了三种基因:TRIF、TBK1和IRF3,它们作为促血管生成因子典型地参与了先天免疫防御[C.Korherr等人,PNAS,103,4240-4245,2006]。在2006年,Chien等人[Y.Chien等人,Cell 127,157-170,2006]公开了下列内容:使用致癌的Ras,只可以将TBK1-/-细胞转化至有限的程度,这表明,TBK1与Ras-介导的转化有关。此外,他们能够证明,在MCF-7和Panc-1细胞中,RNAi介导的TBK1的敲低引发细胞凋亡。Barbie等人近来公开了TBK1在带有突变的K-Ras的许多癌细胞系中的实质重要性,这说明了TBK1干预在相应肿瘤中可以具有治疗重要性[D.A.Barbie等人,Nature Letters 1-5,2009]。

[0050] 由蛋白激酶所引起的疾病的特征在于这种蛋白激酶的异常活性或机能亢进。异常活性涉及下列中的任何一种:(1)在通常不表达这些蛋白激酶的细胞中表达;(2)激酶表达提高,这引起不希望有的细胞增殖,例如癌症;(3)激酶活性提高,这引起不希望有的细胞增殖,例如癌症,和/或,相应的蛋白激酶的机能亢进。机能亢进涉及以下情况之一:编码某些蛋白激酶的基因出现扩增,或产生可能与细胞增殖疾病有关的活性水平(即,细胞增殖疾病的一或多种症状的严重程度随激酶水平的提高而提高)。蛋白激酶的生物利用度也可以受到该激酶的一组结合蛋白是否存在的影响。

[0051] 可以使用根据本发明的化合物治疗的最重要的癌症类型包括:结肠直肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤以及肾细胞癌和子宫内膜癌,特别地也包括PTEN发生突变的癌症类型,尤其是乳癌、前列腺癌和恶性胶质瘤。

[0052] 另外,根据本发明的化合物可用于在某些现有的癌症化疗和放疗中获得累加或协同效果,和/或,恢复某些现有癌症化疗和放疗的效果。

[0053] 式I的化合物还是指这些化合物的水合物和溶剂化物,此外,还包括可药用衍生物。

[0054] 本发明还涉及这些化合物的光学活性形式(立体异构体)、盐、对映体、外消旋体、非对映体以及水合物和溶剂化物。化合物的溶剂化物是指惰性溶剂分子加合在化合物上,这是由于它们相互的引力而形成的。例如,溶剂化物是单或二水合物或醇化物。

[0055] 本发明自然地还涉及根据本发明化合物的盐的溶剂化物。

[0056] 可药用衍生物是指,例如,根据本发明的化合物的盐以及所谓的前药化合物。

[0057] 前药衍生物是指借助于例如烷基或酰基、糖或寡肽所修饰的式I的化合物,其可在有机体中快速地裂解,以形成有效的根据本发明的化合物。

[0058] 这些还包括根据本发明化合物的可生物降解的聚合物衍生物,例如,Int.J.Pharm.115,61-67(1995)所描述的衍生物。

[0059] 表达“有效量”表示在组织、系统、动物或人中引起生物学或医学响应(其是例如研究人员或医师所寻找或希望的)的药物或药物活性化合物的量。

[0060] 此外，表达“治疗有效量”代表这样的量，与没有接受该量的相应受试者相比较，其具有下列后果：

[0061] 改善治疗，治愈、预防或消除疾病、综合症、病症、不适、障碍或副作用，或减轻疾病、病症或障碍的进展。

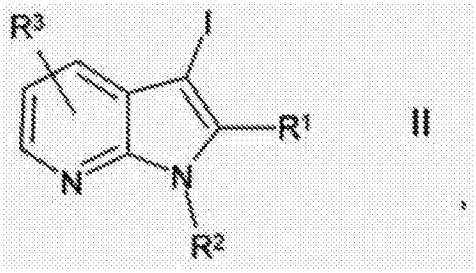
[0062] 表达“治疗有效量”还包括有效提高正常生理功能的量。

[0063] 本发明还涉及式I的化合物的混合物的用途，例如，两种非对映体的混合物，例如，比例为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000的混合物。

[0064] 尤其优选立体异构化合物的混合物。

[0065] 本发明涉及式I的化合物和其盐、以及制备式I的化合物和其药用盐、互变异构体和立体异构体的方法，其特征在于

[0066] 将式II的化合物

[0067] 

II

[0068] 其中R^1和R^3具有权利要求1所示的含义，且R^2表示氮杂吲哚保护基，

[0069] 与4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷在Masuda反应中反应，并使形成的作为中间体的硼酸频那醇酯与式III的化合物在Suzuki反应中反应

[0070] X-R III，

[0071] 其中，X代表Cl、Br或I，

[0072] 且R具有权利要求1所示的含义，

[0073] 和/或将式I的碱或酸转变为它的盐中的一种。

[0074] 在上文和下文中，基团R、R^1、R^2和R^3具有式I所示的含义，除非另外明确表明。

[0075] A代表烷基，其是直链(线性)或支链的，并且具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子。优选，A代表甲基，此外，代表乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，此外，还代表戊基，1-、2-或3-甲基丁基，1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基，1-乙基-丙基，己基，1-、2-、3-或4-甲基戊基，1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基，1-或2-乙基丁基，1-乙基-1-甲基丙基，1-乙基-2-甲基丙基，1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基，进一步优选，例如，三氟甲基。

[0076] 极其优选，A代表具有1、2、3、4、5或6个C原子的烷基，优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。

[0077] A中的一或两个CH和/或CH_2基团还可以被N、O或S原子替代，和/或，被-CH=CH-基团替代。由此，A还表示，例如，2-甲氧基乙基或2-羟乙基。

[0078] 此外，A优选代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，其中，除此之外，1-7个H原子可以被F替代。

[0079] 优选，A’代表甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，此外，还代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0080] 优选，R代表吲哚-3-、-4-或-7-基，咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-或-5-基，噌啉-4-、-5-或-8-基，异喹啉-1-、-4-、-5-或-6-基，1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-、-4-或-7-基，1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-、-4-或-7-基，呋喃并[2,3-c]吡啶-3-、-4-或-7-基，呋喃并[3,2-b]吡啶-3-或-7-基，2,6-萘啶-1-或-4-基，2,7-萘啶-4-基，吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-或8-基，每个上述基团是未取代的，或被R^5单取代；

[0081] 氨基喹啉-4-、-5-或-8-基；

[0082] 1,8-萘啶-4-基，其是未取代的或在7位被R^5单取代，或者1,8-萘啶-4-基，其可以在2位被下列取代：A、OR^6或$N(R^6)_2$。

[0083] R^1特别优选代表H、甲基、乙基或丙基。

[0084] R^2特别优选代表H、苄基、甲基、乙基或丙基。

[0085] R^3优选代表H、A或$-[C(R^6)_2]_n$-Het。

[0086] R^3特别优选代表H、甲基或1-甲基吡唑-4-基。

[0087] R^5优选代表A、$-[C(R^6)_2]_n$-Ar、OR^6、OCyc、OHet'、$N(R^6)_2$、=O或SO_2Ar。

[0088] R^5非常特别地优选代表甲基，邻、间或对三氟甲基-苯基，甲氧基，乙氧基，丙氧基或苯基磺酰基。

[0089] R^6优选代表H或甲基，特别优选H。

[0090] Cyc代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0091] Ar代表，例如，苯基，邻、间或对甲苯基，邻、间或对乙基苯基，邻、间或对丙基苯基，邻、间或对异丙基苯基，邻、间或对叔丁基苯基，邻、间或对三氟甲基苯基，邻、间或对氟苯基，邻、间或对溴苯基，邻、间或对氯苯基，邻、间或对羟基苯基，邻、间或对甲氧基苯基，邻、间或对甲基磺酰基苯基，邻、间或对硝基苯基，邻、间或对氨基苯基，邻、间或对甲基氨基苯基，邻、间或对二甲基氨基苯基，邻、间或对氨基磺酰基苯基，邻、间或对甲基氨基磺酰基苯基，邻、间或对氨基羰基苯基，邻、间或对羧基苯基，邻、间或对甲氧基羰基苯基，邻、间或对乙氧基羰基苯基，邻、间或对乙酰基苯基，邻、间或对甲酰基苯基，邻、间或对氰基苯基，进一步优选2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基，2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基，2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基，2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基，对碘代苯基，4-氟-3-氯苯基，2-氟-4-溴苯基，2,5-二氟-4-溴苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

[0092] 优选，Ar代表未取代的或被A单或二取代的苯基。

[0093] 不考虑进一步的取代，Het代表，例如，2-或3-呋喃基，2-或3-噻吩基，1-、2-或3-吡咯基，1-、2-、4-或5-咪唑基，1-、3-、4-或5-吡唑基，2-、4-或5-噁唑基，3-、4-或5-异噁唑基，2-、4-或5-噻唑基，3-、4-或5-异噻唑基，2-、3-或4-吡啶基，2-、4-、5-或6-嘧啶基，此外更优选1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基，1,2,4-三唑-1-、-3-或5-基，1-或5-四唑基(etrazolyl)，1,2,3-噁二唑-4-或-5-基，1,2,4-噁二唑-3-或-5-基，1,3,4-噻二唑-2-或-5-基，1,2,4-噻二唑-3-或-5-基，1,2,3-噻二唑-4-或-5-基，3-或4-哒嗪基，吡嗪基，1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基，4-或5-异吲哚基，1-、2-、4-或5-苯并咪唑基，1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲唑基，1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基，2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基，3-、4-、5-、6-或7-苯并异噁唑基，2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基，2-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基，4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基，2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基，1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基，3-、4-、

5-、6-、7-或8-噌琳基，2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基，5-或6-喹喔啉基，2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基，进一步优选1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基，1,4-苯并二噁烷-6-基，2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

[0094] 杂环基还可以被部分或完全氢化。

[0095] 由此，未取代的Het还可以代表，例如，2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基，2,5-二氢-2-、-3-、-4-或5-呋喃基，四氢-2-或-3-呋喃基，1,3-二氧戊环-4-基，四氢-2-或-3-噻吩基，2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基，2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基，1-、2-或3-吡咯烷基，四氢-1-、-2-或-4-咪唑基，2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基，四氢-1-、-3-或-4-吡唑基，1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基，1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基，1-、2-、3-或4-哌啶基，2-、3-或4-吗啉基，四氢-2-、-3-或-4-吡喃基，1,4-二噁烷基，1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基，六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基，六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基，1-、2-或3-哌嗪基，1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基，1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基，2-、3-、5-、6-、7-或8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基，进一步优选2,3-亚甲基二氧基苯基，3,4-亚甲基二氧基苯基，2,3-亚乙基二氧基苯基，3,4-亚乙基二氧基苯基，3,4-(二氟亚甲基二氧基)苯基，2,3-二氢苯并呋喃-5-或6-基，2,3-(2-氧代亚甲基二氧基)-苯基或者还有3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚三烯(benzodioxepin)-6-或-7-基，此外优选2,3-二氢苯并呋喃基或2,3-二氢-2-氧代呋喃基。

[0096] 此外，Het优选代表具有1至4个N和/或O和/或S原子的单环芳香杂环，其是未取代的，或被A单或二取代。

[0097] 非常特别地优选，Het代表呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基或吡嗪基，每个上述基团是未取代的，或被A单或二取代。

[0098] 优选，Het'代表哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、噁唑烷基、四氢吡喃基、咪唑烷基或吗啉基、每个上述基团可以被A和/或=O(羰基氧)单或二取代。

[0099] 优选，Hal代表F、Cl或Br，但还优选I，尤其优选F或Cl。

[0100] 贯穿本发明，出现不止一次的所有基团可以相同或不同，即，彼此独立。

[0101] 式I的化合物可以具有一个或多个手性核心，因此可以许多立体异构形式存在。式I包括所有这些形式。

[0102] 相应地，本发明尤其涉及式I的化合物，其中至少一个所述基团具有上述优选含义之一。化合物的一些优选群组可以用下列子式Ia至Ih表示，其与式I相符，且其中没有更详细表示的基团具有式I所示含义，但是其中

[0103] 在Ia中，R^2代表H、苄基或A'；

[0104] 在Ib中，R^3代表H、A或-$[C(R^6)_2]_n$-Het；

[0105] 在Ic中，Ar代表未取代的或被A单或二取代的苯基；

[0106] 在Id中，Het代表具有1至4个N和/或O和/或S原子的单环芳香杂环，其是未取代的或被A单或二取代；

[0107] 在Ie中，Het代表呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基或吡嗪基，每个上述基团是未取代的，

或被A单或二取代；

[0108] 在If中，Het'代表哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、噁唑烷基、四氢吡喃基、咪唑烷基或吗啉基，每个上述基团可以被A和/或=O(羰基氧)单或二取代；

[0109] 在Ig中，A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，其中1-7个H原子可以被F替代；

[0110] 在Ih中，R代表吲唑-3-、-4-或-7-基，咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-或-5-基，噌啉-4-、-5-或-8-基，异喹啉-1-、-4-、-5-或-6-基，1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-、-4-或-7-基，1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-、-4-或-7-基，呋喃并[2,3-c]吡啶-3-、-4-或-7-基，呋喃并[3,2-b]吡啶-3-或-7-基，2,6-萘啶-1-或-4-基，2,7-萘啶-4-基，吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-或8-基，每个上述基团是未取代的或被R^5单或二取代；氨基喹啉-4-、-5-或-8-基；

[0111] 1,8-萘啶-4-基，其是未取代的或在7位被R^5单取代，或者1,8-萘啶-4-基，其可以在2位被下列取代：A、Hal、CN、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Cyc、OR^6、N(R^6)$_2$、SO_2A或SO_2Ar，

[0112] R^1代表H或A'，

[0113] R^2代表H、苄基或A'，

[0114] R^3代表H、A或-[C(R^6)$_2$]$_n$-Het，

[0115] R^5代表A、Hal、CN、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Ar、-[C(R^6)$_2$]$_n$-Het、OR^6、OCyc、OHet'、N(R^6)$_2$、SO_2A、SO_2Ar或=O，

[0116] R^6代表H或A'，

[0117] A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，其中1-7个H原子可以被F替代，

[0118] A'代表具有1-4个C原子的直链或支链烷基或Cyc，

[0119] Ar代表未取代的或被A单或二取代的苯基，

[0120] Het代表具有1至4个N、O和/或S原子的单环芳香杂环，其是未取代的或被A单或二取代，

[0121] Het'代表具有1或2个N、O和/或S原子的单环饱和杂环，其是未取代的，或被A和/或=O单或二取代，

[0122] Hal代表F、Cl、Br或I，

[0123] n代表0、1或2；

[0124] 和其可药用的盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物。

[0125] 此外，式I的化合物和制备它们的起始原料通过本身已知的方法制备，如文献(例如，标准著作，例如，Houben-Weyl，Methoden der organischen Chemie[Methods of Organic Chemistry]，Georg-Thieme-Verlag，Stuttgart)所述，确切地说，在已知和适合于所述反应的反应条件下。此处还可以使用本身已知的变体，其在本文中没有更详细地提及。

[0126] 优选，可以如下获得式I的化合物：在顺序的Masuda/Suzuki反应中，使式II的化合物与式III的化合物进行反应。

[0127] 在式III的化合物中，X优选代表Cl、Br或I。

[0128] 在式II化合物与式III化合物的反应中，氮杂吲哚保护基R^2(优选叔丁氧羰基)也裂解掉。

[0129] 该反应在Suzuki偶联条件下进行。

[0130] 根据使用的条件，反应时间在几分钟和14天之间，反应温度在大约-30°和140°之间，通常在0°和110°之间，特别优选在大约70°和大约100°之间。

[0131] 合适惰性溶剂的例子是，例如，烃，例如，己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，例如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷；乙二醇醚，例如乙二醇单甲基或单乙基醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚(diglyme))；酮，例如丙酮或丁酮；酰胺，例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，例如乙腈；亚砜，例如二甲亚砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，例如甲酸或乙酸；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯，例如乙酸乙酯，或所述溶剂的混合物。

[0132] 特别优选二甲氧基乙烷、甲醇和/或二噁烷。

[0133] 药用盐及其它形式

[0134] 所述根据本发明的化合物可以使用它们的最终非盐形式。另一方面，本发明还包括使用这些化合物的药学上可接受的盐形式，它们可以利用本领域已知的方法、由许多有机和无机酸和碱来获得。式I的化合物的药学上可接受的盐形式大部分是通过常规方法制备的。如果式I的化合物包含羧基，它的一种合适的盐可以如下形成：使该化合物与合适的碱反应，得到相应的碱加成盐。这种碱是，例如，碱金属氢氧化物，包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂；碱土金属氢氧化物，例如氢氧化钡和氢氧化钙；碱金属醇盐，例如乙醇钾和丙醇钠；和各种有机碱，例如哌啶、二乙醇胺和N-甲基谷氨酰胺。同样包括式I的化合物的铝盐。在某些式I的化合物的情况下，酸加成盐可以通过用药学上可接受的有机和无机酸处理这些化合物来形成，所述药学上可接受的有机和无机酸例如卤化氢，例如氯化氢、溴化氢或碘化氢，其它矿物酸和其相应的盐，例如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等等，和烷基-和单芳基磺酸盐，例如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐，及其它有机酸和其相应的盐，例如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等等。相应地，式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐包括下列：乙酸盐、已二酸盐、海藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、重硫酸盐、重亚硫酸盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、粘酸盐(得自于粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苦杏仁酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐、但不限于这些。

[0135] 此外，根据本发明化合物的碱盐包括铝、铵、钙、铜、铁(III)、铁(II)、锂、镁、锰(III)、锰(II)、钾、钠和锌盐，但不局限于这些。上述盐当中，优选铵盐；碱金属盐(钠和钾盐)，和碱土金属盐(钙和镁盐)。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的式I的化合物的盐包括下列的盐：伯、仲和叔胺，取代的胺，还包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苄星青霉素)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、

三甲胺、三丙胺和三(羟甲基)甲胺(氨基丁三醇),但不局限于这些。

[0136] 可以使用试剂例如(C_1-C_4)烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二(C_1-C_4)烷基硫酸酯,例如,硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二戊酯;(C_{10}-C_{18})烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物;和芳基(C_1-C_4)烷基卤化物,例如苄基氯和苯乙基溴,将包含碱性含氮基团的本发明化合物季铵化。根据本发明的水和油溶性化合物可以使用这种盐来制备。

[0137] 优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、苦杏仁酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、新戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐,硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇,但不局限于这些。

[0138] 如下制备式I的碱性化合物的酸加成盐:利用常规方式,使游离碱形式与足够量的所需的酸接触,以形成盐。利用常规方式,使盐形式接触碱,并分离游离碱,可以再生游离碱。在某些方面,游离碱形式在某些物理特性(例如,在极性溶剂中的溶解度)方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明的目的来说,盐在其它方面相当于其各自的游离碱形式。

[0139] 正如所提及的那样,与金属或胺(例如碱金属和碱土金属或有机胺)一起形成式I的化合物的药学上可接受的碱加成盐。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

[0140] 如下制备根据本发明的酸性化合物的碱加成盐:利用常规方式,使游离酸形式与足够量的所需的碱接触,形成盐。利用常规方式,使盐形式接触酸,并分离游离酸,可以再生游离酸。在某些方面,游离酸形式在某些物理特性(例如,在极性溶剂中的溶解度)方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明的目的来说,盐在其它方面相当于其各自的游离酸形式。

[0141] 如果根据本发明的化合物包含一个以上的能够形成这种类型的药学上可接受的盐的基团,则本发明还包括多盐(multiple salts)。典型的多盐形式包括,例如,酒石酸氢盐、双乙酸盐、富马酸氢盐、二甲葡胺(dimeglumine)、二磷酸盐、二钠和三盐酸盐,但不局限于这些。

[0142] 就上述内容而论,能够看出,在本发明的上下文中,表达"药学上可接受的盐"是指活性化合物(其包含式I的化合物)的盐形式中的一种,特别是,如果与该活性化合物的游离形式或先前使用的活性化合物的任何其它盐形式相比较,这种盐形式能够改善活性化合物的药物动力学特性的话。活性化合物的药学上可接受的盐形式还可以第一次提供这种活性化合物先前不具有的目标药物动力学特性,甚至在体内治疗效力方面可以对这种活性化合物的药效学具有积极影响。

[0143] 此外,本发明涉及药物,其包含至少一种式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体(包括其所有比例的混合物),和任选的赋形剂和/或助剂。

[0144] 可以以剂量单位形式给予药物制剂,每个剂量单位含有预定量的活性化合物。根据所治疗的病症、给药方法和患者的年龄、体重和状态,这种单位可以包含例如0.5mg至1g,优选1mg至700mg,尤其优选5mg至100mg根据本发明的化合物,或可以以剂量单位形式给予药物制剂,每个剂量单位包含预定量的活性化合物。优选的剂量单位制剂是包含上述日剂量或部分剂量,或者其相应部分的活性化合物的那些制剂。此外,可以使用药物领域通常已

知的方法来制备这种类型的药物制剂。

[0145] 药物制剂可以适合于经由任何所需的合适方法给药，例如通过口服(包括含服或舌下)、直肠、鼻部、局部(包括含服、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)方法给药。这种制剂可以使用药物领域已知的所有方法来制备，例如，通过将活性化合物与赋形剂(一种或多种)或助剂(一种或多种)混合。

[0146] 适合于口服给药的药物制剂可以以离散单位形式给予，所述离散单位例如，胶囊或片剂；散剂或颗粒剂；在水或非水液体中的溶液剂或混悬剂；食用泡沫或泡沫食物；或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。

[0147] 由此，例如，在口服给予片剂或胶囊剂形式的情况下，可以将活性成分组份与口服无毒且药学上可接受的惰性赋形剂例如乙醇、丙三醇、水等等结合。散剂是如下制备的：将化合物磨碎至合适的细尺寸，并将其与类似方式粉碎的药物赋形剂(例如食用碳水化合物，例如淀粉或甘露糖醇)混合。同样也可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0148] 胶囊剂如下制备：制备如上所述的粉末混合物，并随即填充到成型的明胶壳中。可以将助流剂和润滑剂如高度分散的硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加入到粉末混合物中，而后进行填充。在已经提供胶囊剂之后，为了提高药物的有效性，同样也可以加入崩解剂或增溶剂，例如，琼脂、碳酸钙或碳酸钠。

[0149] 此外，如果需要或必要的话，同样可以将合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料掺入进混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或β-乳糖)、从玉米制造的甜味剂、天然和合成胶(例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等等。崩解剂包括但不局限于：淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶，等等。如下配制片剂：例如，制备粉末混合物，将该混合物造粒或干压，加入润滑剂和崩解剂，并挤压整个混合物，得到片剂。如下制备粉末混合物：将以合适方式粉碎的化合物与上述稀释剂或基料混合，并任选与粘合剂(例如，羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解阻滞剂(例如，石蜡)、吸收促进剂(例如，季盐)和/或吸收剂(例如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合。可以将粉末混合物如下进行造粒：用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚粘液或纤维素或聚合物材料的溶液湿润，并将其挤压通过筛网。作为造粒的替代性方法，可以使粉末混合物运行通过压片机，得到不均匀形状的块，将其破碎以形成颗粒。为了防止粘住片剂铸型模，可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油，将颗粒润滑。然后将润滑的混合物压缩，得到片剂。根据本发明的化合物还可以与自由流动的惰性赋形剂结合，而后直接挤压得到片剂，而无需进行造粒或干压步骤。可以存在由虫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡的光泽层组成的透明或不透明保护层。可以将染料加入到这些涂层中，以便能够区别不同的剂量单位。

[0150] 可以制备剂量单位形式的口服液体，例如溶液剂、糖浆剂和酏剂，使得给定的量包含预定量的化合物。可以通过将化合物溶解在含有合适的调味剂的水溶液中来制备糖浆剂，而酏剂是通过使用无毒的醇媒介物来制备的。可以通过将化合物分散在无毒的赋形剂中来配制混悬剂。同样可以加入增溶剂和乳化剂(例如，乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐剂、调味添加剂(例如，薄荷油或天然甜味剂或糖精，或其它人工甜味剂)等等。

[0151] 如果需要的话，可以将口服给予的剂量单位制剂包封在微囊中。还可以制备延长或延迟释放制剂，例如，通过涂敷颗粒材料或将颗粒材料包埋在聚合物、蜡等中。

[0152] 还可以给予脂质体递送系统形式的式I的化合物和其盐、互变异构体和立体异构体，所述脂质体递送系统例如，小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由多种磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱形成。

[0153] 也可以利用与化合物分子偶联的作为单独载体的单克隆抗体来递送式I的化合物和其盐、互变异构体和立体异构体。该化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这种聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰氨基苯酚(polyhydroxypropylmethacrylamidophenol)、聚羟乙基天冬酰氨基苯酚(polyhydroxyethylaspartamidophenol)或被棕榈酰基团取代的聚氧化乙烯-聚赖氨酸。此外，该化合物可以与适合于实现药物的控制释放的能够生物降解的聚合物类别偶联，所述聚合物例如聚乳酸、聚ε己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚乙缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联的或两亲性的水凝胶的嵌段共聚物。

[0154] 适合于透皮给药的药物制剂可以以用于与接受者的表皮长时间紧密接触的独立硬膏剂形式给予。由此，例如，利用在Pharmaceutical Research,3(6),318(1986)中总括性描述的离子电渗疗法，可以从硬膏剂中递送活性化合物。

[0155] 可以将适合于局部给药的药物化合物配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0156] 对于眼睛或其它外部组织，例如口腔和皮肤的治疗，优选，以局部软膏剂或乳膏剂的形式施用制剂。在提供软膏剂的制剂的情况下，活性化合物可以与与石蜡或水可互溶的乳膏剂基料一起使用。或者，可以将活性化合物与水包油型乳膏剂基料或油包水型基料一起配制，得到乳膏剂。

[0157] 适合于局部施用于眼睛的药物制剂包括滴眼剂，其中，将活性化合物溶解或悬浮在合适的载体(尤其是水性溶剂)中。

[0158] 适合于局部施用于口腔的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口水。

[0159] 适合于直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂形式给予。

[0160] 适合于鼻部给药的药物制剂(其中载体物质是固体)包括具有例如20至500微米范围粒径的粗糙粉末，其是采用鼻吸的方式给予的，即，从接近鼻子的包含粉末的容器中通过鼻道快速吸入。以鼻喷雾剂或滴鼻剂形式给药的合适的制剂(液体作为载体物质)包括活性组分的水或油溶液。

[0161] 适合于吸入给药的药物制剂包括细粒粉剂或雾剂，其可以利用各种类型的加压分配器(带有气雾剂、雾化器或吸入器)来产生。

[0162] 适合于阴道给药的药物制剂可以以阴道栓、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂制剂的形式给予。

[0163] 适于肠胃外给药的药物制剂包括水性和非水无菌注射溶液剂，其含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质，借此制剂与待治疗的接受者的血液等渗；和可以包含悬浮介质和增稠剂的水性和非水无菌混悬剂。可以以单剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)给予制剂，并且可以储存在冷冻干燥(冻干)状态下，以至于在使用之前，对于注射目的而言，只需要即刻加入无菌的载体液体，例如注射用水。根据处方制备的注射溶液剂和混悬剂可以

由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0164] 很明显，除了上面特别提到的组分之外，制剂还可以包含本领域有关特殊类型制剂所常用的其它试剂；由此，例如，适合于口服给药的制剂可以包含调味剂。

[0165] 式I的化合物的治疗有效量取决于许多因素，包括，例如，动物的年龄和体重，需要治疗的确切病症和它的严重程度，制剂的特性和给药方法，并且其最终由治疗医生或兽医来决定。然而，用于治疗肿瘤生长(例如，结肠癌或乳癌)的根据本发明化合物的有效量通常在每天0.1至100mg/kg接受者(哺乳动物)体重的范围，尤其典型地在每天1至10mg/kg体重的范围。由此，对于重量为70kg的成年哺乳动物来说，每天的实际量通常在70至700mg，其中可以以每天单剂量的形式或通常以每天一系列分剂量(例如，两个、三个、四个、五个或六个分剂量)的形式给予该量，以使得总的日剂量相同。其盐或溶剂化物或生理学功能化衍生物的有效量，可以确定为根据本发明的化合物本身的有效量的分数。可以假定的是，类似的剂量适合于治疗上面所提及的其它病症。

[0166] 此外，本发明涉及药物，其包含至少一种式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和至少一种其它药物活性化合物。

[0167] 本发明还涉及由下列独立包装组成的套件(试剂盒)：

[0168] (a)有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物，

[0169] 和

[0170] (b)有效量的其它药物活性化合物。

[0171] 该套件包括合适的容器，例如盒子，独立的瓶、袋或安瓿。例如，该套件可以包括独立的安瓿，每个包含溶解或冷冻干燥形式的有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和有效量的其它药物活性化合物。

[0172] 用途

[0173] 本发明化合物适合作为治疗和控制癌症疾病的用于哺乳动物，特别是人的药物活性化合物。

[0174] 此外，本发明涉及式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其用于治疗肿瘤、肿瘤生长、肿瘤转移和/或AIDS。

[0175] 此外，本发明涉及式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有纤维化的混合物，其用于治疗纤维化、再狭窄、HIV感染、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化和/或促进创伤愈合。

[0176] 本发明包括式I的化合物和/或其生理上可接受的盐、互变异构体和立体异构体用于制备药物的用途，该药物用于治疗或预防癌症。用于治疗的优选的癌源自：脑癌、生殖泌尿道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌、肠癌。另一组癌症的优选形式是：单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、恶性胶质瘤和乳癌。

[0177] 还包括式I的化合物和/或其生理上可接受的盐、互变异构体和立体异构体用于制备药物的用途，该药物用于治疗和/或控制哺乳动物中的肿瘤诱发的疾病，其中对于该方法，给予需要这种治疗的患病哺乳动物治疗有效量的根据本发明的化合物。治疗量根据具体疾病而变化，并且不用过分努力就可以由本领域技术人员来确定。

[0178] 特别优选的是治疗疾病的用途，其中疾病是实体瘤。

[0179] 优选，实体瘤选自下列的肿瘤：鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头和颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和/或肺。

[0180] 此外，实体瘤优选地选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、恶性胶质瘤、结肠癌和乳癌。

[0181] 此外，优选治疗血液和免疫系统的肿瘤的用途，优选治疗选自下列的肿瘤的用途：急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病和/或慢性淋巴细胞性白血病。

[0182] 此外，本发明涉及根据本发明的化合物用于治疗骨病状的用途，其中骨病状源于骨肉瘤、骨关节炎和佝偻病。

[0183] 式I的化合物还可以与其它众所周知的治疗剂同时给予，所述治疗剂之所以被选择是由于它们对所治疗的病症特别有效。

[0184] 本发明化合物还适合与已知的抗癌药剂联用。这些已知的抗癌药剂包括下列药剂：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒素药剂、抗增殖药剂、异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和其它血管生成抑制剂。本发明化合物特别适合与放疗同时给予。

[0185] “雌激素受体调节剂”是指妨碍或抑制雌激素与受体结合的化合物，与机理无关。雌激素受体调节剂的实例包括但不局限于：他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维司群、2,2-二甲基丙酸{4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]苯基}酯、4,4'-二羟基二苯酮-2,4-二硝基苯腙和SH646。

[0186] “雄激素受体调节剂”是指妨碍或抑制雄激素与受体结合的化合物，与机理无关。雄激素受体调节剂的实例包括：非那雄胺及其它5α-还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和乙酸阿比特龙。

[0187] “类视黄醇受体调节剂”是指妨碍或抑制类视黄醇与受体结合的化合物，与机理无关。这种类视黄醇受体调节剂的实例包括：贝沙罗汀(bexarotene)、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、α-二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)维甲酰胺和N-4-羧基苯基维甲酰胺。

[0188] “细胞毒素药剂”是指主要通过直接作用于细胞功能或者抑制或妨碍细胞有丝分裂(myosis)而引起细胞死亡的化合物、包括烷化剂、肿瘤坏死因子、插入剂、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

[0189] 细胞毒素药剂的例子包括但不局限于：替拉扎明(tirapazimine)、sertenef、恶液质素(cachectin)、异环磷酰胺、他索纳明(tasonermin)、氯尼达明、卡铂、六甲蜜胺、松龙苯芥、二溴卫矛醇、雷莫司汀(ranimustine)、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂(heptaplatin)、雌莫司汀、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosylate)、氯乙环磷酰胺、嘧啶亚硝脲、二溴螺氯铵、嘌嘧替派(pumitepa)、乐铂、沙铂、甲基丝裂霉素(profiromycin)、顺铂、伊罗夫文(irofulven)、右异环磷酰胺、顺式-胺二氯(2-甲基吡啶)合铂(cis-aminedichloro(2-methylpyridine)platinum)、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式、反式、反式)双-mu-(己烷-1,6-二胺)-mu-[二胺-铂(II)]双[二胺(氯代)铂(II)]四氯化物、diarisidinylspermine、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡萘非特

(pinafide)、戊柔比星(valrubicin)、氨柔比星、抗瘤酮(antineoplaston)、3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-脱氧代-10-羟基洋红霉素、蒽环霉素(annamycin)、加柔比星(galarubicin)、依利奈法德、MEN10755和4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-氮丙啶基-4-甲磺酰基柔红霉素(参见WO 00/50032)。

[0190] 微管蛋白抑制剂的例子包括:紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-双脱氢-4'-脱氧-8'-去甲长春碱、多烯紫杉醇(docetaxol)、根霉素、多拉司他汀(dolastatin)、羟乙基磺酸米伏布林、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、自念珠藻环肽(cryptophycin)、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱(anhydrovinblastine)、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、TDX258和BMS188797。

[0191] 拓扑异构酶抑制剂是、例如、托泊替康、hycaptamine、依立替康、卢比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外型亚苄基教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-kl]吖啶-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]中氮茚并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、表鬼臼毒噻吩糖苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧依托泊苷、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]咔唑-1-甲酰胺、苯胺吖啶(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,9-六氢呋喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-间二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲基二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]菲啶鎓、6,9-双[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡唑并[4,5,1-de]吖啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-硫杂蒽-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吖啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茚并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠。

[0192] "抗增殖药剂"包括反义RNA和DNA寡核苷酸,例如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231和INX3001,以及抗代谢剂,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、fosteabine sodium hydrate、雷替曲塞(raltitrexed)、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋啉、地西他滨、诺拉曲塞(nolatrexed)、培美曲塞(Pemetrexed)、奈拉滨(nelzarabine)、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟代亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四烷二烯酰基]甘氨酰氨基]-L-甘油-B-L-甘露庚吡喃糖基]腺嘌呤(N6-[4-deoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenine)、aplidine、海鞘素、曲沙他滨(troxacitabine)、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b]-1,4-噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆碱、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸酶(methioninase)、2'-氰基-2'-脱氧-N4-棕榈酰基-1-B-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶和3-氨基吡啶-2-甲醛硫代缩氨基脲。"抗增殖药剂"还包括不同于"血管生成抑制剂"下所列出的那些的生长因子的单克隆

抗体如曲妥单抗;和肿瘤抑制基因如p53,其可以通过重组病毒介导的基因转移来递送(例如,参见美国专利US 6,069,134)。

[0193] 药理学抑制剂对体外肿瘤细胞的增殖/活力的作用的证据

[0194] 1.0.背景

[0195] 在本发明实验描述中,描述了活性化合物对肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞活力的抑制。

[0196] 将细胞以合适的细胞密度接种在微量滴定板(96孔模式)中,并以浓度系列形式加入试验物质。在含有血清的培养基中进一步培养四天之后,可以借助于阿尔玛蓝测试系统测定肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞活力。

[0197] 2.0.试验方法

[0198] 2.1.细胞培养物

[0199] 例如,商购的结肠癌细胞系、卵巢细胞系、前列腺细胞系或乳腺细胞系,等等。

[0200] 将细胞在培养基中培养。每隔若干天,借助于胰蛋白酶溶液,从培养皿中移除细胞,并以合适的稀释度接种在新鲜的培养基中。将细胞在37℃和10%CO_2条件下培养。

[0201] 2.2.接种细胞

[0202] 使用多通道吸量管,将指定数目的细胞(例如,2000个细胞)/培养物/孔(在180μl体积的培养基中)接种在微量滴定板(96孔细胞培养板)中。随后,将细胞在CO_2保温箱(37℃和10%CO_2)中培养。

[0203] 2.3.加入试验物质

[0204] 将试验物质溶解在例如DMSO中,随后以相应的浓度(如果需要的话,以系列稀释的形式)(在细胞培养基中)使用。可以根据活性化合物的效力和所需的浓度范围,修改稀释步骤。将细胞培养基加入到相应浓度的试验物质中。向细胞中加入试验物质可以在接种细胞的同一天进行。为此,在每种情况下,将从预先稀释板获得的20μl物质溶液加入到培养物/孔中。将细胞在37℃和10%CO_2条件下进一步培养4天。

[0205] 2.4.测定显色反应

[0206] 在每种情况下,将20μl阿尔玛蓝试剂加到每个孔中,并温育微量滴定板,例如,在CO_2保温箱(在37℃和10%CO_2条件下)中进一步温育七个小时。在带有荧光过滤器的读数器中,在540nm波长下对板进行测定。可以在将要测定之前轻轻地摇动板。

[0207] 3.评价

[0208] 从所有其它吸光度值中减去培养基对照物(没有使用细胞和试验物质)的吸光度值。将对照物(没有试验物质的细胞)设定等于100%,以与其比例的形式设定所有其它吸光度值(例如,对照物的%):

[0209] 计算:

[0210] 100*(含有细胞和试验物质的值-培养基对照物的值)

[0211] (含有细胞的值-培养基对照物的值)

[0212] 借助于统计程序,例如,RS1,测定IC_{50}值(50%抑制)。

[0213] 4.0.PDK1的抑制试验

[0214] 在快速板系统(具有384孔/微量滴定板)中,进行实验批次。

[0215] 在每种情况下,将PDK1样品His_6-PDK1(□1-50)(3.4nM)、PDK1底物生物素-bA-bA-KTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC(400nM)、4μM ATP(含有0.2μCi的^{33}P-ATP/孔)

和试验物质(50μl常规实验溶液/孔)在30℃下温育60分钟。使用相应浓度的试验物质(如果需要的话,以系列稀释的形式)。进行没有试验物质的对照物试验。使用标准方法终止反应,并洗涤。通过最高计数(top count)中所结合的放射性来测定激酶活性。为了测定非特异性的激酶反应(空白值),在100nM十字孢碱的存在下进行实验批次。

[0216] 5.0.评价

[0217] 从所有其它放射性值中减去空白值(在十字孢碱的存在下,没有使用试验物质)的放射性(每分钟的分解)。将对照物(没有试验物质的激酶活性)设定等于100%,以与其比例的形式(例如,对照物的%)表达所有其它放射性值(减去空白值之后)。

[0218] 计算:

[0219] 100*(含有试验物质的激酶活性的值-空白值)

[0220] (对照物的值-空白值)

[0221] =对照物的%

[0222] 借助于统计程序,例如,RS1,测定IC_{50}值(50%抑制)。根据本发明的化合物的IC_{50}数据示于表1中。

[0223]

材料	订单编号	生产商
细胞培养所用的微量滴定板(Nunclon Surface 96 孔板)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS(10x)Dulbecco	14200-067	Gibco
96 孔板(聚丙烯)	267334	Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
胰蛋白酶/EDTA 溶液 10x	L 2153	Biochrom AG
75cm² 培养瓶	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
384 孔快速板	SMP410A001PK	Perkin Elmer

[0224] APCI-MS(大气压化学电离-质谱法) $(M+H)^+$。

[0225] 根据本发明的化合物的IC_{50}数据示于表1中。

[0226] IKKε-激酶试验(IKKepsilon)

[0227] 以384孔快速板试验的形式进行激酶试验。

[0228] 在有或者没有试验物质的条件下,将1nM IKKε、800nM生物素化的IκBα(19-42)肽(生物素-C6-C6-GLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEE)和10μM ATP(含有0.3μCi的^{33}P-ATP/孔)在50μl总体积(10mM MOPS,10mM乙酸镁,0.1mM EGTA,1mM二硫苏糖醇,0.02%Brij35,0.1%BSA,0.1%BioStab,pH7.5)中、在30℃下温育120分钟。使用25μl 200mM EDTA溶液,终止该反应,在室温下经过30分钟之后,进行抽滤过滤,并用100μl 0.9%NaCl溶液将孔洗涤3次。使用3μM EMD 1126352(BX-795),测定激酶反应的非特异性比例(空白)。在Topcount中测定放射

性。使用RS1计算IC_{50}值。

[0229] TBK1-激酶试验

[0230] 以384孔快速板试验的形式进行激酶试验。

[0231] 在有或者没有试验物质的条件下，将0.6nM TANK结合激酶(TBK1)、800nM生物素化的MELK衍生的肽(生物素-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCCGSLAYRRR)和10μM ATP(含有0.25μCi的^{33}P-ATP/孔)在50μl总体积(10mM MOPS，10mM乙酸镁，0.1mM EGTA，1mM DTT，0.02％Brij35，0.1％BSA，pH7.5)中、在30℃下温育120分钟。使用25μl 200mM EDTA溶液，终止该反应，在室温下经过30分钟之后，进行抽滤过滤，并用100μl0.9％NaCl溶液将孔洗涤3次。使用100nM十字孢碱，测定激酶反应的非特异性比例(空白)。在Topcount中测定放射性。使用RS1计算IC_{50}值。

[0232] 用于测定抑制TGF-β所介导的作用的抑制剂的效力的体外(酶)试验

[0233] 作为实例，检验抑制剂消除TGF-β所介导的生长抑制的能力。

[0234] 将肺上皮细胞系Mv1Lu的细胞以确定的细胞密度接种在96孔微量滴定板中，并在标准条件下培养过夜。第二天，用包含0.5％FCS和1ng/ml TGF-β的培养基替换培养基，并加入确定浓度的试验物质(通常以采用5倍步骤的稀释系列的形式)。溶剂DMSO的浓度保持恒定的0.5％。再经过两天之后，对细胞进行结晶紫染色。从固定的细胞提取出结晶紫之后，在550nm下利用分光光度法测定吸收。它可以用作存在的粘附细胞的定量量度，并由此用作培养期间的细胞增殖的定量量度。

[0235] HPLC/MS方法：

[0236] 柱：Chromolith SpeedROD RP-18e，50x 4.6mm^2

[0237] 梯度：A:B＝96:4至0:100

[0238] 流速：2.4mL/min。

[0239] 洗脱液A：水+0.05％甲酸

[0240] 洗脱液B：乙腈+0.04％甲酸

[0241] 波长：220nm

[0242] 质谱：正离子模式

[0243] m.p.＝熔点

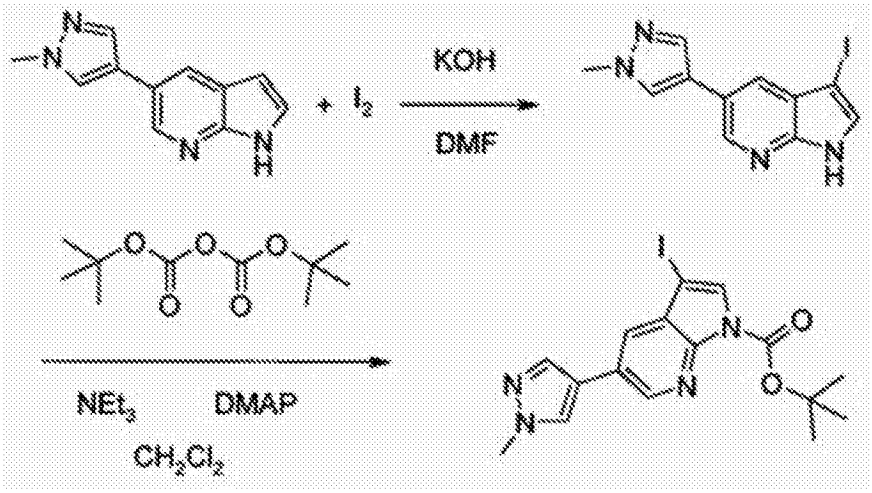
[0244] MS(ESI)：质谱(电喷射电离)

[0245] MS(EI)：质谱(电子轰击电离)。

[0246] 中间体的制备

[0247] 实施例1

[0248] 制备3-碘代-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0249] 

[0250] 1.1将2.80g(49.9mmol)固体氢氧化钾加入到4.00g(20.2mmol)5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的60mL DMF溶液中,然后,在搅拌下,慢慢地逐滴加入5.10g(20.1mmol)碘的40ml DMF溶液。将水和300mg焦亚硫酸纳加入到该反应混合物中,然后用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机相,并蒸发:3-碘代-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶浅黄色晶体;HPLC/MS:1.89min,[M+H]325。

[0251] 1.2将7.5ml(54.1mmol)三乙胺和220mg(1.80mmol)4-(二甲基氨基)吡啶加入到5.85g(18.0mmol)3-碘代-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的100ml二氯甲烷悬浮液中。然后慢慢地逐滴加入4.6ml(21.5mmol)二碳酸二叔丁酯的50ml二氯甲烷溶液。将该反应混合物在室温下搅拌4小时之后,将其在水和二氯甲烷之间分配。用硫酸钠干燥有机相,并真空蒸发:3-碘代-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯无色晶体;HPLC/MS:2.45min,[M+H]425。

[0252] 类似地制备下列化合物:

[0253] 3-碘代吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯;

[0254] 3-碘代-6-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯;

[0255] 3-碘代-2-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯;

[0256] 3-碘代-6-甲氧基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯;

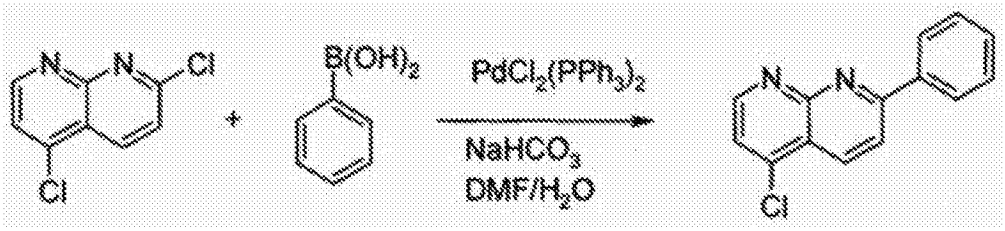
[0257] 2-环丙基-3-碘代吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯;

[0258] 3-碘代-6-甲氧基-2-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯;

[0259] 3-碘代-2,6-二甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯。

[0260] 实施例2

[0261] 制备5-氯-2-苯基-1,8-萘啶

[0262] 

[0263] 将19.7mg(0.028mmol)双(三苯基膦)氯化钯(II)加入到279mg(1.40mmol)2,5-二氯-1,8-萘啶、171mg(1.40mmol)苯硼酸和141mg(1.68mmol)碳酸氢钠的2.8ml DMF和1.4ml

水的悬浮液中，并在氮气氛围中将该混合物加热至80℃。将该反应混合物在此温度下搅拌23小时。蒸发该反应混合物，并进行硅胶柱色谱，用乙酸乙酯/石油醚作为洗脱液：5-氯-2-苯基-1,8-萘啶无色固体；MS(EI)240[M]$^+$；

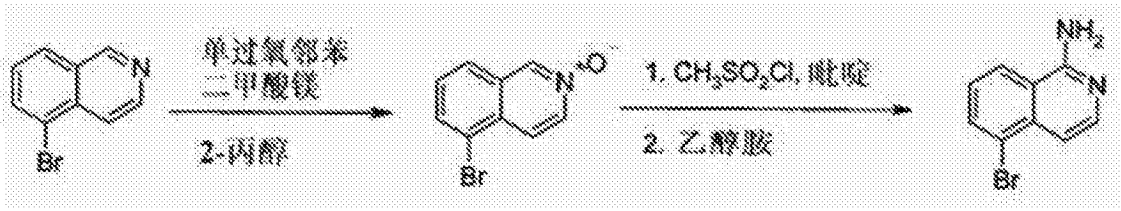
[0264] ^{1}H-NMR(CDCl$_3$,300MHz)：δ[ppm]＝9.02(d,J＝4.7Hz,1H)，8.65(d,J＝8.7,1H)，8.35-8.30(m,2H)，8.11(d,J＝8.7,1H)，7.57-7.52(m,3H)。

[0265] 类似地制备下列：5-氯-2-(4-三氟甲基苯基)-1,8-萘啶。MS(EI)309[M]$^+$。

[0266] 实施例3

[0267] 制备5-溴异喹啉-1-基胺

[0268]



[0269] 3.1将6.24g(30.0mmol)5-溴异喹啉和17.5g(30mmol)单过氧邻苯二甲酸镁六水合物(85％)的120ml 2-丙醇悬浮液在室温下搅拌50小时。将该反应混合物真空蒸发，并加入饱和氯化钠溶液、饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷。分离有机相，并用饱和氯化钠溶液洗涤多次。用硫酸钠干燥有机相，蒸发。将残余物与甲基叔丁基醚一起搅拌，得到5-溴-异喹啉2-氧化物无色晶体；HPLC/MS:1.51min,[M+H]224/226。

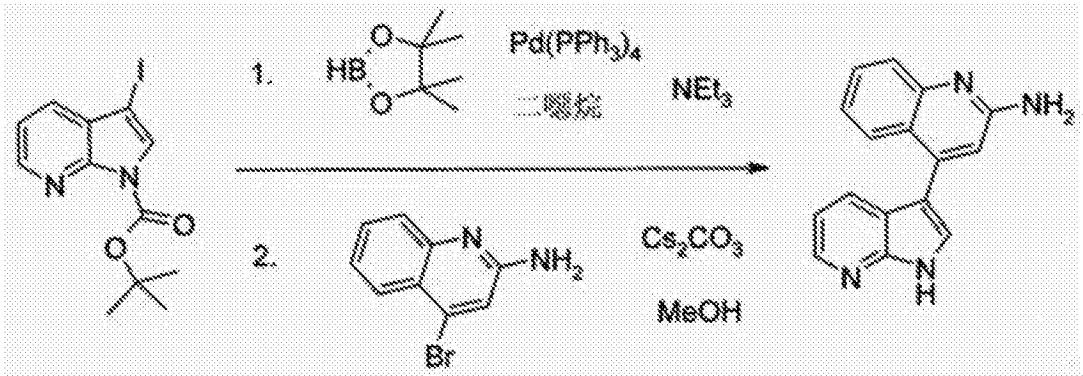
[0270] 3.2在冰冷却下，将47μl(0.61mmol)甲磺酰氯逐滴加入到112.0mg(0.50mmol)5-溴异喹啉2-氧化物的0.48ml吡啶悬浮液中。将该反应混合物在室温下搅拌18小时。然后，在冰冷却下，逐滴加入685μl乙醇胺，并将该混合物在室温下进一步搅拌4小时。将该反应混合物倒入冰水中，并搅拌30分钟。将形成的沉淀抽滤，用水洗涤，真空干燥：5-溴异喹啉-1-基胺黄色晶体；HPLC/MS:1.26min,[M+H]223/225。

[0271] 制备式I的化合物

[0272] 实施例4

[0273] 制备4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)喹啉-2-基胺(“A1”)

[0274]



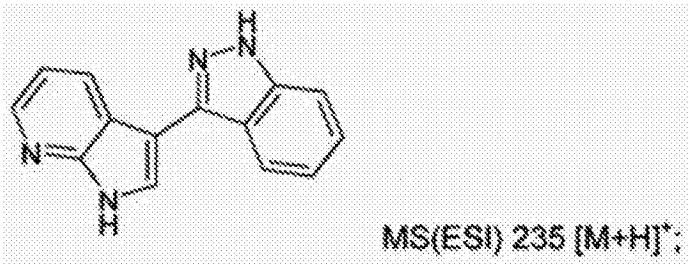
[0275] 保持在氩气中，将0.42ml(3.00mmol)三乙胺和0.22ml(1.5mmol)4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷依次加入到35mg(0.03mmol)四(三苯基膦)钯和344mg(1.00mmol)3-碘代吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯的5ml二噁烷溶液中，并将该混合物在80℃下、在氩气中搅拌3小时。将该反应混合物冷却至室温；依次加入5ml甲醇、223mg(1.0mmol)4-溴喹

啉-2-胺和823mg(2.50mmol)碳酸铯。将该反应混合物在100℃下搅拌18小时。将该反应混合物冷却至室温，吸附到硅藻土上，进行硅胶柱色谱，用二氯甲烷/甲醇/稀氨水作为洗脱液：4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)喹啉-2-基胺(“A1”)淡粉红色晶体;m.p.:244℃；

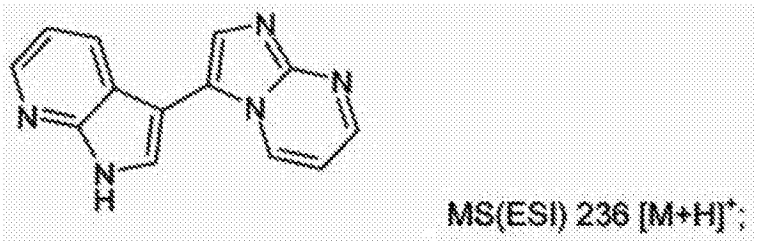
[0276] ^{1}H-NMR(d_6-DMSO,500MHz):δ[ppm]=6.45(s,2H),6.88(s,1H),7.10-7.15(m,1H),7.16(dd,J=7.9Hz,J=4.7Hz,1H),7.47-7.51(m,1H),7.53-7.56(m,1H),7.78-7.81(m,1H),7.86(d,J=2.2Hz,1H),7.89(dd,J=7.9Hz,J=1.6Hz,1H),8.34(dd,J=4.7Hz,J=1.6Hz,1H),12.2(bs,1H)。

[0277] 类似地制备下列化合物：

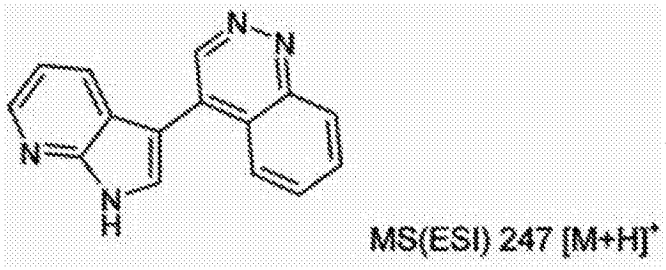
[0278] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吲唑(“A2”)(使用3-碘代-1H-吲唑)

[0279] 

[0280] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(“A3”)(使用3-碘代-咪唑并[1,2-a]嘧啶，其通过咪唑并[1,2-a]嘧啶与N-碘代琥珀酰亚胺的反应获得)

[0281] 

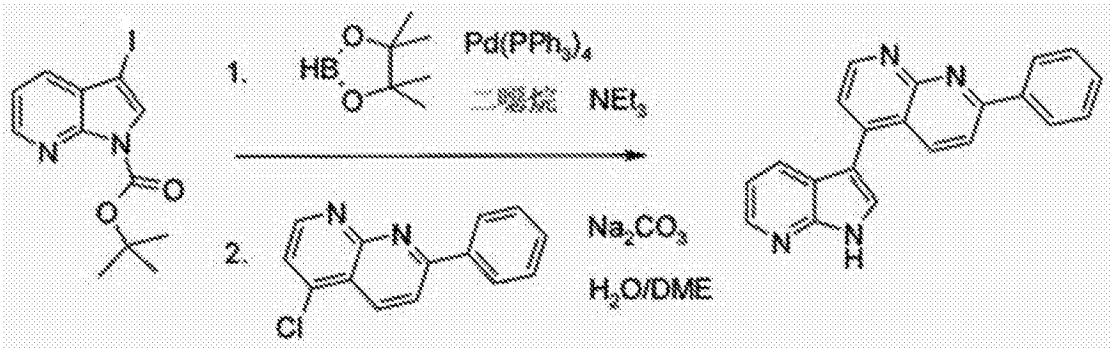
[0282] 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)噌啉(“A4”)(使用4-氯代噌啉)

[0283] 

。

[0284] 实施例5

[0285] 制备2-苯基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1,8-萘啶(“A5”)

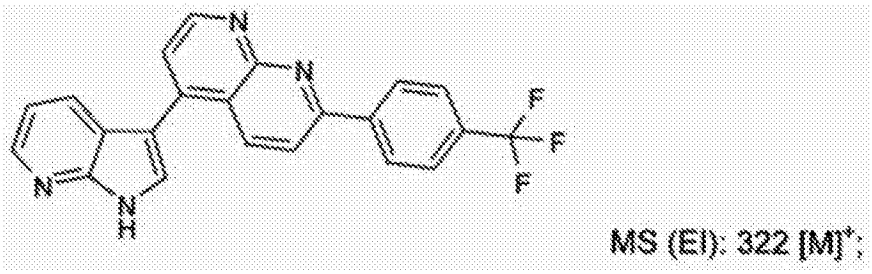
[0286] 

[0287] 在氮气中，向Schlenk管中依次加入189mg(0.55mmol)3-碘代吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯、9.5mg(8.2μmol)四(三苯基膦)钯、2.3ml二噁烷、0.23ml(1.6mmol)三乙胺和80μl(0.55mmol)4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷。在氮气中，将该反应混合物在80℃下搅拌3小时。将该反应混合物冷却至室温；在氮气氛围下，加入1ml水、175mg(2.1mmol)碳酸钠、22mg(19μmol)四(三苯基膦)钯、132mg(0.55mmol)5-氯-2-苯基-1,8-萘啶和4.6ml的1,2-二甲氧基乙烷。将该反应混合物在100℃下搅拌20小时。将该反应混合物冷却至室温，并真空蒸发。对残余物进行硅胶柱色谱，用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液：2-苯基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1,8-萘啶(“A5”)浅黄色晶体；MS(ESI)：322[M+H]$^+$；

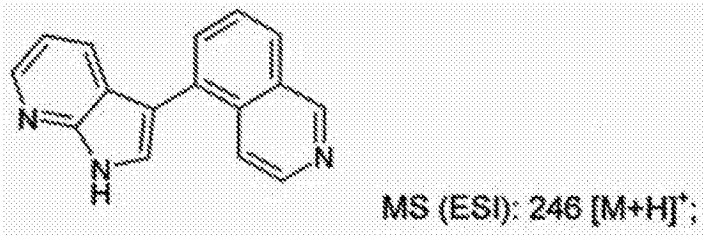
[0288] ^{1}H-NMR(d^6-DMSO,300MHz)：δ[ppm]＝12.40(bs,1H)，9.11(d,J＝4.5Hz,1H)，8.65(d,J＝8.8Hz,1H)，8.41-8.32(m,3H)，8.25(d,J＝8.8Hz,1H)，8.06(d,J＝2.5Hz,1H)，8.01(dd,J＝7.9Hz,J＝1.5Hz,1H)，7.70(d,J＝4.5Hz,1H)，7.65-7.51(m,3H)，7.20(dd,J＝7.9Hz,J＝4.7Hz,1H)。

[0289] 类似地制备下列化合物：

[0290] 5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲基苯基)-1,8-萘啶(使用5-氯-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,8-萘啶)(“A6”)

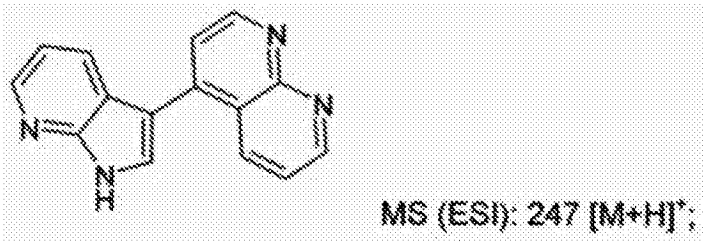
[0291] 

[0292] 5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉(使用5-溴异喹啉)(“A7”)

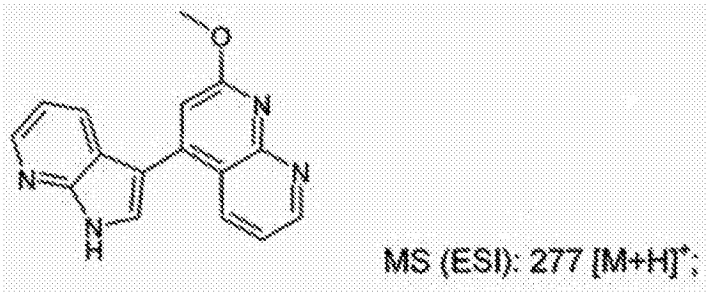
[0293] 

[0294] ^{1}H-NMR(d$_6$-DMSO,300MHz)：δ[ppm]＝12.13(bs,1H)，9.39(s,1H)，8.48(d,J＝4.3Hz,1H)，8.32(dd,J＝4.6Hz,J＝1.1Hz,1H)，8.12(d,J＝7.9Hz,1H)，7.90-7.72(m,5H)，7.12(dd,J＝7.9Hz,J＝4.5Hz,1H)；

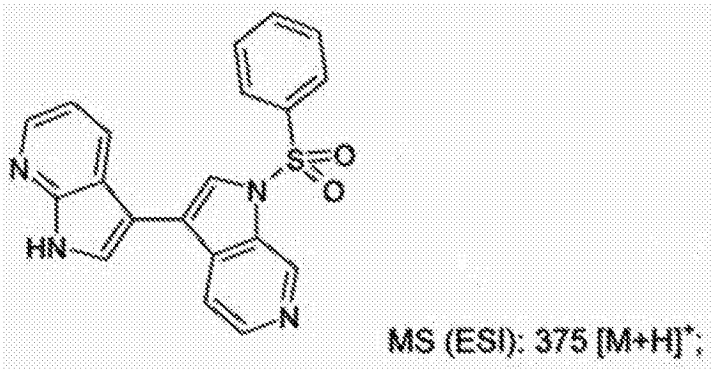
[0295] 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1,8-萘啶(使用4-氯-1,8-萘啶)(“A8”)

[0296] 

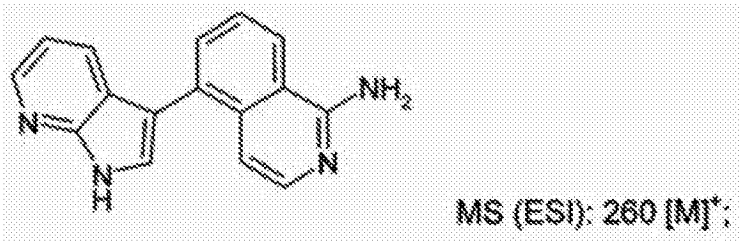
[0297] 2-甲氧基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1,8-萘啶(使用4-氯-2-甲氧基-1,8-萘啶，合成描述在WO2000/071524中)(“A9”)

[0298] 

[0299] 1-苯磺酰基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(使用1-苯磺酰基-3-碘代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶;合成描述在WO2006/052568中)("A10")

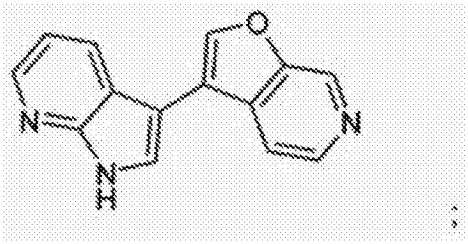
[0300] 

[0301] 5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉-1-基胺(使用5-溴-异喹啉-1-基胺)("A11")

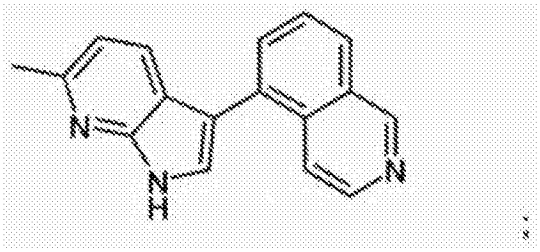
[0302] 

[0303] ^{1}H-NMR(d_6-DMSO,300MHz):δ[ppm]=12.07(bs,1H),8.36-8.32(m,1H),8.33(dd,J=4.6Hz,J=1.6Hz,1H),7.81-7.61(m,7H),7.11(dd,J=7.9Hz,J=4.6Hz,1H),7.0(dd,J=6.5Hz,J=0.6Hz,1H);

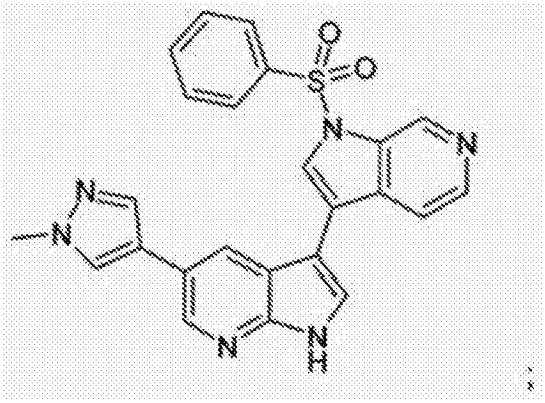
[0304] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)呋喃并[2,3-c]吡啶(使用3-溴呋喃并[2,3-c]吡啶;合成描述在S.Shiotani等人的J.Heterocycl.Chem.21,725[1984]中)("A12")

[0305] 

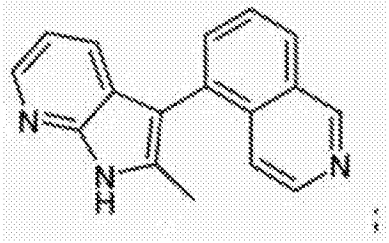
[0306] 5-(6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉(得自于3-碘代-6-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯)("A13")

[0307] 

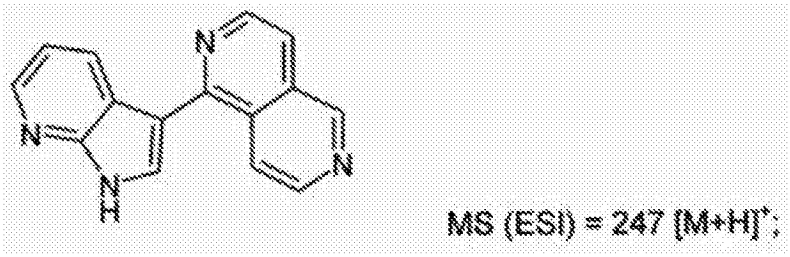
[0308] 1-苯磺酰基-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(得自于3-碘代-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯与1-苯磺酰基-3-碘代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶)(“A14”)

[0309] 

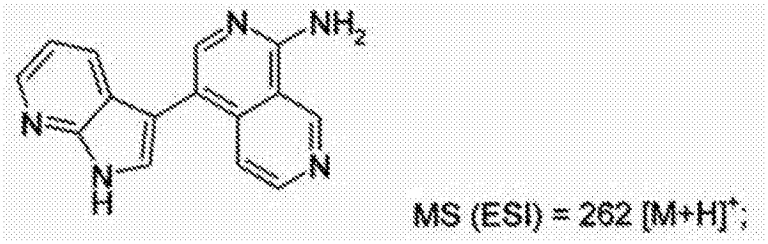
[0310] 5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉(得自于3-碘代-2-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯)(“A15”)

[0311] 

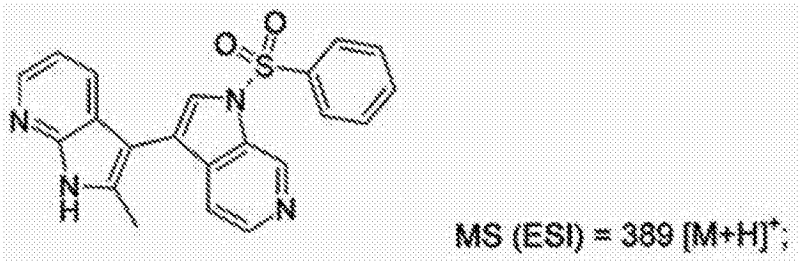
[0312] 1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶(使用1-氯-2,6-萘啶,合成描述在H.J.W.van den Haak等人的J.Heterocycl.Chem.18,1349,[1981]中)(“A16”)

[0313] 

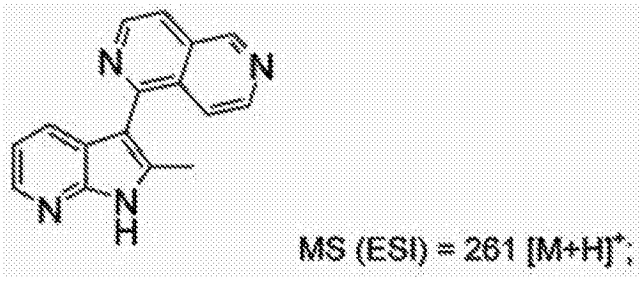
[0314] 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,7-萘啶-1-基胺(“A24”)

[0315] 

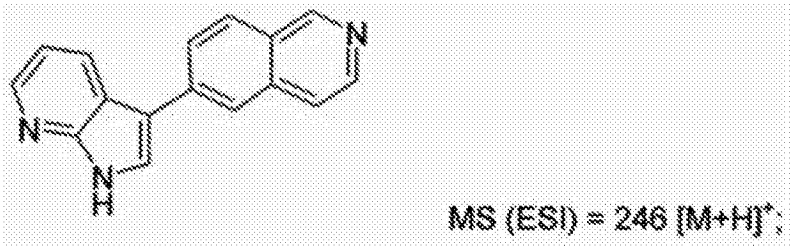
[0316] 1-苯磺酰基-3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A27”)

[0317] 

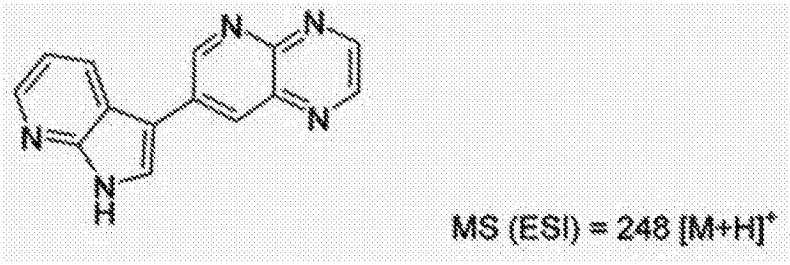
[0318] 1-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶(“A28”)

[0319] 

[0320] 6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉(“A37”)

[0321] 

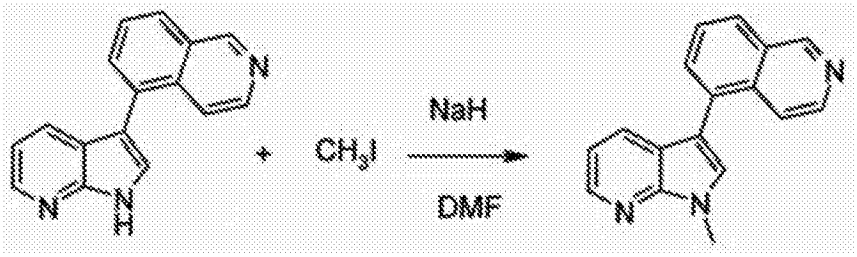
[0322] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吡嗪(“A38”)

[0323] 

。

[0324] 实施例6

[0325] 制备5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉(“A17”)

[0326] 

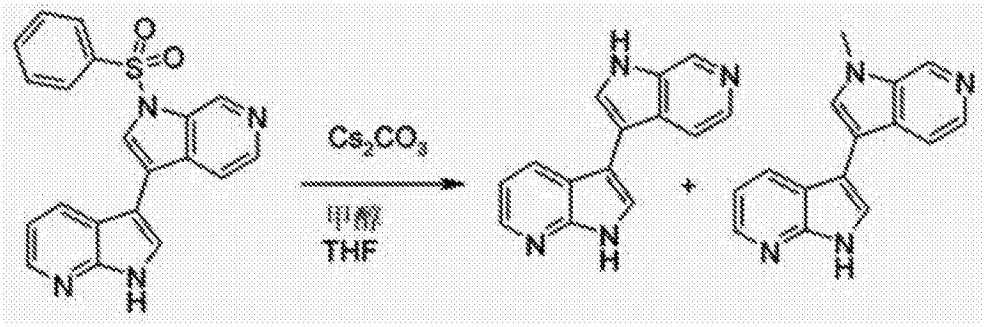
[0327] 保持在氩气氛中,将53mg(0.216mmol)5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉加入到26mg(0.65mmol)氢化钠,(60%悬浮液,在石蜡油中)的1ml DMF悬浮液中,并将该反应混合物在室温下搅拌1小时。然后,加入18μl(0.65mmol)碘甲烷,并将该反应混合物在室温

下进一步搅拌17小时。然后加入0.5ml甲醇，随后将该反应混合物真空蒸发。对残余物进行硅胶柱色谱，用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液，得到5-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉无色固体；MS(EI)：259$[M]^+$；

[0328] ^{1}H-NMR(d_6-DMSO,300MHz)：δ[ppm]＝9.39(d,J＝0.8Hz,1H)，8.49(d,J＝5.9Hz,1H)，8.38(dd,J＝4.7Hz,J＝1.6Hz,1H)，8.15-8.10(m,1H)，7.90(s,1H)，7.90-7.82(m,3H)，7.77(dd,J＝7.9Hz,J＝7.2Hz,1H)，7.16(dd,J＝7.9Hz,J＝4.7Hz,1H)，3..96(s,3H)。

[0329] 实施例7

[0330] 制备3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A18”)和1-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A19”)

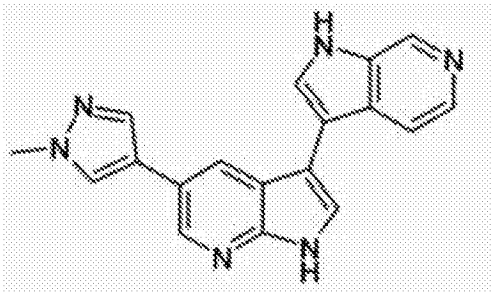
[0331] 

[0332] 将92mg(0.246mmol)1-苯磺酰基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和261mg(0.738mmol)碳酸铯的1ml甲醇和2ml THF溶液在65℃下搅拌2小时。蒸发该反应混合物，并对残余物进行硅胶柱色谱，用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液，得到：

[0333] 3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶无色晶体；MS(EI)：234$[M]^+$；^{1}H-NMR(d_6-DMSO,300MHz)：δ[ppm]＝11.99(bs,1H)，11.83(bs,1H)，8.85(d,J＝1.0Hz,1H)，8.28(dd,J＝4.7Hz,J＝1.5Hz,1H)，8.23(dd,J＝8.0Hz,J＝1.5Hz,1H)，8.18(d,J＝5.7Hz,1H)，8.07(s,1H)7.87-7.84(m,2H)，7.14(dd,J＝7.9Hz,J＝4.7Hz,1H)ppm；

[0334] 1-甲基-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶无色晶体；MS(EI)：248$[M]^+$；^{1}H-NMR(d_6-DMSO,300MHz)：δ[ppm]＝11.82(bs,1H)，8.91(d,J＝1.0Hz,1H)，8.30-8.23(m,2H)，8.21(d,J＝5.6Hz,1H)，8.04(s,1H)，7.86(d,J＝2.6Hz,1H)，7.83(dd,J＝5.6Hz,J＝1.1Hz,1H)，7.15(dd,J＝7.9Hz,J＝4.7Hz,1H)，3.99(s,3H)ppm。

[0335] 进行“A14”的类似的反应，得到化合物3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A20”)

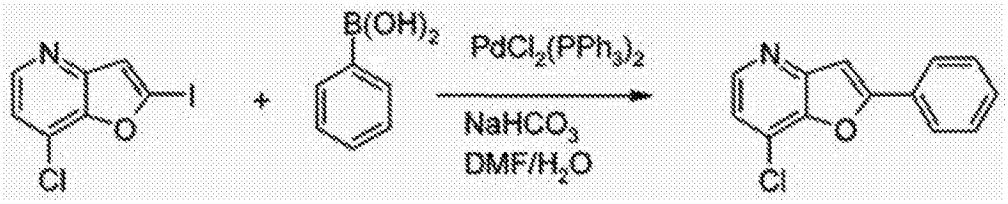
[0336] 

。

[0337] 实施例8

[0338] 制备2-苯基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶(“A21”)

[0339] 与实施例2类似，制备中间体7-氯-2-苯基呋喃并[3,2-b]吡啶

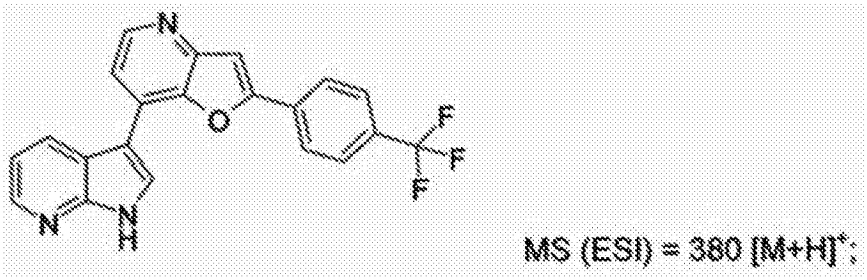
[0340] 

[0341] 与实施例5类似，制备最终化合物；MS(ESI)＝312[M+H]$^+$；

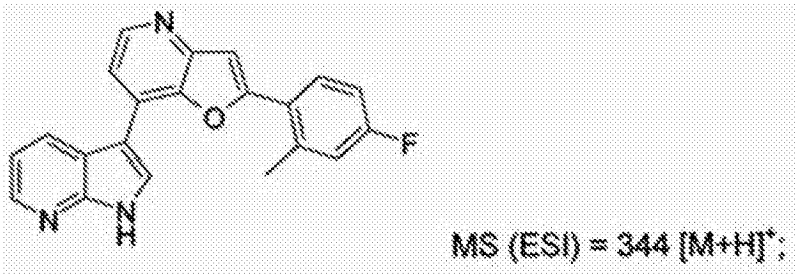
[0342] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)：δ[ppm]＝12.43(br s,1H)，8.56(dd,J＝8.0Hz,J＝1.2Hz,1H)，8.52(d,J＝5.1,1H)，8.47(d,J＝2.6Hz,1H)，8.39(dd,J＝4.6Hz,J＝1.4Hz,1H)，8.08-8.03(m,2H)，7.77(d,J＝5.1Hz,1H)，7.70(s,1H)，7.61-7.54(m,2H)，7.52-7.45(m,1H)，7.29(dd,J＝8.0Hz,J＝4.6Hz,1H)。

[0343] 类似地获得下列化合物：

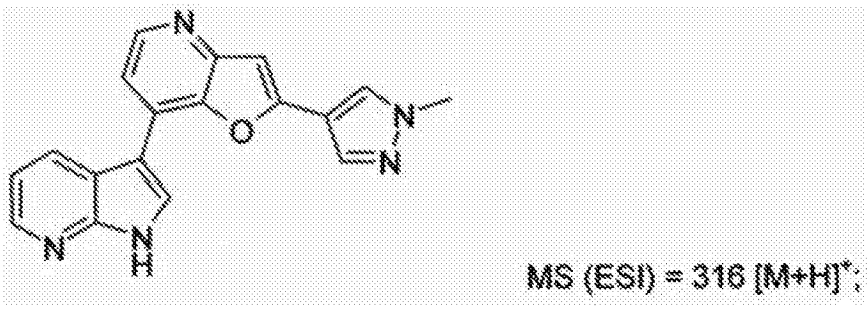
[0344] 7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲基苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶(“A22”)

[0345] 

[0346] 2-(4-氟-2-甲基苯基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶(“A23”)

[0347] 

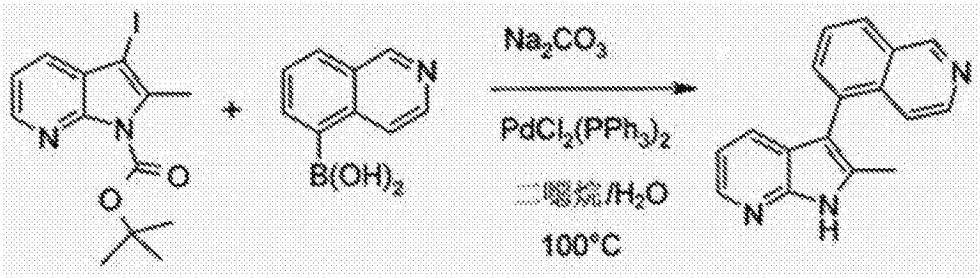
[0348] 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)呋喃并[3,2-b]吡啶(“A36”)

[0349] 

。

[0350] 实施例9

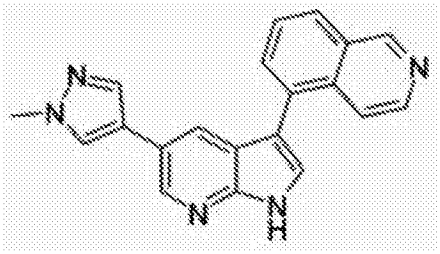
[0351] 制备5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉(“A15”)[替代性制备方法]

[0352] 

[0353] 保持在氩气中，将5ml二噁烷和0.5ml水加入到179g(0.5mmol)3-碘代-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯、87mg(0.5mmol)异喹啉-5-硼酸、159mg(1.5mmol)碳酸钠和57mg(0.05mmol)[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)/二氯甲烷加合物的混合物中。将该混合物在100℃、在密封容器中搅拌26小时。将该反应混合物冷却至室温，蒸发，并对残余物进行硅胶柱色谱，用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液：5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉无色固体。

[0354] ^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)：δ[ppm]＝11.91(br.s,1H)，9.40(br.s,1H)，8.43(d,J＝5.5Hz,1H)，8.20(d,J＝4.2Hz,1H)，8.15(d,J＝6.8Hz,1H)，7.83-7.73(m,2H)，7.47(d,J＝5.7Hz,1H)，7.43(d,J＝7.6Hz,1H)，7.00(dd,J＝7.6Hz,J＝4.5Hz,1H)，2.31(s,3H)。

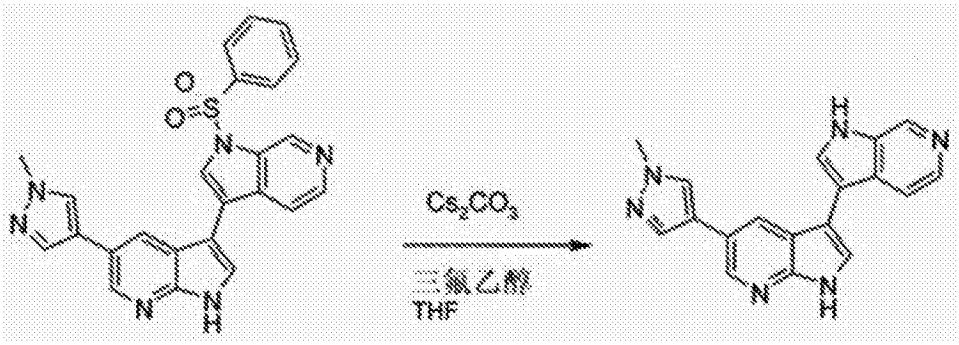
[0355] 进行类似的反应，得到5-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)异喹啉(“A25”)

[0356] 

[0357] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)：δ[ppm]＝12.09(d,J＝2.1Hz,1H)，9.40(d,J＝0.8Hz,1H)，8.58(d,J＝1.9Hz,1H)，8.48(d,J＝6.0Hz,1H)，8.16-8.10(m,2H)，7.92-7.88(m,2H)，7.88-7.84(m,2H)，7.82-7.76(m,2H)，3.83(s,3H)。

[0358] 实施例10

[0359] 制备3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A20”)[替代性制备方法]

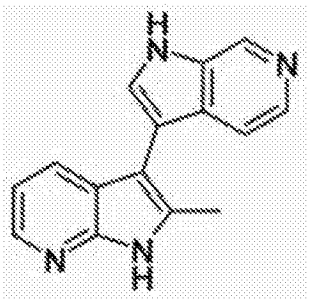
[0360] 

[0361] 将112mg(0.25mmol)1-苯磺酰基-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A14”)和261mg(0.74mmol)碳酸铯的1ml三氟乙醇和2ml THF悬浮液在65℃下搅拌18小时。蒸发该反应混合物，并对残余物进行硅胶柱色谱，

用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液:3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶无色固体。

[0362] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=11.8(br.s,1H),11.77(d,J=1.5Hz,1H),8.83(br.s,1H),8.53(d,J=1.9Hz,1H),8.31(d,J=1.9Hz,1H),8.23(s,1H),8.18(d,J=5.5Hz,1H),8.14(s,1H),7.98(s,1H),7.88-7.81(m,2H),3.88(s,3H)。

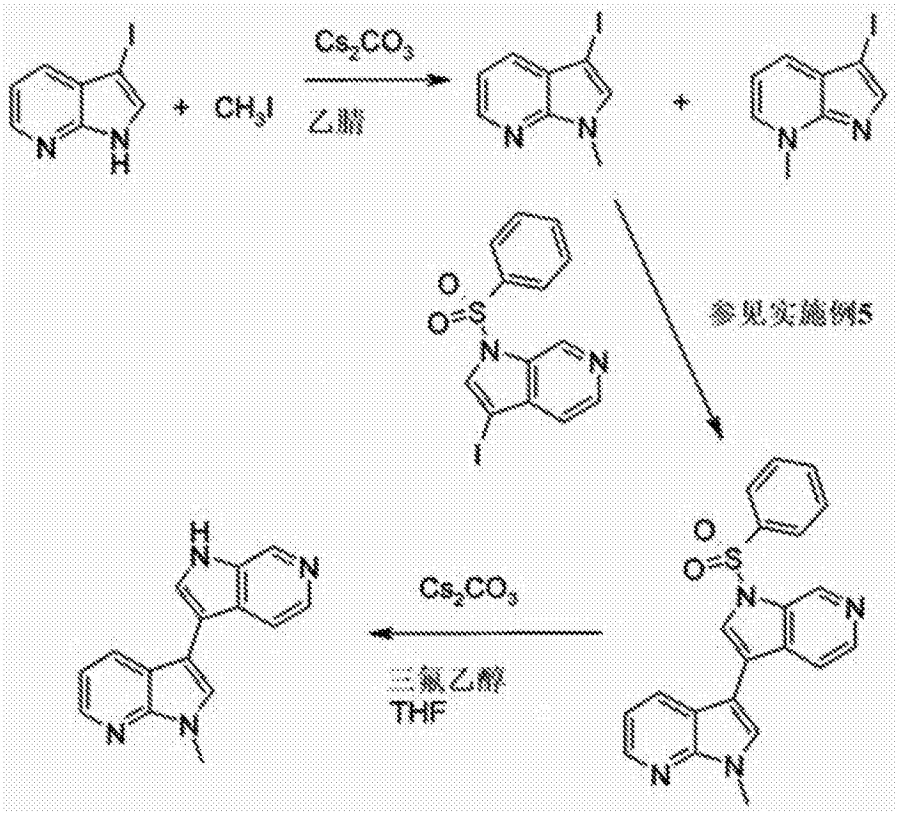
[0363] 进行类似的反应,得到3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A26”)

[0364] 

[0365] 无色固体;MS(ESI):249[M+H]$^+$。

[0366] 实施例11

[0367] 制备3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A29”)

[0368] 

[0369] 将3.58g(11mmol)碳酸铯和1.56g(11mmol)碘甲烷依次加入到2.44g(10mmol)3-碘代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的8ml乙腈溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌18小时,随后过滤。蒸发滤液,并对残余物进行硅胶柱色谱,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,得到两种异构体:

[0370] 3-碘代-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶无色晶体,

[0371] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ[ppm]=8.18(dd,J=4.7,1.5,1H),7.54(dd,J=7.9,1.5,1H),7.12(s,1H),6.96(dd,J=7.9,4.7,1H),3.74(s,3H);

[0372] 3-碘代-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-b]吡啶黄色固体,

[0373] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ[ppm]=8.01(dd,J=7.6,0.8,1H),7.91(s,1H),7.70(d,J=6.1,1H),6.99(dd,J=7.5,6.2,1H),4.35(s,3H)。

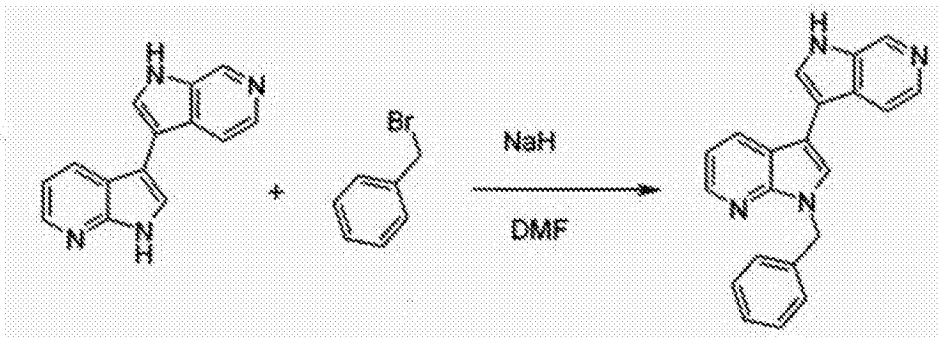
[0374] 类似于实施例5,使3-碘代-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶与1-苯磺酰基-3-碘代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶反应,得到1-苯磺酰基-3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。

[0375] 类似于实施例10,将1-苯磺酰基-3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶转变为3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶:无色晶体;MS(ESI):249$[M+H]^+$;

[0376] ^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD):δ[ppm]=7.95(d,J=1.0Hz,1H),7.50(dd,J=4.8Hz,J=1.5Hz,1H),7.39(dd,J=7.8Hz,J=1.5Hz,1H),7.33(d,J=5.8Hz,1H),7.07(s,1H),7.01(dd,J=5.8Hz,J=1.0Hz,1H),6.90(s,1H),6.38(dd,J=7.8Hz,J=4.8Hz,1H),4.08(s,3H)。

[0377] 实施例12

[0378] 制备3-(1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A30”)

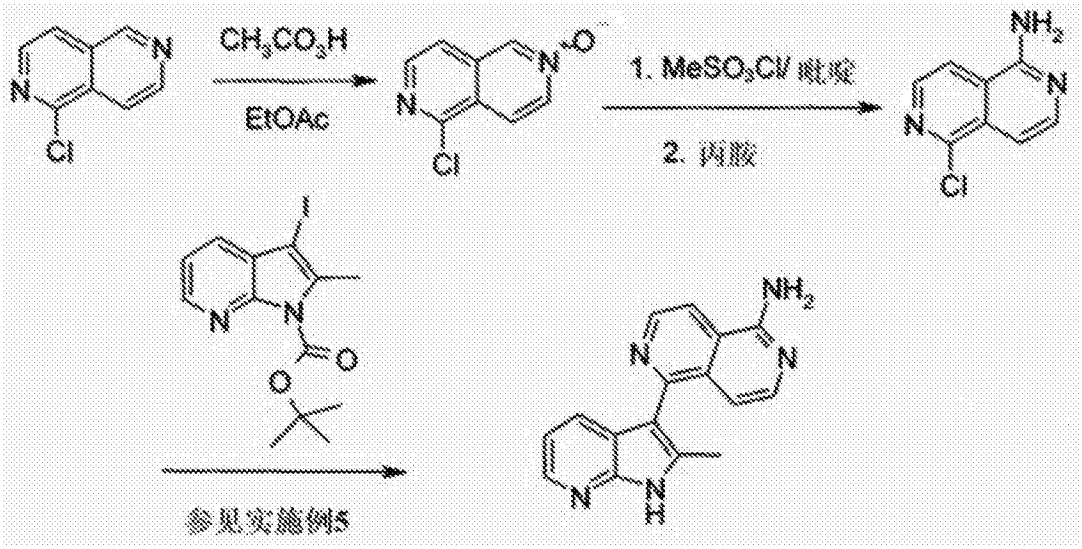
[0379] 

[0380] 保持在氩气中,将60mg(0.16mmol)3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(“A18”)加入到20mg(0.5mmol)氢化钠(60%,在石蜡中)的1ml DMF悬浮液中。在室温下搅拌一小时之后,加入25μl(0.26mmol)苄基溴,并将该混合物在室温下搅拌19小时。将甲醇加入到该反应混合物中,随后蒸发,并对残余物进行硅胶柱色谱,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液:3-(1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶无色固体;

[0381] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD):δ[ppm]=8.74(s,1H),8.31(dd,J=4.8Hz,J=1.2Hz,1H),8.21(dd,J=7.9Hz,J=1.5Hz,1H),8.11(d,J=5.7Hz,1H),7.86(s,1H),7.73(dd,J=5.7Hz,J=1.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.34-7.23(m,5H),7.20(dd,J=7.9Hz,J=4.8Hz,1H),5.58(s,2H)。

[0382] 实施例13

[0383] 制备5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-基胺(“A31”)

[0384] 

[0385] 在搅拌下，将205ml(1.2mol)过乙酸(大约39％，在乙酸中)逐滴加入到98.8g(0.60mmol)1-氯-2,6-萘啶的500ml乙酸乙酯悬浮液中。将该反应混合物在室温下搅拌19小时。为了后处理，加入水和乙酸乙酯。在搅拌下，分几部分加入焦亚硫酸纳，直到过氧化物测定是阴性为止。然后使用35％氢氧化钠水溶液，使pH值达到8。分离有机相，用硫酸钠干燥，蒸发。将残余物从异丙醇中重结晶：1-氯-2,6-萘啶6-氧化物浅黄色晶体；MS(ESI)：181[M+H]$^+$；

[0386] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]＝9.07(d,J＝1.6,1H),8.41(d,J＝5.7,1H),8.35(dd,J＝7.3,1.8,1H),8.12(d,J＝7.3,1H),7.78(d,J＝5.7,1H)。

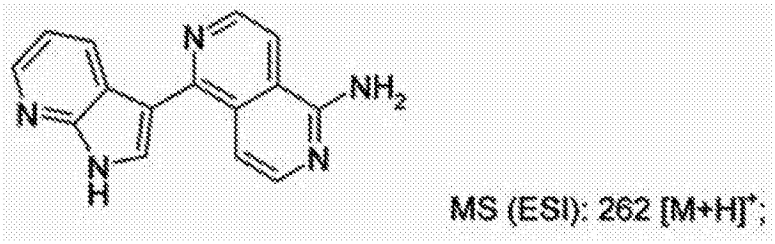
[0387] 将2.79ml(36mmol)甲磺酰氯慢慢地逐滴加入5.42g(30mmol)1-氯-2,6-萘啶6-氧化物的60ml吡啶溶液中，并将该混合物在室温下搅拌1.5小时。然后加入12.3ml丙胺，并将该混合物在室温下搅拌30分钟。将该反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。用硫酸钠干燥有机相，蒸发，并对残余物进行硅胶柱色谱，用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液：5-氯-2,6-萘啶-1-基胺黄色晶体；MS(ESI)：180[M+H]$^+$；

[0388] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]＝8.34(d,J＝5.7,1H),8.10(dd,J＝5.7,1.0,1H),8.08(d,J＝6.0,1H),7.29(s,2H),7.12(dd,J＝5.9,0.9,1H)。

[0389] 类似于实施例5，使3-碘代-2-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯与5-氯-2,6-萘啶-1-基胺反应：5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-基胺微黄色晶体；MS(ESI)：276[M+H]$^+$；

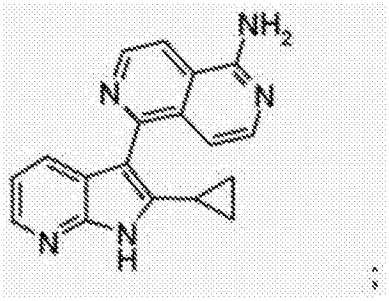
[0390] ^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]＝11.93(s,1H),8.64(d,J＝5.7,1H),8.19(dd,J＝4.7,1.5,1H),8.03(d,J＝5.7,1H),7.85(d,J＝6.1,1H),7.57(dd,J＝7.8,1.2,1H),7.23(s,2H),7.03(dd,J＝7.8,4.7,1H),6.75(d,J＝6.0,1H),2.39(s,3H)。

[0391] 进行类似的反应，得到5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-基胺(“A32”)

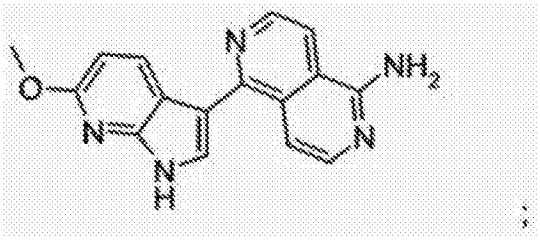
[0392] 

[0393] 类似地获得下列化合物：

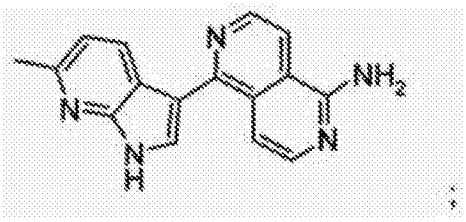
[0394] 5-(2-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-胺(“A41”)

[0395] 

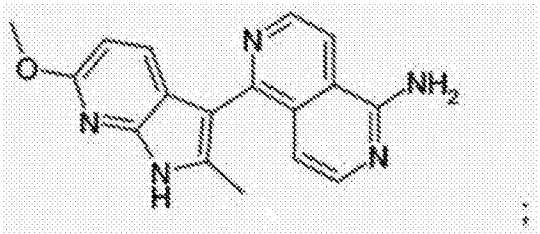
[0396] 5-(6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-胺(“A42”)

[0397] 

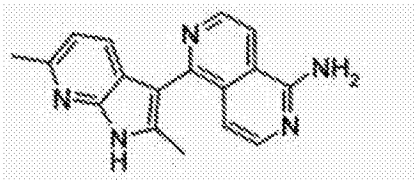
[0398] 5-(6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-胺(“A43”)

[0399] 

[0400] 5-(6-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-胺(“A44”)

[0401] 

[0402] 5-(2,6-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2,6-萘啶-1-胺(“A45”)

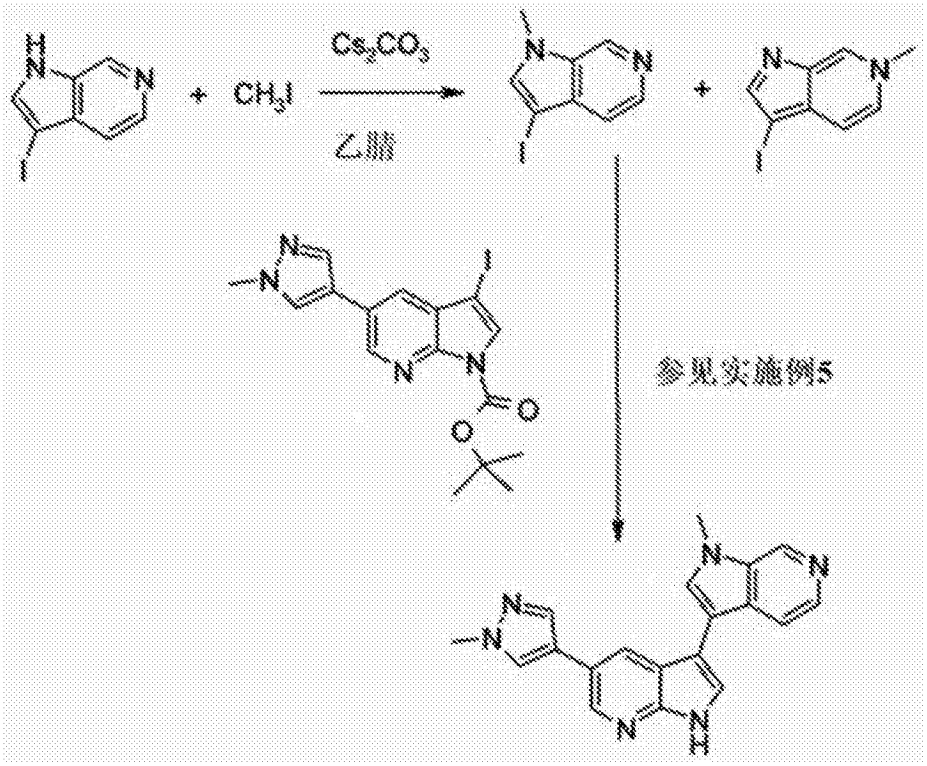
[0403] 

。

[0404] 实施例14

[0405] 制备1-甲基-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶(“A33”)

[0406] 

[0407] 将7.17g(22mmol)碳酸铯和3.12g(22mmol)碘甲烷依次加入到4.88g(20mmol)3-碘代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶的45ml乙腈溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌18小时,随后过滤。蒸发滤液,并对残余物进行硅胶柱色谱,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,得到两种异构体:

[0408] 3-碘代-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶无色晶体,

[0409] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]=8.83(s,1H),8.23(d,J=5.5,1H),7.77(s,1H),7.24(dd,J=5.5,1.0,1H),3.93(s,3H);

[0410] 3-碘代-6-甲基-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶褐色固体,

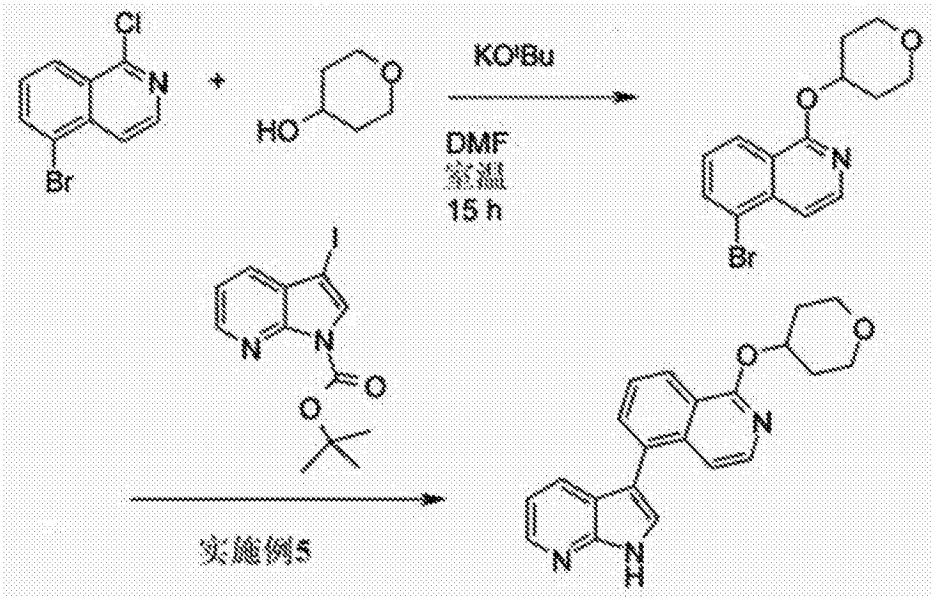
[0411] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]=9.21(s,1H),8.45(s,1H),8.37(d,J=6.5,1H),7.81(d,J=6.6,1H),4.39(s,3H)。

[0412] 类似于实施例5,使3-碘代-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯与3-碘代-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶反应:1-甲基-3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶无色晶体;MS(ESI):319[M+H]$^+$;

[0413] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]=11.74(s,1H),8.90(s,1H),8.52(d,J=2.0,1H),8.32(d,J=1.9,1H),8.21(d,J=5.5,1H),8.20(s,1H),8.08(s,1H),7.97(s,1H),7.83(m,2H),4.01(s,3H),3.89(s,3H)。

[0414] 实施例15

[0415] 制备5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(四氢吡喃-4-基氧基)异喹啉(“A34”)

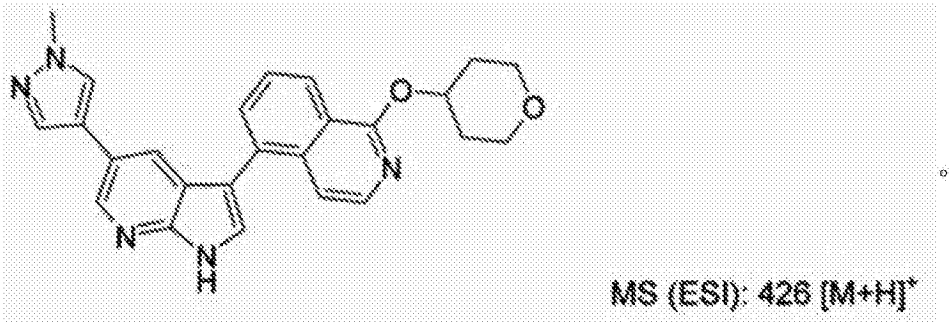
[0416] 

[0417] 5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-(四氢-吡喃-4-基氧基)异喹啉;无色晶体;MS(ESI):346[M+H]$^+$;

[0418] ^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]=12.05(s,1H),8.31(dd,J=4.6,1.5,1H),8.25(d,J=8.3,1H),7.95(d,J=6.1,1H),7.82(dd,J=7.2,1.1,1H),7.77(dd,J=7.9,1.1,1H),7.75(d,J=2.6,1H),7.70(m,1H),7.35(d,J=6.1,1H),7.11(dd,J=7.9,4.6,1H),5.51(tt,J=8.1,3.9,1H),3.95(m,2H),3.61(ddd,J=11.6,8.7,3.0,2H),2.12(m,2H),1.81(m,2H)。

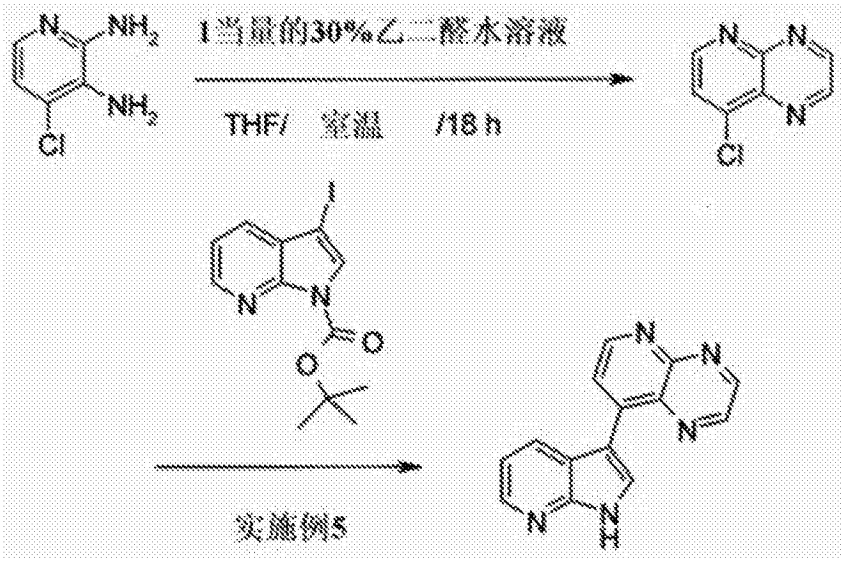
[0419] 类似的反应得到:

[0420] 5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-(四氢吡喃-4-基氧基)异喹啉(“A35”)

[0421] 

[0422] 实施例16

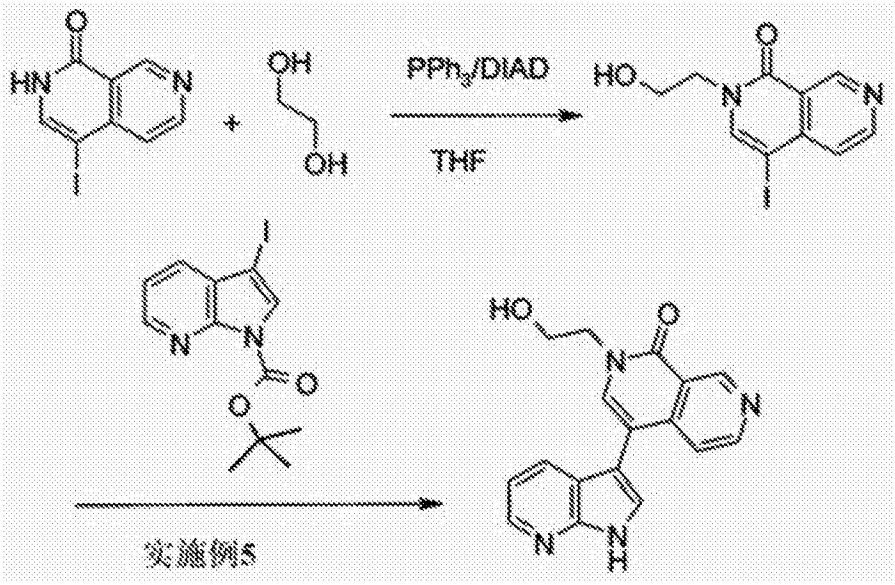
[0423] 类似于下列反应路线,制备8-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吡嗪(“A39”)

[0424] 

[0425] 获得8-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吡嗪;黄棕色晶体;MS(ESI):248[M+H]$^+$。

[0426] 实施例17

[0427] 制备2-(2-羟乙基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2H-2,7-萘啶-1-酮(“A40”)

[0428] 

[0429] 在外部冰冷却下,将2.40ml(11.6mmol)偶氮二甲酸二异丙酯加入到2.11g(7.74mmol)4-碘代-2H-2,7-萘啶-1-酮(制备方法参见A.Zhang等人,J.Comb.Chem.9,第916页,2007)和3.08g(11.6mmol)三苯基膦的30ml THF和2.4ml(77mmol)乙烷-1,2-二醇的悬浮液中。将得到的溶液在室温下搅拌3天。将所形成的沉淀抽滤,用甲基叔丁基醚洗涤,并真空干燥:2-(2-羟乙基)-4-碘代-2H-2,7-萘啶-1-酮无色固体;MS(ESI):317[M+H]$^+$;

[0430] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ[ppm]=9.28(d,J=0.6,1H),8.84(d,J=5.6,1H),8.13(s,1H),7.47(dd,J=5.6,0.7,1H),4.89(s,1H),4.05(t,J=5.4,2H),3.67(t,J=5.4,2H)。

[0431] 类似于实施例5,使3-碘代-2-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯与2-(2-羟乙基)-4-碘代-2H-2,7-萘啶-1-酮反应,得到2-(2-羟乙基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

基)-2H-2,7-萘啶-1-酮无色固体;MS(ESI):307[M+H]$^+$。

[0432] PDK1、IKKε、TBK1、TGF-β的抑制

[0433] 根据本发明化合物的IC_{50}值

[0434]

化合物编号	IC_{50}[PDK1]	IC_{50}[IKKε]	IC_{50}[TBK1]	IC_{50}[TGF-β]
"A1"				
"A2"				
"A3"				
"A4"				B
"A5"				
"A6"				
"A7"		B	B	A
"A8"				
"A9"				
"A11"				B
"A14"	B	A	A	
"A15"				A
"A16"				A
"A17"				A
"A18"	B	B	A	B
"A19"	B	B	B	B
"A20"	A	A	A	A
"A24"			B	A
"A28"				A
"A31"				A
"A32"				A
"A33"	A	A	A	A

[0435] IC_{50}:0.5nM-1μM=A 1μM-10μM=B

[0436] 根据本发明化合物的活力试验/IC_{50}

[0437]

化合物编号	IC_{50} A2780	IC_{50} HCT 116	
"A1"	B	B	
"A3"	B	B	
"A4"	B	B	
"A7"	B	B	
"A11"	B	B	

[0438]

"A14"	A		
"A20"	A	A	
"A21"	A	A	
"A24"	B	B	
"A29"	B	B	
"A31"	B	B	
"A32"		B	

[0439] IC_{50}:10nM-1μM＝A

[0440] 1μM-10μM＝B。

[0441] 下列实施例涉及药物:

[0442] 实施例A:注射小瓶

[0443] 使用2N盐酸,将100g式I的活性化合物和5g磷酸氢二钠的3升重蒸馏水溶液调节至pH6.5,无菌过滤,转移到注射小瓶中,在无菌条件下冷冻干燥,并在无菌条件下密封。每个注射小瓶包含5mg活性化合物。

[0444] 实施例B:栓剂

[0445] 将20g式I的活性化合物与100g大豆卵磷脂和1400g可可脂的混合物熔融,倒入模具中,冷却。每个栓剂包含20mg活性化合物。

[0446] 实施例C:溶液剂

[0447] 在940ml重蒸馏水中,用1g式I的活性化合物、9.38g $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$、28.48g $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$和0.1g苯扎氯铵制备溶液剂。将pH值调节至6.8,并将溶液剂补充至1升,经辐射消毒。该溶液剂可以以滴眼剂形式使用。

[0448] 实施例D:软膏剂

[0449] 在无菌状态下,将500mg式I的活性化合物与99.5g凡士林混合。

[0450] 实施例E:片剂

[0451] 将1kg式I的活性化合物、4kg乳糖、1.2kg马铃薯淀粉、0.2kg滑石和0.1kg硬脂酸镁的混合物用常规方式挤压,得到片剂,以至于每个片剂包含10mg活性化合物。

[0452] 实施例F:糖锭

[0453] 类似于实施例E,压制片剂,随后以常规方式,用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、西黄蓍胶和染料的包衣进行包衣。

[0454] 实施例G:胶囊剂

[0455] 用常规方式将2kg式I的活性化合物引入到硬明胶胶囊中,以至于每个胶囊剂包含20mg活性化合物。

[0456] 实施例H:安瓿

[0457] 将1kg式I活性化合物的60升重蒸馏水溶液无菌过滤,转移到安瓿中,在无菌条件下冷冻干燥,并在无菌状态下密封。每个安瓿包含10mg活性化合物。