



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101460466 B

(45) 授权公告日 2012. 06. 13

(21) 申请号 200780020815. 4

C07D 277/56 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 04. 11

A61K 31/426 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/791, 083 2006. 04. 11 US

(56) 对比文件

WO 2005012256 A1, 2005. 02. 10, 说明书全

文.

CN 1473161 A, 2004. 02. 04, 说明书全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/008819 2007. 04. 11

审查员 施捷

(87) PCT申请的公布数据

W02007/117692 EN 2007. 10. 18

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 J-M·吉米内斯 R·克内戈泰尔

D·罗宾森 P·克里尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

C07D 231/14 (2006. 01)

C07D 233/90 (2006. 01)

权利要求书 6 页 说明书 28 页

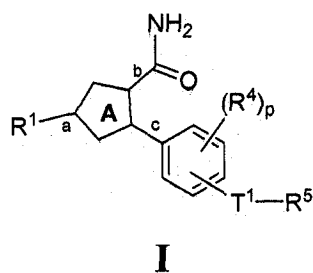
(54) 发明名称

适用作蛋白激酶抑制剂的噻唑类、咪唑类和
吡唑类

(57) 摘要

本发明涉及适用作蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明还涉及包含所述化合物的药学上可接受的组合物,以及使用该化合物和组合物治疗各种疾病、病症或障碍的方法。本发明还涉及制备本发明化合物的方法。

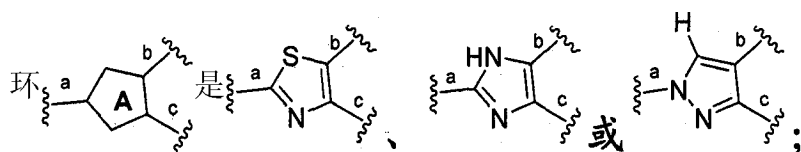
1. 式 I 化合物：



或其药学上可接受的盐；

其中

R¹ 是 5 或 6 元环烷基；



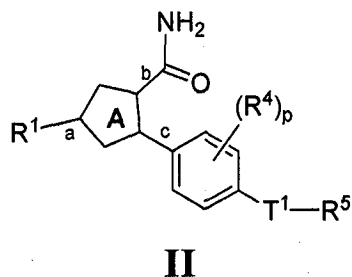
R⁴ 是 H；

T¹ 是 O；

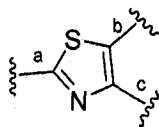
R⁵ 是苯基；

p 是 0-4。

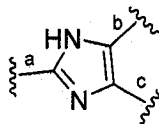
2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 T¹-R⁵ 键合在对位相对于 c 键，如式 II 所示：



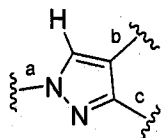
3. 根据权利要求 1-2 任一项的化合物，其中环 A 是



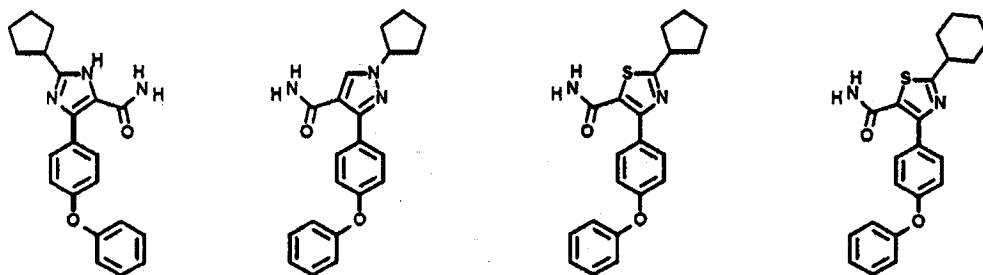
4. 根据权利要求 1-2 任一项的化合物，其中环 A 是



5. 根据权利要求 1-2 任一项的化合物，其中环 A 是



6. 根据权利要求 1 的化合物，它选自以下化合物：



7. 一种组合物,它包含根据权利要求 1-6 任一项的化合物和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

8. 一种抑制体外生物样本中 Src 家族蛋白激酶活性的方法,其包括将所述生物样本与以下物质接触:

- (a) 根据权利要求 7 的组合物,或
- (b) 根据权利要求 1-6 任一项的化合物。

9. 根据权利要求 8 的方法,其中所述蛋白激酶是 Lck。

10. 权利要求 7 的组合物或权利要求 1-6 任一项的化合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗以下疾病:自身免疫疾病、炎症性疾病、免疫介导的疾病、骨病、代谢疾病、神经学或神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应、哮喘或阿尔茨海默氏病。

11. 根据权利要求 10 的用途,其中所述疾病是自身免疫疾病、炎症性疾病或者免疫介导的疾病。

12. 权利要求 7 的组合物或权利要求 1-6 任一项的化合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗以下疾病:哮喘,类风湿性关节炎,牛皮癣,特应性皮炎,接触性皮炎,脂溢性皮炎,克罗恩病,溃疡性结肠炎,多发性硬化症,I 型糖尿病,肾、心、肝、肺、骨髓、皮肤和角膜移植后的急性和慢性同种异体移植物排斥;或者慢性移植物抗宿主病。

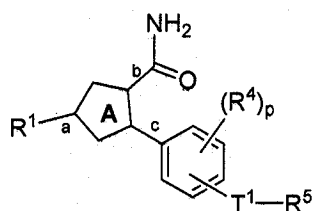
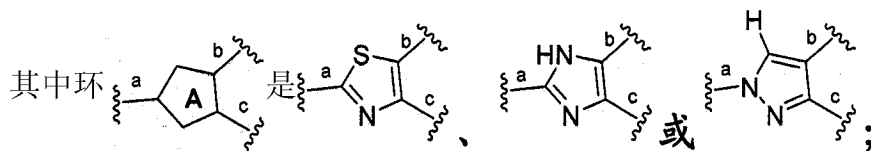
13. 权利要求 7 的组合物或权利要求 1-6 任一项的化合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗自身免疫疾病、变态反应、类风湿性关节炎或白血病。

14. 权利要求 7 的组合物或权利要求 1-6 任一项的化合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗以下病症:高钙血症、再狭窄、骨质疏松症、骨关节炎、骨转移的对症治疗、类风湿性关节炎、炎症肠病、多发性硬化症、牛皮癣、狼疮、移植物抗宿主病、T- 细胞介导的过敏性疾病、桥本甲状腺炎、格 - 巴二氏综合征、慢性阻塞性肺病、接触性皮炎、癌症、佩吉特氏病、哮喘、缺血性或再灌注损伤、变应性疾病、特应性皮炎或过敏性鼻炎。

15. 用于涂敷可植入器械的组合物,它包含根据权利要求 1-6 任一项的化合物和适于涂敷所述可植入器械的载体。

16. 一种可植入器械,其涂敷有根据权利要求 7 的组合物。

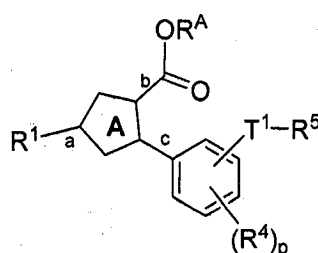
17. 制备式 I 化合物的方法:

**I**

且 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；

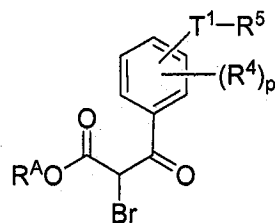
所述方法包括

使式 4 化合物：

**4**

其中环 A、 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义，且 R^A 是 H 或 C_{1-6} 烷基；
在适合形成酰胺的条件下反应，形成式 I 的化合物。

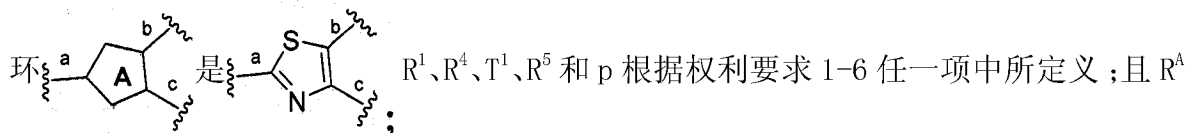
18. 根据权利要求 17 的方法，它进一步包括以下步骤：使式 3-a 化合物：

**3-a**

其中 T^1 、 R^4 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义，且 R^A 是 C_{1-6} 烷基；

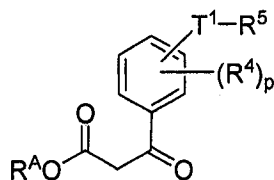
与 $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{R}^1$ ；其中 R^1 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；

在适当的置换和环化条件下反应，形成式 4 化合物，其中



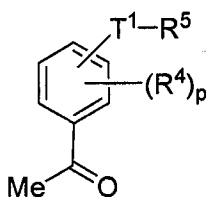
是 H 或 C_{1-6} 烷基。

19. 根据权利要求 18 的方法，它进一步包括以下步骤：使式 2-a 化合物：

**2-a**

其中 T^1 、 R^4 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；且 R^A 是 C_{1-6} 烷基；与卤化剂反应，形成式 3-a 的化合物。

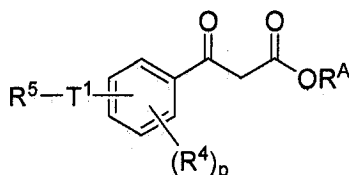
20. 根据权利要求 19 的方法，它进一步包括以下步骤：在适当的溶剂中将式 1-a 化合物：

**1-a**

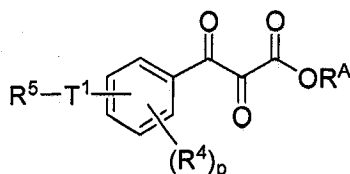
其中 T^1 、 R^4 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；与碳酸二甲酯和碱混合，形成式 2-a 的化合物。

21. 根据权利要求 17 的方法，它进一步包括以下步骤：

(a) 使式 2-b 的化合物：

**2-b**

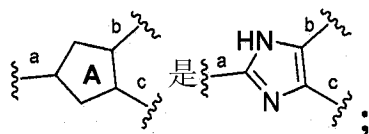
其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；且 R^A 是 C_{1-6} 烷基；在适当的氧化条件下反应，形成式 3-b 的化合物：

**3-b**

;

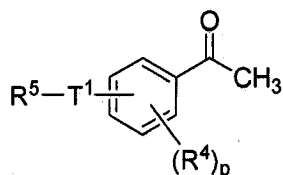
其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；且 R^A 是 C_{1-6} 烷基；

(b) 用 $R^1\text{CHO}$ 在适当的环化条件下将式 3-b 的化合物环化，形成式 4 的化合物，其中环



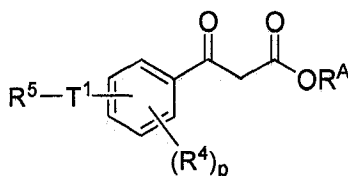
所定义。

22. 根据权利要求 21 的方法，它进一步包括以下步骤：使式 1-b 的化合物：

**1-b**

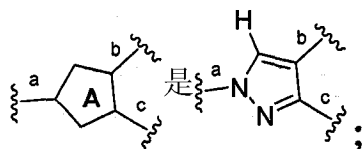
R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；

与适当的碱和碳酸二乙酯在适当的条件下反应；形成式 2-b 的化合物：

**2-b**

其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；且 R^A 是 C_{1-6} 烷基。

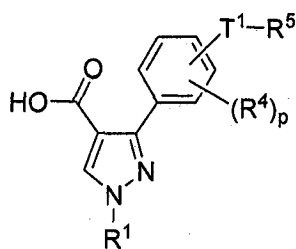
23. 根据权利要求 17 的方法，它进一步包括以下步骤：使式 4 化合物，其中环



R^A 是叔丁基，且 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所

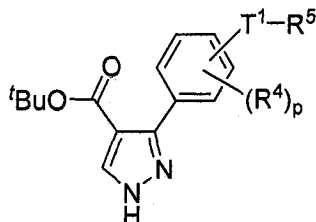
定义；

在适当的皂化条件下反应，形成式 5-c 的化合物：

**5-c**

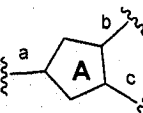
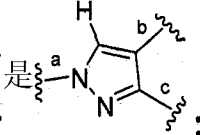
其中 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义。

24. 根据权利要求 23 的方法，它进一步包括以下步骤：使式 3-c 的化合物：

**3-c**

其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；

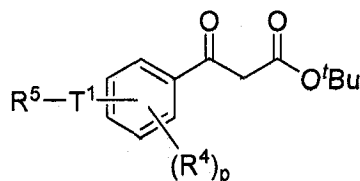
与适当的碱和烷基卤 R^1X 反应，其中 X 是选自 F、Br 和 I 的卤素，且 R^1 根据权利要求 1-6

任一项中所定义；形成式 4 化合物，其中环  是 ； R^A 是叔丁基；且 R^1 、 R^4 、

T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义。

25. 根据权利要求 24 的方法，它进一步包括以下步骤

(a) 使式 2-c 的化合物：



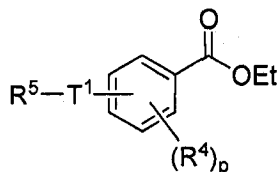
2-c

其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；

与布雷德奈克试剂反应；然后

(b) 用肼环化得到的化合物，形成式 3-c 的化合物；其中 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义。

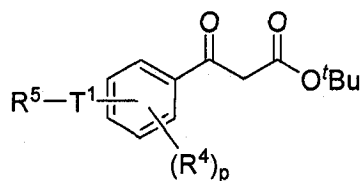
26. 根据权利要求 25 的方法，它进一步包括以下步骤：使式 1-c 的化合物：



1-c

其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义；

与适当的碱和乙酸叔丁酯在适当的条件下反应，形成式 2-c 的化合物：



2-c

其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1-6 任一项中所定义。

适用作蛋白激酶抑制剂的噻唑类、咪唑类和吡唑类

技术领域

[0001] 本发明涉及适用作蛋白激酶抑制剂的化合物。本发明还涉及包含本发明化合物的药学上可接受的组合物以及使用该组合物治疗不同障碍的方法。本发明还涉及制备本发明化合物的方法。

背景技术

[0002] 近年来,通过更好地理解与疾病有关的酶和其他生物分子的结构,极大地促进了对新治疗剂的寻找。已经成为广泛研究的主题的一类重要的酶是蛋白激酶。

[0003] 蛋白激酶构成一大家族在结构上相关的酶,它们负责控制细胞内的多种信号转导过程(参见,Hardie, G. 和 Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I 和 II, Academic Press, San Diego, CA :1995)。蛋白激酶由于它们结构和催化功能的保守而被认为是从共同的祖先基因进化而来的。几乎所有的激酶都含有相似的 250-300 个氨基酸催化结构域。可以根据激酶磷酸化的底物将它们分为多个家族(例如蛋白质-酪氨酸、蛋白质-丝氨酸/苏氨酸、脂质等)。已经鉴别了一般对应于每个激酶家族的序列基序(参见例如, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596 ;Knighton 等人, Science 1991, 253, 407-414 ; Hiles 等人, Cell 1992, 70, 419-429 ;Kunz 等人, Cell 1993, 73, 585-596 ;Garcia-Bustos 等人, EMBO J. 1994, 13, 2352-2361)。

[0004] 一般而言,蛋白激酶通过影响磷酸基从三磷酸核苷转移至参与信号途径的蛋白质受体来介导细胞内信号。这些磷酸化事件充当分子开关,其能够调控或调节靶蛋白的生物功能。这些磷酸化事件最终响应于多种细胞外刺激物与其他刺激物而被激发。这类刺激物的实例包括环境与化学应激信号(例如渗透压休克、热休克、紫外辐射、细菌内毒素和 H_2O_2)、细胞因子(例如白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)) 和生长因子(例如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和成纤维细胞生长因子 (FGF))。细胞外刺激物可以影响一种或多种细胞应答,该细胞应答涉及细胞生长、迁移、分化、激素分泌、转录因子活化、肌肉收缩、糖代谢、蛋白质合成的控制和细胞周期的调节。

[0005] 很多疾病与由上述蛋白激酶介导的事件激发的异常细胞应答有关。这些疾病包括但不限于自身免疫疾病、炎症疾病、骨疾病、代谢疾病、神经病学与神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应与哮喘、阿尔茨海默氏病和激素相关性疾病。因此,在药物化学界一直非常努力寻找作为治疗剂有效的蛋白激酶抑制剂。

[0006] 一种特别令人感兴趣的激酶家族是激酶的 Src 家族。这些激酶涉及癌症、免疫系统功能障碍和骨再造性疾病。关于一般性综述,参见 Thomas 和 Brugge, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1997, 13, 513 ;Lawrence 和 Niu, Pharmacol. Ther. 1998, 77, 81 ;Tatosyan 和 Mizenina, Biochemistry (Moscow) 2000, 65, 49-58 ;Boschelli 等人, Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717。

[0007] 在哺乳动物中,Src 家族成员包括下列八种激酶:Src、Fyn、Yes、Fgr、Lyn、Hck、Lck 和 Blk。它们是非受体蛋白激酶,分子量为 52 至 62kD。全部都是以共同结构组织为特征

的,该共同结构组织由六个不同的功能结构域组成:Src 同源性结构域 4(SH4)、独特的结构域、SH3 结构域、SH2 结构域、催化性结构域(SH1)和 C-末端调节性区域。Tatosyan 等人 Biochemistry(Moscow)2000,65,49-58。

[0008] 基于已发表的研究,Src 激酶被视为多种人类疾病的潜在治疗靶点。缺乏 Src 的小鼠发生骨硬化病或骨形成,因为破骨细胞使骨吸收受抑制。这提示了抑制 Src 能够治疗由异常高骨吸收所导致的骨质疏松。Soriano 等人,Cell 1992,69,551 和 Soriano 等人,Cell 1991,64,693。

[0009] 借助 CSK 在类风湿性滑膜细胞和破骨细胞中的过度表达已经实现了对关节炎性骨破坏的抑制。Takayanagi 等人, J. Clin. Invest. 1999,104,137。CSK 或 C-末端 Src 激酶磷酸化,并由此抑制 Src 的催化活性。这暗示抑制 Src 可以防止类风湿性关节炎患者所特有的关节破坏。Boschelli 等人, Drugs of the Future 2000,25(7),717。

[0010] Src 也在乙型肝炎病毒的复制中发挥作用。在该病毒繁殖所需的一个步骤中,病毒编码的转录因子 HBx 活化 Src。Klein 等人, EMBOJ. 1999,18,5019,和 Klein 等人, Mol. Cell. Biol. 1997,17,6427。

[0011] 大量研究已经把 Src 表达与癌症联系起来,例如结肠癌、乳腺癌、肝癌与胰腺癌、某些 B-细胞性白血病和淋巴瘤。Talamonti 等人, J. Clin. Invest. 1993,91,53 ;Lutz 等人, Biochem. Biophys. Res. 1998 243,503 ;Rosen 等人, J. Biol. Chem. 1986,261,13754 ;Bolen 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987,84,2251 ;Masaki 等人, Hepatology 1998,27,1257 ;Biscardi 等人, Adv. Cancer Res. 1999,76,61 ;Lynch 等人, Leukemia 1993,7,1416。此外,已经显示在卵巢和结肠肿瘤细胞中表达的反义 Src 可抑制肿瘤生长。Wiener 等人, Clin. Cancer Res. ,1999,5,2164 ;Staley 等人, Cell Growth Diff. 1997,8,269。

[0012] 其他 Src 家族激酶也是潜在的治疗靶。Lck 在 T-细胞信号传递中发挥作用。缺乏 Lck 基因的小鼠具有较差的胸腺细胞发育能力。缺乏 Lck 的 T-细胞显示在 TCR 酪氨酸磷酸化和通过 TCR 的随后活化中严重受损。Straus 等人, Cell 1992,70,585 ;Chan 等人, Ann. Rev. Immunol. 1994,12,555 ;Weiss 等人, Cell 1994,76,263 ;Hanke 等人, J. Biol. Chem. 1996,271,695 ;Van Oers et al., Immunity 1996,5,429。Lck 作为 T-细胞信号传递的正性活化物的功能提示, Lck 抑制剂可以用于治疗 T 细胞介导的疾病如自身免疫疾病和炎症性疾病,并可用于预防实体器官移植排斥。Molina 等人, Nature, 1992,357,161 ;Hanke 等人, Inflammation Res. 1995,44,357。Hck、Fgr 和 Lyn 已被鉴别为髓样白细胞中整联蛋白信号传递的重要介质。Lowell 等人, J. Leukoc. Biol. ,1999,65,313。因此,抑制这些激酶介质可以用于治疗炎症。Boschelli 等人, Drugs of the Future 2000,25(7),717。

发明内容

[0013] 发明概述

[0014] 本发明化合物及其药学上可接受的组合物适用作蛋白激酶抑制剂。在一些实施方案中,这些化合物作为 Src 家族蛋白激酶抑制剂是有效的;在一些实施方案中,作为 Lck 蛋白激酶抑制剂是有效的。这些化合物具有如本文定义的式 I 或其药学上可接受的盐。

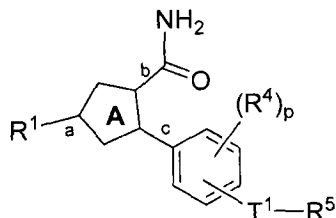
[0015] 这些化合物及其药学上可接受的组合物适用于治疗或预防不同的疾病、障碍或病症,包括但不限于自身免疫、炎性、增殖或过度增殖性疾病,免疫介导的疾病或骨病。本发明

提供的化合物还可用于研究生物学和病理学现象中的激酶；研究由这类激酶介导的细胞内信号转导途径；以及新的激酶抑制剂的对比评价。

[0016] 发明详述

[0017] 本发明提供式 I 化合物：

[0018]

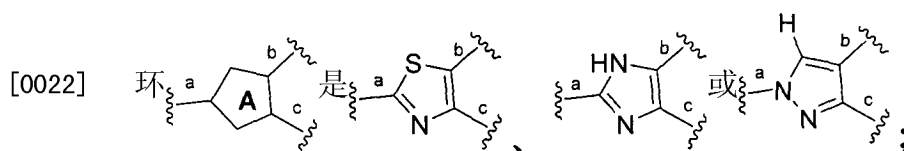


I

[0019] 或其药学上可接受的盐；

[0020] 其中

[0021] R¹ 是任选被 0-4 个 J¹ 取代的 3-7 元单环环烷基；



[0023] R⁴ 是 H、C₁-₆ 脂族基团、C₃-₆ 环脂族基团、卤代 (C₁-₄ 脂族基团)、3-8 元杂环基、卤素、NO₂、CN、OH、OR''、SH、SR''、NH₂、N(H)R''、N(R'')₂、COH、COR''、CO₂H、CO₂R''、C(O)NH₂、C(O)NHR''、C(O)NR''₂、OC(O)R''、OC(O)NH₂、OC(O)NHR''、OC(O)N(R'')₂、N(H)C(O)R''、N(R'')C(O)R''、N(H)CO₂R''、N(R'')CO₂R''、N(H)CO₂H、N(R'')CO₂H、N(H)CONH₂、N(H)C(O)N(H)R''、N(H)C(O)N(R'')₂、SO₂NH₂、SO₂N(H)R''、SO₂N(R'')₂、N(H)SO₂R''、N(R'')SO₂R''、P(O)R'、P(O)₂R'、P(O)R'₂ 或 P(O)OR'₂；

[0024] R'' 是未取代的 C₁-₆ 脂族基团或 C₁-₄ 卤代脂族基团；或者两个 R'' 基团与其键合的原子一起形成具有 0-1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的未取代 3-8 元非芳香单环；

[0025] T¹ 是 C₁-₆ 脂族链，其中该链的 0-3 个亚甲基单位任选被 -NR-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NOR)-、-SO- 或 -SO₂- 替代；各 T¹ 任选被 0-2 个 J¹ 取代；

[0026] R⁵ 是含有 0-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-10 元芳香环；各 R⁵ 任选被 0-5 个 J⁵ 取代；

[0027] J⁵ 是 H、C₁-₆ 脂族基团、C₃-₈ 环脂族基团、卤代 (C₁-₄ 脂族基团)、3-8 元杂环基、卤素、NO₂、CN、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、N(R')₂、C(O)H、C(O)R'、CO₂H、CO₂R'、C(O)NH₂、C(O)N(H)R'、C(O)NR'₂、OC(O)R'、OC(O)NH₂、OC(O)N(H)R'、OC(O)NR'₂、N(H)C(O)R'、N(R')C(O)R'、N(H)CO₂R'、N(R')CO₂R'、N(H)CO₂H、N(R')CO₂H、N(H)CONH₂、N(H)C(O)N(H)R'、N(H)C(O)NR'₂、SO₂NH₂、SO₂N(H)R'、SO₂NR'₂、N(H)SO₂R'、N(R')SO₂R'、P(O)R'、PO₂R'、P(O)R'₂ 或 P(O)(OR')₂；

[0028] R 是 H 或未取代的 C₁-₆ 脂族基团；

[0029] R' 是未取代的 C₁-₆ 脂族基团或 C₁-₄ 卤代脂族基团；或者两个 R' 基团与它们所键合的原子一起形成具有 0-1 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的未取代 3-8 元非芳香单环；

[0030] J^1 是 M^1 或 $-Y^1-M^1$;

[0031] 各 Y^1 独立地是未取代的 C_{1-6} 脂族基团, 其任选被 0-3 次出现的 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 替代;

[0032] 各 M^1 独立地选自 H 、 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-8} 环脂族基团、卤代 (C_{1-4} 脂族基团)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基团)、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基、苯基、卤素、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 NH_2 、 $N(H(R', N(R')_2, C(O)H, C(O)R', CO_2H, CO_2R', C(O)NH_2, C(O)N(H)R', C(O)NR'_2, OC(O)R', OC(O)NH_2, OC(O)N(H(R', OC(O)NR'_2, N(H)C(O)R', N(R')C(O)R', N(H)CO_2R', N(R')CO_2R', N(H)CO_2H, N(R')CO_2H, N(H)C(O)NH_2, N(H)C(O)N(H)R', N(H)C(O)NR'_2, SO_2NH_2, SO_2NHR', SO_2N(R')_2, NHSO_2R', NR'SO_2R', P(O)R', PO_2R', P(O)R'_2$ 或 $P(O)(OR')_2$;

[0033] 各 R^4 、 J^5 和 M^1 独立地且任选被 0-5 个 J 取代;

[0034] 各 J^1 和 J 独立地是 H 、卤素、 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-6} 环脂族基团、 NO_2 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 COH 、 $-C(O)(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(H)(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基团) 或卤代 (C_{1-4} 脂族基团);

[0035] p 是 0-4。

[0036] 这些化合物及其药学上可接受的组合物可用于治疗多种病症或减轻其严重程度, 包括高钙血症, 骨质疏松症, 骨关节炎, 癌症, 骨转移的对症治疗, 佩吉特 (Paget) 病, 自身免疫疾病如移植物排斥、变态反应、类风湿性关节炎和白血病。

[0037] 本发明化合物包括如上一般描述的那些, 并且由本文公开的类、小类和具体化合物进一步举例说明。除另有说明外, 应当使用本文所用的下列定义。出于本发明的目的, 化学元素的鉴别按照元素周期表 (the Periodic Table of the Elements), CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版进行。另外, 有机化学的一般原理描述在 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books' Sausalito:1999 和 "March's Advanced Organic Chemistry", 第 5 版, 编辑: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York:2001, 其全部内容通过引用并入本文。

[0038] 如本文所述, 原子的具体说明的数字范围包括其中的任何整数。例如, 具有 1-4 个原子的基团可具有 1、2、3 或 4 个原子。

[0039] 如本文所述, 本发明化合物可任选被一个或多个取代基取代, 如上文所一般阐述的, 或者例如本发明特殊的类、小类和具体取代基所示例的。应当理解的是, 短语“任选被取代的”可与短语“取代或未取代的”互换使用。一般而言, 术语“取代的”无论前面有无术语“任选”都表示给定结构中的氢基团被指定的取代基代替。除另有说明外, 任选被取代的基团可以在该基团的各个可取代的位置具有取代基, 当任意给定结构中有多个位置可以被多个选自指定组的取代基取代时, 该取代基在每一位置可以是相同或不同的。由本发明所涵盖的取代基组合优选地是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的取代基组合。

[0040] 本文所用的术语“稳定的”表示当受到允许其生产、检测, 回收, 纯化的条件和用于本文公开的一种或多种目的时基本上不改变的化合物。在一些实施方案中, 稳定的化合物或化学上可行的化合物是当在缺乏水分或其他化学反应条件下、在 $40^\circ C$ 或更低的温度下保持至少一周时基本上没有改变的化合物。

[0041] 本文所用的术语“脂族的”或“脂族基团”表示直链 (即未分支) 或支链的取代或

未取代的烃链,它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,具有与分子其余部分连接的单一点。除另有说明外,脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方案中,脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子,在其他实施方案中,脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基或炔基基团。具体的实例包括但不限于,甲基、乙基、异丙基、正丙基、仲丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基和叔丁基。

[0042] 术语“环脂族的”(或者“碳环”或“碳环基”或“环烷基”)表示单环 C_3-C_8 烃或二环 C_8-C_{12} 烃,其是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元,但是它不是芳族的,它具有与分子其余部分连接的单一点,其中所述二环环系中任意单个环是 3-7 元环。适宜的环境脂族基团包括但不限于,环烷基和环烯基基团。具体的实例包括但不限于,环己基、环丙烯基和环丁基。

[0043] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在一些实施方案中,“杂环”、“杂环基”或“杂环的”基团具有 3-14 个环成员,其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子,并且该系统中的每个环含有 3-7 个环成员。

[0044] 适宜的杂环包括但不限于,3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代、3-吗啉代、4-吗啉代、2-硫代吗啉代、3-硫代吗啉代、4-硫代吗啉代、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二硫杂环己烷和 1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0045] 环基(例如环脂族基团和杂环)可以是线性稠合的、桥接的或螺环的。

[0046] 术语“杂原子”意指一个或多个氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式;任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式,例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N-取代的吡咯烷基中))。

[0047] 本文所用的术语“不饱和的”意指该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0048] 本文所用的术语“烷氧基”或“烷硫基”表示如前文所定义的通过氧(“烷氧基”)或硫(“烷硫基”)原子连接的烷基。

[0049] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代脂族基团”和“卤代烷氧基”意指可被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基或烷氧基,视情况而定。术语“卤素”、“卤代”和“卤素”意指 F、Cl、Br 或 I。

[0050] 单独或者作为较大部分如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计 5-14 个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中至少一个环是芳族的,并且其中该系统中的每个环含有 3-7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”也表示如下所定义的杂芳基环系。

[0051] 单独或者作为较大部分如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂

芳基”表示具有总计 5-14 个环成员的单环、二环和三环环系,其中该系统中的至少一个环是芳族的,该系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中该系统中的每个环含有 3-7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。适宜的杂芳基环包括但不限于,2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(例如 3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如 5-四唑基)、三唑基(例如 2-三唑基和 5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基(例如 2-吡啶基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如 2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)和异喹啉基(例如 1-异喹啉基、3-异喹啉基或 4-异喹啉基)。

[0052] 如本文所使用的,术语“保护基团”和“保护基团”可互换,并是指用于暂时封闭具有多个反应位点的化合物中一个或多个需要的官能团的试剂。在某些实施方案中,保护基团具有以下特征的一个或多个,或者优选全部:a) 以良好的收率选择性被加在官能团上,得到被保护的底物,其是 b) 对发生在一个或多个其它反应位点的反应是稳定的;并且 c) 通过不攻击再生的脱保护的官能团的试剂以良好的收率选择性除去。正如本领域技术人员应理解的,一些情况下,该试剂不攻击化合物中的其它反应基团。其它情况下,该试剂也可与化合物中的其它反应基团反应。示例性的保护基团详述于 Greene, T. W., Wuts, P. G 的“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999(及本书的其它版本)中,其全部内容通过引用并入本文。如本文所使用的,术语“氮保护基团”是指用于暂时封闭多官能化合物中的一个或多个希望的氮反应位点的试剂。优选的氮保护基团也具有上文示例的特征,并且某些示例性氮保护基团也在 Greene, T. W., Wuts, P. G 的“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999 中的第 7 章详述,其全部内容通过引用并入本文。

[0053] 在一些实施方案中,烷基或脂族链的亚甲基单位可任选被另一个原子或基团替代。这类原子或基团的实例包括但不限于, -NR-、-O-、-C(O)-、-C(=N-CN)-、-C(=NR)-、-C(=NOR)-、-S-、-SO- 或 -SO₂-。这些原子或基团可组合形成较大的基团。这类基团的实例包括但不限于, -OC(O)-、-C(O)CO-、-CO₂-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR- 和 -NRSO₂NR-, 其中 R 如本文中所定义。

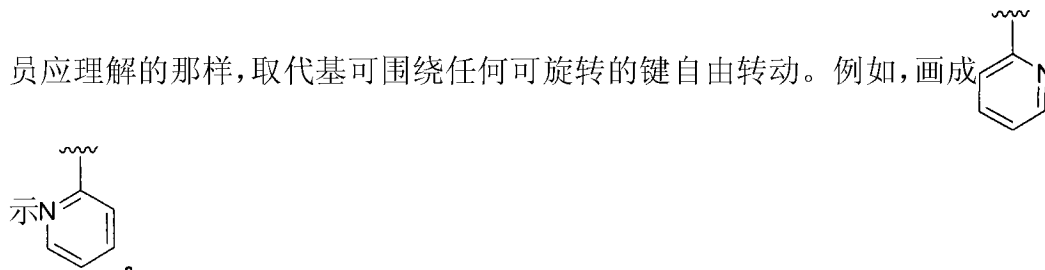
[0054] 除非另外说明,任选的替代形成化学上稳定的化合物。任选的替代可发生在链内和链的任一端;即在连接点和/或末端。两个任选的替代也在链内彼此相邻,只要其导致化学上稳定的化合物。

[0055] 任选的替代也可完全替代链中的所有碳原子。例如, C₃ 脂族基团可任选被 -NR-、-C(O)- 和 -NR- 替代形成 -NRC(O)NR- (尿素)。

[0056] 除非另外说明,如果替代发生在末端,则替代原子在末端与 H 键合。例如,如果 -CH₂CH₂CH₃ 任选被 -O- 替代,则得到的化合物可能是 -OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃ 或 -CH₂CH₂OH。

[0057] 除非另外说明,本文所描绘的结构也意指包括所有异构(例如结构的对映形式、非对映形式、几何异构形式、构象异构形式和旋转形式)。例如每个不对称中心的 R 与 S 构

型, (Z) 与 (E) 双键异构体, 和 (Z) 与 (E) 构象异构体包括在本发明中。正如本领域技术人员应理解的那样, 取代基可围绕任何可旋转的键自由转动。例如, 画成



[0058] 因此, 本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体、非对映体、几何异构体、构象异构体或旋转体混合物都在本发明的范围内。

[0059] 除另有说明外, 本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围内。

[0060] 另外, 除另有说明外, 本文所描绘的结构也意指包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上不同的化合物。例如, 除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都在本发明的范围内。例如, 这类化合物可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0061] 应当理解, 某些本发明化合物能够以游离形式存在用于治疗, 或者合适的话以其药学上可接受的盐存在。

[0062] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示化合物的盐, 在合理的医学判断范围内, 它们适用于与人和低等动物的组织接触, 没有过度的毒性、刺激性、变态反应等, 与合理的利益 / 风险比相称。

[0063] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐, 通过引用并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的盐。这些盐可在化合物的最后分离和纯化期间原位制备。酸加成盐可通过以下步骤制备: 1) 使游离碱形式的纯净化合物与适当的有机或无机酸反应和 2) 分离由此形成的盐。

[0064] 药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基的盐, 无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸, 有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸, 或者利用本领域所用的其他方法, 例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对 - 甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。通过这类季铵化作用可以得到水或油溶或分散的产物。

[0065] 碱加成盐可以通过以下步骤制备: 1) 使酸形式的纯净化合物与适当的有机或无机碱反应和 2) 分离由此形成的盐。碱加成盐包括碱或碱土金属盐。代表性碱金属或碱土

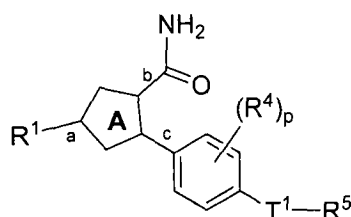
金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。适当的话,另外的药学上可接受的盐包括利用抗衡离子形成的无毒的铵阳离子、季铵阳离子和胺阳离子盐,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。其它的酸或碱,尽管其本身不是药学上可接受的,可用于制备可用作得到本发明化合物及其药学上可接受的酸或碱加成盐的中间体的盐。

[0066] 使用以下缩写:

[0067]	DMSO	二甲基亚砷
[0068]	DCM	二氯甲烷
[0069]	THF	四氢呋喃
[0070]	ATP	三磷酸腺苷
[0071]	HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
[0072]	NMR	核磁共振
[0073]	HPLC	高效液相色谱法
[0074]	LCMS	液相色谱-质谱法
[0075]	Rt	保留时间
[0076]	TBABr ₃	三溴化四丁基铵

[0077] 本发明的一个实施方案提供式 II 化合物:

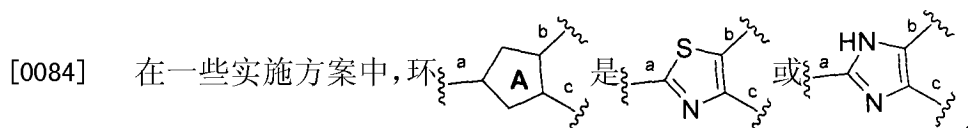
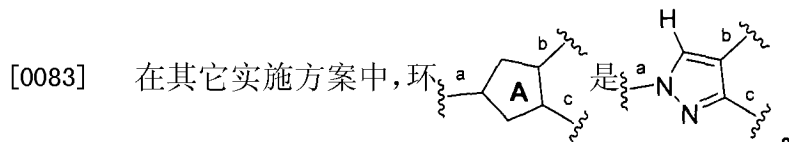
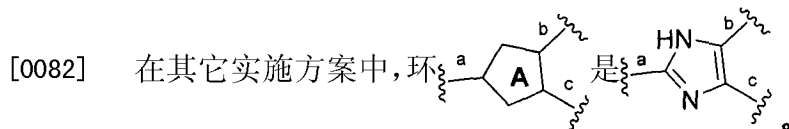
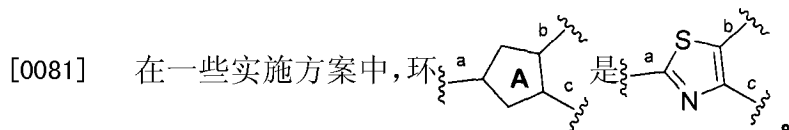
[0078]



II

[0079] 其中 R¹、R⁴、T⁵、T¹、环 A 和 p 如本文中所定义。

[0080] 在本发明的一个实施方案中, R¹ 是 5 或 6 元环烷基环。在另一个实施方案中, R¹ 是环戊基。在再另一个实施方案中, R¹ 是环己基。



[0085] 在本发明的一些实施方案中, R^4 是 H、卤素、 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-6} 环脂族基团、 NO_2 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 COH 、 $-CO(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CON(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基团) 或卤代 (C_{1-4} 脂族基团)。

[0086] 在一些实施方案中, T^1 是 O、N、S、 $-C(O)N(R)-$ 或 $-N(R)C(O)-$ 。在其它实施方案中, T^1 是 O。在一些实施方案中, R 是 H。

[0087] 在本发明的一个实施方案中, R^5 是任选被取代的吡啶。在另一个实施方案中, R^5 是任选被取代的 6- 元芳基或杂芳基环。在一些实施方案中, R^5 是任选被取代的苯基,

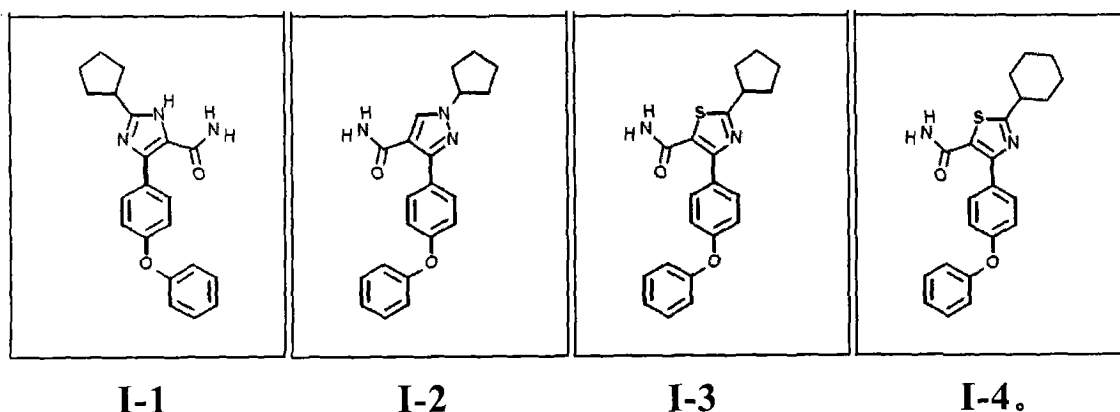
[0088] 在一些实施方案中, J^5 是 H、卤素、 C_{1-6} 脂族基团、 C_{3-6} 环脂族基团、 NO_2 、 CN 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 COH 、 $-CO(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $CON(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基团) 或卤代 (C_{1-4} 脂族基团)。

[0089] 为了避免疑问,应当理解在某一实施方案中, p 是 0, T^1 是 O, R^5 是任选被取代的苯基, 并且 R^1 是环戊基或环己基。

[0090] 在某些实施方案中, 变量如化合物 I-1、I-2、I-3 和 I-4 中描述所定义。

[0091] 一个实施方案提供以下化合物:

[0092]



I-1

I-2

I-3

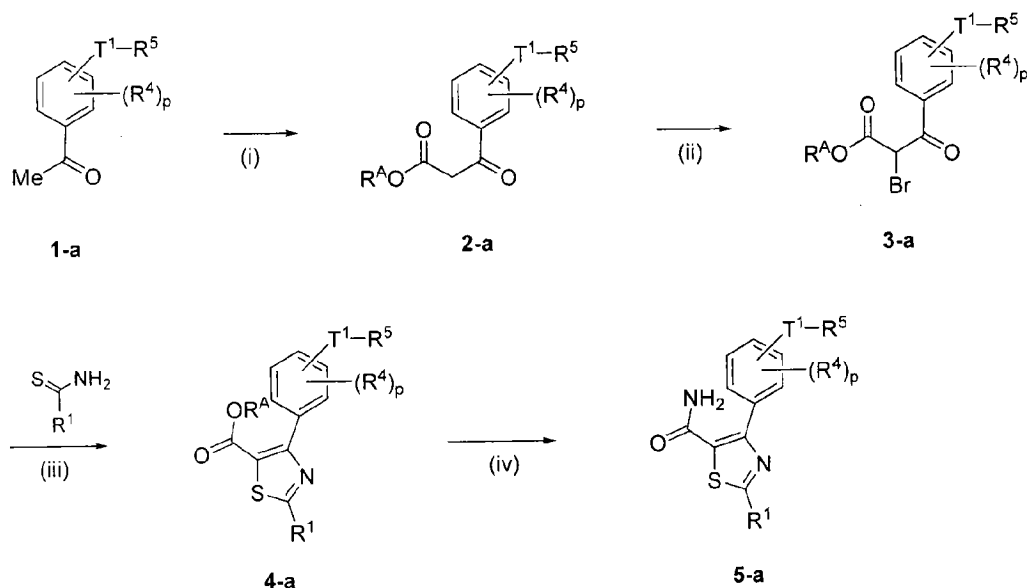
I-4.

[0093] 一般合成方法学

[0094] 一般地说, 本发明化合物可通过方法例如下面一般方案和后面的制备实施例中所述的那些方法制备。除非另外说明, 环 A、 T^1 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^A 和 p 如本文中所定义。

[0095] 方案 1

[0096]

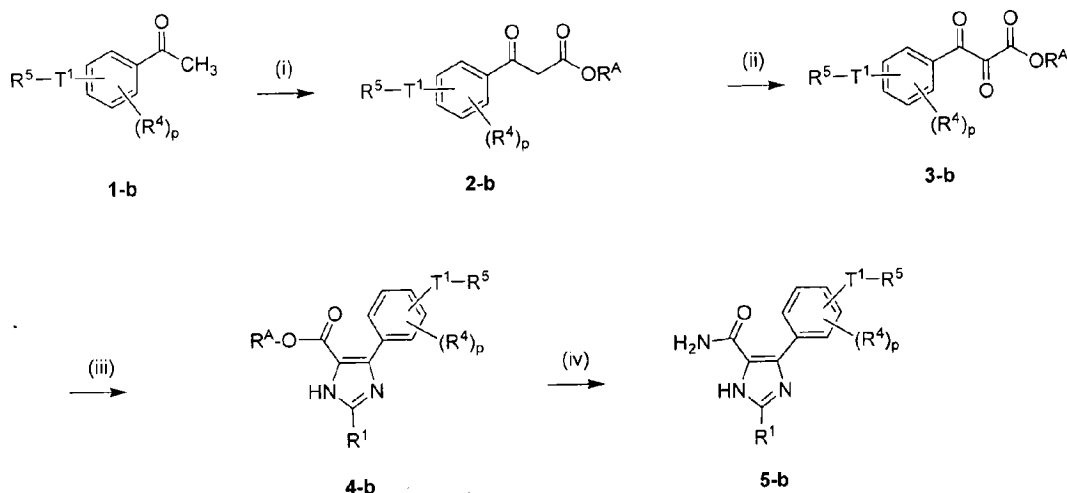


[0097] 试剂和条件: (i) NaH 然后 CO(OMe)₂, 甲苯, (ii) TBABr₃, CH₂Cl₂, 回流, (iii) EtOH, 回流, (iv) MeOH 中的 NH₃, 封闭管, 90°C

[0098] 以上方案 1 显示了用于制备化合物 5-a (其中环 A 是噻唑基且 T¹、R¹、R⁴、R⁵ 和 p 如本文所述的式 I 化合物) 的一般合成路线。式 5-a 化合物可由中间体 1-a 制备。衍生物 2-a 的形成通过用对应的碱和碳酸二甲酯处理中间体 1-a 得到。使用 TBABr₃ 溴化 2-a 致使形成 3-a, 其可和对应的硫代酰胺反应得到 4-a。该反应可使用多种硫代酰胺衍生物 R²C(S)NH₂。然后, 在适合形成酰胺的条件下, 4-a 的酯可被转化为酰胺。

[0099] 方案 2

[0100]



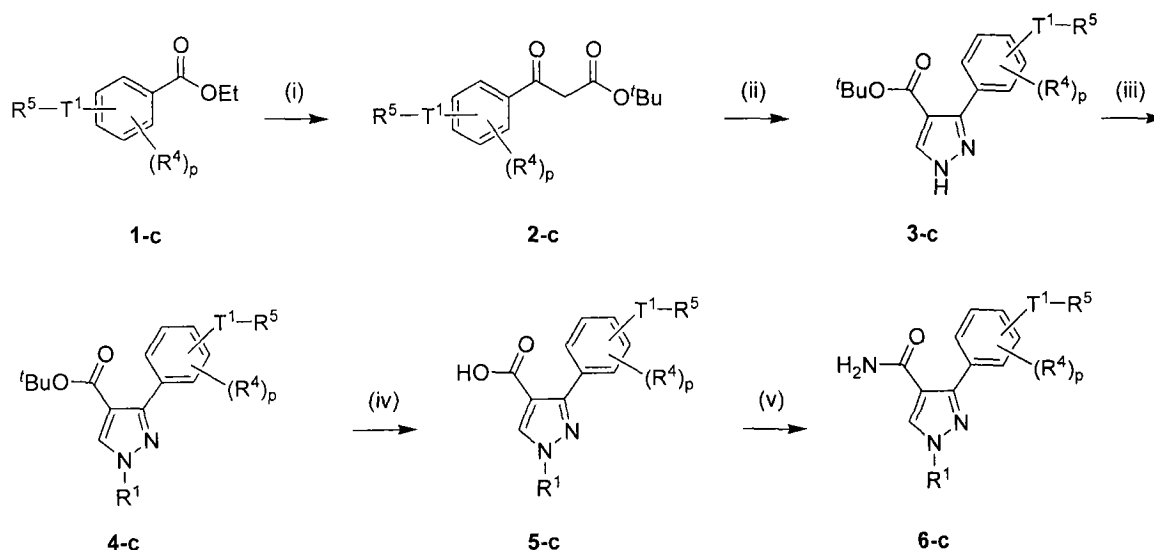
[0101] 试剂和条件: (i) NaH, THF, 回流, 然后 EtOCOOEt, (ii) Dess-Martin periodinane, 吡啶, DCM, (iii) R¹CHO, NH₄OAc, AcOH, 65°C (iv) NH₄OH, MeOH, 80°C。

[0102] 以上的方案 2 显示了用于制备化合物 5-b (其中环 A 是咪唑基且 T¹、R¹、R⁴、R⁵ 和 p 如本文所述的式 I 化合物) 的一般合成路线。式 5-b 化合物可由中间体 1-b 制备。衍生物 2-b 的形成通过用碱和碳酸二乙酯处理中间体 1-b 得到。2-b 和 Dess-Martin periodinane 的反应, 然后用醛 R¹CHO 环化, 得到中间体 4-b。该反应可使用多种醛 R¹CHO。最后, 根据方案 1 的步骤 (iv) 制备衍生物 5-b。

[0103] 化合物 I-1 如方案 2 所示制备。

[0104] 方案 3

[0105]



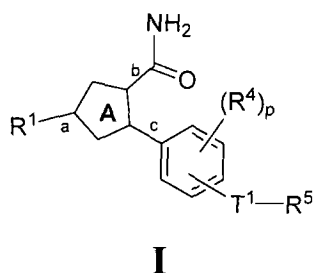
[0106] 试剂和条件: (i) LDA, THF, 然后 MeCOO^tBu , (ii) a) 布雷德奈克 (Bredereck) 试剂, THF, 回流, b) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, 回流, (iii) R^1X , NaH, DMF, (iv) TFA, DCM, (v) COIm_2 , DMF, 然后 NH_3 气。

[0107] 以上方案 3 显示了用于制备化合物 6-c (其中环 A 是吡唑基且 T^1 、 R^1 、 R^4 、 R^5 和 p 如本文所述的式 I 化合物) 的一般合成路线。式 6-c 化合物可由中间体 1-c 制备。衍生物 2-c 的形成通过用碱和乙酸叔丁酯处理中间体 1-c 得到。2-c 和布雷德奈克试剂反应, 接着用胍环化得到中间体 3-c, 其可用烷基卤 R^1X 烷基化得到式 4-c 化合物。反应可使用多种烷基卤 R^1X 。叔丁酯 4-c 的皂化导致化合物 5-c。最后, 根据方案 1 的步骤 (iv) 制备衍生物 6-c。

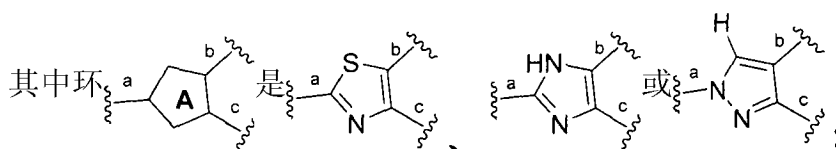
[0108] 相应地, 本发明还提供制备本发明化合物的方法。

[0109] 本发明的一个实施方案提供一种制备式 I 化合物的方法:

[0110]



[0111]

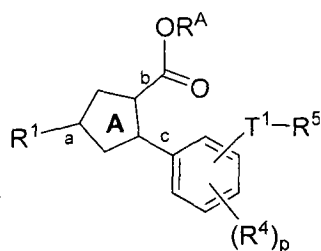


[0112] 并且 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义;

[0113] 该方法包括

[0114] 使式 4 化合物:

[0115]



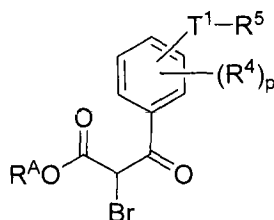
4

[0116] 其中环 A、R¹、R⁴、T¹、R⁵ 和 p 如本文中所定义且 R^A 是 H 或 C₁₋₆ 烷基；

[0117] 在合适的酰胺-形成条件下反应形成式 I 化合物。合适的酰胺形成条件包括但不限于，和氨/MeOH 一起加热酯，用活化剂如羰基二咪唑活化羧酸，然后在氨气存在下搅拌活化的酸。在一些实施方案中，当环 A 是噻唑基或咪唑基时，R^A 是 C₁₋₆ 烷基。环 A 是吡唑基时，R^A 是 H。

[0118] 另一个实施方案包含以下步骤：使式 3-a 化合物：

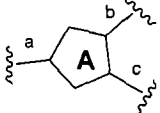
[0119]

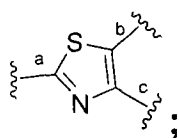


3-a

[0120] 其中 T¹、R⁴、R⁵ 和 p 如本文中所定义；

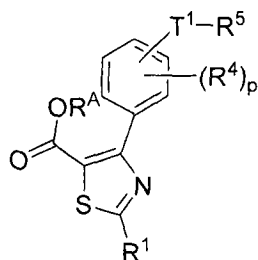
[0121] 和 $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{C} \\ \text{R}^1 \end{matrix} \text{NH}_2$ ；其中 R¹ 如本文中所定义；

[0122] 在合适的置换和环化条件下反应形成式 4-a 化合物（其中环  是



R^A 是 C₁₋₆ 烷基；且 R¹、R⁴、T¹、R⁵ 和 p 根据权利要求 1 定义的式 4 化合物）：

[0123]

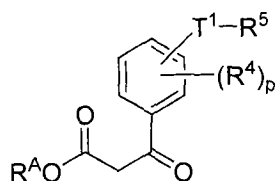


4-a

[0124] 合适的置换和环化条件包括在适当的溶剂例如乙醇中加热硫代酰胺和酮酯。

[0125] 另一个实施方案包含以下步骤：使式 2-a 化合物：

[0126]

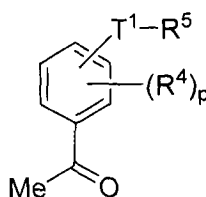
**2-a**

[0127] 其中 T^1 、 R^4 、 R^5 和 p 如本文中所定义；且 R^A 是 C_{1-6} 烷基；

[0128] 与卤化剂（例如三溴化四丁基铵）反应形成式 3-a 化合物。

[0129] 另一个实施方案包含以下步骤：使式 1-a 化合物：

[0130]

**1-a**

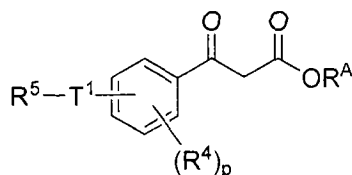
[0131] 其中 T^1 、 R^4 、 R^5 和 p 如本文中所定义；

[0132] 与碳酸二甲酯和碱在合适的溶剂中混合形成式 2-a 化合物。碱的实例包括但不限于， NaH 。合适的溶剂的实例包括但不限于，甲苯。在一些实施方案中，乙酸用于猝灭反应。

[0133] 另一个实施方案包含以下步骤：

[0134] a) 使式 2-b 化合物；

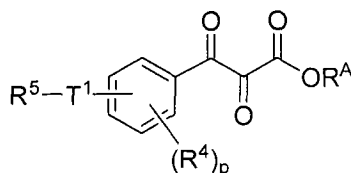
[0135]

**2-b**

[0136] 其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义；且 R^A 是 C_{1-6} 烷基；

[0137] 在合适的氧化条件下反应形成式 3-b 化合物：

[0138]

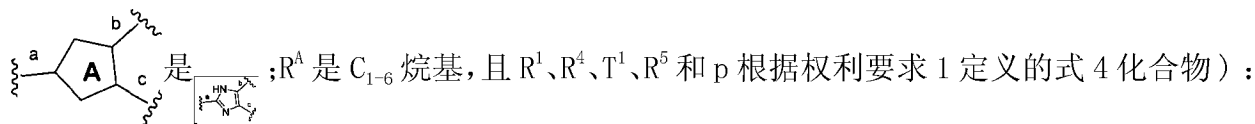
**3-b**

；

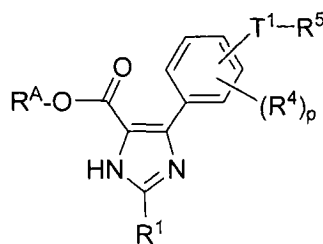
[0139] 其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义；且 R^A 是 C_{1-6} 烷基；

[0140] 和

[0141] b) 在适当的环化条件下用 R^1CHO 环化式 3-b 化合物形成式 4-b 化合物（其中环



[0142]



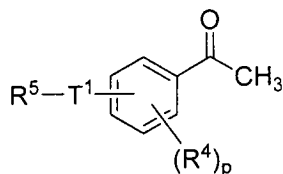
4-b

[0143] 其中 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义 ; 且 R^A 是 C_{1-6} 烷基。

[0144] 合适的环化条件包括但不限于, NH_4OAc 和 $AcOH$, 于 $65^\circ C$ 。合适的氧化条件包括但不限于, 用 Dess-Martin periodinane 处理。

[0145] 一个实施方案包含以下步骤 : 使式 1-b 化合物 :

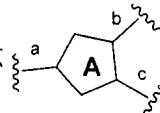
[0146]

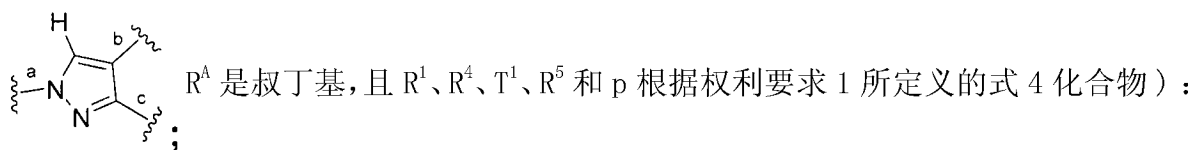


1-b

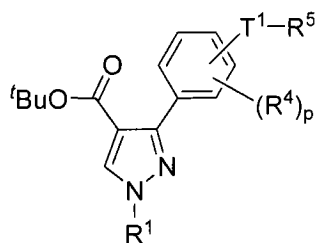
[0147] 其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义 ;

[0148] 与适当的碱和碳酸二乙酯在适当的条件下反应 ; 形成式 2-b 化合物。

[0149] 另一个实施方案包含以下步骤 : 使式 4-c 化合物 (其中环  是



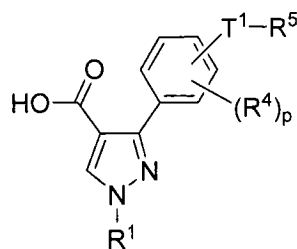
[0150]



4-c

[0151] 在适当的皂化条件下反应形成式 5-c 化合物 :

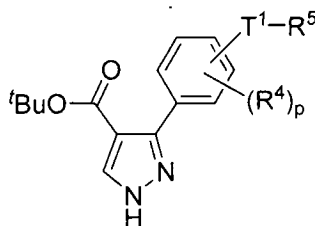
[0152]

**5-c**

[0153] 其中 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义。适当的皂化条件包括但不限于,在酸(例如三氟醋酸)和溶剂(例如 CH_2Cl_2)存在下搅拌化合物。

[0154] 再另一个实施方案包含以下步骤:使式 3-c 化合物:

[0155]

**3-c**

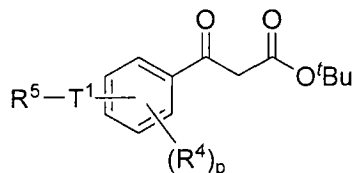
[0156] 其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义;

[0157] 与适当的碱(例如 NaH)和烷基卤 R^1X 反应,其中 X 是选自 F、Br 和 I 的卤素且 R^1 根据权利要求 1 定义;形成式 4-c 化合物,其中 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义。

[0158] 再另一个实施方案包含以下步骤

[0159] a) 使式 2-c 化合物:

[0160]

**2-c**

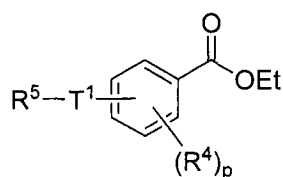
[0161] 其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义;

[0162] 与布雷德奈克试剂反应;以及

[0163] b) 用肼环化得到的化合物形成式 3-c 化合物;其中 R^1 、 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 根据权利要求 1 所定义。

[0164] 一个实施方案包含以下步骤:使式 1-c 化合物:

[0165]

**1-c**

[0166] 其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义；

[0167] 与适当的碱（例如 $n\text{-BuLi}$ 和二异丙基乙胺）和乙酸叔丁酯在合适的条件（例如在无水 THF 中于 -78°C 搅拌）反应形成式 2-c 化合物，其中 R^4 、 T^1 、 R^5 和 p 如本文中所定义。

[0168] 作为蛋白激酶抑制剂的效用

[0169] 本发明提供适用作蛋白激酶抑制剂的化合物和组合物。在一些实施方案中，蛋白激酶是 Src- 族激酶。在一些实施方案中，蛋白激酶是 Lck。

[0170] 作为蛋白激酶抑制剂，本发明的化合物和组合物特别适用于治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重程度，其中在所述疾病、病症或障碍中涉及蛋白激酶。一方面，本发明提供一种用于治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重程度的方法，其中在所述疾病状态中涉及蛋白激酶。另一方面，本发明提供一种用于治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重程度的方法，其中在所述疾病的治疗中涉及酶活性的抑制。另一方面，本发明提供一种用通过与蛋白激酶结合而抑制酶活性的化合物治疗疾病、病症或障碍或减轻其严重程度的方法。另一方面提供了一种通过用蛋白激酶抑制剂抑制激酶活性治疗激酶疾病、病症或障碍或减轻其严重程度的方法。

[0171] 在一些实施方案中，所述蛋白激酶抑制剂是 Src- 族激酶抑制剂。在一些实施方案中，所述蛋白激酶抑制剂是 LCK 激酶抑制剂。

[0172] 作为蛋白激酶抑制剂，本发明的化合物和组合物还可用在生物样本中。本发明的一方面涉及在生物样本中抑制蛋白激酶活性，该方法包括使所述生物样本与式 I 化合物或包含所述化合物的组合物接触。如本文使用的，术语“生物样本”意指不是体内样本的样本，如体外或离体样本，包括但不限于细胞培养物或其提取物；得自哺乳动物的活组织检查材料或其提取物；以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0173] 生物样本中蛋白激酶活性的抑制适用于各种本领域技术人员已知的目的。这些目的的实例包括但不限于，输血、器官移植和生物标本保存。

[0174] 本发明的另一方面涉及在生物学和病理学现象中的蛋白激酶的研究；由这类蛋白激酶介导的细胞内信号转导途径的研究；以及新型蛋白激酶抑制剂的对比评价。这类应用的实例包括但不限于，生物测定法如酶测定法和基于细胞的测定法。

[0175] 作为蛋白激酶抑制剂化合物的活性可在体外、体内或细胞系中测定。体外测定法包括测定已激活的激酶的激酶活性或 ATP 酶活性的抑制的测定法。其它的体外测定法定量抑制剂与蛋白激酶结合的能力，并且可通过在结合之前放射性标记抑制剂、分离抑制剂/激酶复合物和测定结合的放射性标记的量测定，或者通过进行竞争实验测定，其中将新抑制剂和结合已知放射性配体的激酶一起孵育。

[0176] 本发明的另一方面提供可用于治疗疾病、障碍和病症的化合物，所述疾病、障碍和病症包括但不限于自身免疫疾病，炎症疾病，增殖和过增殖性疾病，免疫介导的疾病，骨病，代谢疾病，心血管病，激素相关性疾病，变态反应，哮喘和阿尔茨海默氏病。

[0177] 例如，本发明提供可用于治疗呼吸道疾病的化合物，该疾病包括但不限于，可逆阻塞性气道疾病，包括哮喘如支气管性、变应性、内源性、外源性和粉尘性哮喘，尤其是慢性或长期哮喘（例如晚期哮喘气道高反应性）和支气管炎。其它疾病包括但不限于，那些以鼻粘膜炎症为特征的病症，包括急性鼻炎、变应性鼻炎、萎缩性鼻炎和慢性鼻炎包括干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化脓性鼻炎（rhinitis purulenta）、干燥性鼻炎和药物性鼻炎；膜性鼻炎包

括格鲁布性鼻炎、纤维蛋白性鼻炎、假膜性鼻炎和腺病性鼻炎,季节性鼻炎包括神经性鼻炎(花粉症)和血管舒缩性鼻炎,结节病,农民肺及相关疾病,纤维样肺和特发性间质性肺炎。

[0178] 本发明的另一方面提供可用于治疗骨和关节疾病的化合物,所述疾病包括但不限于,(血管翳形成中)类风湿性关节炎,血清阴性脊柱关节病(包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎和 Reiter 病),Behcet 病,Sjogren 综合征和全身性硬化症。

[0179] 本发明另一方面提供可用于治疗其它组织的疾病和障碍以及全身疾病的化合物,所述疾病包括但不限于,多发性硬化症,动脉粥样硬化,获得性免疫缺陷综合征(AIDS),红斑狼疮,系统性红斑狼疮,桥本甲状腺炎,重症肌无力,I 型糖尿病,肾病综合征,嗜酸粒细胞增多性筋膜炎,高 IgE 综合征,瘤型麻风,塞扎里(Sezary)综合征和特发性血小板减少性紫癜,血管成形术后再狭窄,肿瘤(例如白血病、淋巴瘤),动脉粥样硬化和系统性红斑狼疮。

[0180] 本发明的另一方面提供可用于同种异体移植物排斥,包括但不限于,肾、心、肝、肺、骨髓、皮肤和角膜移植后的急性和慢性同种异体移植物排斥;以及慢性移植物抗宿主病的化合物。

[0181] 本发明的另一方面提供一种用于治疗选自以下的疾病或减轻其严重程度的方法:自身免疫疾病,炎性疾病,增殖或过度增殖性疾病如癌症,免疫介导的疾病,骨病,代谢疾病,神经学或神经变性疾病,心血管疾病,变态反应,哮喘,阿尔茨海默氏病或激素相关性疾病,所述方法包括对需要此的受试者施用有效量的化合物或包含此化合物的药学上可接受的组合物。

[0182] 术语“癌症”包括但不限于以下癌症:乳腺癌;卵巢癌;宫颈癌;前列腺癌;睾丸癌,生殖泌尿道癌;食道癌;喉癌,成胶质细胞瘤;成神经细胞瘤;胃癌;皮肤癌,角化棘皮瘤;肺癌,表皮样癌,大细胞癌,小细胞癌,肺腺癌;骨癌;结肠癌,腺瘤;胰腺癌,腺癌;甲状腺癌,滤泡性癌,未分化癌,乳头状癌;精原细胞瘤;黑色素瘤;肉瘤;膀胱癌;肝癌和胆道癌;肾癌;骨髓病症;淋巴疾病,Hodgkin's 癌,毛发细胞瘤;口腔前庭和咽部(口)癌,唇癌,舌癌,口癌,咽癌;小肠癌;结肠直肠癌,大肠癌,直肠癌;脑和中枢神经系统癌;以及白血病。

[0183] 在某些实施方案中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是为了治疗所述疾病有效的量。根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗所述疾病或减轻其严重程度的任何给药量和任何给药途径施用。

[0184] 在一些实施方案中,所述疾病选自增殖性疾病,神经变性疾病,自身免疫性疾病和炎性疾病,以及免疫介导的病症。在一些实施方案中,所述疾病选自高钙血症、再狭窄、骨质疏松症、骨关节炎、骨转移的对症治疗、类风湿性关节炎、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、狼疮、移植物抗宿主病、T-细胞介导的过敏性疾病、桥本甲状腺炎、格-巴二氏(Guillain-Barre)综合征、慢性阻塞性肺病、接触性皮炎、癌症、佩吉特病、哮喘、缺血性或再灌注损伤、变应性疾病、特应性皮炎和过敏性鼻炎。受 Src 活性影响的疾病,尤其包括高钙血症、骨质疏松症、骨关节炎、癌症、骨转移的对症治疗和佩吉特病。在其它实施方案中,所述疾病选自高钙血症、骨质疏松症、骨关节炎或骨转移的对症治疗。

[0185] 在其它实施方案中,所述疾病是蛋白-激酶介导的病症。在一些实施方案中,所述疾病是 Src- 介导或 Lck- 介导的疾病。

[0186] 如本文使用的,术语“蛋白激酶-介导的病症”意指其中蛋白激酶发挥作用的任何疾病或其它有害病症。这类病症包括但不限于,自身免疫疾病、炎性疾病、增殖和过度增殖性

疾病、免疫介导的疾病、骨病、代谢疾病、神经学和神经变性疾病、心血管疾病、激素相关性疾病、变态反应、哮喘和阿尔茨海默氏病。

[0187] 如本文所使用的,术语“Src-介导的或Lck-介导的疾病”意指其中已知Src或Lck发挥作用的任何疾病或其它有害病症。相应地,这些化合物可用于治疗受一种或多种Src-族激酶活性影响的疾病或病症。这类疾病或病症包括高钙血症、再狭窄、骨质疏松症、骨关节炎、骨转移的对症治疗、类风湿性关节炎、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、狼疮、移植物抗宿主病、T-细胞介导的过敏性疾病、桥本甲状腺炎、格-巴二氏综合征、慢性阻塞性肺病、接触性皮炎、癌症、佩吉特病、哮喘、缺血性或再灌注损伤、变应性疾病、特应性皮炎和过敏性鼻炎。受Src活性影响的疾病尤其包括高钙血症、骨质疏松症、骨关节炎、癌症、骨转移的对症治疗和佩吉特病。受Lck活性影响的疾病尤其包括自身免疫疾病、变态反应、类风湿性关节炎和白血病。

[0188] 在本发明的另一方面中,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含如本文所述的任何化合物,并任选包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在某些实施方案中,这些组合物任选进一步包含一种或多种其它的治疗剂。

[0189] 如本文所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂,如本文所使用的,其包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其他液体介质、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,例如产生任何不合乎需要的生物学效应或者其它以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其他组分相互作用,它的使用涵盖在本发明的范围内。

[0190] 能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸或山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;蜡类;聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物;羊毛脂;糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄耆胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及其他无毒的可相容的润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及根据制剂人员的判断,在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0191] 蛋白激酶抑制剂或其药用盐可被制成对动物或人类施用的药物组合物。这些药物组合物,其包含有效治疗或预防蛋白激酶-介导病症的量的蛋白质抑制剂和药学上可接受的载体,是本发明的另一个实施方案。在一些实施方案中,所述蛋白激酶-介导的病症是Src-介导的或LCK-介导的病症。

[0192] 治疗所需化合物的确切量将因受试者而异,取决于受试者的物种、年龄与一般状

态、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。本发明化合物优选地被配制成剂量单元形式,有易于给药和剂量的均一性。本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元,对所治疗的患者而言是适当的。然而,应当理解,本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;以及医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”意指动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0193] 本发明的药学上可接受的组合物可以对人和其他动物经口、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(以粉剂、软膏剂或滴剂)、颊、以口用或鼻用喷雾剂等方式施用,这取决于所治疗感染的严重性。在某些实施方案中,本发明化合物可以被口服或胃肠外给药,剂量水平为每天约 0.01mg/kg ~ 约 50mg/kg、优选约 1mg/kg ~ 约 25mg/kg 受治疗者体重,一天一次或多次,以获得所需的治疗效果。

[0194] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物还可以包括助剂,例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香味剂。

[0195] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂,可以按照已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射的水性或油性混悬液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液, U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。另外,常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的非挥发油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,例如油酸。

[0196] 可注射制剂可以这样进行灭菌,例如通过细菌截留性滤器过滤,或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

[0197] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体混悬液来实现。然后化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。或者,将化合物溶解或悬浮在油类载体中,实现胃肠外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的:在生物可降解的聚合物中,例如聚丙交酯-聚乙交酯中生成化合物的微囊基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物释放的速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以通过将化合物包埋在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0198] 用于直肠或阴道给药的组合物优选地是栓剂,它们可以这样制备:将本发明化合

物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合,例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,它们环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化,释放出活性化合物。

[0199] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或 a) 填充剂或增容剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 润湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解延迟剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵化合物, g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,该剂型还可以包含缓冲剂。

[0200] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软和硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以被制备有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以任选含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,任选地以延迟的方式。可以使用的包埋型组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

[0201] 活性化合物也可以是微囊包封的形式,其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以被制备有包衣和外壳,例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂,例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在正常实践中,这类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型还可以包含缓冲剂。它们可以任选含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,任选地以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0202] 用于本发明化合物的局部或透皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合,根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制性膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0203] 本发明的化合物也可以药学上可接受的衍生物存在。

[0204] “药学上可接受的衍生物”是一种加合物或衍生物,其一旦对需要的患者施用能直接或间接提供如本文其它方面所述的化合物或其代谢产物或残余物。药学上可接受的衍生物的实例包括但不限于,酯和这类酯的盐。

[0205] 除本发明的化合物外,本发明化合物的药学上可接受的衍生物或前体药物也可用于组合物中以治疗或预防上文鉴定的病症。

[0206] “药学上可接受的衍生物或前体药物”意指本发明化合物的任何药学上可接受的酯、酯的盐或其它衍生物,其一旦对受者施用,能直接或间接提供本发明的化合物或其抑制性活性代谢产物或残余物。特别有利的衍生物或前体药物是当这类化合物对患者施用时增加本发明化合物的生物利用度(例如使口服施用的化合物更容易吸收入血)或相对于母体药物增强母体化合物向生物腔室(例如脑或淋巴系统)递送的衍生物或前体药物。

[0207] 本发明化合物的药学上可接受的前体药物包括但不限于,酯类、氨基酸酯类、磷酸酯类、金属盐类和磺酸酯类。

[0208] 可用于这些药物组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于,离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白质,例如人血清白蛋白,缓冲物质,例如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡类,聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。

[0209] 本发明的组合物可经口、胃肠外、通过吸入喷雾剂、局部、直肠、经鼻、颊粘膜或通过植入的储库施用。如本文所使用的,术语“胃肠外的”包括但不限于皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜腔内、胸骨内、鞘内、肝内、病变内和颅内注射或输注技术。优选地,所述组合物经口、腹膜内或静脉内施用。

[0210] 本发明组合物的无菌注射剂型可以是水性或油性混悬液。这些混悬液可根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂制成。无菌可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的赋形剂和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的非挥发油,包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸,如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,由于是天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯化。这些油性溶液或混悬液还可包含长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或通常用于配制药学上可接受的剂型包括乳剂和混悬液的相似的分散剂。其它通常使用的表面活性剂如吐温类、司盘类和其它乳化剂或生物利用度提高剂,其通常用于制造药学上可接受的固体、液体,或者其它剂型,也可用于制剂目的。

[0211] 本发明的药物组合物可在任何口服可接受的剂型中口服施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、水混悬液或溶液。就口服使用的片剂而言,通常使用的载体包括但不限于,乳糖和玉米淀粉。还可通常加入润滑剂如硬脂酸镁。对于以胶囊剂的口服施用,可使用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服使用需要水混悬液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,还可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0212] 或者,本发明的药物组合物可以经直肠给药的栓剂形式施用。这些栓剂可通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合制备,其在室温下是固体,但是在直肠温度下是液体,因此在直肠中融化,释放出药物。这类材料包括但不限于,可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0213] 本发明的药物组合物也可局部施用,尤其是当治疗的靶位包括易通过局部应用接触的区域或器官,包括眼睛、皮肤或肠道下段的疾病。用于这些区域或器官的每一个的适当的局部制剂易于制备。

[0214] 肠道下段的局部应用可以直肠栓剂（见上文）或以适当的灌肠剂实现。也可使用局部 - 透皮贴剂。

[0215] 对于局部应用，药物组合物可配制成适当的包含悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性成分的软膏。用于本发明化合物局部施用的载体包括但不限于，矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，药物组合物可配制成适当的包含悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受载体中的活性成分的洗剂或乳膏。适当的载体包括但不限于，矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酯 60、十六烷基酯蜡、十六十八醇、2- 辛基月桂醇、苯甲醇和水。

[0216] 对于眼科使用，药物组合物可配制成在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的微粉化混悬液，或者优选地，为在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的溶液，含或不含防腐剂如 benzylalkonium chloride。或者，对于眼科使用，药物组合物可在软膏如凡士林中配制。

[0217] 本发明的药物组合物也可经鼻气溶胶或吸入施用。这类组合物根据药物制剂领域众所周知的技术制备，并可使用苯甲醇或其它适当的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和 / 或其它常规增溶剂或分散剂制成盐水溶液。

[0218] 可与载体材料组合产生单剂型的蛋白激酶抑制剂的量根据所治疗的宿主、给药的特殊方式变化。优选地，组合物将被制成制剂以便 0.01-100mg/kg 体重 / 天的抑制剂的剂量可对接受这些组合物的患者施用。

[0219] 还应当理解，任何特殊患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素，包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物联用以及治疗医生的判断和所治疗的特殊疾病的严重程度。抑制剂的量还将取决于组合物中的特殊化合物。

[0220] 根据另一个实施方案，本发明提供用于治疗或预防蛋白激酶 - 介导的病症（在一些实施方案中，是 Src 或 LCK- 介导的病症）的方法，其包括对患者施用一种上文所述的药物组合物的步骤。

[0221] 在一些实施方案中，所述方法用于治疗或预防选自以下的病症：高钙血症、骨质疏松症、骨关节炎、骨转移的对症治疗或上文所述的任何特殊疾病。

[0222] 本发明的另一方面涉及抑制患者中的蛋白激酶活性，该方法包括对患者施用式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

[0223] 根据所治疗或预防的特殊蛋白激酶 - 介导的病症，另外的药物，其正常施用以治疗或预防该病症，可与本发明的抑制剂一起施用。例如，化疗药物或其它抗增殖药物可与本发明的蛋白激酶抑制剂组合以治疗增殖性疾病。

[0224] 那些另外的药物可与包含蛋白激酶抑制剂的化合物或组合物分开施用，作为多重给药方案的一部分。或者，那些药物可以是单剂型的一部分，在单一组合物中与蛋白激酶抑制剂混合在一起。

[0225] 本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的方法制备。那些化合物可经已知的方法分析，包括但不限于 LCMS（液相色谱质谱法）和 NMR（核磁共振）。本发明的化合物也可根据这些实施例检测。应当理解，下文显示的具体条件仅仅是实施例，并且不意味着限制可用于制备、分析或检测本发明化合物的条件的范围。相反，本发明还包括本领域技术人员已知的用于制备、分析和检测本发明化合物的条件。

具体实施方式

[0226] 如本文使用的,术语“ R_t (min)”是指与化合物相关联的 HPLC 保留时间,以分钟表示。除非另外指出,用于得到报告的保留时间的 HPLC 方法如下:

[0227] 柱:ACE C8 柱,4.6x150mm

[0228] 梯度:0-100%乙腈+甲醇 60:40(20mM Tris 磷酸盐)

[0229] 流速:1.5mL/分钟

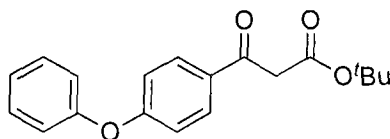
[0230] 检测:225nm。

[0231] 质谱法样品在配有电喷射离子化的单 MS 模式中操作的 MicroMass Quattro Micro 质谱仪上分析。使用色谱术将样品引入质谱仪中。

[0232] 使用 Bruker DPX 400 仪器于 400MHz 记录 ^1H -NMR 光谱。如下制备并分析以下式 I 化合物。

[0233] 中间体 1

[0234]

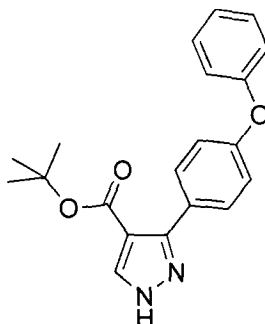


[0235] 3-氧代-3-(4-苯氧基苯基)丙酸叔丁酯

[0236] 将正丁基锂 (2.5M, 7.9ml, 19.76mmol) 于 -20°C 加入二异丙胺 (3.29ml, 23.24mmol) 的四氢呋喃 (40ml) 溶液中。反应混合物在氮气下于 -20°C 搅拌 15 分钟,然后使混合物冷却至 -78°C 。加入乙酸叔丁酯 (2.64ml, 19.67mmol),并将混合物于 -78°C 搅拌 20 分钟。进一步将 4-苯氧基苯甲酸乙酯 (2.17g, 8.94mmol) 的四氢呋喃 (5ml) 溶液加入上述溶液中,并将得到的混合物于 -78°C 搅拌 50 分钟。加入 NH_4Cl 饱和溶液,并用 EtOAc 萃取全部物质。将有机相干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化,用含 8% Et_2O 的石油醚洗脱,得到标题化合物 (1.53g, 55% 收率),为无色油状物。MS (ES+) $m/e = 313$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 3.88 (2H, s), 7.02 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.24 (1H, t), 7.43 (2H, t), 7.94 (2H, d)。

[0237] 中间体 2

[0238]



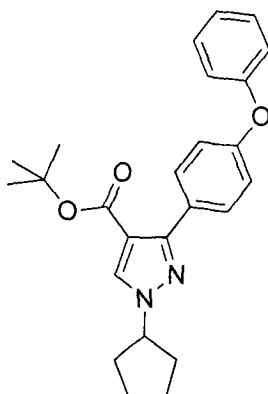
[0239] 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-羧酸叔丁酯

[0240] 向 3-氧代-3-(4-苯氧基苯基)丙酸叔丁酯 (559mg, 1.80mmol) 的四氢呋喃溶液中加入布雷德奈克试剂 (1.18mL, 5.70mmol)。反应混合物在氮气下回流搅拌 6 小时。将反应

混合物在真空中浓缩,并置于 EtOH(5mL) 中。加入胍一水合物 (79 μ L, 1.63mmol), 并将反应混合物回流加热 16 小时。将粗制混合物在真空中浓缩,置于 EtOAc 中,用水、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。残余物经硅胶色谱法 (用含 40% EtOAc 的石油醚溶液洗脱) 纯化,得到标题化合物 (264mg, 48% 收率)。MS (ES+) m/e = 337。 ¹H NMR (CDCl₃) δ H 1.52 (9H, s), 7.04 (2H, d), 7.06 (2H, d), 7.16 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.66 (2H, d), 7.95 (1H, s), 10.90 (1H, br s)。

[0241] 中间体 3

[0242]

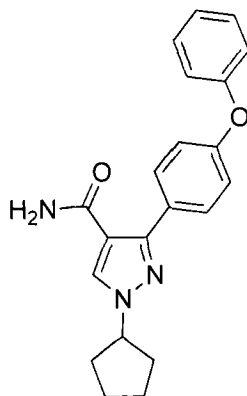


[0243] 1-环戊基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-羧酸叔丁酯

[0244] 向 3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-羧酸叔丁酯 (156mg, 0.46mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中加入氢化钠 (60%, 在矿物油中) (20.8 μ g, 0.52mmol)。气体放出停止 (约 5 分钟) 后,逐滴加入碘代环戊烷 (59 μ L, 0.51mmol), 并将混合物于室温搅拌 16 小时。加入 EtOAc, 粗制混合物用 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤。水相进一步用 EtOAc 萃取 (3 次)。合并的有机提取物用水和盐水洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。残余物经硅胶色谱法 (用石油醚/DCM 洗脱) 纯化,得到标题化合物 (0.131g, 69% 收率), 为白色固体。MS (ES+) m/e = 405。 ¹H NMR (CDCl₃) δ H 1.51 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 4.71 (1H, 五重峰), 7.06 (4H, d), 7.12 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.76 (2H, d), 7.95 (1H, s)。

[0245] 实施例 1

[0246]



[0247] 1-环戊基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 I-2

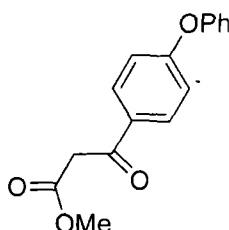
[0248] 将三氟乙酸 (5mL) 加入 1-环戊基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑-4-羧酸叔丁酯 (129mg, 0.32mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中。将反应混合物于室温下搅拌 16 小时。将混

合物在真空中浓缩,并和 DCM 共蒸发 3 次。

[0249] 将残余物溶解于 N, N- 二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 并加入羰基二咪唑 (88mg, 0.54mmol)。反应混合物室温下搅拌 3 小时, 然后用冰浴冷却至 0℃。使氨气在溶液中冒泡数分钟, 将混合物室温下搅拌 40 分钟。加入水, 并将白色固体过滤, 用更多的水冲洗并干燥。残余物经反相制备型 HPLC [Waters Delta-Pak C18, 15uM, 100A 柱, 梯度历经 10 分钟 10% -100% B (溶剂 A : 0.05% TFA 的水溶液; 溶剂 B : CH₃CN) 洗脱, 速率 25mL/min] 纯化, 得到标题化合物 (88mg, 79%), 为白色固体。MS (ES⁺) m/e = 348。¹H NMR (CDCl₃) δ H 1.70-2.00 (4H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.17-2.9 (2H, m), 4.71 (1H, 五重峰), 5.63 (2H, br s), 7.05-7.14 (4H, m), 7.18 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.60 (2H, d), 8.08 (1H, s)。

[0250] 中间体 4

[0251]

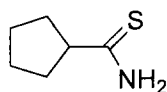


[0252] 3-氧代-3-(4-苯氧基苯基)丙酸甲酯

[0253] 在装配有回流冷凝器和搅拌棒的三颈烧瓶中, 氮气下将 4'-苯氧基苯乙酮 (10g, 47.1mmol) 的甲苯 (40mL) 溶液在回流下逐滴加入到氢化钠 (矿物油中的 60% 分散体; 4.71g, 0.12mmol) 的碳酸二甲酯 (10.6g, 0.12mol) 和甲苯 (20mL) 混悬液中。老化反应 30 分钟致使形成固体块状物, 向其中加入乙酸 (5mL) 的水 (25mL) 溶液。加入 EtOAc (30mL), 并将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶垫, 用 EtOAc/石油醚 (3/20) 洗脱, 然后浓缩。加入石油醚, 倒出较低密度层, 得到酮酯 (11.7g, 92%), 为黄色油状物, 其在静置时固化。MS (ES⁺) m/e = 271。¹H NMR : (CDCl₃) 3.87 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.02 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.25 (1H, t), 7.45 (2H, t), 7.94 (2H, d)。

[0254] 中间体 5

[0255]

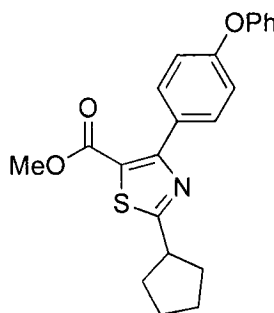


[0256] 环戊烷硫代酰胺

[0257] 使氨气穿过环戊烷碳酰氯 (5.46g, 41.1mmol) 的 THF (60mL) 溶液冒泡 30 秒。10 分钟后, 将产生的氯化铵滤出, 并浓缩滤液。然后加入 EtOAc 和水, 并分离各层, 用另一部分 EtOAc 再萃取。将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 得到酰胺 (4.46g, 96%), 为澄明油状物。将来自上述操作的酰胺 (2.60g, 23.0mmol) 溶解于 THF (60mL) 中, 并在氮气下加入 Lawesson's 试剂 (4.52g, 11.18mmol)。混合物于 70℃ 加热。90 分钟后, 加入甲苯 (30mL), 持续加热过夜。然后, 浓缩反应混合物, 并分配于 EtOAc 和水之间。将有机层浓缩, 残余物经柱色谱法 (用 EtOAc/石油醚, 1/1 洗脱) 纯化, 得到硫代酰胺 (2.44g, 82%)。¹H NMR : (DMSO) 1.45-1.88 (8H, m), 2.90 (1H, 五重峰), 9.13 (1H, br s), 9.32 (1H, 宽峰)。

[0258] 中间体 6

[0259]

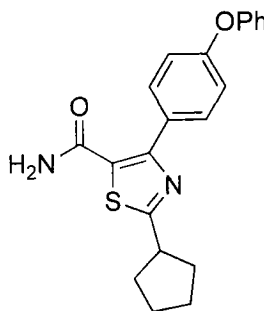


[0260] 2-环戊基-4-(4-苯氧基苯基)噻唑-5-羧酸甲酯

[0261] 在 0℃ 向酮酯 (652mg, 2.41mmol) 中加入三溴化四丁基铵 (1.22g, 2.53mmol) 的 CH₂Cl₂ (20mL) 溶液。5 分钟后, 移开冰浴, 并将反应加热至回流。3 小时后, 反应用 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤, 然后浓缩。向该残余物中加入环戊烷硫代酰胺 (276mg, 2.14mmol) 的乙醇 (12mL) 溶液, 并加热至 60℃ 持续 30 分钟。浓缩反应, 并经柱色谱法 (用 EtOAc/石油醚, 1/3 洗脱) 直接纯化, 得到噻唑 (360mg, 44%)。MS(ES+)m/e = 380。¹H NMR: (CDCl₃) 1.70-1.95 (6H, m), 2.20-2.29 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 7.05-7.09 (4H, m), 7.17 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.78 (2H, d)。

[0262] 实施例 2

[0263]



[0264] 2-环戊基-4-(4-苯氧基苯基)噻唑-5-甲酰胺 I-3

[0265] 将 2-环戊基-4-(4-苯氧基苯基)噻唑-5-羧酸甲酯 (265mg, 0.70mmol) 在密封的容器中混悬于甲醇氨 (7M, 10mL) 中, 然后将其在油浴中加热至 90℃ 过夜。然后将反应浓缩, 并经柱色谱法 (用 EtOAc/PE, 1/1 洗脱) 纯化, 得到氨基噻唑 (56mg, 22%), 为白色固体。MS(ES+)m/e = 365。¹H NMR: (DMSO) 1.62-1.71 (2H, m), 1.72-1.85 (4H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 3.46 (1H, 五重峰), 7.02-7.10 (4H, m), 7.18 (1H, t), 7.42 (2H, t), 7.60-7.78 (4H, m)。

[0266] 化合物 I-4 的制备与化合物 I-3 相似, 除用环己基基团替代环戊基基团外。

[0267] 分析数据

[0268]

Cmpd	LCMS M+	NMR_结果	HPLC
			Rt/Min
I-1	348.30	¹ H(DMSO) 1.61-1.72(2H, m), 1.74-1.89(4H, m), 2.03-2.12(2H, m), 3.24(1H, 五重峰), 7.07-7.11(4H, m), 7.20(1H, t), 7.32(1H, bs), 7.41-7.47(3H, m), 7.77(2H, d)。	9.20
I-2	348.30	¹ H(CDC13) 1.70-2.00(4H, m), 2.00-2.12(2H, m), 2.17-2.9(2H, m), 4.71(1H, 五重峰), 5.63(2H, br s), 7.05-7.14(4H, m), 7.18(1H, t), 7.39(2H, t), 7.60(2H, d), 8.08(1H, s)	9.612
I-3	365.23	¹ H(DMSO) 1.62-1.71(2H, m), 1.72-1.85(4H, m), 2.08-2.20(2H, m), 3.46(1H, 五重峰), 7.02-7.10(4H, m), 7.18(1H, t), 7.42(2H, t), 7.60-7.78(4H, m)。	9.75
I-4	379.00	¹ H(DMSO) 1.11-1.59(5H, m), 1.63-1.86(3H, m), 2.04-2.13(2H, m), 2.96-3.06(1H, m), 7.01-7.10(4H, m), 7.15-7.21(1H, m), 7.38-7.48(2H, m), 7.58-7.79(4H, m)。	10.39

[0269] 实施例 3

[0270] 使用分光光度测定法评价化合物为人 Src 激酶抑制剂。

[0271] Src 抑制作用测定法

[0272] 制备测定缓冲液,其由 25mM HEPES(pH 7.5),10mM MgCl₂,250 μM NADH,3mM 磷酸烯醇丙酮酸,60 μg/mL 丙酮酸激酶,21 μg/mL 乳酸脱氢酶,113 μM ATP 和 28nM Src。在 96 孔板中,向 60 μL 的此溶液中加入 2 μL 试验化合物在 DMSO 中的储备溶液,并且使混合物于 30℃平衡 10 分钟。通过加入 5 μL 在 25mM HEPES(pH 7.5) 中配制的 10mg/mL 聚 Glu, Tyr(4:1) 开始酶反应。Src 和 ATP 的最终测定浓度分别为 25nM 和 100 μM。使用分子装置(Molecular Devices)Spectramax 平板读数器(Sunnyvale, CA)在 30℃下历经 10 分钟,由 340nm 吸收度的变化速率(对应于 NADH 的化学计量消耗)测定最初的速率数据。对于各个 Ki 测定,一式两份得到覆盖试验化合物浓度范围 0-7.5 μM 的 8 个数据点。使用 Prism 软件包(Prism4.0a, GraphpadSoftware, San Diego, CA),通过非线性回归由最初的速率数据计算 Ki 值。

[0273] 发现时化合物 I-1 抑制 Src, K_i 值为 100nM-500nM。发现化合物 I-2、I-3 和 I-4 抑制 Src, K_i 值 >1 μM。

[0274] 实施例 4

[0275] 使用分光光度测定法评价化合物为人 Lck 激酶抑制剂。

[0276] Lck 抑制作用测定法

[0277] 制备测定缓冲液,其包括 25mM HEPES(pH7.5),10mM MgCl₂,250 μM NADH,3mM 磷酸烯醇丙酮酸,43 μg/mL 丙酮酸激酶,14 μg/mL 乳酸脱氢酶,560 μM ATP 和 67nM Lck。在 96

孔板中,向 60 μ L 的此溶液中加入 2 μ L 试验化合物在 DMSO 中的储备溶液,并且使混合物于 30°C 平衡 10 分钟。通过加入 5 μ L 在 25mM HEPES (pH 7.5) 中配制的 15mg/mL 聚 Glu, Tyr (4:1) 开始酶反应。Lck 和 ATP 的最终测定浓度分别为 60nM 和 500 μ M。使用分子装置 Spectramax 平板读数器 (Sunnyvale, CA) 在 30°C 下历经 10 分钟,由 340nM 吸收度的变化速率 (对应于 NADH 的化学计量消耗) 测定最初的速率数据。对于各个 K_i 测定,一式两份得到覆盖试验化合物浓度范围 0-7.5 μ M 的 8 个数据点。使用 Prism 软件包 (Prism 4.0a, Graphpad Software, SanDiego, CA), 通过非线性回归由最初的速率数据计算 K_i 值。

[0278] 发现本发明化合物抑制 Lck, K_i 值为 <1 μ M。更具体地,发现化合物 I-1 抑制 Lck, K_i 值为 <100nM。发现化合物 I-2 和化合物 I-3 抑制 Lck, K_i 值为 100nM-500nM。预期化合物 I-4 抑制 Lck, K_i 值为 <1 μ M (根据测定结果,考虑到在测定条件下 I-4 的溶解度相对较低)。

[0279] 尽管我们已描述了大量本发明的实施方案,但是,很显然我们的基础实施例可以改变以提供利用或包含本发明化合物、方法和过程的其它实施方案。因此,应当理解,本发明的范围通过后附的权利要求项确定。