



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105294682 B

(45)授权公告日 2017.07.07

(21)申请号 201510439488.2

(22)申请日 2015.07.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105294682 A

(43)申请公布日 2016.02.03

(66)本国优先权数据

201410361634.X 2014.07.26 CN

201510076030.5 2015.02.12 CN

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司

地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产业园区(松山湖北部工业园工业北路1号)

(72)发明人 刘兵 张英俊 聂凛凛 柏舜

管鸣宇 李旭珂 郑常春

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事

务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 03062236 A1,2003.07.31,说明书第4-6页、第35页、第80页.

W0 2005005426 A1,2005.01.20,全文.

W0 2010132725 A2,2010.11.18,全文.

Peter L. Toogood et al..“Discovery of a Potent and Selective Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4/6”.《Journal of Medicinal Chemistry》.2005,第48卷(第7期),第2391页.

审查员 申俊杰

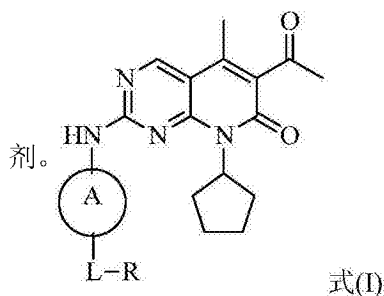
权利要求书6页 说明书75页

(54)发明名称

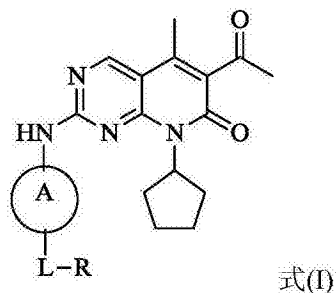
CDK类小分子抑制剂的化合物及其用途

(57)摘要

本发明涉及新的作为CDK类小分子抑制剂的化合物(如式(I)所示)及其用途,还涉及含有上述化合物的药物组合物,以及这些化合物和组合物在治疗过度增殖性紊乱的疾病的用途。本发明的新化合物是有力的细胞周期蛋白依赖性激酶4(cdk4)或细胞周期蛋白依赖性激酶6(cdk6)抑制

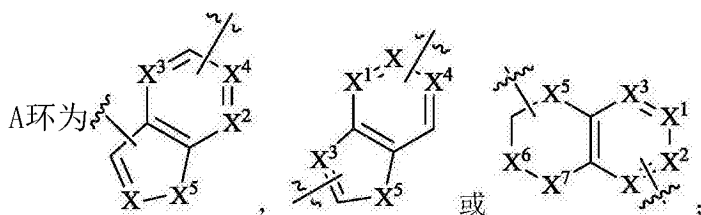


1. 一种化合物, 其为如式(I)所示的化合物, 或式(I)所示化合物药学上可接受的盐,



其中:

L为键, $-(C(R^{3b})_2)_n-$, $-O-(C(R^{3b})_2)_n-$ 或 $-C(=O)-(C(R^{3b})_2)_n-$;



R为氢或 R^{13} ;

R^{13} 为氢, C_{3-9} 环烷基或 C_{2-9} 杂环基;

其中, X^7 , X^5 和 X^6 各自独立地为 $-C(R^{3a})_2-$, $-N(R^2)-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ 或 $-C(=O)-$;

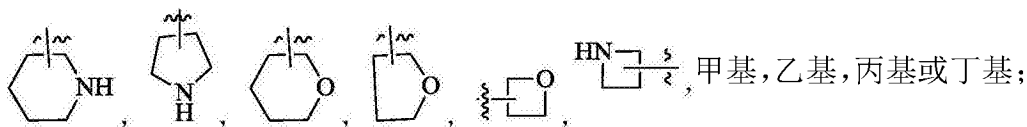
X , X^1 , X^2 , X^3 和 X^4 各自独立地为 CR^{3a} 或N;

各n独立地为0, 1, 2, 3或4;

各n1独立地为1, 2或3;

各m独立地为0, 1或2;

各 R^2 独立地为氢, 3, 3, 3-三氟丙基, 三氟甲基, 1, 1-二氟乙基, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$,



各 R^{3a} , R^{3b} 和 R^3 独立地为氢, 氟, 氯, 溴, 羟基, 羧基, 三氟甲基, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ 或 $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$;

所述的A代表的各子结构式可独立任选地被1, 2, 3或4个相同或不同的选自氢, C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷基, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$ 或 $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$ 的取代基所取代;

其中, R, R^2 和 R^{13} 中所述的烷基, 卤代烷基, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 杂环基和环烷基, 可独立任选地被1, 2, 3或4个相同或不同的 R^5 取代;

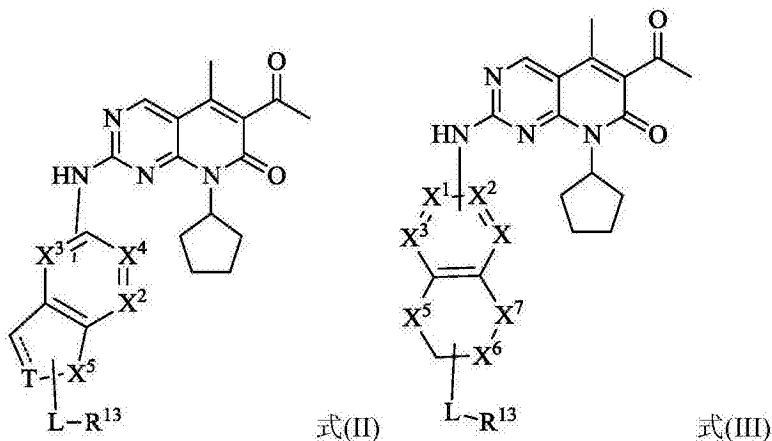
各 R^5 独立地为氢, 氧代, C_{1-6} 烷基, 氟, 氯, 溴, 羟基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-6} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$ 或 C_{2-9} 杂环基;

各 R^5 中所述的烷基, 烷氧基, 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-$

(C(R³)₂)_{n1}-C(=O)-(C(R³)₂)_n-, H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-和杂环基独立任选地进一步被1, 2, 3或4个相同或不同的R⁶取代;

各R⁶独立地为氢,氧代,C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,羟基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷基,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-SO₂-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_{n1}-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-或C₂₋₉杂环基。

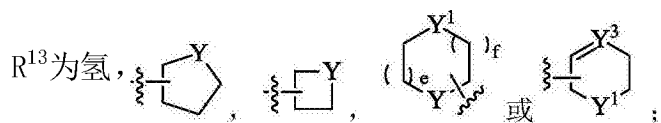
2. 根据权利要求1所述的化合物, 其为如式 (II) 或式 (III) 所示的化合物药学上可接受的盐,



其中：

L为键, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-O-$ 或 $-C(=O)-$ 。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中,



其中,Y,Y¹各自独立地为-C(R^{3c})₂-, -N(R^{2b})-或-O-;

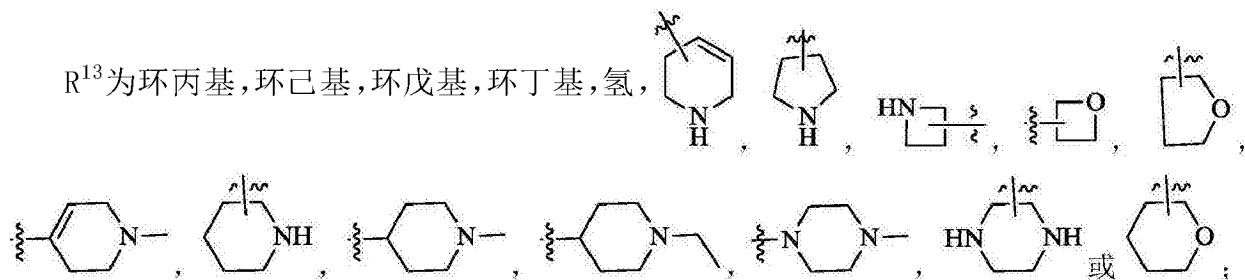
Y^3 各自独立地为 CR^{3c} 或N:

各e和f独立地为0,1,2或3:

各R^{2b}独立地为氢,C₁₋₄卤代烷基,HO-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,HO-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-或C₁₋₄烷基;

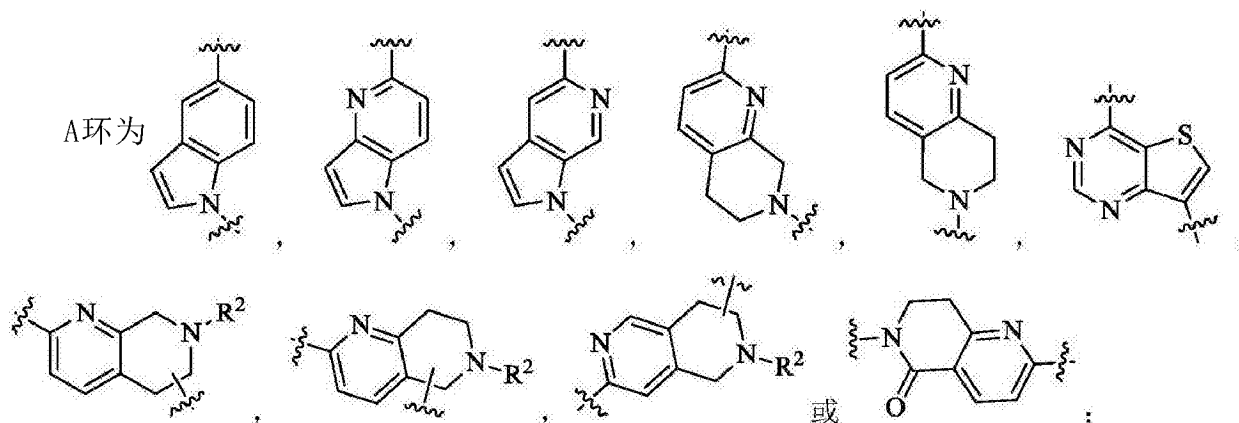
各R^{3c}独立地为氢,氟,氯,溴,C₁₋₄烷基,羟基,C₁₋₄卤代烷基,H-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-,H-O-(CH₂)_n-C(=O)-(CH₂)_n-或H-(CH₂)_n-C(=O)-(CH₂)_n-。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中,



其中,所述的R¹³代表的各子结构式可独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的R⁵取代。

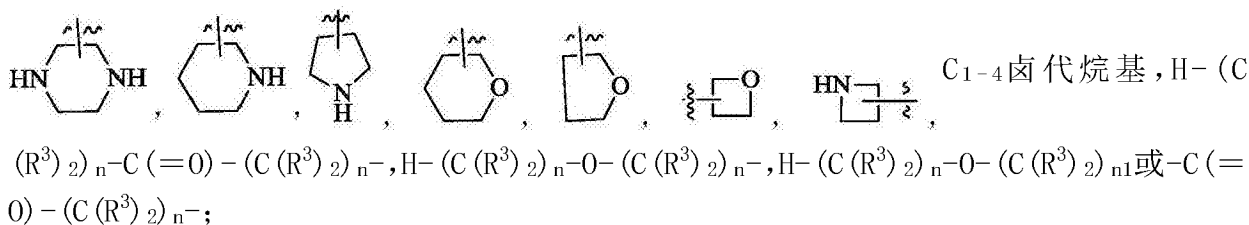
5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中,



其中,所述的A代表的各子结构式可独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的选自氢,C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,羟基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷基,HO-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,HO-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-或H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-的取代基所取代。

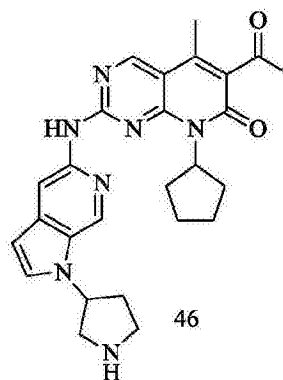
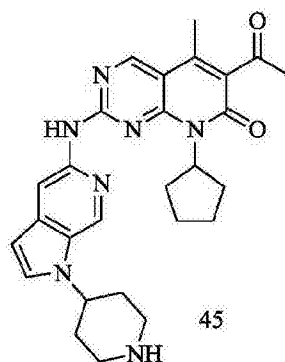
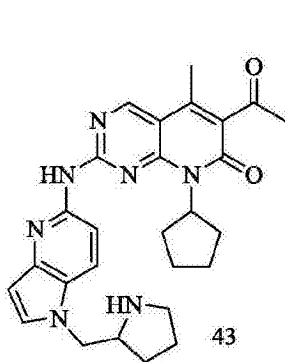
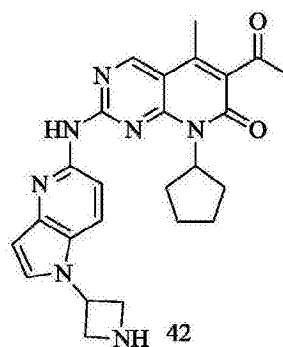
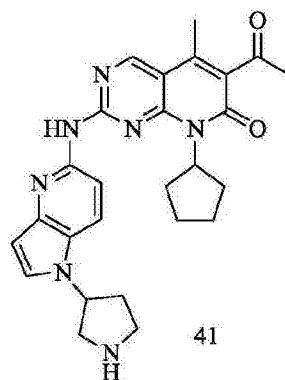
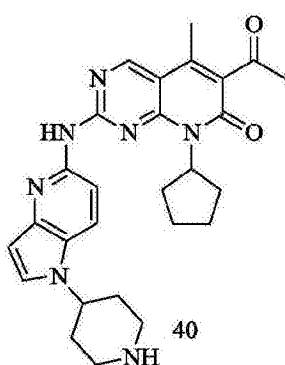
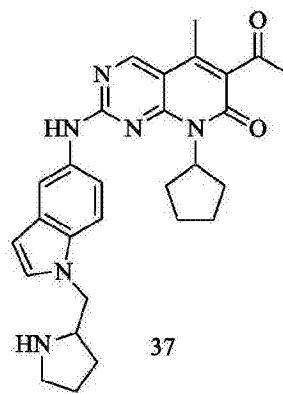
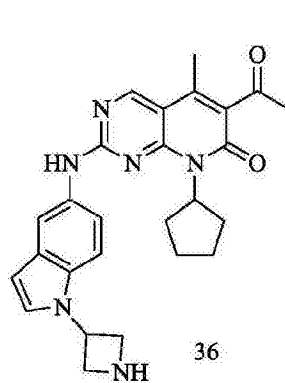
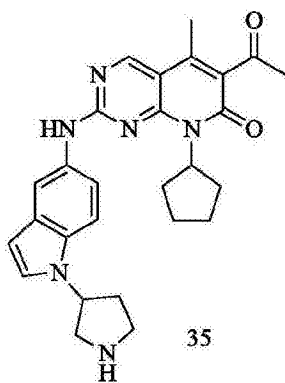
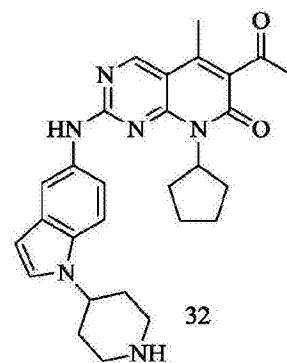
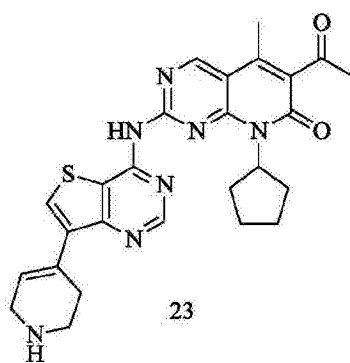
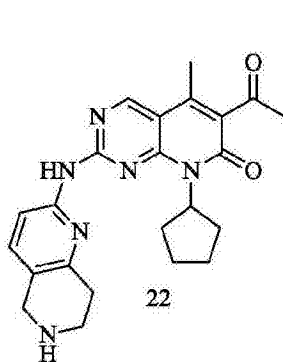
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中,

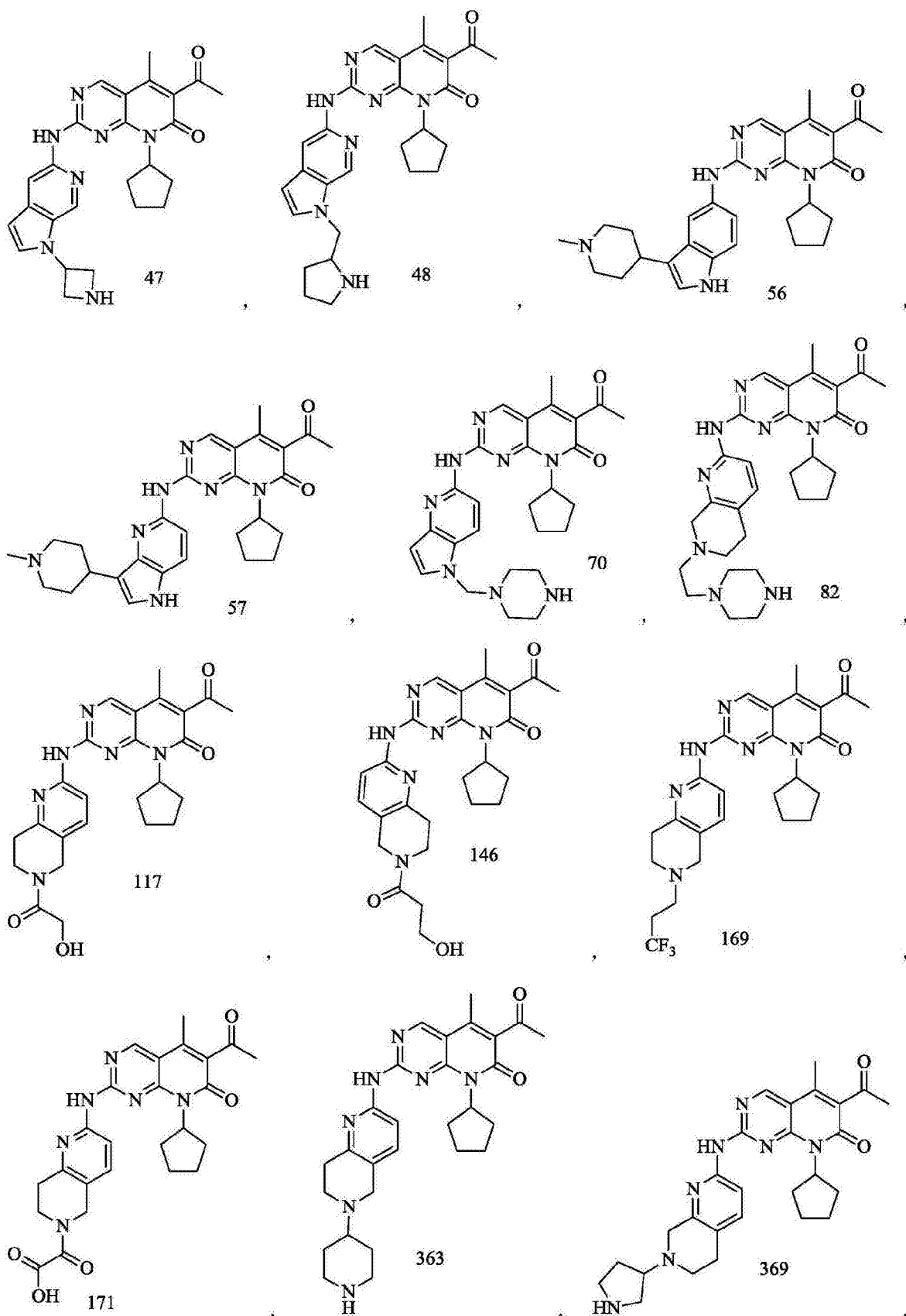
各R⁵独立地为氢,氧代,甲基,乙基,丙基,丁基,氟,氯,溴,羟基,甲氧基,

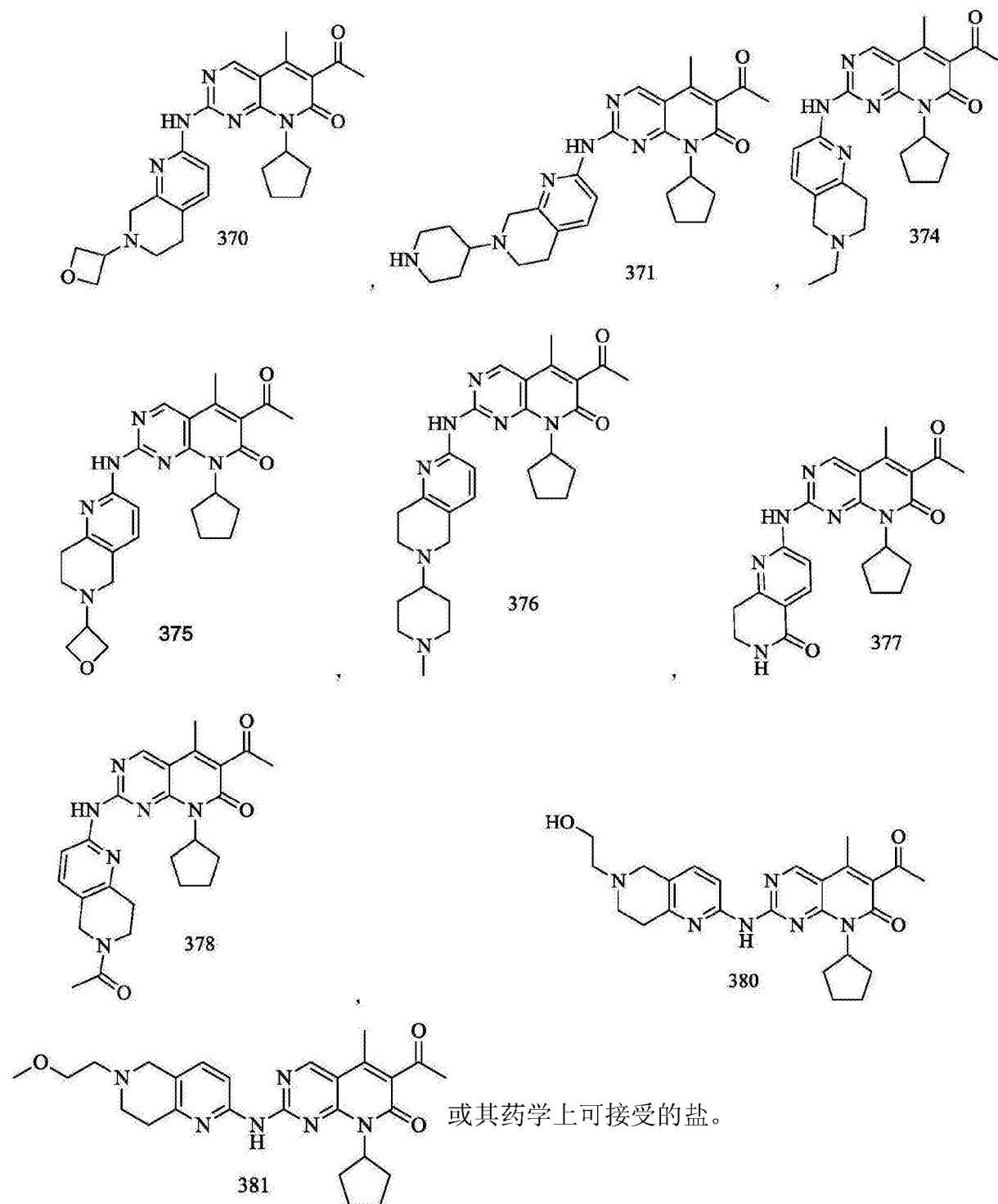


各R⁶独立地为氢,氧代,甲基,乙基,丙基,丁基,氟,氯,溴,羟基,甲氧基,C₁₋₄烷氨基,C₁₋₄卤代烷基,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_{n1}-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-或C₃₋₆杂环基。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其为如下之一的结构:







8. 药物组合物, 包含权利要求1-7任一项所述的化合物, 进一步包含药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物中的至少一种。

9. 权利要求1-7任一项所述的化合物或权利要求8所述的药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防, 处理, 治疗或减轻患者由异常细胞增殖, 自身免疫, 炎性或感染引起的障碍或病症。

10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述障碍或病症是细胞周期蛋白依赖性激酶改变引起的障碍或病症; 所述的细胞周期蛋白依赖性激酶是指CDK1、CDK2、CDK4、CDK6或CDK9。

CDK类小分子抑制剂的化合物及其用途

发明领域

[0001] 本发明涉及新的作为CDK类小分子抑制剂的化合物及其药物组合物,还涉及这些化合物和组合物在治疗过度增殖性紊乱的疾病的用途。

背景技术

[0002] 近年来,肿瘤已超越心血管疾病,成为全球第一大死亡疾病,抗肿瘤药物研究具有重要的学术和现实意义。研究发现,几乎所有的肿瘤都与细胞周期调控机制紊乱所导致的细胞生长失控,分化受阻以及凋亡异常有关。

[0003] 哺乳动物细胞周期的开始,进行和结束受各种对细胞生长很关键的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)复合物调控。这些复合物至少包含催化(CDK本身)和调控(细胞周期蛋白)亚基。对于细胞周期调控而言一些更重要的复合物包括细胞周期蛋白A(CDK1-也称为CDC2,和CDK2),细胞周期蛋白B1-B3(CDK1)和细胞周期蛋白D1-D3(CDK2,CDK4,CDK5,CDK6),细胞周期蛋白E(CDK2)。这些复合物各自参与细胞周期的特定阶段。CDK的活性通过与其它蛋白的短暂缔合和通过其细胞内定位的改变而在翻译后被调控。肿瘤发生与CDK及其调控物的基因改变和失控紧密相关,这表明CDK的抑制剂可用于抗癌治疗。

[0004] CDK及其相关蛋白在增殖细胞统筹与驱动细胞周期的过程中起着一些生化途径的关键作用。在一般的CDK或特异性CDK上使用靶向疗法,可用于增殖性障碍例如:癌症的治疗。可以想象,CDK抑制剂也可以用于治疗其他病症,例如病毒性感染、自身免疫性疾病和神经变性疾病等。CDK靶向治疗与现有药物进行组合治疗,可获得更好的临床效果。相比许多现有的抗肿瘤药物,CDK靶向抗癌治疗具有更多的潜在性优点,因为它们不直接与DNA相互作用,所以应当能够降低继发的肿瘤发展的风险。

[0005] 虽然有许多CDK抑制剂类化合物已经被公开,但是,由于受CDK介导的病理的原因,仍然需要大量用于治疗与CDK有关的障碍的大量药物,特别是CDK4/6抑制剂类药物。

发明内容

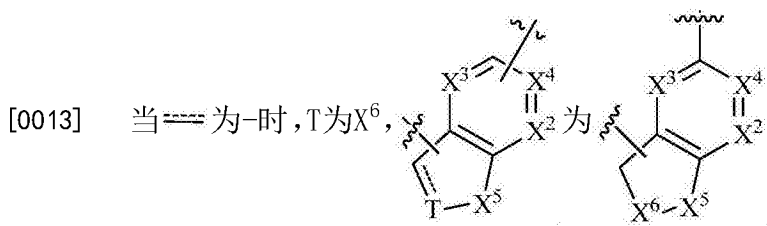
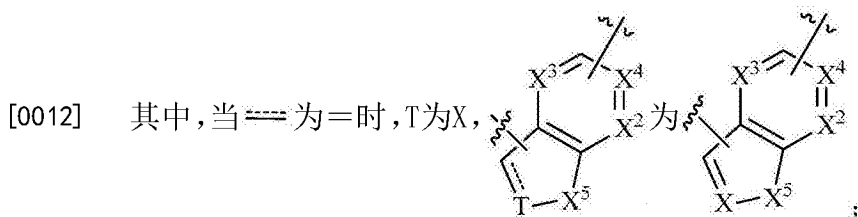
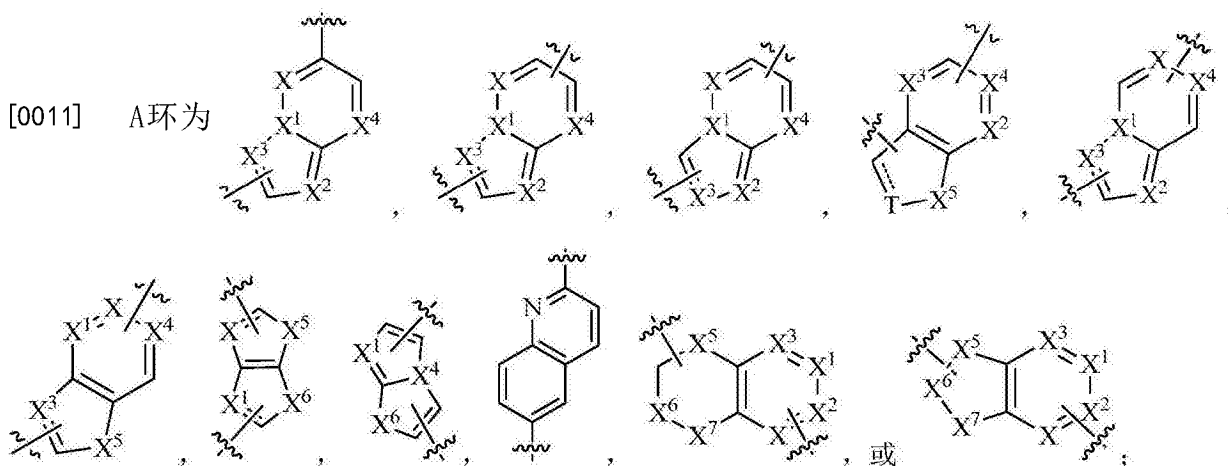
[0006] 大量用于与蛋白激酶有关的障碍,特别是可用于治疗或预防或改善癌症,自身免疫性疾病和感染类疾病的一种或多种症状的化合物仍然处于需要中。本发明提供的化合物可用于调节蛋白激酶如CDK系列的活性,主要是调节或抑制CDK1、CDK2、CDK4、CDK6或CDK9的活性,特别是调节或抑制CDK4或CDK6的活性,具有较好的临床应用前景。与已有的同类化合物相比,本发明的化合物具有更好的体内药效、药代性质和/或毒理特性。

[0007] 一方面,本发明提供一种化合物,其为如式(I)所示的化合物,或式(I)所示的化合物的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或前药,



式(I)

[0010] L为键, $-(C(R^{3b})_2)_n-$, $-N(R^1)-(C(R^{3b})_2)_n-$, $-O-(C(R^{3b})_2)_n-$, $-S(=O)_m-$ 或 $-C(=O)-(C(R^{3b})_2)_n-$;



[0015] R^{13} 为氢, C₃₋₉环烷基, C₁₋₉杂芳基, C₂₋₉杂环基, C₅₋₁₁螺杂双环基, C₅₋₁₁桥杂双环基或 C₅₋₁₁稠合杂双环基;

[0020] 各 m 独立地为0,1或2;

[0021] 各 R^{1a} , R^1 和 R^2 独立地为氢, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基, C_{3-9} 环烷基或 C_{1-4} 烷基;

[0022] 各 R^{3a} , R^{3b} 和 R^3 独立地为氢, 氟, 氯, 溴, C_{1-4} 烷基, 羟基, 羧基, 氨基, C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基, C_{3-9} 环烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$, $H-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0023] 各 R^4 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, 羟基, 羧基, 氨基, C_{1-4} 烷氧基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $NH_2-C(=O)-$, C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基, C_{3-9} 环烷基, C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氨基;

[0024] 所述的A代表的各子结构式可独立任选地被1, 2, 3或4个相同或不同的选自氢, C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷基氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基或硝基的取代基所取代;

[0025] 其中, R , R^{1a} , R^2 , R^1 和 R^{13} 中所述的烷基, 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^4)_2$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, 螺杂双环基, 桥杂双环基, 稠合杂双环基, 杂环基, 环烷基, 杂芳基, 和 $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 可独立任选地被1, 2, 3或4个相同或不同的 R^5 取代;

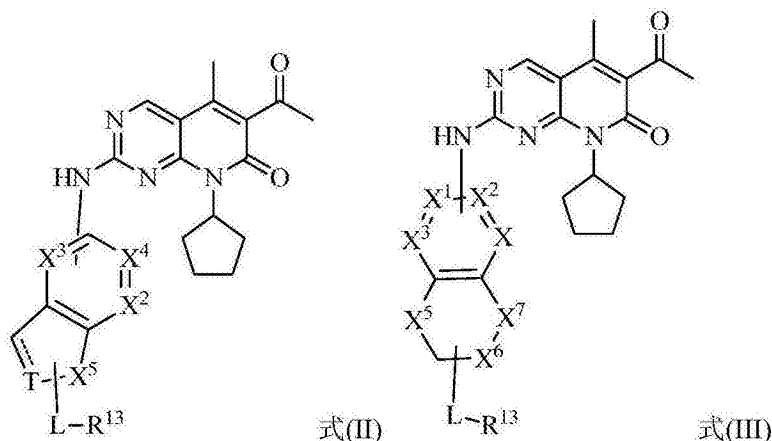
[0026] 各 R^5 独立地为氢, 氧代($=O$), C_{1-6} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, C_{1-6} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_{n1}-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基, C_{2-9} 杂环基, C_{3-9} 环烷基, C_{1-9} 杂芳基或硝基;

[0027] 各 R^5 中所述的烷基, 烷氧基, 烷氨基, 氨基烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_{n1}-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, 杂环基, 环烷基和杂芳基独立任选地进一步被1, 2, 3或4个相同或不同的 R^6 取代;

[0028] 各 R^6 独立地为氢, 氧代($=O$), C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_{n1}-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基, C_{2-9} 杂环基, C_{3-9} 环烷基, C_{1-9} 杂芳基或硝基。

[0029] 一些实施例中, 本发明所述的化合物, 其为如式(II)或式(III)所示的化合物, 或式(II)或式(III)所示的化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或前药,

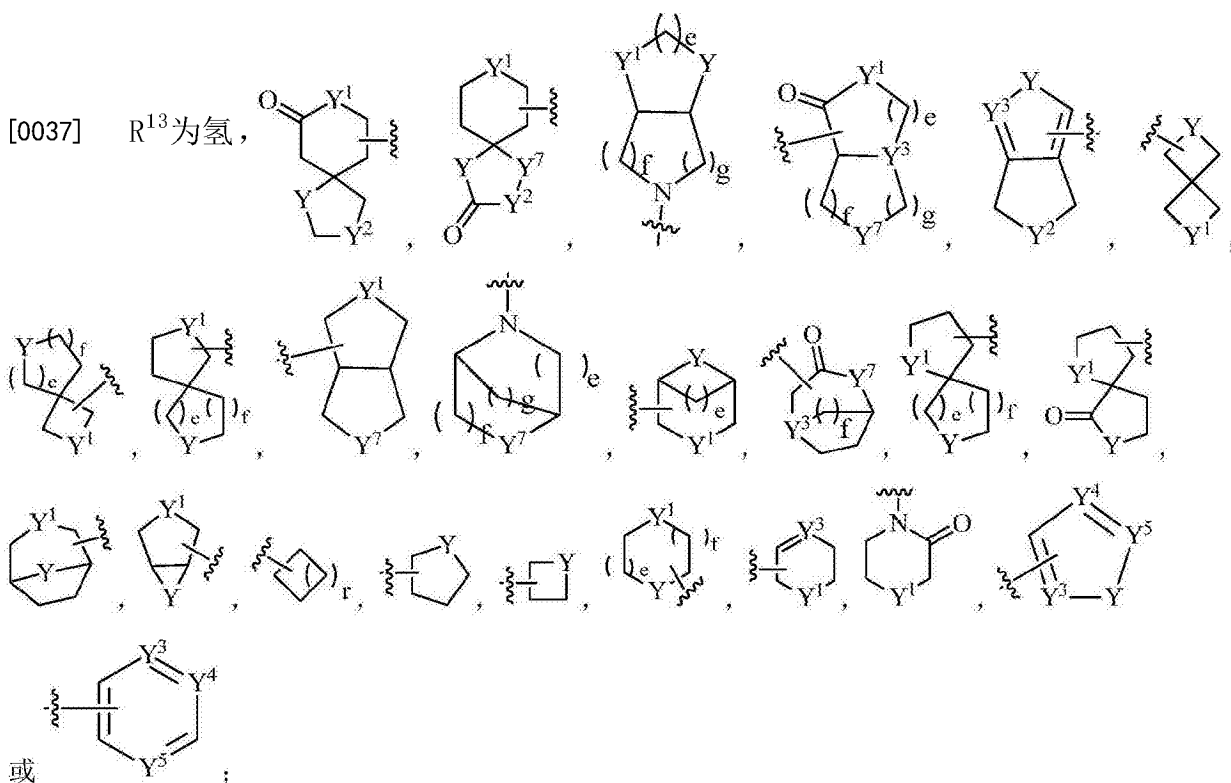
[0030]



[0031] 其中:

[0032] L为键, $-(CH_2)_n-$, $-N(R^1)-$, $-O-$, $-S-$ 或 $-C(=O)-$;[0033] 当 $\equiv$ 为 $=$ 时, T为X;[0034] 当 $\equiv$ 为 $-$ 时, T为X⁶;[0035] n, R¹, X, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷和R¹³具有如本发明所述的含义。

[0036] 一些实施例中,

[0037] R¹³为氢,[0038] 其中, Y, Y¹, Y⁷和Y²各自独立地为 $-C(R^{3c})_2-$, $-N(R^{2b})-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ 或 $-C(=O)-$;[0039] Y³, Y⁴和Y⁵各自独立地为CR^{3c}或N;

[0040] 各e, r, g和f独立地为0, 1, 2或3;

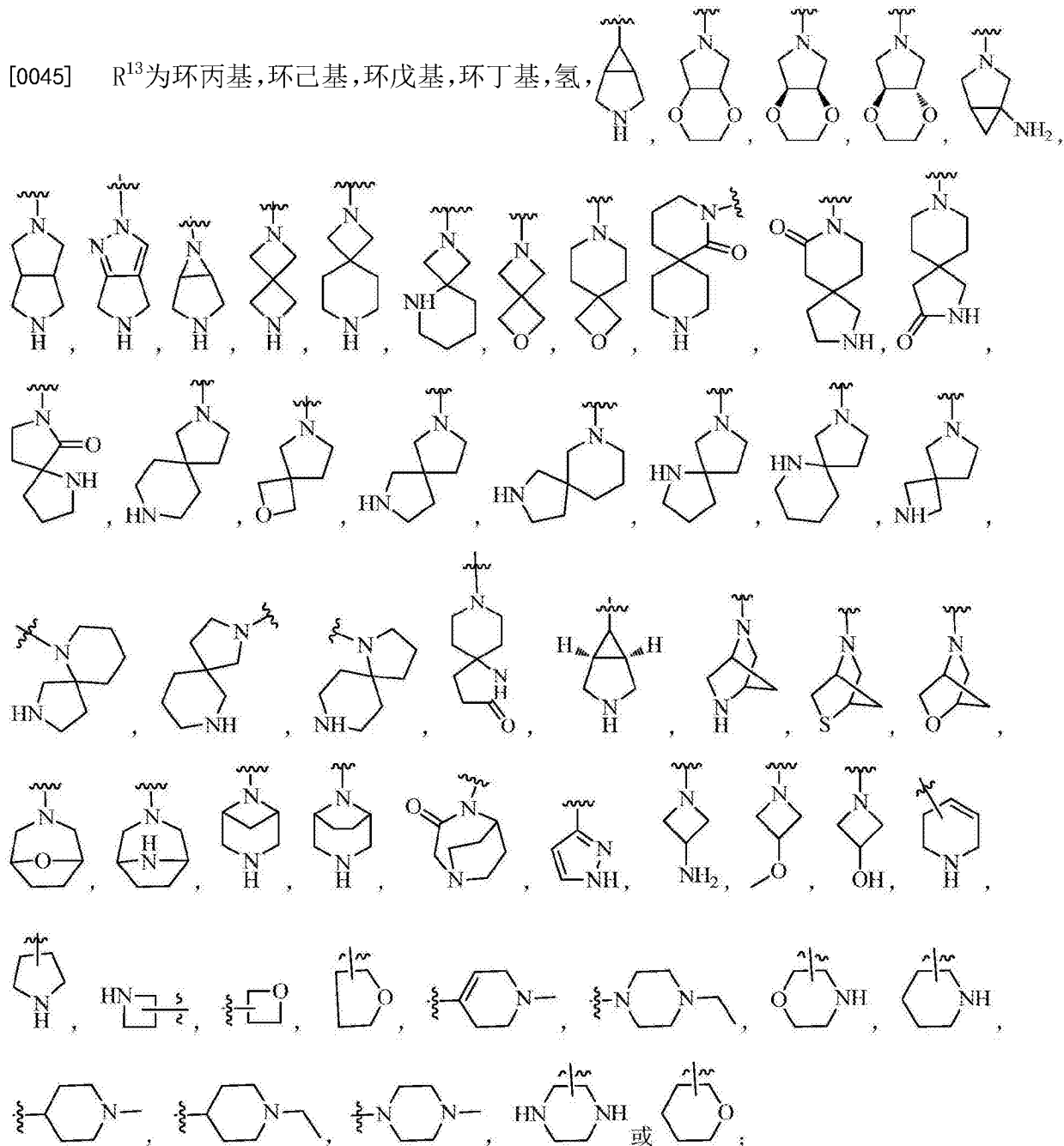
[0041] 各R^{2b}独立地为氢, C₁₋₄卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$,

$\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n$ -或 C_{1-4} 烷基;

[0042] 各 R^{3c} 独立地为氢, 氟, 氯, 溴, C_{1-4} 烷基, 羟基, 羧基, 氨基, C_{1-4} 卤代烷基, $\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{N}(\text{R}^4)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{H}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $\text{N}(\text{R}^4)_2-(\text{CH}_2)_n-$ 。

[0043] 其中, R^3 、 n 、 R^4 和 m 具有如本发明所述的含义。

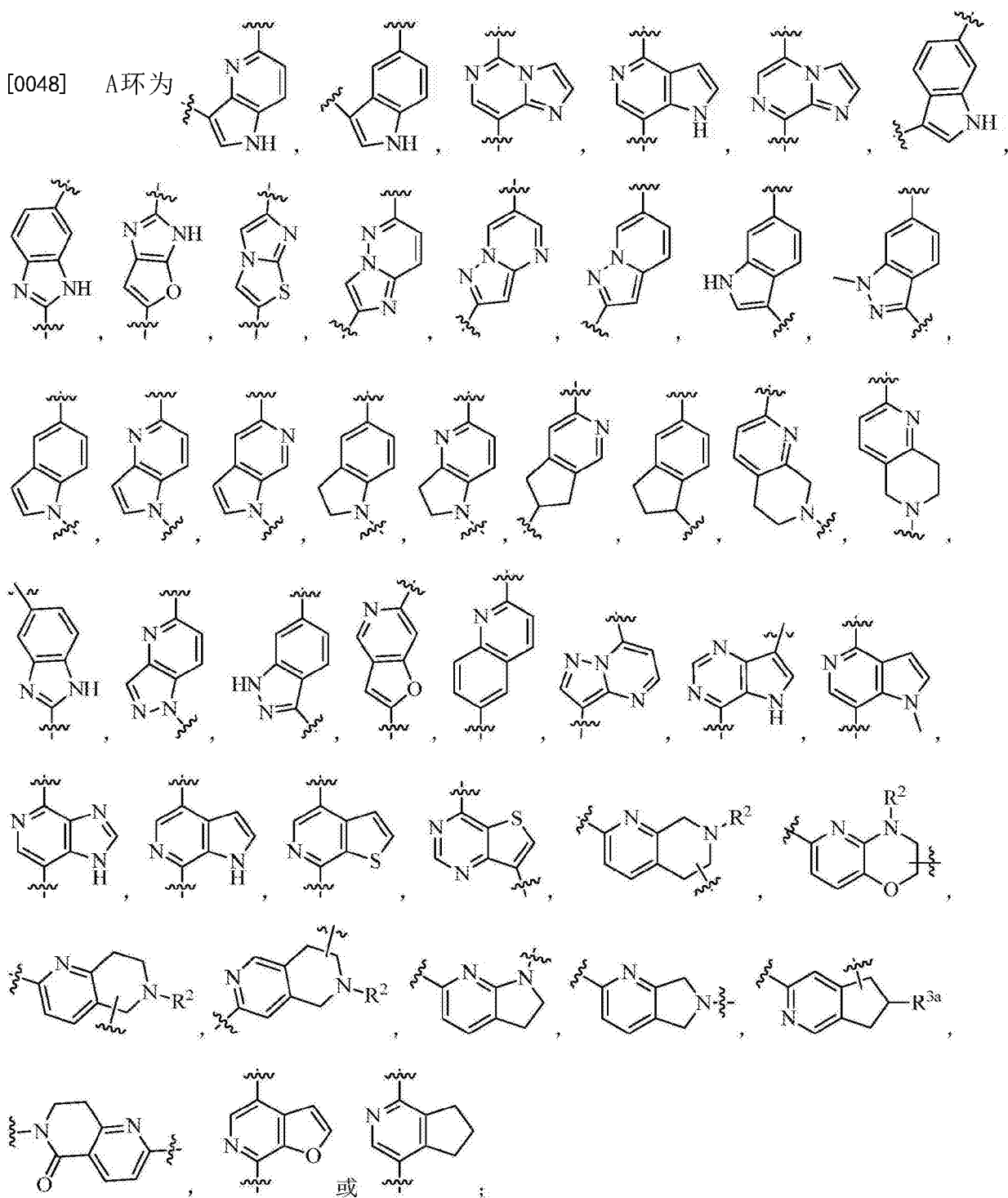
[0044] 一些实施例中,



[0046] 其中, 所述的 R^{13} 代表的各子结构式可独立任选地进一步被 R^5 单取代或相同或不同的多取代; 其中, R^5 具有如本发明所述的含义。

[0047] 一些实施例中,

[0048] A环为



[0049] 其中,所述的A代表的各子结构式可独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的选自氢,C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,氨基,羟基,羧基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷基氨基,氨基C₁₋₄烷基,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-, (R⁴)₂N-(C(R³)₂)_n-,HO-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,N(R⁴)₂-C(=O)-,HO-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-SO₂-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,氰基或硝基的取代基所取代;

[0050] R^{3a}、R²、R³、R⁴和n具有如本发明所述的含义。

[0051] 一些实施例中,

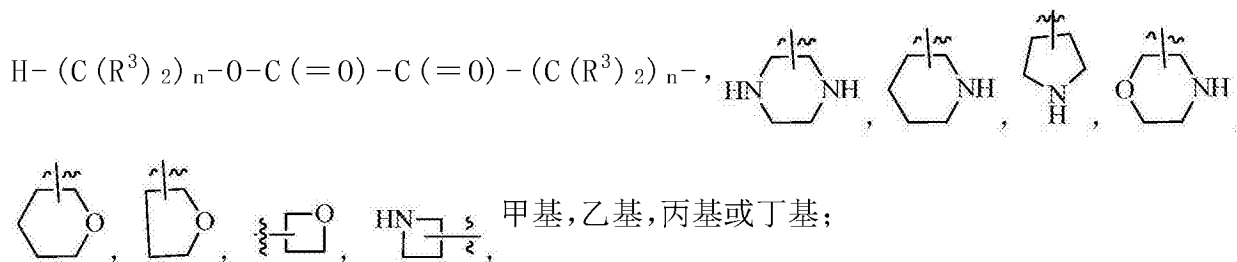
[0052] 各 R^{3a} , R^{3b} 和 R^3 独立地为氢, 氟, 氯, 溴, 羟基, 羧基, 氨基, 三氟甲基, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 环丙基, 环己基, 环戊基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0053] 各 R^4 独立地为氢, 羟基, 羧基, 氨基, 甲氧基, 氨基甲基, 氨基乙基, $NH_2-C(=O)-$, 三氟甲基, 2,2-二氟乙基, 甲基, 乙基, 丙基或丁基;

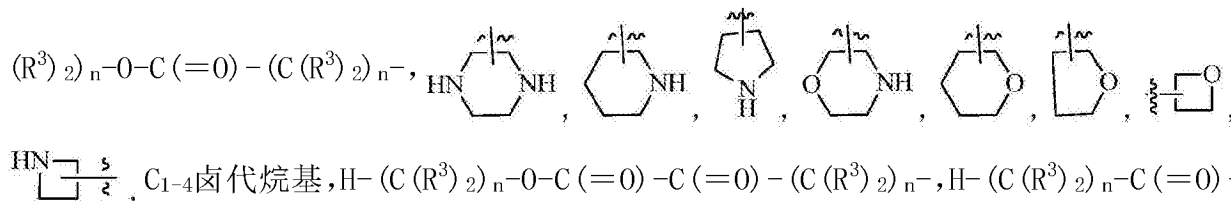
[0054] 其中, n 具有如本发明所述的含义。

[0055] 一些实施例中, 本发明所述的化合物,

[0056] 各 R^{1a} , R^1 和 R^2 独立地为氢, 3,3,3-三氟丙基, 三氟甲基, 1,1-二氟乙基, 环丙基, 环己基, 环戊基, 环丁基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$,



[0057] 各 R^5 独立地为氢, 氧代($=O$), 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, 甲氧基, C_{1-4} 烷基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, 三氟甲基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$,



$(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_{n1}-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基, 环丙基, 环己基, 环戊基或硝基;

[0058] 各 R^6 独立地为氢, 氧代($=O$), 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, 甲氧基, C_{1-4} 烷基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_{n1}-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 环烷基或硝基;

[0059] 其中, $n1$ 、 R^4 、 R^3 和 n 具有如本发明所述的含义。

[0060] 一方面, 本发明提供一种药物组合物, 包含一种如本发明所述化合物。

[0061] 一些实施例中, 本发明所述的药物组合物, 进一步包含药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物中的至少一种。

[0062] 一些实施例中, 本发明所述的药物组合物, 更进一步包含附加治疗剂, 这些附加治疗剂为化学治疗药物, 抗增殖剂, 免疫抑制剂, 免疫刺激剂, 抗炎性试剂, 用于治疗动脉粥样硬化的药物, 用于治疗肺纤维化的药物, CDK4/6激酶抑制剂, ABL抑制剂, ABL/Scr抑制剂, 极光激酶抑制剂, Bcr-ABL的非-ATP竞争性抑制剂, c-KIT突变抑制剂, RET抑制剂, PDGFR抑制

剂,VEGFR抑制剂,CSF1R抑制剂,FLT3抑制剂,FLT3-ITD抑制剂或它们的组合。

[0063] 一些实施例中,本发明所述的药物组合物,其中所述的附加治疗剂是苯丁酸氮芥,美法仑,环磷酰胺,异环磷酰胺,白消安,卡莫司汀,洛莫司汀,链脲佐菌素,顺铂,卡铂,奥沙利铂,达卡巴嗪,替莫唑胺,丙卡巴肼,甲氨蝶呤,氟尿嘧啶,阿糖胞苷,吉西他滨,巯基嘌呤,氟达拉滨,长春碱,长春新碱,长春瑞滨,紫杉醇,多西紫杉醇,拓扑替康,伊立替康,依托泊苷,曲贝替定,更生霉素,多柔比星,表柔比星,道诺霉素,米托蒽醌,博来霉素,丝裂霉素C,伊沙匹隆,他莫昔芬,氟他胺,戈那瑞林类似物,甲地孕酮,强的松,地塞米松,甲泼尼龙,沙利度胺,干扰素 α ,亚叶酸钙,西罗莫司,西罗莫司脂化物,依维莫司,阿法替尼,alisertib,amuvatinib,阿帕替尼,阿西替尼,硼替佐米,波舒替尼,brivanib,cabozantinib,西地尼布,crenolanib,克卓替尼,dabrafenib,dacomitinib,danuserib,达沙替尼,dovitinib,厄洛替尼,foretinib,ganetespib,吉非替尼,ibrutinib,埃克替尼,伊马替尼,iniparib,拉帕替尼,lenvatinib,linifanib,linsitinib,马赛替尼,momelotinib,莫替沙尼,来那替尼,尼罗替尼,niraparib,oprozomib,olaparib,帕唑帕尼,pictilisib,ponatinib,quizartinib,regorafenib,rigosertib,rucaparib, ruxolitinib,塞卡替尼,saridegib,索拉非尼,舒尼替尼,tasocitinib,telatinib,tivantinib,tivozanib,tofacitinib, trametinib,凡德他尼,veliparib,威罗菲尼,vismodegib,volasertib,阿仑单抗,贝伐单抗,brentuximab vedotin,卡妥索单抗,西妥昔单抗,地诺单抗,吉妥珠单抗,伊匹单抗,尼妥珠单抗,奥法木单抗,帕尼单抗,利妥昔单抗,托西莫单抗,曲妥珠单抗,卡博替尼,普纳替尼,Midostaurin,Pacritinib,quizartinib,gilteritinib,AKN-028,AT-9283,Crenolanib,ENMD-2076,Famitinib,Dovitinib,PLX-3397,palbociclib,abemaciclib,ribociclib,rigosertib sodium,Selinexor,Roniciclib,AT-7519,Selaciclib,Alvociclib或它们的组合。

[0064] 另一方面,本发明所述化合物或本发明所述的药物组合物在制备用于预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症的药物中的用途。

[0065] 另一方面,一种运用本发明所述化合物或本发明所述的药物组合物来制备预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症的药物的方法。

[0066] 另一方面,本发明所述化合物或本发明所述的药物组合物用于预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症。

[0067] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的异常细胞增殖疾病是指卵巢癌,子宫颈癌,睾丸癌,食道癌,胃癌,皮肤癌,肺癌,骨癌,急性髓性白血病,慢性髓性白血病,胃肠基质肿瘤,急性髓细胞性白血病(AML),突变的慢性髓性白血病(CML),急性淋巴细胞白血病(ALL),结直肠癌,胃癌,乳腺癌,肺癌,肝癌,前列腺癌,胰腺癌,甲状腺癌,肾癌,脑瘤,颈癌,中枢神经系统的癌症,恶性胶质瘤,骨髓增生病,动脉粥样硬化,肺纤维化,白血病,淋巴瘤,风湿性疾病,冷球蛋白血症,非淋巴网状系统肿瘤,丘疹性黏蛋白沉积症,家族性脾性贫血,多发性骨髓瘤,淀粉样变,孤立性浆细胞瘤,重链病,轻链病,恶性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,原发性巨球蛋白血症,半分子病,单核细胞白血病,原发性巨球蛋白血症紫癜,继发性良性单克隆丙种球蛋白病,溶骨性病变,淋巴母细胞瘤,非霍奇金淋巴瘤,Sezary综合征,传

染性单核细胞增多症,急性组织细胞增多症,霍奇金淋巴瘤,毛细胞白血病,结肠癌,直肠癌,肠道息肉,小细胞肺癌,神经母细胞瘤,神经内分泌细胞肿瘤,胰岛细胞瘤,甲状腺髓样癌,黑色素瘤,视网膜母细胞瘤,子宫癌,卵巢癌,头颈部鳞癌,消化道恶性肿瘤,非小细胞肺癌,宫颈癌,睾丸肿瘤,胶质母细胞瘤,套细胞淋巴瘤,慢性粒细胞白血病,急性粒细胞白血病,膀胱癌或骨髓瘤。

[0068] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中,所述自身免疫疾病是风湿性关节炎,狼疮,多发性硬化,甲状腺炎,I型糖尿病,结节病,炎性肠病,克罗恩氏疾病或全身性狼疮。

[0069] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中,其中所述的炎性疾病是指憩室炎,结肠炎,胰腺炎,肝炎,慢性肝炎,肝硬化,胆囊炎或慢性炎症。

[0070] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的感染疾病是指病毒感染和真菌感染。

[0071] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述障碍或病症是细胞周期蛋白依赖性激酶改变引起的疾病。

[0072] 一些实施例中,本发明所述的用途,所述的细胞周期蛋白依赖性激酶是指CDK1、CDK2、CDK4、CDK6或CDK9。

[0073] 一种联合用药,其包含本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物和一种或多种用于治疗增殖性疾病、自体免疫疾病或炎性疾病的其他活性药剂。

[0074] 一些实施例中,本发明所述的联合用药,其中所述的其他活性药剂是指化学治疗药物,抗增殖剂,免疫抑制剂,免疫刺激剂,抗炎性试剂,CDK4/6激酶抑制剂,ABL抑制剂,ABL/Scr抑制剂,极光激酶抑制剂,Bcr-ABL的非-ATP竞争性抑制剂,c-KIT突变抑制剂,RET抑制剂,PDGFR抑制剂,VEGFR抑制剂,CSF1R抑制剂,FLT3抑制剂,FLT3-ITD抑制剂或它们的组合。

[0075] 本发明的化合物适宜作为药物组合物中的活性剂,所述药物组合物可有效治疗与蛋白激酶有关的病症,例如癌症、移植物排斥和自身免疫性疾病。各种实施方案中的药物组合物具有药理学有效量的本发明的活性剂以及其它药理学可接受的赋形剂、载体、填充剂、稀释剂等。本文所用的措辞“药理学有效量”表示为实现治疗结果、尤其是调控、调节或抑制蛋白激酶活性,例如抑制蛋白激酶活性或治疗癌症、移植物排斥或自身免疫性疾病而必须施用于宿主或施用于宿主的细胞、组织或器官的量。

[0076] 另外,本发明提供了一种抑制蛋白激酶活性的方法。该方法包括使细胞与任何一种本发明的化合物接触。在一个相关的实施方案中,该方法进一步提供了以有效地选择性抑制蛋白激酶活性的量存在的所述化合物。

[0077] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0078] 本发明详细说明书

[0079] 定义和一般术语

[0080] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一

篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0081] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0082] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0083] 除非另外说明,应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0084] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本文所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本文所使用的这些冠词是指一个或多于一个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0085] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象,例如也指灵长类动物(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中,所述受试对象是人。

[0086] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0087] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0088] “立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体,等等。

[0089] “手性”是具有与其镜像不能重叠性质的分子;而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

[0090] “对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0091] “非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如HPLC来分离。

[0092] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。

[0093] 许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转

的能力。在描述光学活性化合物时,使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体,这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,可出现这种情况。

[0094] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对映体过量,至少80%对映体过量,至少90%对映体过量,至少95%对映体过量,或至少99%对映体过量。

[0095] 依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消旋体和非对应异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键,取代基可能为E或Z构型;如果化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

[0096] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0097] 可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体,如,通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离,如,使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地,对映异构体可以通过不对称合成制备,例如,可参考Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

[0098] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proto tautomer)(也称为质子转移互变异构体(proto tropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0099] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁-C₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0100] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0101] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以独立任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“独立任选地”不论是否位于术语“取代的”之前,表示所给结构中的一个或多个氢原子可以被具体取代基1所取代或未取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基1在基团的各个可取代的位置进行取代或未取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基1所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基1可以是,但不限于:氧代(=O),氟,氯,溴,碘,羟基,氨基,羧基,烷基,烷基-S(=O)_t-,卤代烷基,羟基烷基,氨基烷基,醛基,氨基酰基,烷氧基,烷氨基,烷硫基,卤代烷氧基,氰基,芳基,杂芳基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基烷氧基,烷基-(C=O)-,苄基,环丙基,苯基,N(R⁴)₂-C(=O)-,CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,或烷氧基烷基等。在合理的情况下,取代基1能进一步被取代基2单取代或相同或不同的多取代。其中所述的取代基2可以是,但不限于:氧代(=O),氟,氯,溴,碘,羟基,氨基,羧基,烷基,烷基-S(=O)_t-,卤代烷基,羟基烷基,氨基烷基,醛基,氨基酰基,烷氧基,烷氨基,烷硫基,卤代烷氧基,氰基,芳基,杂芳基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基烷氧基,烷基-(C=O)-,苄基,环丙基,苯基,N(R⁴)₂-C(=O)-,CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,或烷氧基烷基等。其中,t为0,1或2;n,R³和R⁴具有如本发明所述的含义。

[0102] 本发明使用的术语“烷基”包括1-20个碳原子饱和直链或支链的单价烃基,其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,烷基基团含有1-10个碳原子;另外一些实施例是,烷基基团含有1-8个碳原子;另外一些实施例是,烷基基团含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-4个碳原子;另外一些实施例是,烷基基团含有1-3个碳原子。烷基基团更进一步的实例包括,但不限于,甲基(Me,-CH₃),乙基(Et,-CH₂CH₃),正丙基(n-Pr,-CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr,-CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu,-CH₂CH₂CH₂CH₃),2-甲基丙基或异丁基(i-Bu,-CH₂CH(CH₃)₂),1-甲基丙基或仲丁基(s-Bu,-CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu,-C(CH₃)₃),正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂),2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃),3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)),2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃),3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂),3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂),2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂),2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂),3,3-二甲

基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 正庚基, 正辛基, 等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用, 都包含直链和支链的饱和碳链。烷基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0103] 术语“卤代烷基”表示烷基可以被一个或多个相同或不同卤素原子所取代的情况。其中烷基基团具有如本发明所述的含义, 这样的实例包括, 但并不限于三氟甲基, 2,2-二氟乙基, 3,3,3-三氟丙基等。卤代烷基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0104] 术语“氨基”是指具有式 $-\text{NH}_2$ 的基团。

[0105] 术语“氨基烷基”是指具有式 $\text{R}'\text{R}''\text{N}$ -烷基的基团, 其中 R' 和 R'' 分别独立地是氢, 烷基或卤代烷基。是指烷基可以被一个或多个相同或不同的氨基取代的情况。其中, 烷基具有如本发明所述的含义。氨基烷基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0106] 术语“氨基酰基”是指具有式 $\text{R}'\text{R}''\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 的基团, 其中 R' 和 R'' 分别独立地是氢, 烷基或卤代烷基。

[0107] 术语“烷氨基”或者“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”, 其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代, 其中烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是, 烷基氨基是一个或两个 C_{1-6} 烷基连接到氮原子上的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是, 烷基氨基是 C_{1-3} 的较低级的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基, 这样的实例包括, 但并不限于, N-甲氨基, N-乙氨基, N,N-二甲氨基, N,N-二乙氨基等等。烷氨基或者烷基氨基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0108] 本发明中所使用的术语“烷氧基”, 涉及到烷基, 像本发明所定义的, 通过氧原子连接到主要的碳链上。这样的实施例包括, 但并不限于, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基等等。烷氧基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0109] 术语“环烷基”或“碳环”是指一价或多价, 非芳香族, 饱和或部分不饱和环, 且不包含杂原子, 其中包括3-12个碳原子的单环或7-12个碳原子的二环或三环。具有7-12个原子的双碳环可以是二环 [4,5], [5,5], [5,6] 或 [6,6] 体系, 同时具有9或10个原子的双碳环可以是二环 [5,6] 或 [6,6] 体系。合适的环烷基基团包括, 但并不限于, 环烷基, 环烯基和环炔基。环烷基基团的实例进一步包括, 但绝不限于, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 1-环戊基-1-烯基, 1-环戊基-2-烯基, 1-环戊基-3-烯基, 环己基, 1-环己基-1-烯基, 1-环己基-2-烯基, 1-环己基-3-烯基, 环己二烯基, 环庚基, 环辛基, 环壬基, 环癸基, 环十一烷基, 环十二烷基, 金刚烷基等等。视结构而定, 环烷基可为单价基团或二价基团, 即亚环烷基。 C_4 环烷基是指环丁基, C_5 环烷基是指环戊基, C_7 环烷基是指环庚基。环烷基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0110] 术语“芳基”可以是单环, 双环, 和三环的碳环体系, 其中, 至少一个环体系是芳香族的, 其中每一个环体系包含3-7个原子, 且只有一个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用, 如芳香环可以包括苯基, 萘基和蒽。视结构而定, 芳基可为单价基团或二价基团, 即亚芳基。芳基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0111] 术语“杂芳基”, “杂芳环”在此处可交换使用, 都是指单环, 双环, 三环或者四环体系, 其中, 双环杂芳环, 三环杂芳环或者四环杂芳环体系以稠合的形式成环。其中, 杂芳环体系至少一个环体系是芳香族的, 环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代(杂原子选自N, O, P, S, 在此S或P独立任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO , SO_2 , PO , PO_2 的基团)。杂芳体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。杂

芳体系基团可以是3-7个原子组成的单环,或7-10个原子组成的双环,或10-15个原子组成的三环。具有7-10个原子的双环可以是二环[4,5],[5,5],[5,6]或[6,6]体系,具有10-15个原子的三环可以是三环[5,5,6],[5,7,6]或[6,5,6]体系。

[0112] 另外一些实施例是,杂芳体系(包含杂芳基,杂芳环)包括以下例子,但并不限于这些例子:呋喃-2-基,呋喃-3-基,N-咪唑基,咪唑-2-基,咪唑-4-基,咪唑-5-基,异噁唑-3-基,异噁唑-4-基,异噁唑-5-基,噁唑-2-基,噁唑-4-基,噁唑-5-基,4-甲基异噁唑-5-基,N-吡咯基,吡咯-2-基,吡咯-3-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,吡啶-4-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,哒嗪基(如哒嗪-3-基),噻唑-2-基,噻唑-4-基,噻唑-5-基,四唑基(如四唑-5-基),三唑基(如三唑-2-基和三唑-5-基),噻吩-2-基,噻吩-3-基,吡唑基(如吡唑-2-基),异噻唑基,噁唑并吡啶基,环氧乙烷基,茶嵌二氮苯基,菲啶基,菲绕啉基,吩吡嗪基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噁嗪基,酞嗪基,蝶啶基,吡啶并吡啶基,喹啉基,喹噁啉基,硫代苯基,三嗪基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶基,1H-苯并[f]咪唑并[4,5-b][1,4]硫氮杂卓基等。杂芳基可以被本发明所述的取代基所取代。

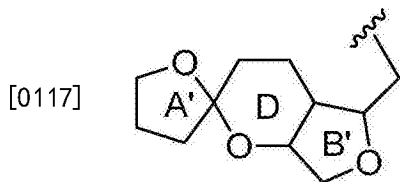
[0113] 术语“杂环基”,“杂环”,“杂脂环族”或“杂环的”在此处可交换使用,都是指单环,双环,三环或者四环体系,其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代,环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度,但绝不是芳香族类。杂环体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,“杂环基”,“杂环”,“杂脂环族”或“杂环的”基团是3-7元环的单环(1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P独立任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团,同时,-CH₂-基团可以独立任选地被-C(=O)-替代;当所述的环为三元环时,其中只有一个杂原子),或7-10个原子组成的双环(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此N,S或P独立任选地被一个或多个氧原子所取代得到像NO,NO₂,SO,SO₂,PO,PO₂的基团,同时,-CH₂-基团可以独立任选地被-C(=O)-替代;)。

[0114] “杂环基”可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和和碳环或杂环并合所形成的基团。杂环的实例包括,但并不限于,吡咯烷基,四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,噻噁烷基,氮杂环丁基,氧杂环丁基,硫杂环丁基,哌啶基,高哌啶基,环氧丙基,氮杂环庚基,氧杂环庚基,硫杂环庚基,N-吗啉基,2-吗啉基,3-吗啉基,硫代吗啉基,N-哌嗪基,2-哌嗪基,3-哌嗪基,高哌嗪基,1,2,3,6-四氢吡啶-1-基,氧氮杂卓基,二氮杂卓基,硫氮杂卓基,吡咯啉-1-基,2-吡咯啉基,3-吡咯啉基,二氢吲哚基,2-吲哚啉基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,二氧杂环己基,1,3-二氧戊基,二噻烷基,二噻茂烷基,二氢噻吩基,咪唑烷基,1,2,3,4-四氢异喹啉基,1,2,6-噻二嗪烷1,1-二氧-2-基,六氢-2H-[1,4]二氧苣[2,3-c]吡咯基,喹嗪基,1,1-二氧化硫代吗啉基,2,3,3a,7a-四氢-1H-异吲哚基,异吲哚啉基,1,2,3,4-四氢喹啉基,二氢苯并异噻嗪基,二氢苯并异噁嗪基,二氧戊环基,二氢吡嗪基,二氢吡啶基,二氢吡唑基,二氢嘧啶基,二氢吡咯基,1,4-二噻烷基,呋喃酮基,呋喃基,咪唑烷基,咪唑啉基,咪唑基,咪唑并吡啶基,咪唑并噻唑基,吲唑基,二氢吲哚基,吲哚基,异苯并四氢呋喃基,异苯并四氢噻吩基,异苯并二氢吡喃基,异香豆素基,异二氢吲哚基,异噻唑烷基,异噁唑烷基,吗

啉基,十氢吡啶基,十氢异吡啶基,噁唑烷二酮基,噁唑烷基,环氧乙烷基,哌嗪基,哌啶基,4-哌啶酮基,吡唑烷基,喹宁环基,四氢异喹啉基,四氢噻吩基,硫吗啉基,噻唑烷基,1,3,5-三噻烷基,2-氧代吡咯烷基,氧代-1,3-噻唑烷基,2-哌啶酮基,3,5-二氧代哌啶基,吡啶基,1,2,3,4-四氢异喹啉基,1,3-苯并二噁茂基,2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基,4-氧代吗啉基和嘧啶二酮基。

[0115] 在一些实施例中,杂环基为4-7个原子组成的杂环基,是指包含4-7个环原子的饱和或部分不饱和的单环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。4-7个原子组成的杂环基的实例包括,但不限于,氮杂环丁基,氧杂环丁基,硫杂环丁基,吡咯烷基,2-吡咯啉基,3-吡咯啉基,吡唑啉基,吡唑烷基,咪唑啉基,咪唑烷基,四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,二氢噻吩基,1,3-二氧环戊基,二硫环戊基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,吗啉基,硫代吗啉基,哌嗪基,二噁烷基,二噻烷基,噻噁烷基,高哌嗪基,高哌啶基,氧杂环庚烷基,硫杂环庚烷基,氧氮杂□基,二氮杂□基,硫氮杂□基,等等。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-替代的实例包括,但不限于,2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基、嘧啶二酮基,等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括,但不限于,环丁砜基、硫代吗啉基1,1-二氧化物,等等。所述的4-7个原子组成的杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0116] 术语“螺环基”,“螺环”,“螺双环基”,“螺双环”表示一个环起源于另一个环上特殊的环状碳。例如,像下面所描述的,一个饱和的桥环体系(环D和B')被称为“稠合双环”,反之环A'和环D在两个饱和的环体系中共享一个碳原子,则被称为“螺环”。螺环里面的每一个环要么是碳环要么是杂脂环族。这样的实例包括,但并不限于,螺[2.4]庚烷-5-基,螺[4.4]壬烷基,等。



[0118] 术语“螺杂双环基”表示一个环起源于另一个环上特殊的环状碳。例如,像上面所描述的,一个饱和的桥环体系(环D和B')被称为“稠合双环”,反之环A'和环D在两个饱和的环体系中共享一个碳原子,则被称为“螺环”。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含3-7个原子,即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此N,S或P独立任选地被一个或多个氧原子所取代得到像NO,NO₂,SO,SO₂,PO,PO₂的基团,-CH₂-基团可以独立任选地被-C(=O)-替代;这样的实例包括,但并不限于4-氮杂螺[2.4]庚烷基,4-氧杂螺[2.4]庚烷基,5-氮杂螺[2.4]庚烷基,2-氮杂螺[4.5]癸烷基,2-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氮杂螺[4.4]壬烷基,3-氮杂螺[5.4]癸烷基,2-氧-6-氮杂螺[3.3]庚烷基,2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基,2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2-一氧化物,2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2,2-二氧化物,2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,2,7-二氮杂螺[4.4]辛烷基,2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基,2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮-基,1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-6-酮-基,2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-酮-基,1-氧-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮-基,1-氧-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮-基,2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷基,2,6-二氮杂

螺[3.3]庚烷基,2-氧-7-氮杂螺[3.5]壬烷基,2-氧-6-氮杂螺[3.4]辛烷基等。视结构而定,螺杂双环基可为单价基团或二价基团,即亚螺杂双环基。螺杂环基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0119] 术语“稠合双环”,“稠环”,“稠合双环基”或“稠环基”表示饱和或不饱和的稠环体系,涉及到非芳香族的双环体系,至少有一个环是非芳香性的。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环(但是芳香族可以作为其上的取代基)。稠合双环中的每一个环要么是碳环要么是杂脂环族,这样的实例包括,但并不限于,六氢-呋喃[3,2-b]呋喃基,2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛基,7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基,稠合双环[3.3.0]辛烷基,稠合双环[3.1.0]己烷基,1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘基,这些都包含在稠合双环的体系之内。

[0120] 术语“稠合杂双环基”表示饱和或不饱和的稠环体系,涉及到非芳香族的双环体系,至少有一个环是非芳香性的。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环(但是芳香族可以作为其上的取代基)。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环,即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此N,S或P独立任选地被一个或多个氧原子所取代得到像NO,NO₂,SO,SO₂,PO,PO₂的基团,-CH₂-基团可以独立任选地被-C(=O)-替代,这样的实例包括,但并不限于,六氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c])吡咯基,3-氮杂双环[3.3.0]辛烷基,8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,8-氮杂双环[4.3.0]壬烷3-基,3-氮杂双环[4.3.0]壬烷-3-基,1,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,(1R,6R)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,异吡啶基,1,2,3,4-四氢喹啉基,(1S,5S)-1-羟基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基,(1R,5S)-1-羟基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基,3-氮-7-氧杂双环[3.3.0]辛烷基,3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基,2,6-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基,2,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基,2,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基,2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,2-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷基,4,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,2,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,2-氧代-3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3-氧代-2,4,8-三氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3-氧代-4-氧-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3-氧代-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3,7-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,3-硫-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]异恶唑基,[1,2,4]三氮唑[4,3-a]并吡啶基,异恶唑并[4,3-c]吡啶基,4,5,6,7-四氢异恶唑并[3,4-c]吡啶基,[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶基,2-氧代-3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,2-氧-7-氮杂双环[4.4.0]癸烷基,1,5-二氧-9-氮杂双环[4.4.0]癸烷基,3-氮杂双环[4.4.0]癸烷基,2,7-二氮杂十氢萘基,2-氧-8-氮杂双环[4.4.0]癸烷基,六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮-基,十氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮-基,3-氮杂双环[3,1,0]己烷-1-氨基-基等。稠合杂双环基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0121] 术语“桥双环基”表示饱和或不饱和的桥环体系,涉及到非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳环(但是芳香族可以作为其上的取代基)。其中每一个环体系包含3-7个原子,这样的实例包括,但并不

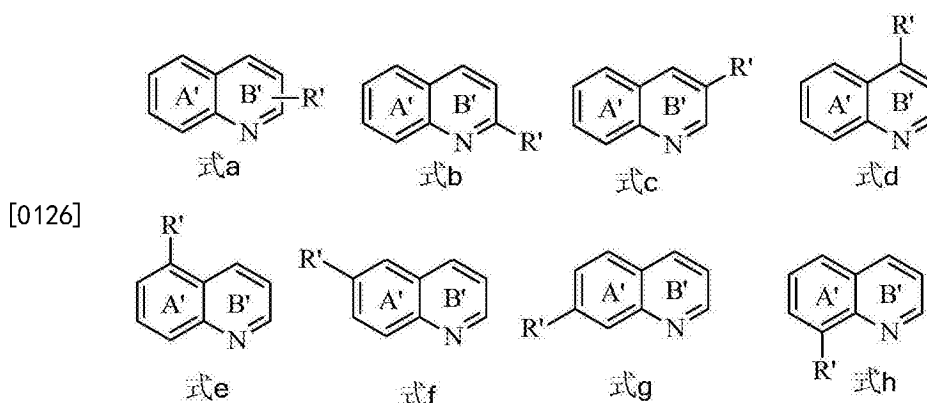
不限于,双环[2.2.1]庚烷基,2-甲基-杂二环[2.2.1]庚烷基,等。

[0122] 术语“桥杂双环基”表示饱和或不饱和的桥环体系,涉及到非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环(但是芳香族可以作为其上的取代基)。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含3-7个原子,即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此N,S或P独立任选地被一个或多个氧原子所取代得到像NO,NO₂,SO,SO₂,PO,PO₂的基团,-CH₂-基团可以独立任选地被-C(=O)-替代,这样的实例包括,但并不限于2-氧-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基,2-硫代-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基,2-氧代-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基,2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基,(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基,3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷基,(1S,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷基,1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-3-酮-基,8-氧-3-氮-杂双环[3.2.1]辛烷基,等。桥杂双环基可以被本发明所述的取代基所取代。

[0123] 术语“螺杂双环基-NH-”,“桥杂双环基-NH-”,“稠合杂双基-NH-”,涉及到螺杂双环基,桥杂双环基和稠合杂双基,其中螺杂双环基,桥杂双环基和稠合杂双基具有如本发明所述的含义。这样的实例包括,但并不限于,N-3-氮杂双环[3.1.0]己烷氨基,N-3-氮杂双环[4.4.0]癸烷氨基,等。

[0124] “抗增殖剂”是指抗代谢物(例如,5-氟代-尿嘧啶、氨甲喋呤、fludarabine)、抗微管剂(例如,长春生物碱如长春新碱、长春花碱,紫杉烷例如紫杉醇、多烯紫杉醇)、烷基化试剂(例如环磷酰胺、美法仑、卡氮芥、亚硝基脲如双氯乙基亚硝基脲和羟基脲)、铂试剂(例如顺铂、卡波铂、奥克赛铂、JM-216、Cl-973),anthracyclines(例如doxorubicin、正定霉素)、抗肿瘤抗生素(例如丝裂霉素、黄胆素、阿霉素、正定霉素)、局部异构酶抑制剂(例如足叶乙甙、喜树碱)、抗血管生成剂(例如和Bevacizumab)或任何细胞毒试剂(雌氮芥磷酸盐、泼尼氮芥)、荷尔蒙或荷尔蒙激动剂、拮抗剂、局部激动剂或局部拮抗剂、激酶抑制剂和辐射治疗。

[0125] 如本发明所描述,取代基R' 由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基R' 可以在环上任何可取代或任何合理的位置进行取代。例如,式a代表A' 环或B' 环上任何可能被取代的位置均可被R' 取代,如式b,式c,式d,式e,式f,式g,和式h所示。

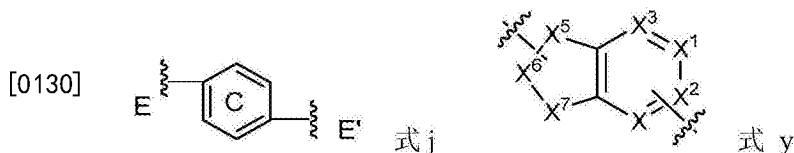


[0127] 如本发明所描述,附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接。例如,式i代表A' 环或B' 环上任何可能被连接的位置均可作为连接的点。



式 i

[0129] 像本发明所描述的,环C上有两个连接点可与分子其余部分相连,例如,如式j所示,表示既可以是E端也可以是E'端与分子的其余部分相连,即两端的连接方式可以互换。



[0131] 如本发明所描述,附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接,同时连接的两端可以互换。例如,式y代表环上任何可能被连接的位置均可作为连接的点,同时连接点的两端可以互换。

[0132] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本文中通篇采用的描述方式“各…和…独立地为”、“…和…各自独立地为”和“…和…分别独立地为”可以互换,应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。例如,“H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_{n1}-C(=O)-(C(R³)₂)_n”中“R³”表示相同或不同的基团,且相互之间不影响;“n”表示相同或不同的取值,且相互之间不影响。

[0133] 符号“”表示如本发明所描述的单键“-”或双键“=”。

[0134] 术语“药学上可接受的”是指当给人施用生理上可耐受的并且一般不产生过敏或相似不适当的反应,例如肠胃不适、眩晕等的分子实体和组合物。优选地,本文所用的术语“药学上可接受的”是指联邦监管机构或国家政府批准的或美国药典或其他一般认可的药典上列举的在动物中、更特别在人体中使用的。

[0135] 术语“载体”指与所述化合物一同施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或基质。这些药物载体可以是无菌液体,例如水和油类,包括石油、动物、植物或合成来源的,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水和水性溶液盐水溶液和水性葡萄糖与甘油溶液优选用作载体、特别是可注射溶液。适宜的载体描述于E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。

[0136] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献:S.P.Parker,Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但不限于,非对映体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀D、L或R、S用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀d、l或(+)、(-)用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-)或l是指化合物是左旋的,前缀(+)或d是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合

物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0137] “异构体”为具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”为仅仅原子的空间排列方式不同的异构体。如本文使用的术语“异构体”包括任何和所有的几何异构体和立体异构体。例如,“异构体”包括顺式和反式异构体、E-和Z-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(d) 异构体、(l)-异构体、其外消旋混合物、及落入本说明书范围的其它其混合物。

[0138] 本发明的“水合物”是指本发明所提供的化合物或其盐,其还包括化学量或非化学当量通过非共价分子间力结合的水,也可说是溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0139] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,氨基乙醇。

[0140] 本发明的“酯”是指含有羟基的式(I)-式(III)所示化合物可形成体内可水解的酯。这样的酯是例如在人或动物体内水解产生母体醇的药学上可接受的酯。含有羟基的式(I)-式(III)所示化合物体内可水解的酯的基团包括,但不限于,磷酸基,乙酰氧基甲氧基,2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基,烷酰基,苯甲酰基,苯乙酰基,烷氧基羰基,二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基等。

[0141] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物(参见 Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pages)。尤其是, N-氧化物可用L.W.Deady的方法制备(Syn.Comm.1977, 7, 509-514),其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中,使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0142] 化合物可存在多种不同几何异构体和互变异构体,所述式(I)-式(III)化合物包括所有此类形式。为避免疑惑,当化合物以几种几何异构体或互变异构体之一存在并且只具体描述或显示一种时,显然所有其它形式包括在式(I)-式(III)中。

[0143] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)-式(III)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁₋₂₄)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J.Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S.J.Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

[0144] 除非其他方面表明,本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围

之内。

[0145] 另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。本发明包括同位素标记的化合物,它们等同于式(I)-式(III)所述的化合物,但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。同位素标记的本发明式(I)-式(II)所示化合物及其前体药物一般可以这样制备,在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时,用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

[0146] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0147] 本发明化合物的各种药学上可接受的盐形式都是有用的。术语“药学上可接受的盐”是指那些盐形式对于制药化学家而言是显而易见的,即它们基本上无毒并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄。其他因素,在性质上更加实用,对于选择也很重要,这些是:原材料的成本、结晶的容易、产率、稳定性、吸湿性和结果原料药的流动性。简单地讲,药物组合物可以通过有效成分与药学上可接受的载体制备得到。

[0148] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19,1977.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,硝酸盐等,和有机酸盐如乙酸盐,丙酸盐,乙醇酸盐,草酸盐,马来酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,富马酸盐,酒石酸盐,枸橼酸盐,苯甲酸盐,扁桃酸盐,甲磺酸盐,乙磺酸盐,甲苯磺酸盐,磺基水杨酸盐等,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。

[0149] 其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、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、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐、等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 的盐。

[0150] 本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、

镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，C₁₋₈磺酸化物 and 芳香磺酸化物。胺盐，例如但不限于N,N'-二苄基乙二胺，氯普鲁卡因，胆碱，氨，二乙醇胺和其它羟烷基胺，乙二胺，N-甲基还原葡萄糖胺，普鲁卡因，N-苄基苯乙胺，1-对-氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基-苯并咪唑，二乙胺和其它烷基胺，哌嗪和三(羟甲基)氨基甲烷；碱土金属盐，例如但不限于钡，钙和镁；过渡金属盐，例如 但不限于锌。

[0151] 术语“保护基团”或“Pg”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候，通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如，“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性，合适的氨基保护基团包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧羰基(BOC)，苄氧羰基(CBZ)和9-芴亚甲氧羰基(Fmoc)。相似地，“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性，合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph，氰基乙基，2-(三甲基硅烷基)乙基，2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基，2-(对甲苯磺酰基)乙基，2-(对硝基苯磺酰基)乙基，2-(二苯基膦基)乙基，硝基乙基，等等。对于保护基团一般的描述可参考文献：T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P.J.Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005。

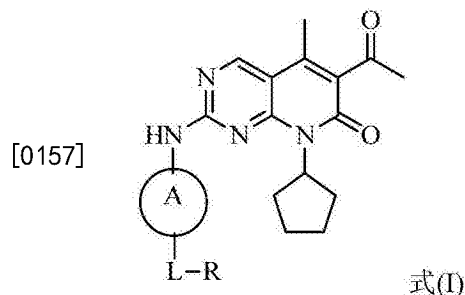
[0152] 在本说明书中，如果在化学名称和化学结构间存在任何差异，结构是占优的。

[0153] 本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写，除非另有说明，都以它们通常使用的、公认的缩写为准，或参照IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (参见Biochem. 1972, 11: 942-944)。

[0154] 本发明化合物的描述

[0155] 大量用于治疗或预防或改善与蛋白激酶有关的障碍，还可用于治疗或预防或改善癌症、自身免疫性疾病和感染类疾病的一种或多种症状的化合物仍然处于需要中。本发明提供的化合物可用于调节蛋白激酶如CDK系列的活性，特别是调节或抑制CDK4或CDK6的活性。

[0156] 一方面，本发明提供一种化合物，其为如式(I)所示的化合物，或式(I)所示的化合物的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，酯，药学上可接受的盐或前药，

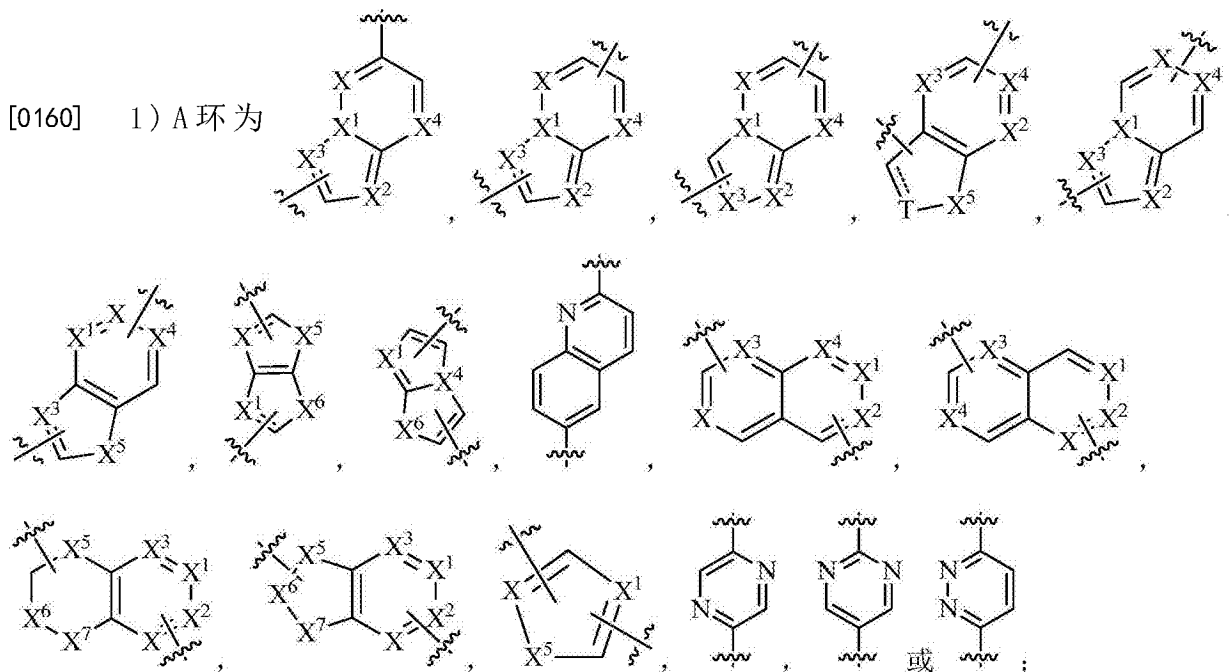


[0158] 其中：

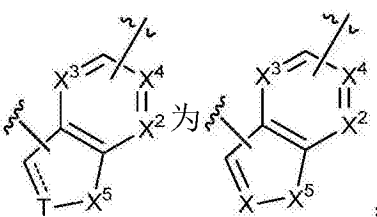
[0159] L为键，-(C(R^{3b})₂)_n-, -N(R¹)-(C(R^{3b})₂)_n-, -O-(C(R^{3b})₂)_n-, -C(=O)-(C(R^{3b})₂)_n-, -(CH₂)_n-, -N(R¹)-(CH₂)_n-, -C(=O)-N(R¹)-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n-, -S(=O)_m-或-C(=O)-

$(\text{CH}_2)_n^-$;

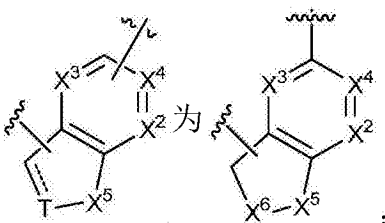
[0160] 1) A 环为



[0161] 其中,当 --- 为 $=$ 时,T为X,

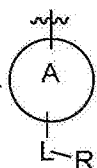


[0162] 当 --- 为 $-$ 时,T为 X^6 ,

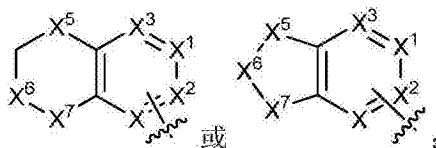


[0163] R为 C_{5-11} 螺杂双环基, C_{5-11} 桥杂双环基, C_{5-11} 稠合杂双环基, C_{3-9} 环烷基, C_{2-9} 杂环基或 C_{1-9} 杂芳基;

[0164] 2) 或者



[0165]



[0166] 其中, X^7 , X^5 和 X^6 各自独立地为 $-\text{C}(\text{R}^{3a})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(=\text{O})_m-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$;

[0167] X, X^1 , X^2 , X^3 和 X^4 各自独立地为 CR^{3a} 或N;

[0168] 各n独立地为0,1,2,3或4;

[0169] 各 n_1 独立地为1,2或3;

[0170] 各 m 独立地为0,1或2;

[0171] 各 R^{1a} , R^1 和 R^2 独立地为氢, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, C_{3-9} 环烷基, C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基或 C_{1-4} 烷基;

[0172] 各 R^{3a} , R^{3b} 和 R^3 独立地为氢, 氟, 氯, 溴, C_{1-4} 烷基, 羟基, 羧基, 氨基, C_{3-9} 环烷基, C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$, $H-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0173] 各 R^4 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, 羟基, 羧基, 氨基, C_{1-4} 烷氧基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $NH_2-C(=O)-$, C_{3-9} 环烷基, C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基, C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氨基;

[0174] 所述的A代表的各子结构式可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的选自氢, C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷基氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基或硝基的取代基所取代;

[0175] 其中, R , R^{1a} , R^1 和 R^2 中所述的烷基, 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^4)_2$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, 螺杂双环基, 桥杂双环基, 稠合杂双环基, 杂环基, 环烷基, 杂芳基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 芳基, 四元杂环基, 五元杂环基, 六元杂环基和七元杂环基可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

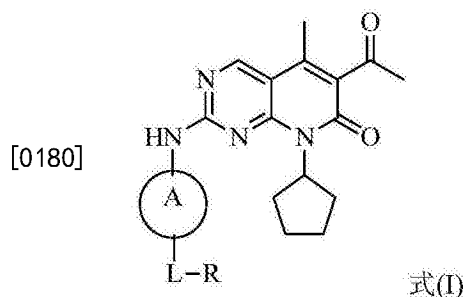
[0176] 各 R^5 独立地为氢, 氧代($=O$), C_{1-6} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, C_{1-6} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^4)_2$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 螺杂双环基, 桥杂双环基, 稠合杂双环基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基, C_{2-9} 杂环基, C_{3-9} 环烷基, C_{1-9} 杂芳基或硝基;

[0177] R^5 中所述的烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 烷氨基, 氨基烷基, 螺杂双环基, 桥杂双环基, 稠合杂双环基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^4)_2$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 杂环基, 环烷基和杂芳基独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的 R^6 取代;

[0178] 各 R^6 独立地为氢, 氧代($=O$), C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C$

$(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n$ -, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n$ -, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^4)_2$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n$ -, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n$ -, $N(R^4)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n$ -, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n$ -, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n$ -, 螺杂双环基, 桥杂双环基, 稠合杂双环基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n$ -, 氰基, C_{2-9} 杂环基, C_{3-9} 环烷基, C_{1-9} 杂芳基或硝基。

[0179] 一方面, 本发明提供一种化合物, 其为如式(I)所示的化合物, 或式(I)所示的化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或前药,



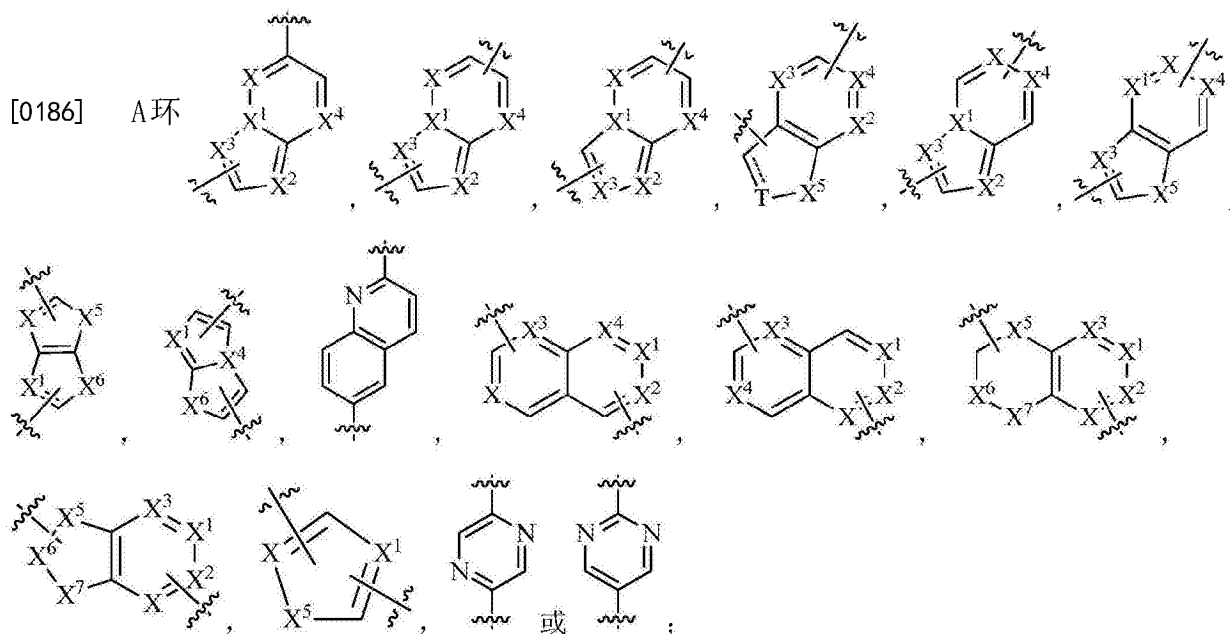
[0181] 其中:A环、L和R具有如本发明所述的含义。

[0182] 一些实施例中,

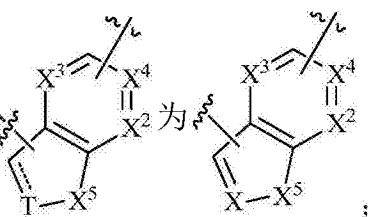
[0183] L为键, $-(C(R^{3b})_2)_n$ -, $-N(R^1)-(C(R^{3b})_2)_n$ -, $-O-(C(R^{3b})_2)_n$ -, $-S(=O)_m$ -或 $-C(=O)-(C(R^{3b})_2)_n$;

[0184] 其中,n,m, R^1 和 R^{3b} 具有如本发明所述的含义。

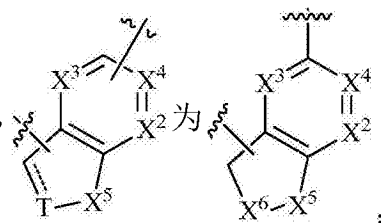
[0185] 一些实施例中,



[0187] 其中,当 $\equiv$ 为 $=$ 时,T为X,



[0188] 当 $\equiv$ 为 $-$ 时,T为 X^6 ,



[0189] 其中, X^7 , X^5 ,和 X^6 各自独立地为 $-C(R^{3a})_2-$, $-N(R^2)-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ 或 $-C(=O)-$;

[0190] X , X^1 , X^2 , X^3 和 X^4 各自独立地为 CR^{3a} 或 N ;

[0191] 其中, m , R^2 和 R^{3a} 具有如本发明所述的含义。

[0192] 一些实施例中,

[0193] R 为氢, R^{13} , $-(C(R^{3b})_2)_n-N(R^{1a})-C(=O)-(C(R^{3b})_2)_n-R^{13}$ 或 $-(CH_2)_n-C(=O)-N(R^{1a})-(C(R^{3b})_2)_n-R^{13}$;

[0194] R^{13} 为氢, C_{3-9} 环烷基, C_{1-9} 杂芳基, C_{2-9} 杂环基或 R^0 ;

[0195] R^0 , R 和 R^{13} 可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0196] 其中,各 R^5 , n , R^0 , R^{1a} 和各 R^{3b} 具有如本发明所述的含义。

[0197] 一些实施例中,

[0198] 各 n 独立地为0,1,2,3或4。

[0199] 一些实施例中,

[0200] 各 n_1 独立地为1,2或3。

[0201] 一些实施例中,

[0202] 各 m 独立地为0,1或2。

[0203] 一些实施例中,

[0204] R^0 为 C_{5-11} 螺杂双环基, C_{5-11} 桥杂双环基或 C_{5-11} 稠合杂双环基;可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0205] 各 R^5 具有如本发明所述的含义。

[0206] 一些实施例中,

[0207] 各 R^{01} 独立地为 C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基或 C_{3-9} 环烷基;各 R^{01} 可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0208] 各 R^5 具有如本发明所述的含义。

[0209] 一些实施例中,

[0210] 各 R^{00} 独立地为 C_{2-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基或 C_{3-9} 环烷基;各 R^{00} 可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0211] 各 R^5 具有如本发明所述的含义。

[0212] 一些实施例中,

[0213] 各 R^1 独立地为氢, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C$

$(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, R^{00} 或 C_{1-4} 烷基;各 R^1 可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0214] 其中,各 R^5 ,各 n , R^{00} ,各 R^4 和各 R^3 具有如本发明所述的含义。

[0215] 一些实施例中,

[0216] 各 R^{1a} 独立地为氢, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, R^{00} 或 C_{1-4} 烷基;各 R^{1a} 可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0217] 其中,各 R^5 ,各 n , R^{00} ,各 R^4 和各 R^3 具有如本发明所述的含义。

[0218] 一些实施例中,

[0219] 各 R^2 独立地为氢, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, R^{00} 或 C_{1-4} 烷基;各 R^2 可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0220] 其中,各 R^5 ,各 n , R^{00} ,各 R^4 和各 R^3 具有如本发明所述的含义。

[0221] 一些实施例中,

[0222] 各 R^3 独立地为氢,氟,氯,溴, C_{1-4} 烷基,羟基,羧基,氨基, R^{01} , C_{1-4} 卤代烷基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$, $H-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0223] 其中,各 n ,各 R^{01} 和各 R^4 具有如本发明所述的含义。

[0224] 一些实施例中,

[0225] 各 R^{3a} 独立地为氢,氟,氯,溴, C_{1-4} 烷基,羟基,羧基,氨基, R^{01} , C_{1-4} 卤代烷基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$, $H-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0226] 其中,各 n ,各 R^{01} 和各 R^4 具有如本发明所述的含义。

[0227] 一些实施例中,

[0228] 各 R^{3b} 独立地为氢,氟,氯,溴, C_{1-4} 烷基,羟基,羧基,氨基, R^{01} , C_{1-4} 卤代烷基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$, $H-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0229] 其中,各 n ,各 R^{01} 和各 R^4 具有如本发明所述的含义。

[0230] 一些实施例中,

[0231] 各 R^4 独立地为氢, C_{1-4} 烷基,羟基,羧基,氨基, C_{1-4} 烷氧基,氨基 C_{1-4} 烷基, $NH_2-C(=O)-$, R^{01} , C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氨基;

[0232] 其中,各 R^{01} 具有如本发明所述的含义。

[0233] 一些实施例中,

[0234] 所述的A代表的各子结构式可独立任选地被1,2,3或4个相同或不同的选自氢,C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,氨基,羟基,羧基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷基氨基,氨基C₁₋₄烷基,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-, (R⁴)₂N-(C(R³)₂)_n-, HO-(C(R³)₂)_n-C(=O)-, N(R⁴)₂-C(=O)-, HO-(C(R³)₂)_n-, H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-, H-(C(R³)₂)_n-SO₂-(C(R³)₂)_n-, H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-, CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-, H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R³)₂)_n-, 氰基或硝基的取代基所取代;

[0235] 其中,n,各R⁴和各R³具有如本发明所述的含义。

[0236] 一些实施例中,

[0237] 各R⁵独立地为氢,氧代(=O),C₁₋₆烷基,氟,氯,溴,氨基,羟基,羧基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄烷基氨基,氨基C₁₋₄烷基,N(R⁴)₂-C(=O)-,CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,C₁₋₆卤代烷基,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-SO₂-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_{n1}-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-,氰基,C₂₋₉杂环基,C₃₋₉环烷基,C₁₋₉杂芳基或硝基;

[0238] 各R⁵中所述的烷基,烷氧基,烷氨基,氨基烷基,N(R⁴)₂-C(=O)-,CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,卤代烷基,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-SO₂-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_{n1}-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-,杂环基,环烷基和杂芳基独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的R⁶取代;

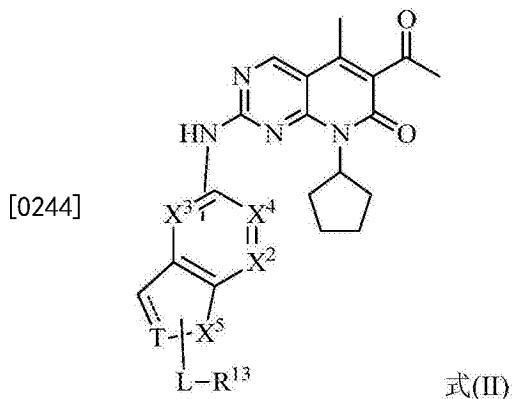
[0239] 其中,各R⁶,n1,各n,各R⁴和各R³具有如本发明所述的含义。

[0240] 一些实施例中,

[0241] 各R⁶独立地为氢,氧代(=O),C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,氨基,羟基,羧基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄烷基氨基,氨基C₁₋₄烷基,N(R⁴)₂-C(=O)-,CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,C₁₋₄卤代烷基,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-SO₂-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_{n1}-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-,氰基,C₂₋₉杂环基,C₃₋₉环烷基,C₁₋₉杂芳基或硝基;

[0242] n1,各n,各R⁴和各R³具有如本发明所述的含义。

[0243] 一些实施例中,本发明所述的化合物,其为如式(II)所示的化合物,或式(II)所示的化合物的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或前药,



[0245] 其中:

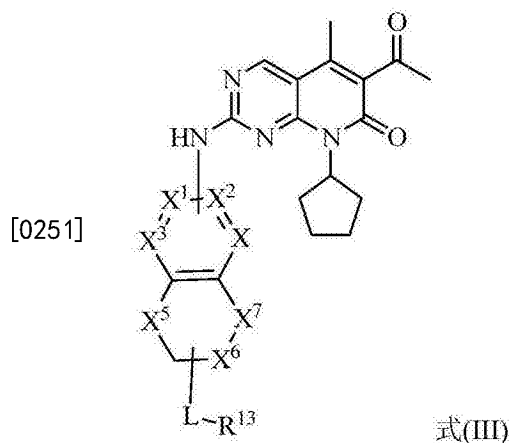
[0246] L为键, $-(CH_2)_n-$, $-N(R^1)-$, $-O-$, $-S-$ 或 $-C(=O)-$;

[0247] 当 $\equiv$ 为 $=$ 时, T为X;

[0248] 当 $\equiv$ 为 $-$ 时, T为 X^6 ;

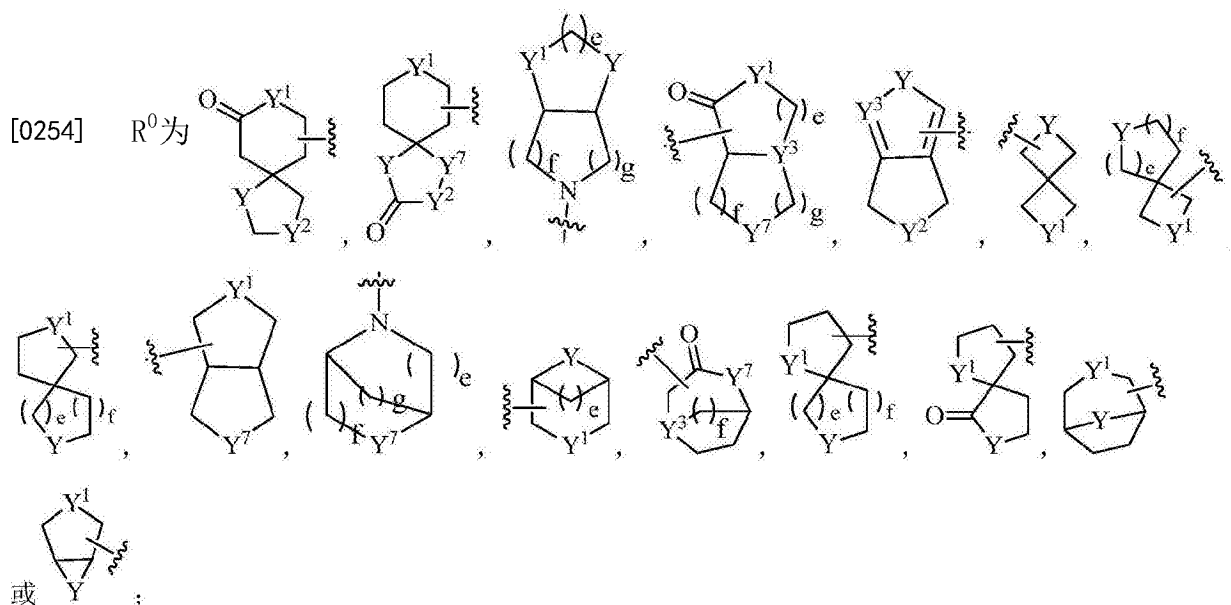
[0249] $n, R^1, X, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ 和 R^{13} 具有如本发明所述的含义。

[0250] 一些实施例中, 本发明所述的化合物, 其为如式(III)所示的化合物, 或式(III)所示的化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或前药,



[0252] L, X, $X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7$ 和 R^{13} 具有如本发明所述的含义。

[0253] 一些实施例中,



[0255] 其中, Y, Y^1, Y^7 和 Y^2 各自独立地为 $-C(R^{3c})_2-$, $-N(R^{2b})-$, $-O-$, $-S(=O)_m-$ 或 $-C(=O)-$;

[0256] 各 Y^9 独立地为 $-CR^{3c}-$ 或 $-N-$,

[0257] 各e, r, g和f独立地为0, 1, 2或3;

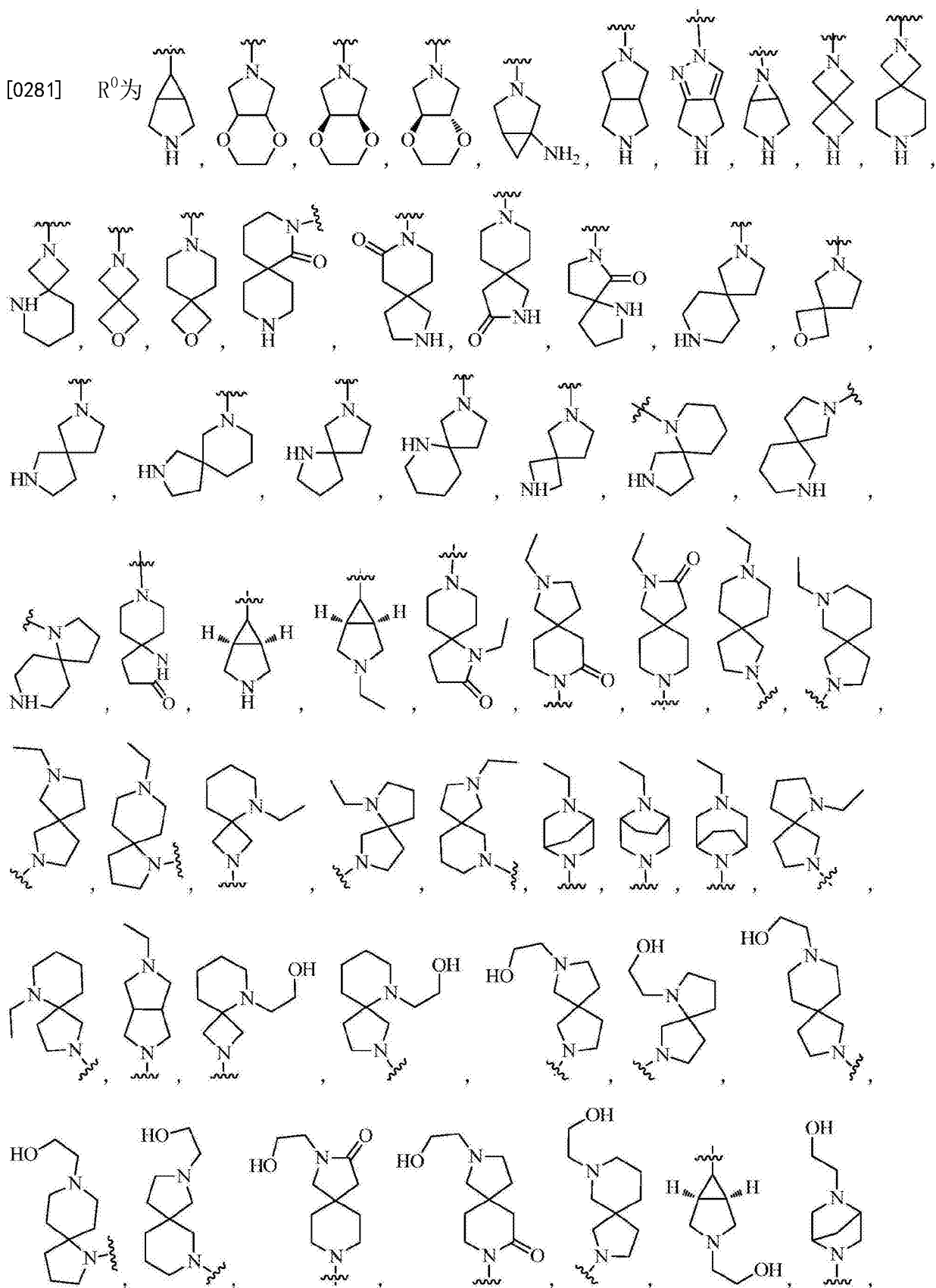
[0258] R^0 可独立任选地被1, 2, 3或4个相同或不同的 R^5 取代;

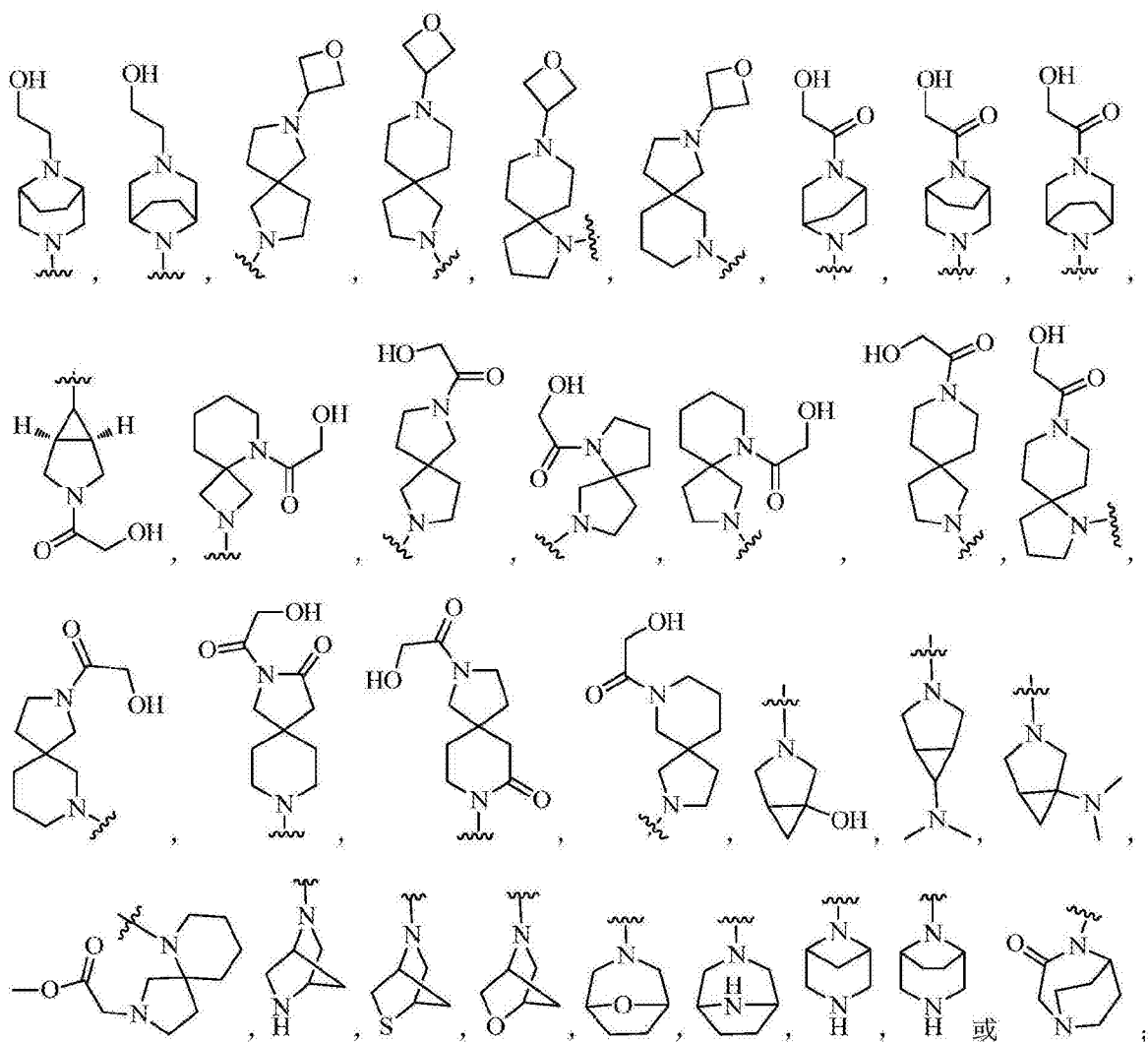
[0259] 其中, 各 R^5 、各 R^{3c} 、各 R^{2b} 和m具有如本发明所述的含义。

[0260] 一些实施例中,

[0261] 各 R^{2b} 独立地为氢, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C$

[0281]

R⁰为

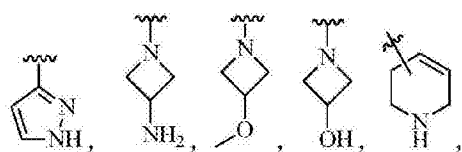


[0282] 其中,所述的R⁰代表的各子结构式可独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的R⁵取代;

[0283] 其中,各R⁵具有如本发明所述的含义。

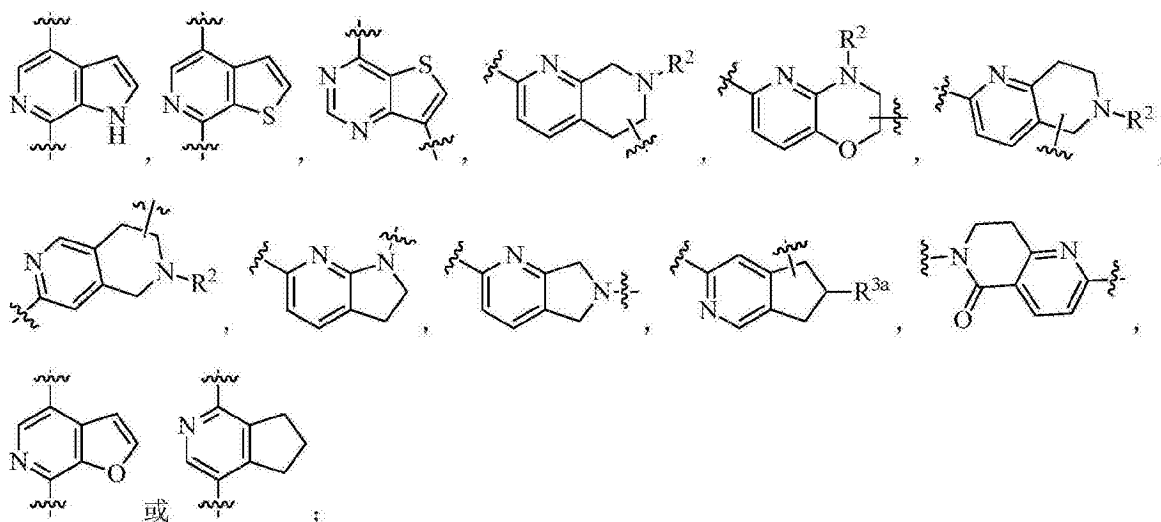
[0284] 一些实施例中,

[0285] 各R⁰⁰独立地为环丙基,环己基,环戊基,环丁基,



[0286] 其中,所述的R⁰⁰代表的各子结构式可独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的R⁵取代;

[0287] 其中,各R⁵具有如本发明所述的含义。

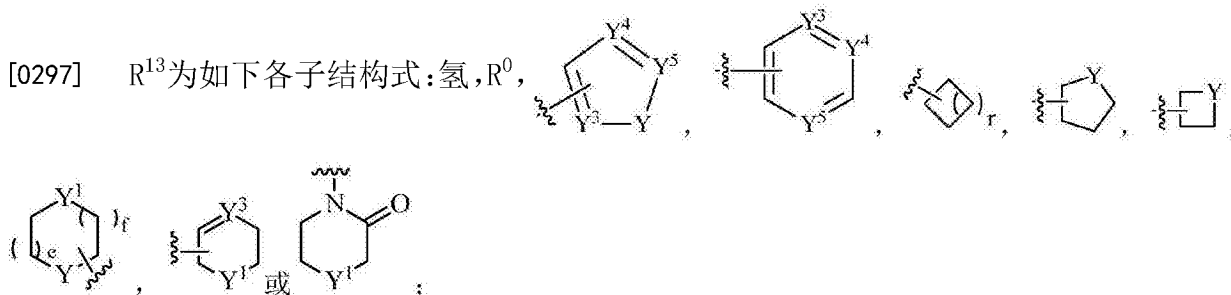


[0294] 其中,所述的A代表的各子结构式可独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的选自氢,C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,氨基,羟基,羧基,C₁₋₄烷氧基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷基氨基,氨基C₁₋₄烷基,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-(C(R³)₂)_n-, (R⁴)₂N-(C(R³)₂)_n-,HO-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,N(R⁴)₂-C(=O)-,HO-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-O-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-SO₂-(C(R³)₂)_n-,H-(C(R³)₂)_n-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,CN-(C(R³)₂)_n-C(=O)-,H-(C(R³)₂)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R³)₂)_n-,氰基或硝基的取代基所取代;

[0295] 各 R^3 、各 R^{3a} 、各 R^4 、 R^2 和 n 具有如本发明所述的含义。

[0296] 一些实施例中，

[0297] R^{13} 为如下各子结构式:氢, R^0 ,



[0298] 其中, Y, Y¹, Y⁷和Y²各自独立地为-C(R^{3c})₂-, -N(R^{2b})-, -O-, -S(=O)_m-或-C(=O)-;

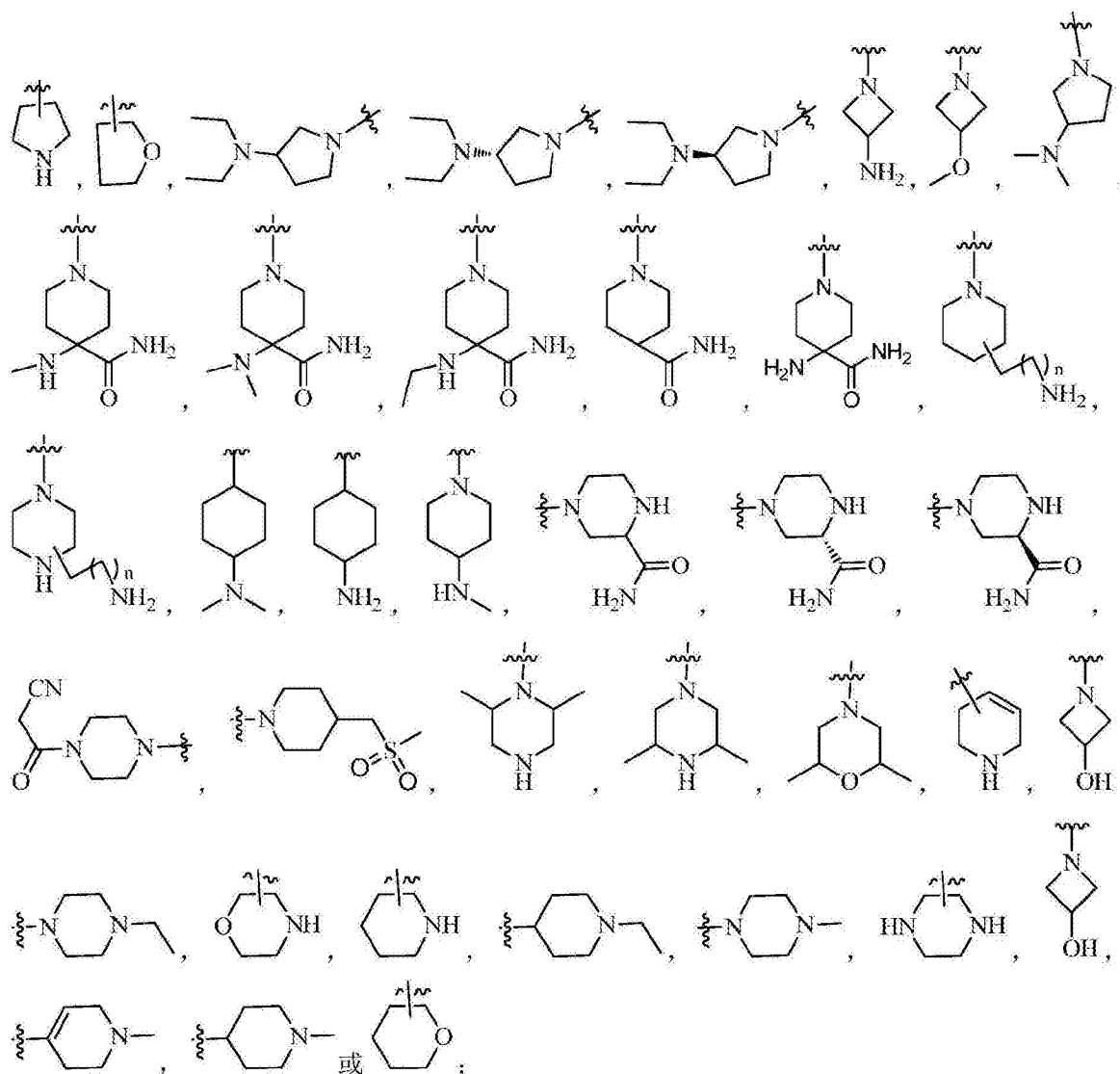
[0299] Y^3, Y^4 和 Y^5 各自独立地为 CR^{3c} 或N;

[0300] 各e,r和f独立地为0,1,2或3:

[0301] 其中,各 R^{3c} 、 R^0 、各 R^{2b} 和 m 具有如本发明所述的含义。

[0302] 一些实施例中，

[0303] R^{13} 为氢, R^0 , , , , , 



[0304] 其中,所述的 R^{13} 代表的各子结构式可独立任选地进一步被1,2,3或4个相同或不同的 R^5 取代;

[0305] 其中,各 R^5 、 R^0 和 n 具有如本发明所述的含义。

[0306] 一些实施例中,

[0307] 各 R^3 独立地为氢,氟,氯,溴,羟基,羧基,氨基,三氟甲基,甲基,乙基,丙基,丁基,环丙基,环己基,环戊基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0308] 其中,各 n 和各 R^4 具有如本发明所述的含义。

[0309] 一些实施例中,

[0310] 各 R^{3a} 独立地为氢,氟,氯,溴,羟基,羧基,氨基,三氟甲基,甲基,乙基,丙基,丁基,环丙基,环己基,环戊基, $H-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $H-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-$, $H-O-(CH_2)_n-C(=O)-(CH_2)_n-$ 或 $N(R^4)_2-(CH_2)_n-$;

[0311] 其中,各 n 和各 R^4 具有如本发明所述的含义。

[0312] 一些实施例中,

[0313] 各 R^{3b} 独立地为氢,氟,氯,溴,羟基,羧基,氨基,三氟甲基,甲基,乙基,丙基,丁基,

环丙基,环己基,环戊基, $\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{N}(\text{R}^4)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{H}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $\text{N}(\text{R}^4)_2-(\text{CH}_2)_n-$;

[0314] 其中,各 n 和各 R^4 具有如本发明所述的含义。

[0315] 一些实施例中,

[0316] 各 R^{3c} 独立地为氢,氟,氯,溴,羟基,羧基,氨基,三氟甲基,甲基,乙基,丙基,丁基, $\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{N}(\text{R}^4)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $\text{H}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $\text{N}(\text{R}^4)_2-(\text{CH}_2)_n-$;

[0317] 其中,各 n 和各 R^4 具有如本发明所述的含义。

[0318] 一些实施例中,

[0319] 各 R^4 独立地为氢,羟基,羧基,氨基,甲氧基,氨基甲基,氨基乙基, $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,三氟甲基,2,2-二氟乙基,甲基,乙基,丙基或丁基。

[0320] 一些实施例中,

[0321] 各 R^1 独立地为氢,3,3,3-三氟丙基,三氟甲基,1,1-二氟乙基, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $(\text{R}^4)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^4)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{SO}_2-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{CN}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, R^{00} ,甲基,乙基,丙基或丁基;

[0322] 其中,各 R^{00} 、各 R^4 、各 R^3 、和各 n 具有如本发明所述的含义。

[0323] 一些实施例中,

[0324] 各 R^{1a} 独立地为氢,3,3,3-三氟丙基,三氟甲基,1,1-二氟乙基, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $(\text{R}^4)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^4)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{SO}_2-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{CN}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, R^{00} ,甲基,乙基,丙基或丁基;

[0325] 其中,各 R^{00} 、各 R^4 、各 R^3 、和各 n 具有如本发明所述的含义。

[0326] 一些实施例中,

[0327] 各 R^{1b} 独立地为氢,3,3,3-三氟丙基,三氟甲基,1,1-二氟乙基, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $(\text{R}^4)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^4)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{SO}_2-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{CN}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, R^{00} ,甲基,乙基,丙基或丁基;

[0328] 其中,各 R^{00} 、各 R^4 、各 R^3 、和各 n 具有如本发明所述的含义。

[0329] 一些实施例中,

[0330] 各 R^2 独立地为氢,3,3,3-三氟丙基,三氟甲基,1,1-二氟乙基, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $(\text{R}^4)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{N}(\text{R}^4)_2-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{HO}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{SO}_2-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, $\text{CN}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{H}-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}(\text{R}^3)_2)_n-$, R^{00} ,甲基,乙基,丙基或丁基;

[0331] 其中,各 R^{00} 、各 R^4 、各 R^3 、和各 n 具有如本发明所述的含义。

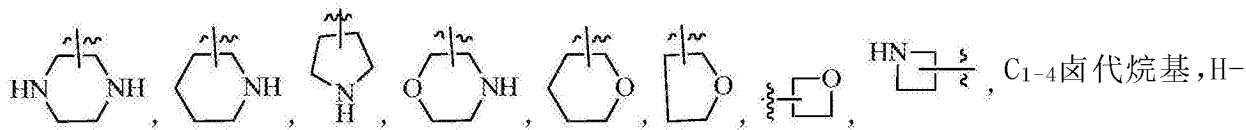
[0332] 一些实施例中,

[0333] 各 R^{2b} 独立地为氢, 3, 3, 3-三氟丙基, 三氟甲基, 1, 1-二氟乙基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $(R^4)_2N-(C(R^3)_2)_n-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $HO-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 甲基, 乙基, 丙基或丁基;

[0334] 其中, 各 R^4 、各 R^3 、和各 n 具有如本发明所述的含义。

[0335] 在一些实施例中,

[0336] 各 R^5 独立地为氢, 氧代($=O$), 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, 甲氧基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, 三氟甲基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$,

, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_{n1}-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基, 环丙基, 环己基, 环戊基或硝基;

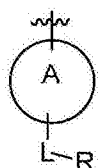
[0337] 其中, $n1$ 、各 R^4 、各 R^3 、和各 n 具有如本发明所述的含义。

[0338] 在一些实施例中,

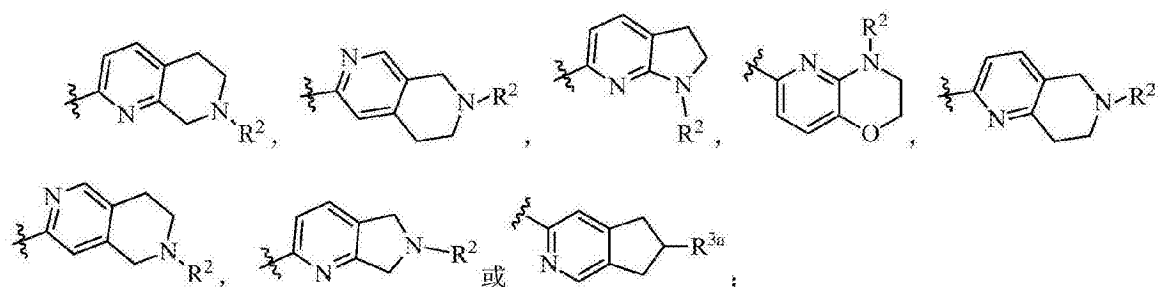
[0339] 各 R^6 独立地为氢, 氧代($=O$), 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, 甲氧基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基 C_{1-4} 烷基, $N(R^4)_2-C(=O)-$, $CN-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-$, C_{1-4} 卤代烷基, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-C(=O)-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-SO_2-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_{n1}-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-$, $H-(C(R^3)_2)_n-O-(C(R^3)_2)_n-$, 氰基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 环烷基或硝基;

[0340] 其中, $n1$ 、各 R^4 、各 R^3 、和各 n 具有如本发明所述的含义。

[0341] 在一些实施例中,

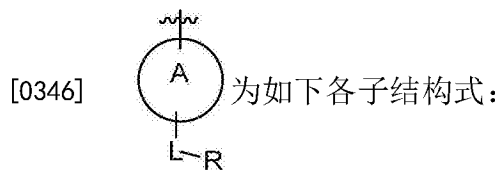
[0342]  为如下各子结构式:

[0343]

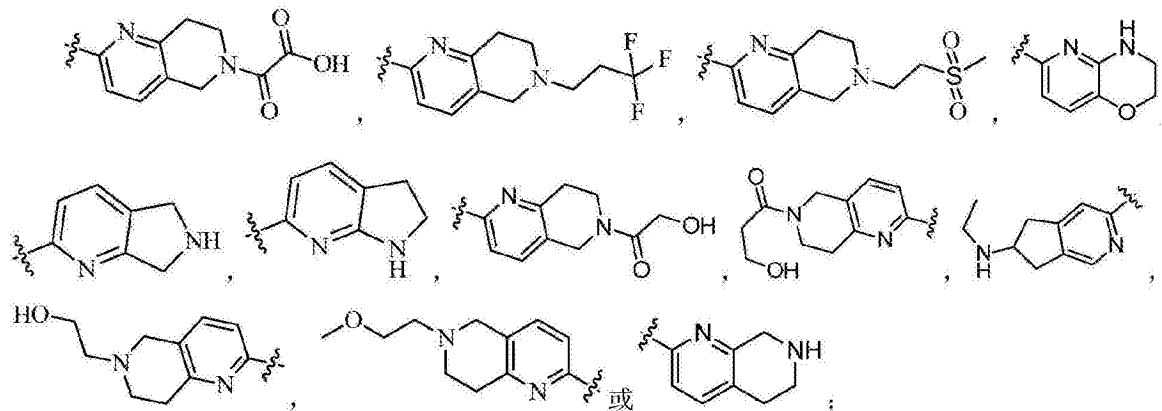


[0344] R^2 和 R^{3a} 具有如本发明所述的含义。

[0345] 在一些实施例中，



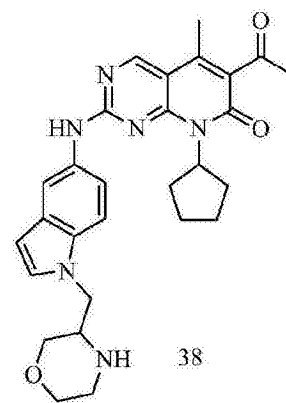
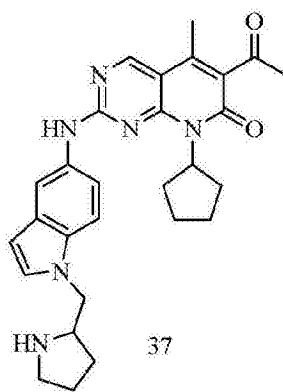
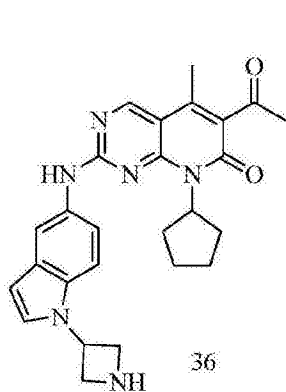
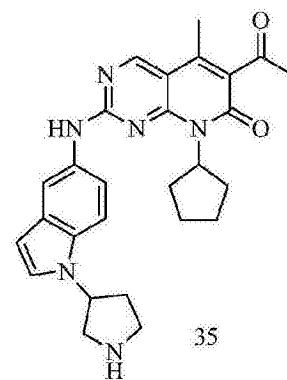
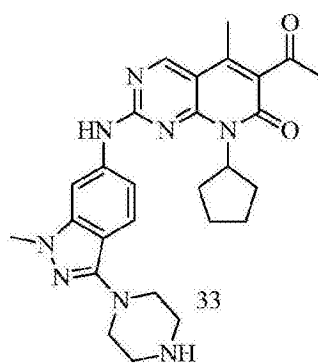
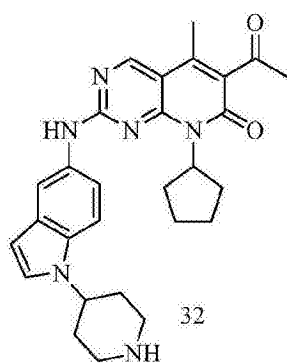
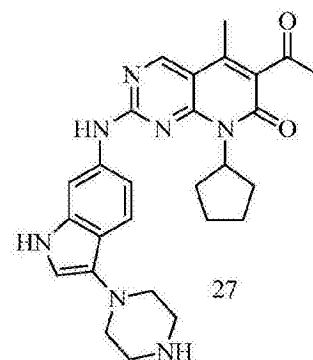
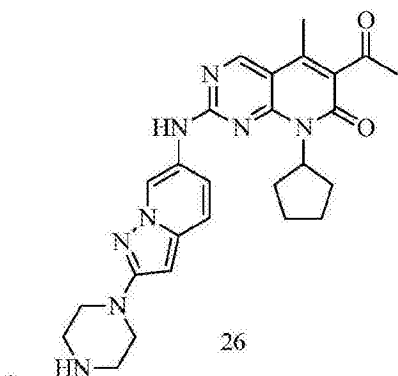
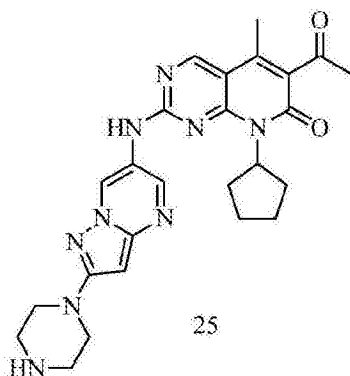
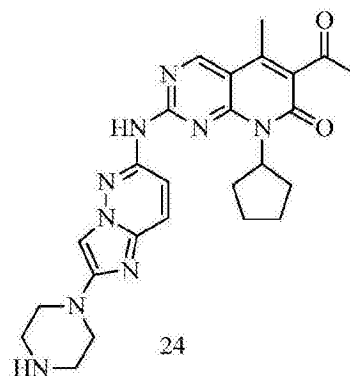
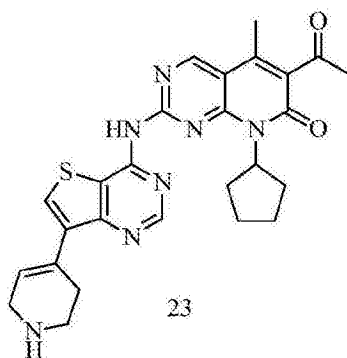
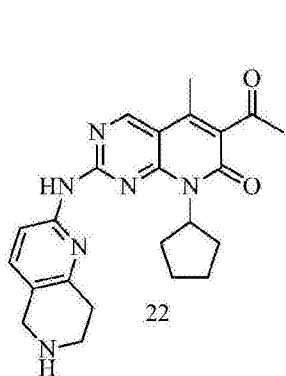
[0347]

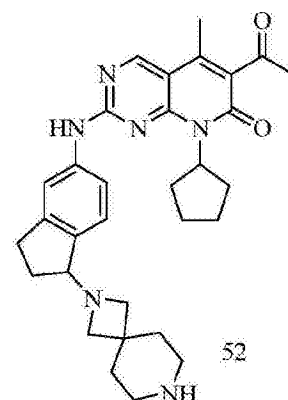
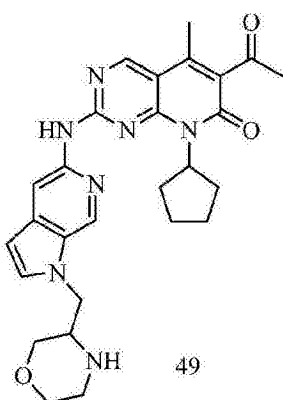
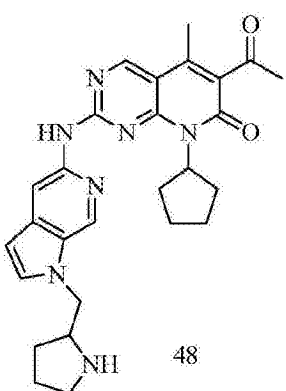
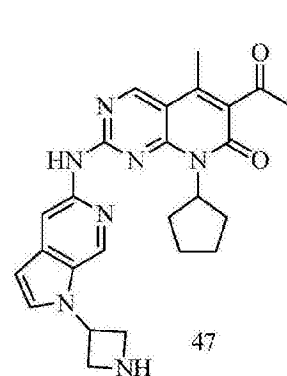
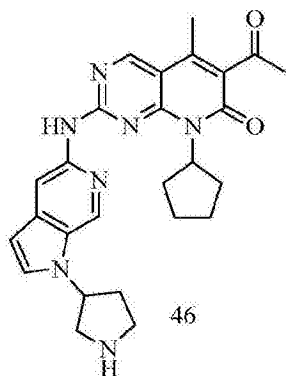
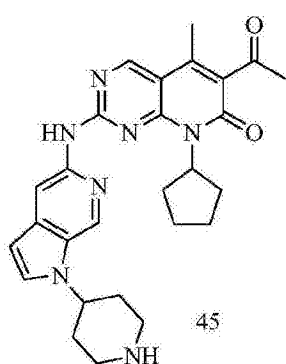
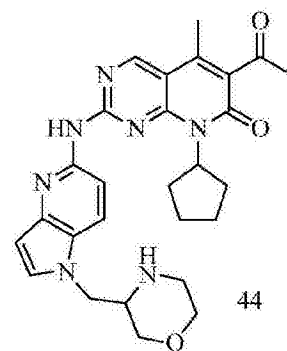
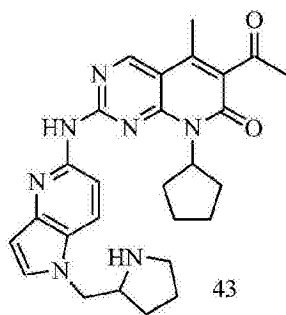
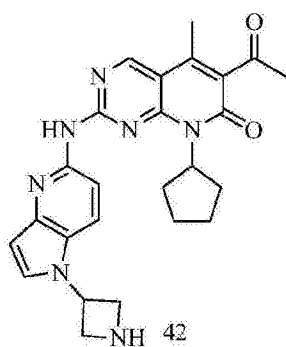
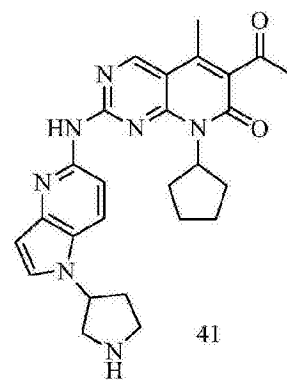
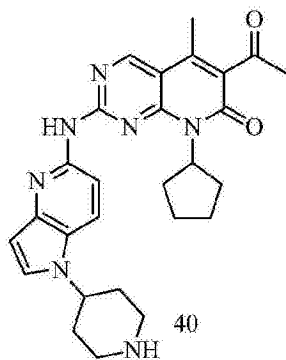
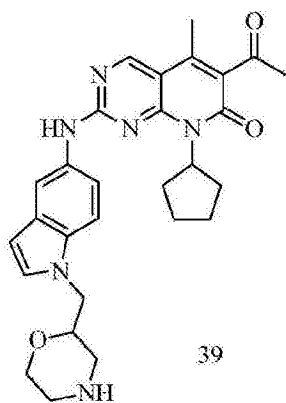


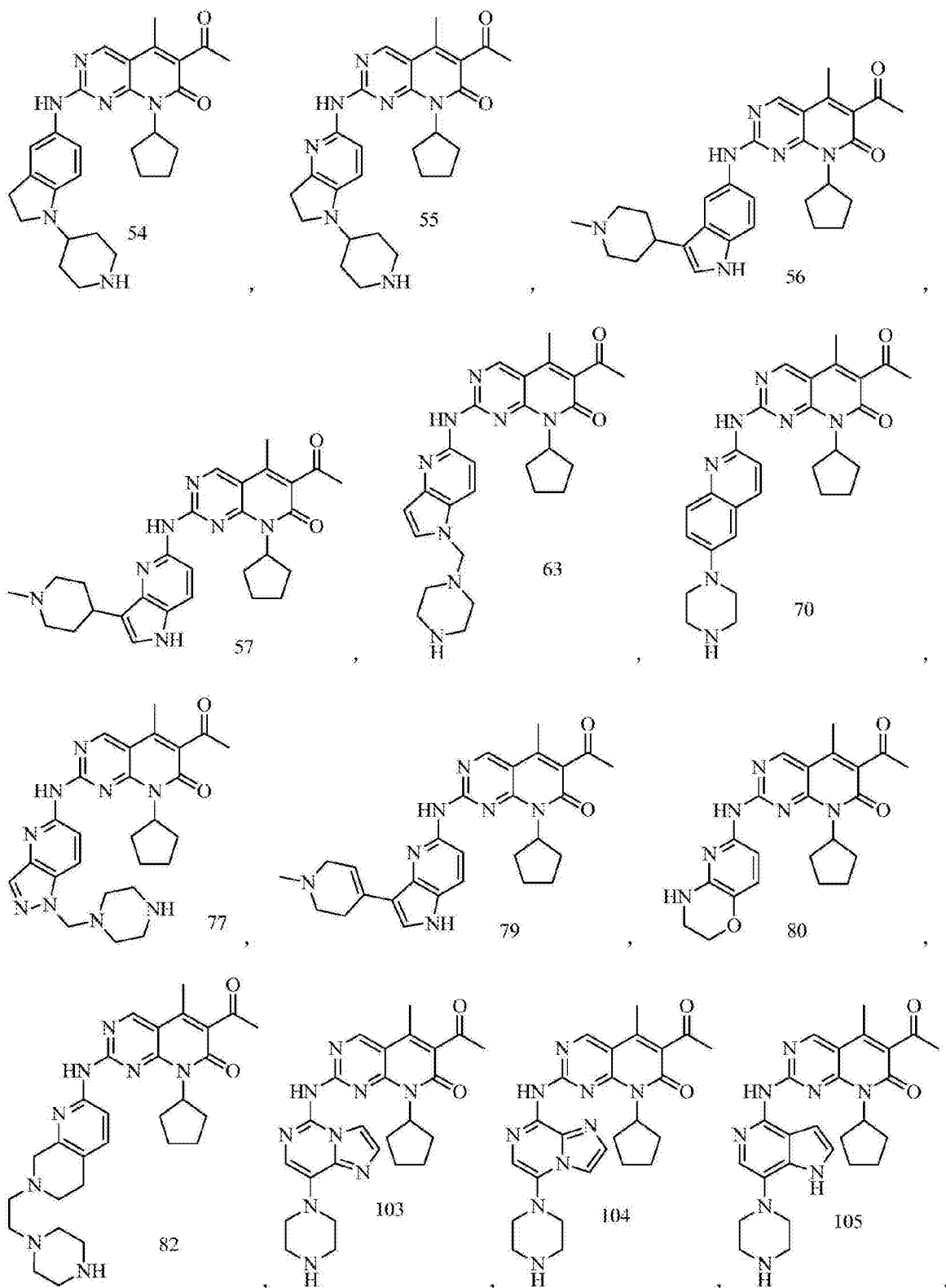
[0348] 其中，所述各子结构式可独立任选地进一步被1, 2, 3或4个相同或不同的 R^5 取代；

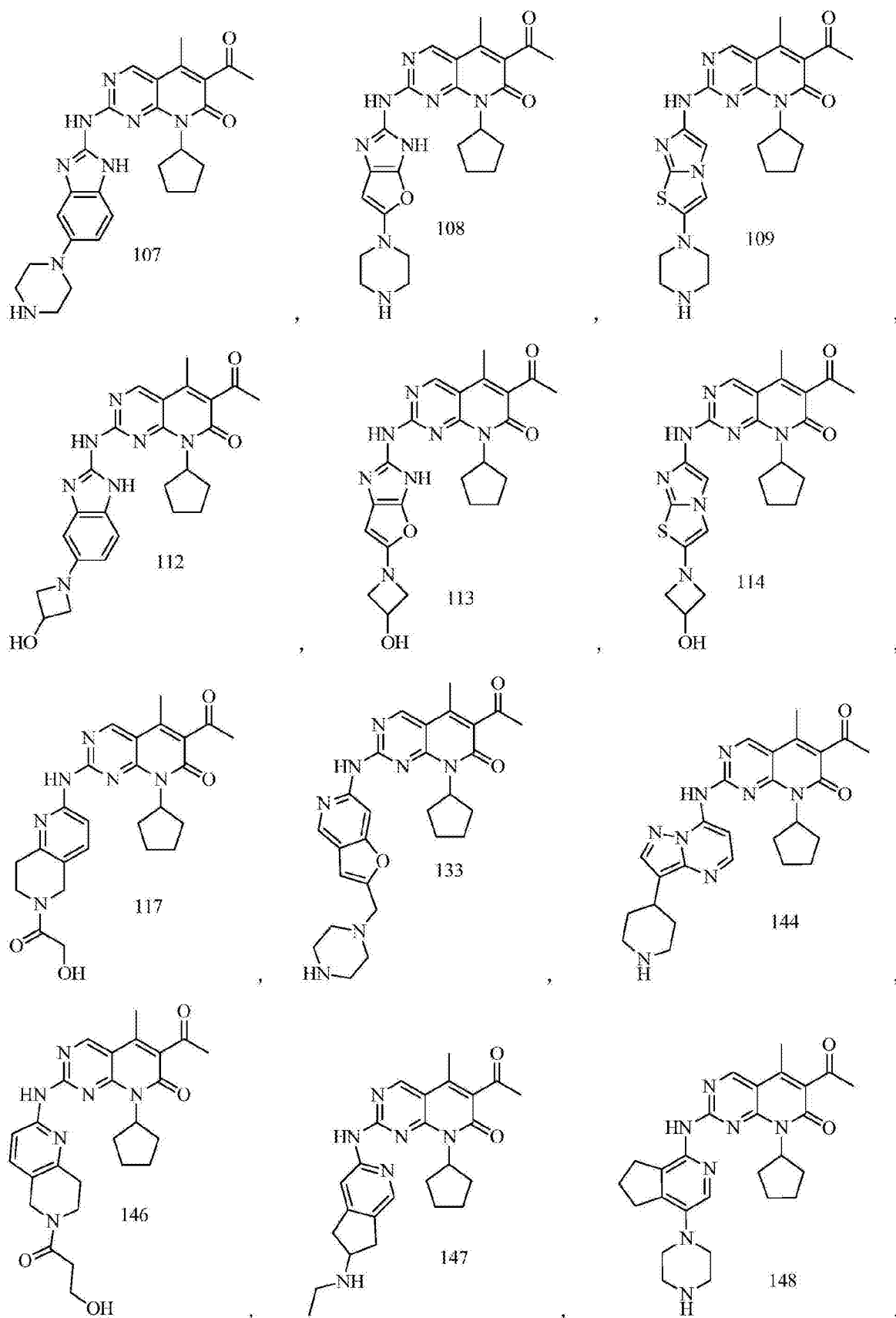
[0349] 各 R^5 具有如本发明所述的含义。

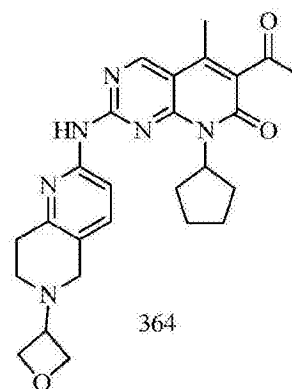
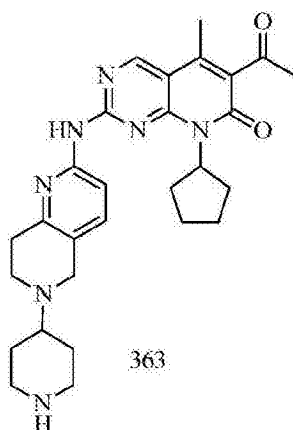
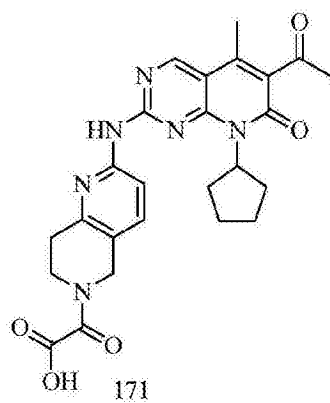
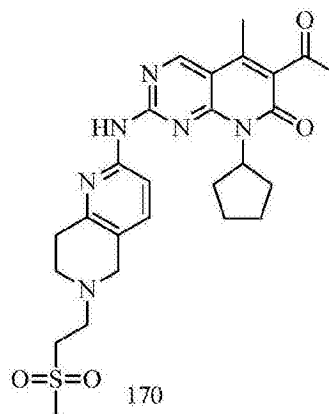
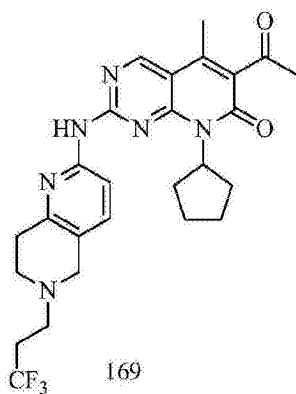
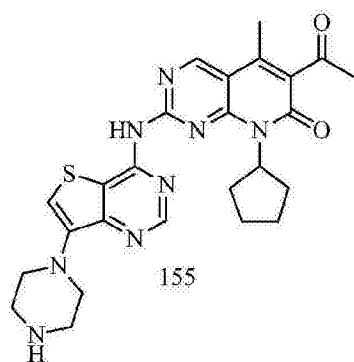
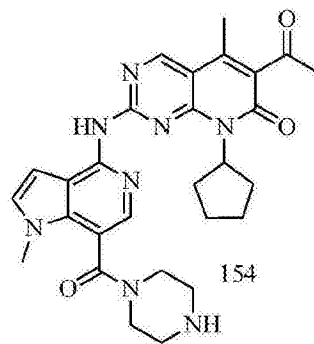
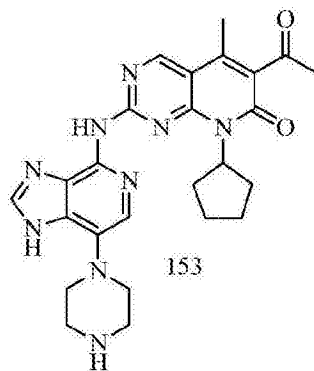
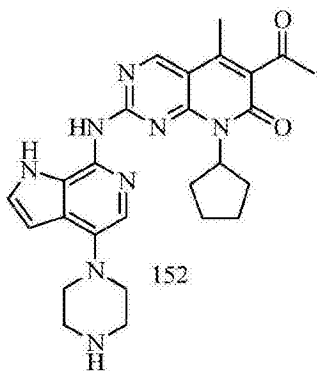
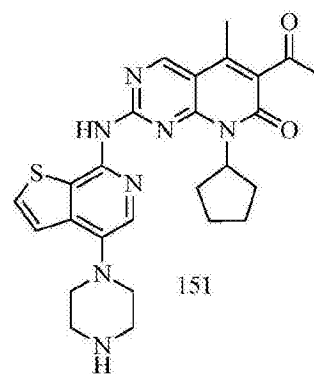
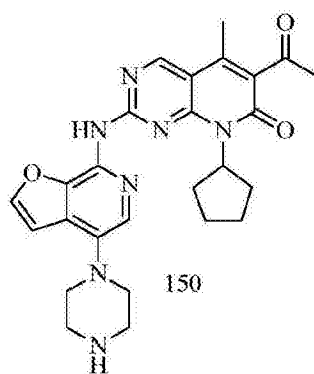
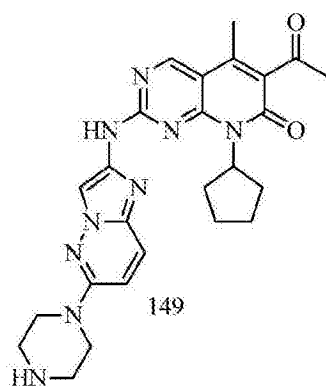
[0350] 一方面，本发明所述的化合物，其为如下之一的结构所示的化合物，或所示的化合物的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，酯，药学上可接受的盐或前药，

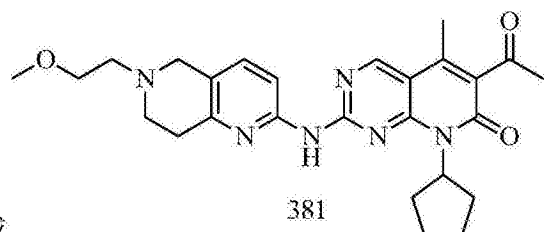
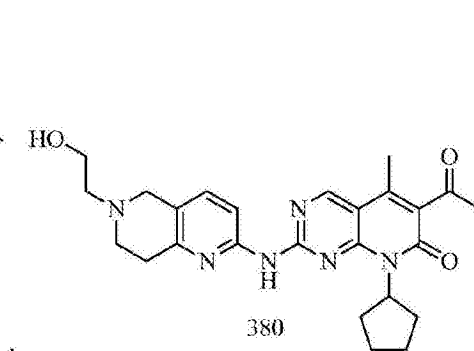
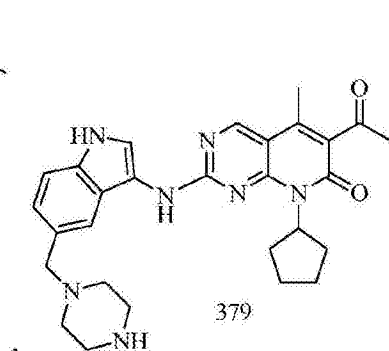
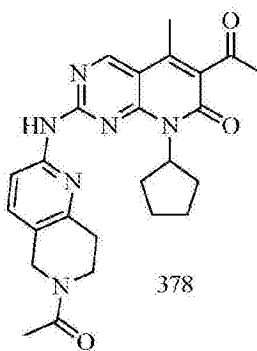
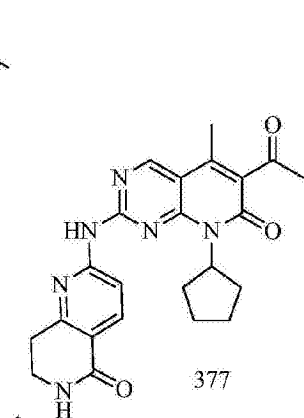
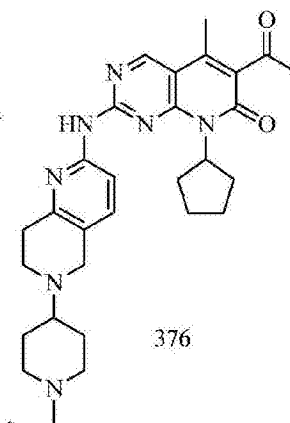
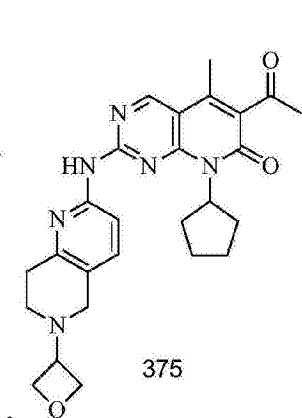
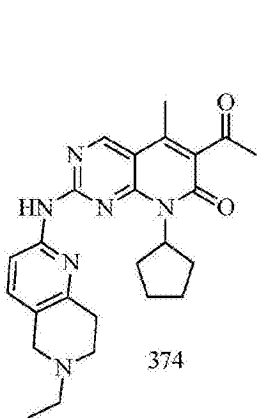
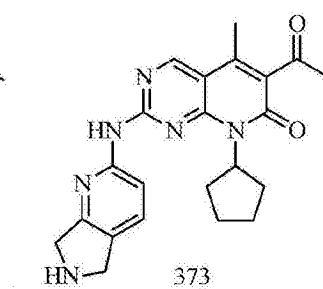
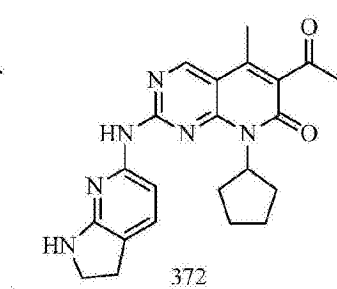
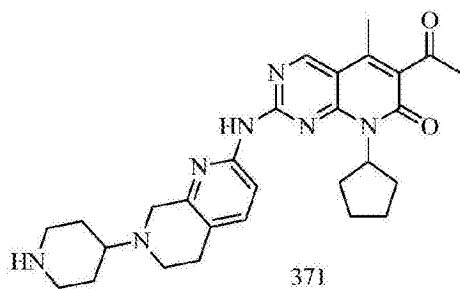
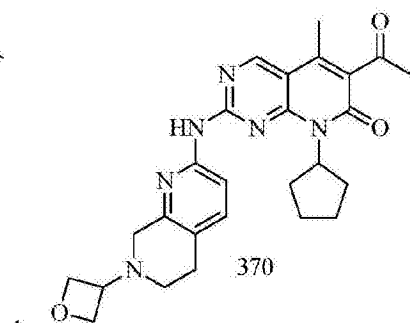
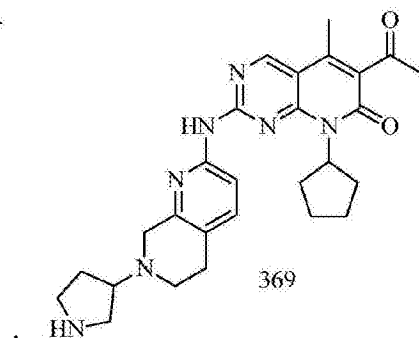
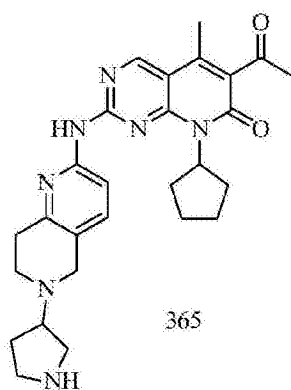












或

[0351] 一方面,本发明提供一种药物组合物,包含一种如本发明所述的化合物。

[0352] 一些实施例中,本发明所述的药物组合物,进一步包含药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物中的至少一种。

[0353] 另一方面,本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备用于预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症的药物中的用途。

[0354] 另一方面,一种运用本发明所述化合物或本发明所述的药物组合物来制备预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症的药物的方法。

[0355] 另一方面,本发明所述化合物或本发明所述的药物组合物用于预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症。

[0356] 另一方面,用于预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症的如本发明所述化合物或药物组合物。

[0357] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的异常细胞增殖疾病是指卵巢癌,子宫颈癌,睾丸癌,食道癌,胃癌,皮肤癌,肺癌,骨癌,急性髓性白血病,慢性髓性白血病,胃肠基质肿瘤,急性髓细胞性白血病(AML),突变的慢性髓性白血病(CML),急性淋巴细胞白血病(ALL),结直肠癌,胃癌,乳腺癌,肺癌,肝癌,前列腺癌,胰腺癌,甲状腺癌,肾癌,脑瘤,颈癌,中枢神经系统的癌症,恶性胶质瘤,骨髓增生病,动脉粥样硬化,肺纤维化,白血病,淋巴瘤,风湿性疾病,冷球蛋白血症,非淋巴网状系统肿瘤,丘疹性黏蛋白沉积症,家族性脾性贫血,多发性骨髓瘤,淀粉样变,孤立性浆细胞瘤,重链病,轻链病,恶性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,原发性巨球蛋白血症,半分子病,单核细胞白血病,原发性巨球蛋白血症紫癜,继发性良性单克隆丙种球蛋白病,溶骨性病变,淋巴瘤母细胞瘤,部分非霍奇金淋巴瘤,Sezary综合征,传染性单核细胞增多症,急性组织细胞增多症,霍奇金淋巴瘤,毛细胞白血病,结肠癌,直肠癌,肠道息肉,小细胞肺癌,神经母细胞瘤,神经内分泌细胞肿瘤,胰岛细胞瘤,甲状腺髓样癌,黑色素瘤,视网膜母细胞瘤,子宫癌,卵巢癌,头颈部鳞癌,消化道恶性肿瘤,非小细胞肺癌,宫颈癌,睾丸肿瘤,胶质母细胞瘤,套细胞淋巴瘤,慢性粒细胞白血病,急性粒细胞白血病,膀胱癌或骨髓瘤。

[0358] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中,所述自身免疫疾病是风湿性关节炎,狼疮,多发性硬化,甲状腺炎,I型糖尿病,结节病,炎性肠病,克罗恩氏疾病或全身性狼疮。

[0359] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中,其中所述的炎性疾病是指憩室炎,结肠炎,胰腺炎,肝炎,慢性肝炎,肝硬化,胆囊炎或慢性炎症。

[0360] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的感染疾病是指病毒感染和真菌感染。

[0361] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述疾病是由细胞周期蛋白依赖性激酶改变引起的疾病。

[0362] 另一些实施例中,本发明所述的用途,所述的细胞周期蛋白依赖性激酶是指CDK1、CDK2、CDK4、CDK6或CDK9。

[0363] 又一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述疾病是CDK4或CDK6蛋白激酶改变引起的疾病。

[0364] 一方面,本发明提供一种联合用药,其包含本发明所述的化合物或药物组合物和

一种或多种用于治疗增殖性疾病、自身免疫疾病或炎性疾病的其他活性药剂。

[0365] 一些实施例中,本发明所述的药物联合,其中所述的其他活性药剂是指化学治疗药物,抗增殖剂,免疫抑制剂,免疫刺激剂,抗炎性试剂,CDK4/6激酶抑制剂,ABL抑制剂,ABL/Scr抑制剂,极光激酶抑制剂,Bcr-ABL的非-ATP竞争性抑制剂,c-KIT突变抑制剂,RET抑制剂,PDGFR抑制剂,VEGFR抑制剂,CSF1R抑制剂,FLT3抑制剂,FLT3-ITD抑制剂或它们的组合;

[0366] 所述的化合物或药物组合物为CDK4/6激酶抑制剂;

[0367] 优选地,所述的其他活性制剂为FLT3抑制剂或FLT3-ITD抑制剂。

[0368] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学,与组成制剂的其他组分和用于治疗的哺乳动物有关。本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)-(III)所示化合物的中间体或式(I)-(III)所示化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0369] 如果本发明的化合物是碱性的,则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到,例如,使用无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,苹果酸,2-羟基丙酸,枸橼酸,草酸,羟乙酸和水杨酸;吡喃糖酸,如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸; α -羟酸,如柠檬酸和酒石酸;氨基酸,如天门冬氨酸和谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸和肉桂酸;磺酸,如对甲苯磺酸,苯磺酸,甲磺酸,乙磺酸,三氟甲磺酸等等或它们的组合。

[0370] 如果本发明的化合物是酸性的,则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到,如,使用无机碱或有机碱,如氨(伯氨,仲氨,叔氨),碱金属氢氧化物,铵, $N^+(R^x)_4$ 的盐和碱土金属氢氧化物,等等。合适的盐包括,但并不限于,从氨基酸得到的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,氨,如伯氨、仲氨和叔氨, $N^+(R^x)_4$ 的盐,如 R^x 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基等,和环状氨,如吡啶,吗啉和哌嗪等,和从钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂得到无机盐。也包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化和芳香磺酸化物。

[0371] 本发明化合物是CDK4和CDK6的抑制剂,并且因此可用于治疗以异常细胞增殖为特征的疾病或障碍。特别的是,本发明化合物可用于治疗癌症。

[0372] CDK4和CDK6通过pRb的磷酸化调节它们对细胞周期的作用。期望本发明化合物(其是CDK4/6活性的有效抑制剂从而抑制pRb磷酸化)抑制任何癌症类型中的细胞增殖(并且因此抑制肿瘤生长),在所述的癌症类型中细胞是增殖的并且包含功能性的完整Rb1基因(其编码pRb)。因此,本发明化合物可用于治疗哺乳动物中pRb+癌症,例如结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、慢性粒细胞白血病、急性粒细胞白血病(Fry, D.W.等人, Mol. Cancer Ther. (2004), 3 (11), 1427)、套细胞淋巴瘤(Marzec, M.等人, Blood (2006), 108 (5), 1744)、卵巢癌(Kim, T.M.等人, Cancer Research (1994), 54, 605)、胰腺癌(Schutte, M.等人, Cancer Research (1997), 57, 3126)、恶性黑素瘤和转移性恶性黑素瘤(Maeldandsmo, G.M.等人, British Journal of Cancer (1996), 73, 909)。还期望本发明化合物可用于治疗哺乳动物中的横纹肌肉瘤(Saab, R.等人, Mol. Cancer Ther. (2006), 5 (5), 1299)和多发性骨髓瘤

(Baughn, L.B. 等人, Cancer Res. (2006), 66 (15), 7661)。一些实施例, 所治疗的哺乳动物是人。

[0373] 本发明化合物可以用于治疗哺乳动物中癌症、特别是上述癌症的方法, 该方法包括给需要该治疗的哺乳动物施用有效量的本发明化合物。

[0374] 在一些实施例中, 本发明化合物可以用于治疗癌症的方法, 所述的癌症选自结肠直肠癌、套细胞淋巴瘤、乳腺癌、胶质母细胞瘤、急性粒细胞白血病和肺癌, 特别是非小细胞肺癌。

[0375] 在另一些实施例中, 本发明化合物可以用于治疗癌症的方法, 所述的癌症选自结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、急性粒细胞白血病和肺癌。

[0376] 在另一些实施例中, 本发明化合物可以用于治疗哺乳动物中胶质母细胞瘤或星形细胞瘤的方法, 所述的方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效的本发明化合物和替莫唑胺的组合。

[0377] 在另一些实施例中, 本发明化合物可以用于治疗哺乳动物中非小细胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌或转移性乳腺癌的方法, 该方法包括给需要的哺乳动物施用治疗有效的本发明化合物和盐酸吉西他滨的组合。

[0378] 另外, 本发明化合物可以用于制备用于治疗癌症、特别是上述癌症的药物。

[0379] 在一些实施例中, 本发明化合物可以用于制备用于治疗癌症的药物, 所述的癌症选自结肠直肠癌、套细胞淋巴瘤、乳腺癌、胶质母细胞瘤、急性粒细胞白血病和肺癌, 特别是非小细胞肺癌。

[0380] 在另一些实施例中, 本发明化合物可以用于制备用于治疗癌症药物, 所述的癌症选自结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、急性粒细胞白血病和肺癌。

[0381] 在另一些实施例中, 本发明提供了本发明化合物在制备用于治疗胶质母细胞瘤或星形细胞瘤的药物中的用途, 其中药物还包括替莫唑胺或者是与替莫唑胺同时、分开或依次施用的。

[0382] 在另一些实施例中, 本发明提供了本发明化合物在制备用于治疗非小细胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌或转移性乳腺癌的药物中的用途, 其中药物还包括盐酸吉西他滨或者是与盐酸吉西他滨同时、分开或依次施用的。还提供了治疗癌症、特别是上述癌症的药物制剂, 所述的药物制剂包含本发明化合物或其可药用盐以及可药用载体。

[0383] 在一些实施例中, 还提供了治疗癌症的药物制剂, 所述的癌症选自结肠直肠癌、套细胞淋巴瘤、乳腺癌、胶质母细胞瘤、急性粒细胞白血病和肺癌, 特别是非小细胞肺癌, 所述的药物制剂包含本发明化合物或其可药用盐以及可药用载体。

[0384] 在一些实施例中, 还提供了治疗癌症的药物制剂, 所述的癌症选自结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、急性粒细胞白血病和肺癌, 所述的药物制剂包含本发明化合物或其可药用盐以及可药用载体。

[0385] 在另一些实施例中, 本发明提供了治疗胶质母细胞瘤或星形细胞瘤的药物制剂, 所述的药物制剂包含本发明化合物和替莫唑胺以及可药用载体。

[0386] 在另一些实施例中, 本发明提供了治疗非小细胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌或转移性乳腺癌的药物制剂, 所述的药物制剂包含本发明化合物和盐酸吉西他滨以及可药用载体。

[0387] 本发明还提供了药物制剂, 其包含本发明化合物或其可药用盐和替莫唑胺, 以及

可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0388] 本发明还提供了药物制剂,其包含本发明化合物或其可药用盐和盐酸吉西他滨,以及可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0389] 本发明进一步提供了药物制剂,其包含本发明化合物或其可药用盐以及可药用载体和任选其它治疗成分。

[0390] 在癌症、移植物排斥和自身免疫性疾病中的用途

[0391] 本发明的化合物具有有价值的药理学性质,可用于治疗疾病。在某些实施例中,本发明的化合物可用于治疗增殖性疾病或癌症。

[0392] 增殖性疾病主要是肿瘤疾病(或癌症)(和/或任何转移灶)。本发明的化合物特别是可用于治疗下列肿瘤:乳腺癌、泌尿生殖器癌、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、头和/或颈癌或膀胱癌,或者从更广义上说,可用于治疗肾癌、脑癌或胃癌;特别是(i)乳房肿瘤;表皮样肿瘤,如表皮样头和/或颈肿瘤或口腔肿瘤;肺肿瘤,例如小细胞或非小细胞肺肿瘤;胃肠肿瘤,例如,结肠直肠肿瘤;或泌尿生殖系统肿瘤,例如,前列腺肿瘤(尤其是激素难以治疗的前列腺肿瘤);或(ii)用其它化疗剂难以治疗的增殖性疾病;或(iii)由于多重耐药性而用其它化疗剂难以治疗的肿瘤。

[0393] 在本发明的更广义上,增殖性疾病还可以是过度增殖性(hyperproliferative)情况,如白血病、增生、纤维化(尤其是肺纤维化,还有其它类型的纤维化,如肾纤维化)、血管生成、银屑病、动脉粥样硬化和血管平滑肌增生,如血管成形术后的狭窄和再狭窄。

[0394] 不管肿瘤和/或转移灶的位置如何,在提及肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症的情况下,作为替代选择或另 外地,也包括位于初始器官或组织和/或任何其它位置中的转移灶。

[0395] 与正常细胞相比,本发明的化合物对迅速增殖的细胞有选择毒性或者更大毒性,所述迅速增殖的细胞特别是人癌症细胞,例如癌性肿瘤,所述化合物具有显著的抗增殖作用并促进分化,例如细胞周期停滞和细胞凋亡。

[0396] 在另外的某些实施例中,本发明的化合物可用于治疗移植物排斥。可以用本发明的化合物治疗的移植物排斥的实例包括但不限于移植物抗宿主病、与异种移植有关的排斥、与器官移植有关的排斥、与急性移植物有关的排斥、异种移植物或同种移植物排斥和器官移植期间发生的缺血或再灌注损伤。

[0397] 在又另外的某些实施例中,本发明的化合物可用于治疗自身免疫性疾病。可以用本发明的化合物治疗的自身免疫性疾病的实例包括但不限于自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性血细胞减少、溶血性贫血、抗磷脂综合征、皮炎、变应性脑脊髓炎、心肌炎、复发性多软骨炎、风湿性心脏病、肾小球肾炎、多发性硬化、神经炎、葡萄膜炎眼炎、多内分泌腺病、紫癜、赖特尔病、僵人综合征、自身免疫性肺炎、孤独症、吉-巴综合征、胰岛素依赖性糖尿病、自身免疫性炎性眼病、自身免疫性甲状腺炎、甲状腺功能减退症、系统性红斑狼疮、古德曼综合征、天疱疮、受体自身免疫性、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、混合性结缔组织病、多肌炎/皮肌炎、恶性贫血、特发性艾迪生病、不孕、肾小球肾炎、大疱性类天疱疮、舍格伦综合征、糖尿病、肾上腺素能药耐药性、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、白斑、脉管炎、MI后、心切术综合征、荨麻疹、特应性皮炎、哮喘、炎性肌病、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化和T-细胞介导的超敏反应疾病。

[0398] 如果没有另外说明,在适宜和有利时,术语“用途”分别包括本发明下列实施例中的任何一种或多种:在治疗与蛋白激酶有关的病症中的用途;在制备用于治疗这些疾病的药物组合物中的用途,例如,在制备药物中的用途;在这些疾病的治疗中使用本发明的化合物的方法;用于治疗这些疾病的含有本发明的化合物的药物制剂;和用于治疗这些疾病的本发明的化合物。所治疗的疾病并且因此本发明的化合物优选的用途特别是选自癌症、移植排斥或自身免疫性疾病以及依赖于蛋白激酶活性的那些疾病。术语“用途”进一步包括足以用作示踪剂或标签的与蛋白激酶结合的本文的组合物的实施例,从而使得当与荧光(fluor)或标记物偶联或被制备为放射活性的时,可用作研究试剂或用作诊断剂或显像剂。

[0399] 本发明的化合物的组合物

[0400] 本发明提供药物组合物,包含治疗有效量的式(I)-式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。当本发明的化合物以药物的形式施用于哺乳动物例如人时,其可以以化合物本身的形式被给予或者可以以含有例如0.1至99.5%(更优选0.5至90%)活性成分以及药学可接受的载体的药物组合物的形式被给予。

[0401] “有效量”是治疗或预防与蛋白激酶有关的病症例如预防与蛋白激酶有关的病症的各种形态和躯体 症状和/或本文所述的疾病或情况所需的或者足够的量。在一个实例中,本发明的化合物的有效量是足以治疗个体的与蛋白激酶有关的病症的量。有效量可以根据诸如个体的大小和体重、疾患的类型或本发明的具体化合物等因素而变化。例如,本发明的化合物的选择可影响“有效量”的构成。本领域普通技术人员将能研究本文所包含的因素和在不进行过度实验的情况下确定本发明的化合物的有效量。

[0402] 施用方案可影响有效量的构成。本发明的化合物可在与蛋白激酶有关的病症发作之前或之后被施用于个体。此外,可以每天或相继施用多个分剂量以及错开的剂量,或者可以连续输注给药,或者可以推注给药。此外,本发明的化合物的剂量可以根据治疗或预防的情形的紧迫性按比例酌情增加或减少。

[0403] “联合”表示在单个剂量单位形式中的固定组合或用于组合施用的部分的药盒,其中本发明公开化合物和组合伴侣可以在同一时间独立施用或者可以在一定的时间间隔内分别施用,特别是使联合伴侣表现出合作、例如协同作用。如本文所用的术语“共同给药”或“联合给药”等意欲囊括将所选的组合伴侣施用于需要其的单个个体(例如患者),并且意欲包括其中物质不必通过相同施用途径或同时施用的治疗方案。如本文所用的术语“药物组合产品”表示将一种以上活性成分混合或组合所得到的产品,并且既包括活性成分的固定组合也包括非固定组合。术语“固定联合”表示活性成分如本发明公开化合物和组合伴侣以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定联合”表示活性成分如本发明公开化合物和组合伴侣均作为单独实体同时、共同或无特定时间限制地先后施用于患者,其中该施用在患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如施用3种或更多种活性成分。

[0404] 本发明的化合物可用于治疗本文所述的状态、病症或疾病,或用于制备治疗这些疾病的药物组合物。本发明的化合物在这些疾病治疗中的使用方法或用于治疗这些疾病的含有本发明的化合物的药物制剂。

[0405] 措辞“药物组合物”包括适于施用于哺乳动物例如人的制剂。当本发明的化合物以药物的形式施用于哺乳动物例如人时,其可以以化合物本身的形式被给予或者可以以含有

例如0.1至99.5% (更优选0.5至90%) 活性成分以及药学可接受的载体的药物组合物的形式被给予。

[0406] 措辞“药学可接受的载体”在本领域中是公认的,包括适于将本发明的化合物施用于哺乳动物的药学可接受的材料、组合物或载体。所述载体包括参与携带主题物质或将其从一个器官或机体的一部分转移到另一个器官或机体的另一部分的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。各载体在与制剂中的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学可接受的载体的材料的一些实例包括:糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉类,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉状西黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡类;油类,如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;二醇类,如丙二醇;多元醇类,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等张盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲液;和药物制剂中所用的其它无毒的可相容的物质。

[0407] 在组合物中也可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0408] 药学可接受的抗氧化剂的实例包括:水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,如棕榈酸抗坏血酸酯、丁化羟基苯甲醚(BHA)、丁化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、棕榈酸丙酯、 α -生育酚等;和金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0409] 本发明的制剂包括适于口服、鼻、局部、口含、舌下、直肠、阴道和/或胃肠外施用的那些。制剂可以方便地以单位剂型形式存在并且可以通过药学领域公知的任何方法来制备。可以与载体物质组合来制备单剂量形式的活性成分的量一般是产生治疗作用的化合物的量。一般而言,以百分之一为单位,该量为约1%至约99%活性成分,优选约5%至约70%,最优选约10至约30%。

[0410] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明的化合物与载体、独立任选地和一种或多种辅助成分结合的步骤。一般而言,制剂是通过将本发明的化合物与液体载体或很细的固体载体或这二者均匀且紧密地结合在一起、然后如果需要的话,将该产物成型来制备的。

[0411] 适于口服施用的本发明的制剂可以是胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用矫味的基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)、散剂、颗粒剂、或者在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂、或者水包油或油包水型液体乳剂、或者酏剂或糖浆剂、或者软锭剂(使用惰性基质,如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)和/或漱口剂等的形式,其各自含有既定量的本发明的化合物作为活性成分。本发明的化合物还可以以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式施用。

[0412] 在用于口服施用的本发明的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖衣丸、散剂、颗粒剂等)中,将活性成分与一种或多种药学可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任何下列物质混合:填充剂或增量剂,如淀粉类、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;粘合剂,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;保湿剂,如甘油;崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸和碳酸钠;溶液阻滞剂

(solution retarding agent), 如石蜡; 吸收促进剂, 如季铵化合物; 润湿剂, 例如, 鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯; 吸附剂, 如高岭土和皂土; 润滑剂, 如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠, 以及其混合物; 和着色剂。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下, 药物组合物还可包含缓冲剂。类似类型的固体组合物还可在使用赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中用作填充物。

[0413] 片剂可以通过压制或模制来制备, 可任选地使用一种或多种辅助成分。压制片可以用粘合剂(例如, 明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如, 羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片可以通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物在合适的机器中进行模制来制备。

[0414] 片剂和本发明的药物组合物的其它固体剂型如糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可任选地被刻痕或用包衣和壳如肠溶衣和制药领域公知的其它包衣来制备。也可以将它们用例如提供所需释放性质的各种比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球进行配制以便提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放。可将它们例如通过用截留细菌的滤器过滤或通过在使用前即刻掺入可溶解于无菌水或一些其它可注射无菌溶媒中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行灭菌。这些组合物还可任选地含有遮光剂并且可以是仅在或优先在胃肠道的某个部分中释放活性成分、任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。活性成分也可以是微囊化的形式, 如果适宜的话, 使用一种或多种上述赋形剂。

[0415] 用于口服施用的本发明的化合物的液体剂型包括药学可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除活性成分以外, 液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨醇的脂肪酸酯以及其混合物。

[0416] 除惰性稀释剂以外, 口服组合物还可包含辅剂(adjunct)如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0417] 除活性化合物以外, 混悬剂还可包含助混剂, 例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和失水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminummetahydroxide)、皂土、琼脂和西黄蓍胶以及其混合物。

[0418] 用于直肠或阴道施用的本发明的药物组合物的制剂可以以栓剂的形式存在, 其可以通过将一种或多种本发明的化合物与一种或多种合适的无刺激的赋形剂或载体(包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯)混合来制备, 并且其在室温下是固体, 但是在体温下是液体, 因此将在直肠或阴道腔中熔化并释放出活性化合物。

[0419] 适于阴道施用的本发明的制剂还包括含有本领域中已知适宜的载体的阴道栓、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂。

[0420] 本发明的化合物的用于局部或透皮施用的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。可以将活性成分在无菌条件下与药学可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0421] 除本发明的活性化合物以外, 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可包含赋形剂, 如动物和植物脂肪、油类、蜡类、石蜡类、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇类、硅氧烷

类、皂土类、硅酸、滑石粉和氧化锌、或其混合物。

[0422] 除本发明的化合物以外，散剂和喷雾剂还可包含赋形剂如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可包含常规抛射剂如氯氟烃类和挥发性的未被取代的烃类，如丁烷和丙烷。

[0423] 透皮贴剂具有为机体提供本发明的化合物的控制传递的另外的优点。该类剂型可以通过将化合物溶解或分散于合适的溶媒中来制备。还可以使用吸收促进剂来增加通过皮肤的化合物通量。可以通过提供控速膜或将活性化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制该类流动的速度。

[0424] 在本发明的范围内还包括眼用制剂、眼用软膏剂、散剂、溶液剂等。

[0425] 适于胃肠外施用的本发明的药物组合物包含一种或多种本发明的化合物以及一种或多种药学可接受的无菌的等张的水性或非水性溶液、分散物、混悬剂或乳剂、或者可在使用前即刻被重组到无菌的可注射溶液或分散物中的无菌粉末，其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使得制剂与接受者的血液等张的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0426] 可用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)以及其合适的混合物、植物油类如橄榄油和可注射的有机酯类如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣材料如卵磷脂、在分散物的情况下通过维持所需的粒度、和通过使用表面活性剂来维持合适的流动性。

[0427] 这些组合物还可包含辅剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂例如尼泊金酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等来确保预防微生物的作用。还可能需要在组合物中包含等张剂如糖类、氯化钠等。此外，可以通过包含延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶来造成可注射药物形式的延长吸收。

[0428] 在一些情况中，为了延长药物的作用，需要减慢得自皮下或肌肉注射的药物吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体混悬液来实现。这样，药物的吸收速率将取决于其溶出速率，溶出速率又可能取决于晶体大小和晶形。或者，通过将药物溶解或混悬于油性基质中来实现胃肠外施用的药物形式的延长吸收。

[0429] 可注射的储库形式是通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微囊基质来制备的。根据药物与聚合物的比例以及所用的具体化合物的性质，可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射的储库制剂也可以通过将药物包在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0430] 本发明的制剂可以被口服、胃肠外、局部或直肠施用。它们当然是以适合于各施用途径的形式被给予。例如，它们以片剂或胶囊剂的形式被施用，通过注射剂、吸入剂、眼用洗剂、软膏剂、栓剂等被施用，通过注射、输注或吸入被施用；通过洗剂或软膏剂被局部施用；通过栓剂被直肠施用。优选的是口服和/或静脉内施用。

[0431] 本文所用的措辞“胃肠外施用”意指除肠内和局部施用以外的施用方式，通常是通过注射施用，非限制性地包括静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0432] 本文所用的措辞“全身施用”和“外周施用”意指化合物、药物或其它材料的除直接施用于中枢神经系统以外的施用，从而使得其进入患者的系统中并因此进行代谢和其它相似过程，例如皮下施用。

[0433] 这些化合物可通过任何合适的施用途径被施用于人和其它动物来进行治疗,包括口服、鼻(例如以喷雾剂形式)、直肠、阴道内、胃肠外、脑池内和局部(以散剂、软膏剂或滴剂形式)施用,所述局部施用包括口含和舌下施用。

[0434] 不管所选择的施用途径如何,用本领域技术人员已知的常规方法将可以以合适的水合形式使用的本发明的化合物和/或本发明的药物组合物配制成药学可接受的剂型。

[0435] 可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得对特定患者、组合物和施用方式而言可有效实现所需治疗响应、对患者无毒的活性成分的量。

[0436] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所用的具体的本发明的化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用的具体化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用的具体化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、情况、一般健康状况和既往医学史以及医学领域中公知的类似因素。

[0437] 具有本领域普通技能的医师或兽医可容易地确定和开具出所需的药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以以低于获得所需治疗作用所需要的剂量的水平开始药物组合物中所用的本发明的化合物的剂量并逐渐增加其剂量直至实现所需的作用。

[0438] 一般而言,本发明的化合物的合适的日剂量将是有效产生治疗作用的最低剂量的化合物量。该类有效剂量一般将取决于上述因素。一般而言,当用于所示的镇痛作用时,本发明的化合物用于患者的静脉内和皮下剂量为约0.0001至约100mg/kg体重/天,更优选约0.01至约50mg/kg/天,还更优选为约1.0至约100mg/kg/天。有效量是治疗与蛋白激酶有关的病症的量。

[0439] 如果需要的话,活性化合物的有效日剂量可以在一天中以分开施用的二、三、四、五、六或更多个亚剂量以适宜的时间间隔施用,任选地,所述亚剂量是单位剂型。

[0440] 对于约50-70kg的个体,本发明的药物组合物或组合可以为约1-1000mg活性成分的单位剂量,或者约1-500mg或者约1-250mg或者约1-150mg或者约0.5-100mg或者约1-50mg的活性成分。化合物、其药物组合物或组合的治疗有效剂量取决于个体的种类、体重、年龄和个体条件、治疗的障碍或疾病或其严重程度。具有普通技术的医师、临床医师或兽医能够容易地确定预防、治疗或抑制障碍或疾病的进程所需的每种活性成分的有效量。

[0441] 上述剂量性质在体外和体内试验中应用有利的哺乳动物,例如小鼠、大鼠、狗、猴或其相关器官、组织或制备物可进行说明。本发明化合物可以在体外以溶液剂例如水溶液剂的形式应用,并且可以在体内以肠内、非肠道、有利地以静脉内例如作为混悬剂或水溶液剂应用。体外剂量范围可以是约 10^{-3} 摩尔至 10^{-9} 摩尔浓度之间。体内治疗有效量范围可以取决于施用途径,为约0.1-500mg/kg或约1-100mg/kg之间。

[0442] 本文所用的术语“个体”意指动物。通常,动物是哺乳动物。个体还意指例如灵长类(例如人,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施例中,个体是灵长类。在其它实施例中,个体是人。

[0443] 虽然本发明的化合物可以单独施用,但是优选以药物组合物的形式施用所述化合物。

[0444] 药物联合

[0445] 使用本发明所提供的一种或多种化合物或组合物,或其药学上可接受的衍生物与其它的药物活化剂联合来组合治疗,用于治疗本文所述的疾病和病症。

[0446] 将配制用于口服、全身性传递包括肠道外或静脉内传递或用于局部或表面施用的有效量的化合物或包含治疗有效浓度的化合物的组合物给予表现出疾病或病症症状而需要治疗的个体。所述量有效地治疗、控制或缓解了该疾病或病症的一种或多种症状。

[0447] 本领域普通技术人员能够理解本发明所提供的化合物、异构体、前体药物和药学上可接受的衍生物,包括药物组合物和包含这些化合物的制剂,可广泛应用于联合治疗以治疗本发明所述的不适和疾病。因此,本发明预期将本发明所提供的化合物、异构体、前体药物和药学上可接受的衍生物与其它活性药物联合使用,以用于治疗本发明所述的疾病/不适。

[0448] 本发明所提供的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物可以在一种或多种附加治疗剂给药的同时、之前或之后给药。附加治疗剂特别是有用于治疗困扰受试者的增生性病症或癌症的治疗剂。

[0449] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自抗癌剂(如细胞信号传导抑制剂,有丝分裂抑制剂,烷化剂,抗代谢药,嵌合(intercalating)抗癌剂,拓扑异构酶抑制剂,免疫治疗剂,或抗激素剂),类固醇药物,甲氨蝶呤,来氟米特,抗TNF- α 剂,钙调神经磷酸酶(calcineurin)抑制剂,抗组胺药物,化学治疗药物,抗增殖剂,免疫抑制剂,免疫刺激剂,抗炎性试剂,CDK4/6激酶抑制剂,ABL抑制剂,ABL/Scr抑制剂,极光激酶抑制剂,Bcr-ABL的非-ATP竞争性抑制剂,c-KIT突变抑制剂,RET抑制剂,PDGFR抑制剂,VEGFR抑制剂,CSF1R抑制剂,FLT3抑制剂,FLT3-ITD抑制剂或它们的组合。

[0450] 在一些实施方案中,抗癌剂选自烷化剂(如环磷酰胺、一环磷酰胺、美法仑、白消安、尼莫司丁、雷莫司汀、达卡巴嗪、替莫唑胺、盐酸氮芥、二溴甘露醇等)、铂络合剂(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂等)、代谢拮抗剂(如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、替加氟、吉西他滨、卡倍他滨、氟维司群、培美曲塞等)、植物生物碱(例如长春新碱、长春碱、长春地辛、依托泊苷、多西他赛、紫杉醇、伊立替康、长春瑞滨、米托蒽醌、长春氟宁、拓扑替康等)、抗体药物(例如曲妥单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗等)、激素抗癌剂(例如亮丙瑞林、戈舍瑞林、度他雄胺、地塞米松、他莫西芬等)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、来那度胺等)、芳香化酶抑制剂(例如依西美坦、来曲唑、阿那曲唑等)、VEGFR抑制剂(例如舒尼替尼、索拉非尼、伊马替尼、吉非替尼、埃罗替尼、凡德他尼、帕唑替尼、拉帕替尼等)、mTOR抑制剂(例如依维莫司、西罗莫司、佐他莫司等)。

[0451] 在一些实施方案中,附加治疗剂可以是:链脲佐菌素,奥沙利铂,替莫唑胺,甲氨蝶呤,氟尿嘧啶,吉西他滨,巯基嘌呤,长春瑞滨,多西紫杉醇,拓扑替康,伊立替康,曲贝替定,更生霉素,丝裂霉素C,伊沙匹隆,戈那瑞林类似物,甲地孕酮,强的松,甲泼尼龙,沙利度胺,干扰素 α ,亚叶酸钙,西罗莫司,西罗莫司脂化物,依维莫司,阿法替尼,alisertib, amuvatinib,阿帕替尼,阿西替尼,硼替佐米,波舒替尼,brivanib,cabozantinib,西地尼布,crenolanib,克卓替尼,dabrafenib,dacomitinib,danuserib,达沙替尼,dovitinib,厄洛替尼,foretinib,ganetespib,吉非替尼,ibrutinib,埃克替尼,伊马替尼,iniparib,拉帕替尼,lenvatinib,linifanib,linsitinib,马替替尼,momelotinib,莫替沙尼,来那替尼,尼罗替尼,niraparib,oprozomib,olaparib,帕唑帕尼,pictilisib,ponatinib, quizartinib,regorafenib,rigosertib,rucaparib,ruxolitinib,塞卡替尼,saridegib, 索拉非尼,舒尼替尼,tasocitinib,telatinib,tivantinib,tivozanib,tofacitinib,

trametinib, 凡德他尼, veliparib, 威罗菲尼, vismodegib, volasertib, 阿仑单抗, 贝伐单抗, brentuximab vedotin, 卡妥索单抗, 西妥昔单抗, 地诺单抗, 吉妥珠单抗, 伊匹单抗, 尼妥珠单抗, 奥法木单抗, 帕尼单抗, 利妥昔单抗, 托西莫单抗, 曲妥珠单抗, 白消安, 二丙胺磺酯, 哌泊舒凡, 苜替哌, 卡波醌, 四甲脲烷亚胺, 乌瑞替哌, 六甲密胺, 曲他胺, 三亚乙基磷酰胺 (triethylenephosphoramidate), 三亚乙基硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate), 三羟甲密胺, 苯丁酸氮芥, 氮芥, 环磷酰胺, 雌莫司汀, 异环磷酰胺, 氮芥, 盐酸氧化氮芥, 美法仑, 新氮芥, 苯芥胆甾醇, 松龙苯芥, 三芥环磷酰胺, 尿嘧啶氮芥, 卡莫司汀, 氯脲菌素, 福莫司汀 (fotemustine), 洛莫司汀 (lomustine), 尼莫司汀 (nimustine), 雷莫司汀 (ranimustine), 达卡巴嗪, 甘露氮芥, 二溴甘露醇, 二溴卫矛醇, 哌泊溴烷, 阿克拉霉素, 放线菌素 F (1), 氨基霉素, 偶氮丝氨酸, 博来霉素, 放线菌素 C, 卡柔比星 (carubicin), 嗜癌霉素 (carzinophilin), 色霉素 (chromomycin), 放线菌素 D, 柔红霉素 (daunorubicin), 道诺霉素 (daunomycin), 6-重氮基-5-氧代-1-正亮氨酸, 多柔比星, 表柔比星, 丝裂霉素 C, 麦考酚酸, 诺加霉素 (nogalamycin), 橄榄霉素 (olivomycin), 培洛霉素 (peplomycin), 普卡霉素 (plicamycin), 泊非霉素 (porfiromycin), 嘌呤霉素 (puromycin), 链黑霉素 (streptonigrin), 链脲霉素 (streptozocin), 杀结核菌素 (tubercidin), 乌苯美司 (ubenimex), 净司他丁 (zinostatin), 佐柔比星, 二甲叶酸 (denopterin), 甲氨喋呤, 蝶罗呤 (pteropterin), 三甲曲沙 (trimetrexate), 氟达拉滨, 硫咪嘌呤 (thiamiprine), 硫鸟嘌呤 (thioguanine), 安西他滨 (ancitabine), 阿扎胞苷 (azacitidine), 6-氮尿苷 (6-azauridine), 卡莫氟 (carmofur), 阿糖胞苷 (cytarabine), 二脱氧尿苷 (dideoxyuridine), 去氧氟尿苷 (doxifluridine), 依诺他滨 (enocitabine), 氟尿苷 (floxuridine), 氟脲嘧啶 (fluorouracil), 替加氟, L-天门冬酰胺酶, 阿法脱氧核糖核酸酶, 醋葡醛内酯, 醛磷酰胺苷 (aldophosphamide glycoside), 氨基乙酰丙酸, 安吡啶, bestrabucil, 比生群, 卡铂, 顺铂, 地磷酰胺 (defofamide), 秋水仙胺, 地吡醌, elfornithine, 醋酸羟哌唑, 依托格鲁, 依托泊苷, 氟他胺, 硝酸镓, 羟基脲, 干扰素 α , 干扰素 β , 干扰素 γ , 白细胞介素-2, 香菇多糖, 氯尼达明, 泼尼松, 地塞米松, 甲酰四氢叶酸, 丙米胍, 米托蒽醌, 蒙匹胺醇 (mopidamol), 二胺硝吡啶, 喷司他丁, 蛋氨酸氮芥, 吡柔比星 (pirarubicin), 鬼臼酸, 2-乙基酰胺, 丙卡巴肼, 雷佐生, 西佐喃 (sizofiran), 锗螺胺 (spirogermanium), 紫杉醇, 他莫昔芬, 替尼泊苷, 细交链孢菌酮酸, 三亚胺醌, 2,2',2''-三氯三乙基胺, 乌拉坦, 长春碱, 长春新碱, 长春地辛, 地拉罗斯, 卡博替尼, 普纳替尼, Midostaurin, Pacritinib, quizartinib, gilteritinib, AKN-028, AT-9283, Crenolanib, ENMD-2076, Famitinib, Dovitinib, PLX-3397, palbociclib, abemaciclib, ribociclib, rigosertib sodium, Selinexor, Roniciclib, AT-7519, Seliciclib, Alvocidib 或它们的组合。

[0452] 在一些实施方案中, 还提供了药物组合物, 其包含本发明所提供的化合物或其药学上可接受的衍生物, 和一种或多种其它活性药物, 可作为单个剂量形式或者与化合物和组合物分开作为多剂量形式的一部分。其它活性药物可以与本发明公开的化合物同时给予或者不同时给予。在后一种情况下, 给药可以错开, 例如: 6 小时、12 小时、1 天、2 天、3 天、1 周、2 周、3 周、1 个月或 2 个月。。

[0453] 在一些实施方案中, 还提供联合疗法, 其治疗或预防症状、或与癌症和相关疾病和

病症相关的并发症的发生,该疗法包括向有此种需要的个体给予一种本发明所公开的化合物或组合物、或其药学上可接受的衍生物,和一或多种其它活性药物。

[0454] 在一些实施方案中,联合用药给药时,有两种方式:1) 将本发明所述的化合物或药物组合物与可联用的其他活性药物分别制成单独的制剂,两种剂型可以相同或不同,使用时可以先后使用,也可以同时使用;先后使用时,给予第二种药物是第一种药物还未丧失其在体内的有效作用;2) 将本发明化合物或药物组合物和可联用的其他活性药物制成单一制剂,同时给药。

[0455] 在一些实施方案中,特别提供FLT3抑制剂或FLT3-ITD抑制剂和CDK4/6激酶抑制剂的联合用药。本发明作为CDK4/6激酶抑制剂的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物可以在一种或多种附加治疗剂给药的同时、之前或之后给药。附加治疗剂特别是FLT3抑制剂或FLT3-ITD抑制剂。

[0456] 在一些实施方案中,FLT3抑制剂或FLT3-ITD抑制剂是卡博替尼,普纳替尼, Midostaurin, Pacritinib, quizartinib, gilteritinib, AKN-028, AT-9283, Crenolanib, ENMD-2076, Famitinib, Dovitinib, PLX-3397, 等。

[0457] 一般合成方法

[0458] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)-(III)所示化合物。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0459] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0460] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0461] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0462] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0463] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以CDCl₃, d⁶-DMSO, CD₃OD或d⁶-丙酮为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),dd(doublet of doublets,四重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0464] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备G1312A二元泵和a G1316A TCC (柱温保持在30℃) 的Agilent 6320系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315B DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0465] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备G1311A四元泵和G1316A TCC (柱温保持在30℃) 的Agilent 6120系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315D DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0466] 以上两种光谱仪都配备了Agilent Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,5μm。注射体积是通过样品浓度来确定;流速为0.6mL/min;HPLC的峰值是通过在210nm和254nm处的UV-Vis波长来记录读取的。流动相为0.1%的甲酸乙腈溶液 (相A) 和0.1%的甲酸超纯水溶液 (相B)。梯度洗脱条件如表1所示:

[0467] 表1

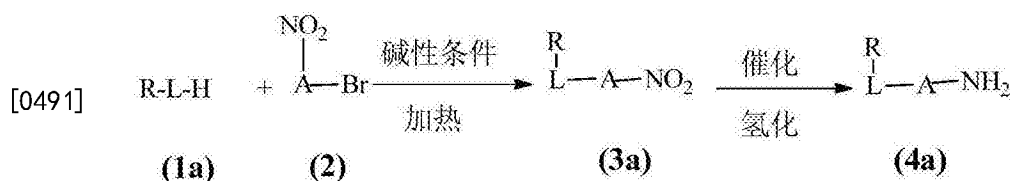
时间(min)	A (CH ₃ CN, 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0.1% HCOOH)
[0468] 0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
[0469] 6.1 - 8	5	95

[0470] 化合物纯化是通过Agilent 1100系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的,其中UV检测在210nm和254nm处,Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,4μm,10分钟,流速为0.6mL/min,5-95%的 (0.1%甲酸乙腈溶液) 的 (0.1%甲酸水溶液),柱温保持在40℃。

[0471] 下面简写词的使用贯穿本发明:

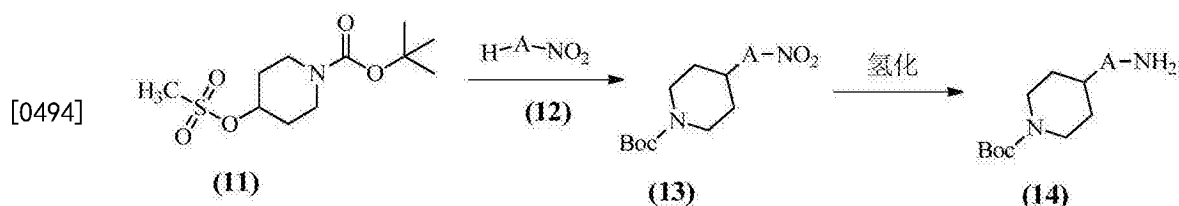
- [0472] BOC, Boc 叔丁氧基羰基
- [0473] CHCl₃ 氯仿
- [0474] CDCl₃ 氘代氯仿
- [0475] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0476] DMAP 4-二甲氨基吡啶
- [0477] DMSO 二甲基亚砷
- [0478] DMSO-d₆ 氘代二甲基亚砷
- [0479] DIPEA 二异丙基乙胺
- [0480] HATU 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯
- [0481] EDC, EDCI 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
- [0482] mL, ml 毫升
- [0483] N₂ 氮气
- [0484] Pd/C 钯/碳
- [0485] RT rt 室温
- [0486] Rt 保留时间

- [0487] NaH 氢化钠
 [0488] TFA 三氟乙酸
 [0489] 合成方案
 [0490] 合成中间体方案1



[0492] 本发明化合物中间体 (4a) 可以通过合成中间体方案1的合成方法得到: 化合物 (1a) 与化合物 (2) 在碱性条件下, 加热反应生成化合物 (3a); 化合物 (3a) 经过催化氢化得到中间体化合物 (4a)。其中A、R和L具有如本发明所述的含义。

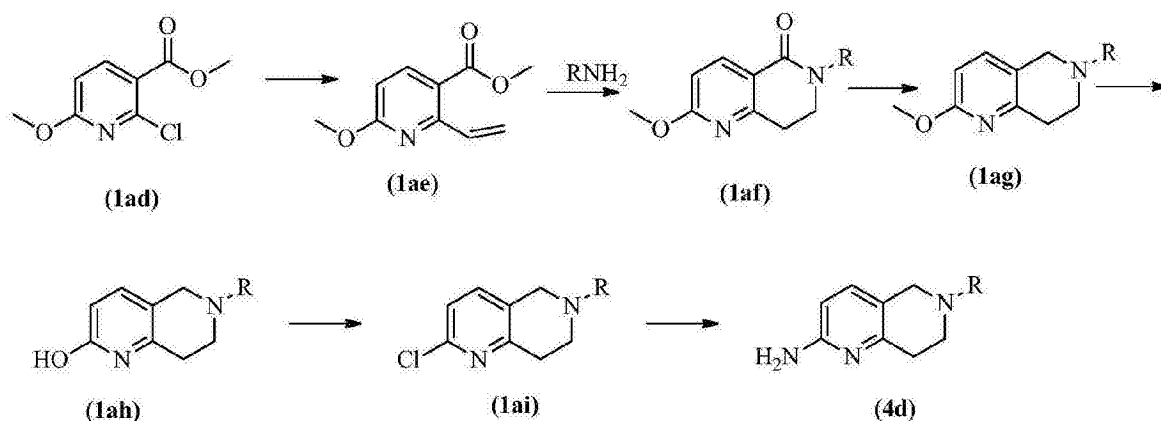
- [0493] 合成中间体方案2



[0495] 本发明化合物中间体 (14) 可以通过合成中间体方案2的合成方法得到: 化合物 (11) 与化合物 (12) 在碱性条件下, 加热反应生成化合物 (13); 化合物 (13) 经过催化氢化得到中间体化合物 (14)。其中A具有如本发明所述的含义。

- [0496] 合成中间体方案5

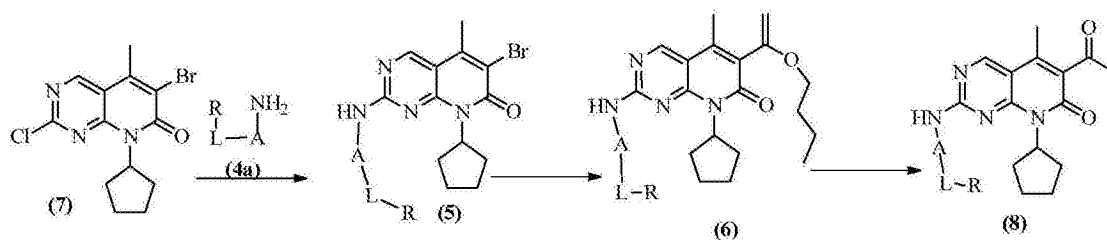
[0497]



[0498] 本发明化合物中间体 (4d) 可以通过合成中间体方案5的合成方法得到: 化合物 (1ad) 在锡试剂作用下发生still反应得到化合物 (1ae), 然后化合物 (1ae) 在碱 (碱可以是, 但不限于RNH₂) 作用下加热关环得到化合物 (1af), 化合物 (1af) 还原酰胺得到化合物 (1ag), 化合物 (1ag) 在HBr和AcOH作用下, 脱甲基得到化合物 (1ah), 化合物 (1ah) 在POCl₃作用下得到化合物 (1ai), 进一步在氨水作用下得到化合物 (4d)。其中R具有如本发明所述的含义。

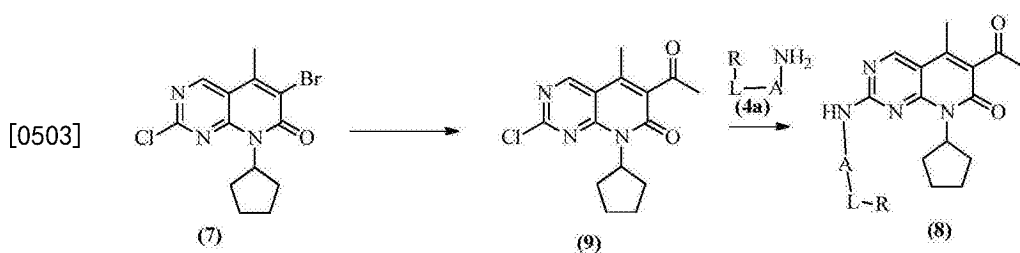
- [0499] 合成方案1

[0500]



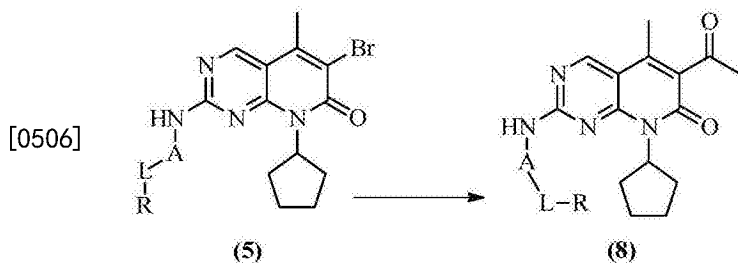
[0501] 本发明化合物可以通过合成方案1的合成方法得到:化合物(4a)与化合物(7)在合适的溶剂中发生偶联反应,得到化合物(5);化合物(5)在钯催化剂作用下,发生偶联反应得到化合物(6),再进一步在酸性条件下重排得到目标产物(8)。其中A、R和L具有如本发明所述的含义。

[0502] 合成方案2



[0504] 本发明化合物可以通过合成方案2的合成方法得到:化合物(7)在合适的溶剂中在钯催化剂作用下,发生偶联反应,到化合物(9);化合物(9)与化合物(4a)在碱的作用下,发生偶联反应得到化合物(8)。其中A、R和L具有如本发明所述的含义。

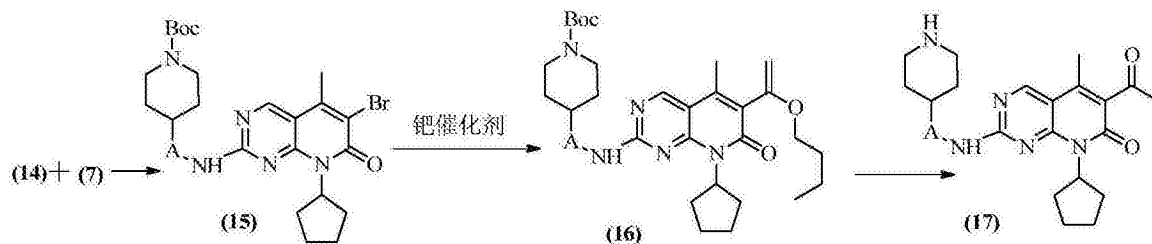
[0505] 合成方案3



[0507] 本发明化合物可以通过合成方案3的合成方法得到:化合物(5)在锡催化剂作用下,发生偶联反应得到化合物(8)。其中A、R和L具有如本发明所述的含义。

[0508] 合成方案4

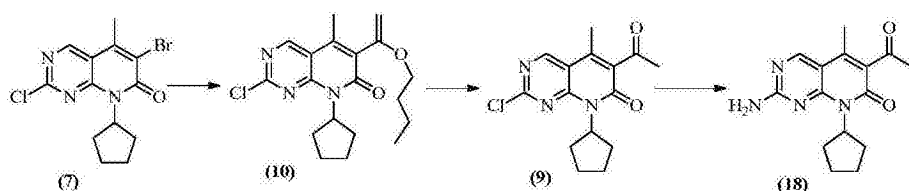
[0509]



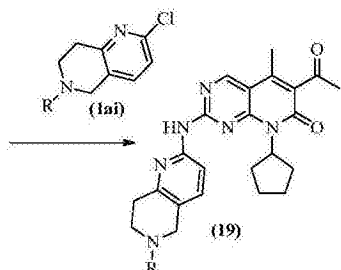
[0510] 本发明化合物可以通过合成方案4的合成方法得到:中间体化合物(14)与化合物(7)在合适的溶剂中发生偶联反应,得到化合物(15);化合物(15)在钯催化剂作用下,发生偶联反应得到化合物(16),再进一步在酸性条件下重排得到目标产物(17)。其中A具有如本

发明所述的含义。

[0511] 合成方案5

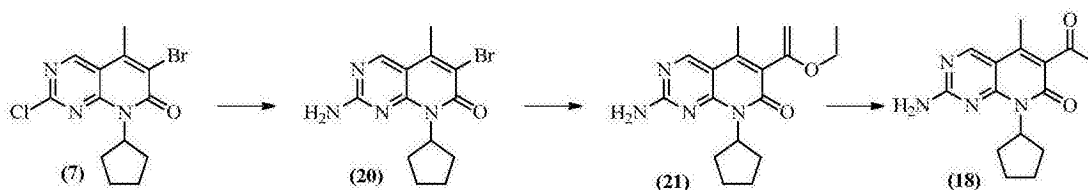


[0512]

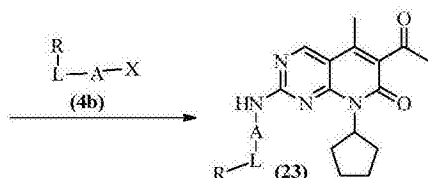


[0513] 本发明化合物可以通过合成方案5的合成方法得到：化合物(7)在合适的溶剂中在锡催化剂作用下，发生偶联反应得到化合物(10)；化合物(10)在酸性条件下重排得到化合物(9)，化合物(9)在氨水作用得到化合物(18)，化合物(18)与化合物(1ai)在钯试剂的作用下偶联得到最终化合物(19)。其中R具有如本发明所述的含义。

[0514] 合成方案6



[0515]



[0516] 本发明化合物可以通过合成方案6的合成方法得到：化合物(7)在氨水作用下，得到化合物(20)，化合物(20)在钯催化剂作用下，发生偶联反应得到化合物(21)，化合物(21)在酸性条件下重排得到化合物(18)，化合物(18)在碱性条件下与化合物(4b)在钯催化剂作用下，发生偶联反应得到化合物(23)。其中，X为卤素等易离去基团；A，R和L具有如本发明所述的含义。

具体实施方式

[0517] 下面的实施例可以对本发明做进一步的描述，然而，这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

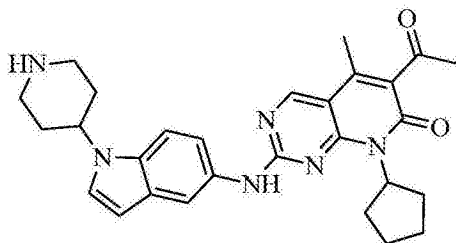
实施例

[0518] 实施例1

[0519] 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[(1-- (哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)氨基]-吡啶并

[2,3-d] 嘧啶-7 (8H) -酮

[0520]



[0521] 步骤1) 4-(5-硝基-1H-吲哚-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0522] 冰浴下,在5-硝基吲哚(3.0g,18.3mmol)的DMF(45mL)溶液中加入NaH(1.5g,38mmol),室温下搅拌30min后,滴加1-Boc-4-甲烷磺酰氧基哌啶(5.2g,19mmol)的DMF(50mL)溶液,然后加热到100℃反应12h。反应液冷却后倒入饱和碳酸氢钠水溶液中(150mL),乙酸乙酯萃取(300mL×3),有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后过滤,减压除去溶剂后的粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(V/V)=10/1),得黄色油状物(1.1g,15.8%)。

[0523] LC-MS: (pos.ion) m/z:346.4 [M+1]⁺;

[0524] 步骤2) 4-(5-氨基-1H-吲哚-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0525] 4-(5-硝基-1H-吲哚-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.80g,2mmol)溶解在甲醇(50mL)中,加入10%Pd/C(0.10g),然后置换氢气,室温下反应10h。反应液用硅藻土过滤后浓缩,硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=50/1),得棕色固体(0.30g,40.1%)。

[0526] LC-MS: (pos.ion) m/z:316.3 [M+1]⁺;

[0527] 步骤3) 4-(5-((6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吲哚-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0528] 将6-溴-2-氯-8-环戊基-5-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(170mg,0.5mmol)(参考文献W02003062236A1)和4-(5-氨基-1H-吲哚-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg,0.73mmol)溶解在无水DMSO(20mL)中,加入粉末状分子筛(200mg),然后置换氮气,120℃下反应12h。反应液冷却后加入水中,二氯甲烷萃取(100mL×3),有机相用水洗(30mL),饱和食盐水洗(30mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后的粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V)=20/1),得黄色固体(0.20g,60.2%)。

[0529] LC-MS: (pos.ion) m/z:621.3 [M+1]⁺;

[0530] 步骤4) 4-(5-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吲哚-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0531] 将4-(5-((6-溴-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吲哚-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.21mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(15mg,0.02mmol)溶解在正丁醇(20mL)中,加入DIPEA(0.05mL,0.30mmol)和乙烯基正丁醚(0.1mL,0.80mmol),然后置换氮气,95℃下反应10h。反应液减压浓缩除去溶剂后倒入饱和碳酸氢钠水溶液中(50mL),二氯甲烷萃取(100mL×3),有机相用饱和食盐水洗(30mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩过得黄色固体粗产物(100 mg,74.6%)。

[0532] LC-MS: (pos.ion) m/z:641.5 [M+1]⁺;

[0533] 步骤5) 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)氨基]-

吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

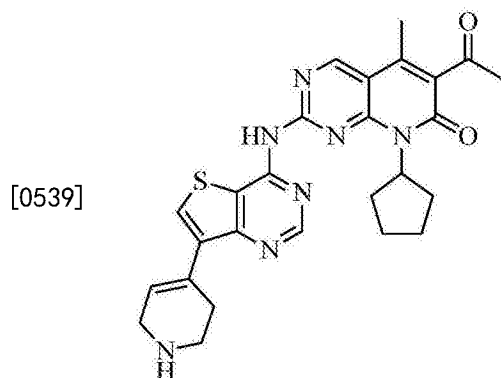
[0534] 在4-(5-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-1H-吡唑-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.16mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入三氟乙酸(0.06mL,0.8mmol),加热回流反应12h。反应液冷却后加入饱和碳酸氢钠水溶液(40mL),二氯甲烷萃取(100mL×3),有机相用饱和食盐水洗(40mL),无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩得到的粗产物经制备型高效液相色谱分离得黄色固体产物(30mg,40.1%)。

[0535] LC-MS: (pos.ion) m/z:485.4 [M+1]⁺;

[0536] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.04-9.88 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.39 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.08 (d, J=12.4Hz, 2H), 2.71 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.89 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.83 (dd, J=11.8Hz, 3.6Hz, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H)。

[0537] 实施例2

[0538] 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0540] 步骤1) 4-(4-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氢-1(2H)-吡啶叔丁基碳酸酯

[0541] 在4-氨基-7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶(50mg,0.21mmol)和N-Boc-3,4-二氢-2H-吡啶-4-硼酸频哪醇酯(100mg,0.32mmol)的1,4-二氧六环(10mL)溶液中加入碳酸钠(72mg,0.68mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(16mg,0.023mmol)。置换N₂,搅拌加热至110℃反应。加入二氯甲烷(100mL)稀释,再加入饱和食盐水(20mL)洗涤,分液,无水硫酸钠干燥有机相,过滤,减压浓缩溶剂,柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到黄色固体(68mg,94%)。

[0542] LC-MS: (pos.ion) m/z:333.0 [M+1]⁺

[0543] 步骤2) 6-(1-乙氧基乙烯)-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

[0544] 将化合物6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.00g,2.9mmol)溶解在40mL甲苯中,依次加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(1.05g,2.9mmol)和四(三苯基膦)钯(0.30g,0.26mmol),混合物加热到115℃反应4h,过滤,减压除去溶剂。浓缩液经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)=5/1)分离得到白色固体(614mg,62.8%)。

[0545] LC-MS: (pos.ion) m/z:334.2 [M+1]⁺;

[0546] 步骤3) 6-(1-乙酰基)-2-氯-8-环戊基-5-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0547] 将6-(1-乙氧基乙烯)-8-环戊基-5-甲基-2-氯-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(614mg, 1.84mmol)溶解在二氯甲烷中,加入TFA(1.4mL, 18.4mmol),加热至50℃搅拌3h,反应完全,减压除去溶剂。浓缩液经柱层析(石油醚/乙酸乙酯(V/V)=5/1)分离得到白色固体(334mg, 61.2%)。

[0548] LC-MS: (pos.ion) m/z: 306.2 [M+1]⁺;

[0549] 步骤4) 4-[4-[(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺]噻吩[3,2-d]嘧啶-7-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁基甲酸酯

[0550] 氮气保护下将6-(1-乙酰基)-2-氯-8-环戊基-5-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(65mg, 0.21mmol)、4-(4-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氢-1(2H)-吡啶叔丁基碳酸酯(68mg, 0.20mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(16mg, 0.022mmol)和叔丁醇钾(50mg, 0.42mmol)溶于甲苯(10mL),加热至110℃反应6h。停止反应,加入二氯甲烷(100mL)稀释,硅藻土过滤。滤液减压除去溶剂,柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到黄色固体(16mg, 13%)。

[0551] LC-MS: (pos.ion) m/z: 602.3 [M+1]⁺;

[0552] 步骤5) 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

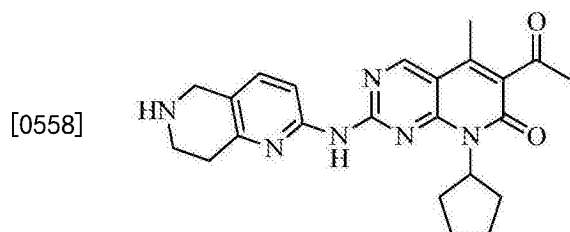
[0553] 将4-[4-[(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺]噻吩[3,2-d]嘧啶-7-基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁基甲酸酯(309mg, 0.51mmol)溶于二氯甲烷(20mL),加入三氟乙酸(0.8mL, 10mmol),加热至回流反应3h。停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)中和,分液,无水硫酸钠干燥有机相,过滤,减压除去溶剂,得到粗产品,再经过柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1),得到黄色固体(126mg, 48.9%)。

[0554] LC-MS: (pos.ion) m/z: 502.3 [M+1]⁺;

[0555] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 9.13 (d, J=9.8Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.69 (dt, J=17.1, 8.6Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.46-2.40 (m, 3H), 2.35 (d, J=17.4Hz, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.40 (d, J=4.4Hz, 2H)。

[0556] 实施例3

[0557] 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0559] 步骤1) 2-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0560] 氮气保护下将6-(1-乙酰基)-2-氯-8-环戊基-5-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(502mg, 1.64mmol)、2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(329mg,

1.32mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(97mg,0.13mmol)和叔丁醇钾(308mg,2.61mmol)溶于甲苯(30mL),加热至110℃反应4h。停止反应,加入二氯甲烷(100mL)稀释,硅藻土过滤。滤液减压除去溶剂,柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到黄色固体(189mg,27.6%)。

[0561] LC-MS: (pos.ion) m/z: 519.5 [M+1]⁺;

[0562] 步骤2) 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

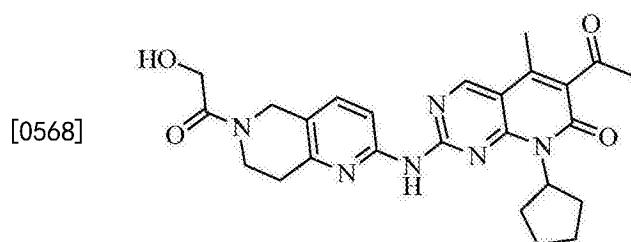
[0563] 在100mL单口烧瓶中,将2-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(52mg,0.1mmol)溶于甲醇(10mL)中,在冰浴条件下加入氯化氢/甲醇溶液(30%,15mL),搅拌30min,然后缓慢升至室温搅拌3h。减压蒸除溶剂,冰浴下加入三乙胺(10mL)搅拌1h,减压蒸除有机溶剂,粗产品经柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(V/V)=10/1)得淡黄色固体(33mg,79.7%)。

[0564] LC-MS: (pos.ion) m/z: 419.6 [M+1]⁺;

[0565] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.95-5.79 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.02 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H)。

[0566] 实施例4

[0567] 6-乙酰基-8-环戊基-2-((6-(2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0569] 往羟基乙酸(119mg,1.56mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL,258mmol,99.9mass%)溶液中加入HATU(612mg,1.56mmol)和DIPEA(0.30mL,1.8mmol),搅拌10min后,加入6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(669mg,1.60mmol),室温搅拌反应10h。停止反应,减压浓缩,浓缩液进行柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到黄色固体(207mg,27.9%)。

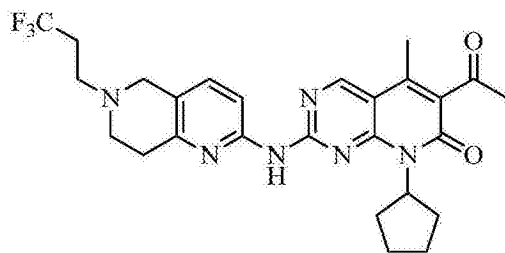
[0570] LC-MS: (pos.ion) m/z: 477.5 [M+1]⁺;

[0571] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (d, J=12.1Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.66 (dd, J=34.7, 8.3Hz, 1H), 5.86 (dt, J=17.8, 8.8Hz, 1H), 4.74-4.54 (m, 4H), 4.21 (dd, J=20.6, 5.1Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.78 (dd, J=18.1, 14.5Hz, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H)。

[0572] 实施例5

[0573] 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((6-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0574]



[0575] 在100mL单口烧瓶中,将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(419mg,1.0mmol)溶于二氯甲烷(40mL)中,在冰浴条件下加入3,3,3-三氟丙醛(56mg,1.2mmol)和氰基硼氢化钠(91mg,1.2mmol),搅拌30min,然后缓慢升至室温搅拌6h。减压蒸除有机溶剂,向残余物中加入二氯甲烷(100mL)和水(100mL),有机层用饱和碳酸氢钠溶液(80mL×3)、饱和食盐水洗涤(80mL×1),有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。残物进行柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(V/V)=10/1)得到淡黄色固体(243mg,47.44%)。

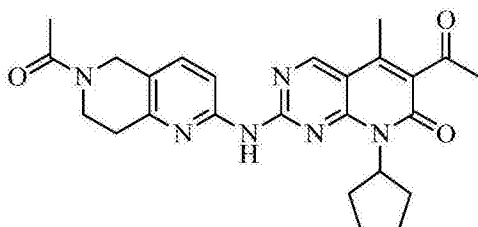
[0576] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z : 515.3 $[M+1]^+$;

[0577] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.00 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (dt, $J=10.5, 9.2\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (dd, $J=13.3, 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.09 (dt, $J=13.5, 6.9\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H)。

[0578] 实施例6

[0579] 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((6-乙酰基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0580]



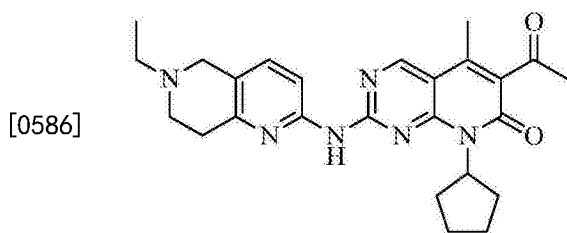
[0581] 在乙酸(30.8mg,0.51mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中加入HATU(172mg,0.44mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.10mL,0.59mmol),搅拌10min后,加入6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(171mg,0.41mmol),室温搅拌反应6h。停止反应,减压除去溶剂,加入硅胶拌样,柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)得到黄色固体(143mg,76.3%)。

[0582] LC-MS: (pos. ion) m/z : 461.5 $[M+1]^+$;

[0583] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=13.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=15.7, 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.94-5.79 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.94 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.80 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.99 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 2.93 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 2.38 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

[0584] 实施例7

[0585] 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((6-乙基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0587] 将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(213mg,0.51mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中,加入碘乙烷(119mg,0.76mmol)和碳酸钾(141mg,1.02mmol),室温搅拌,停止反应,减压除去溶剂,加入硅胶拌样,柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)得到黄色固体(199mg,87.4%)。

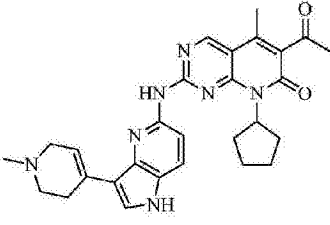
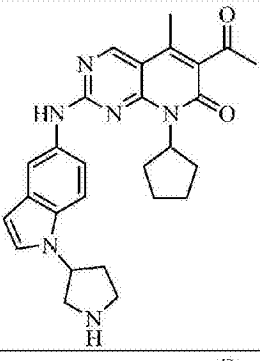
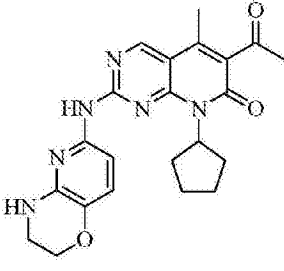
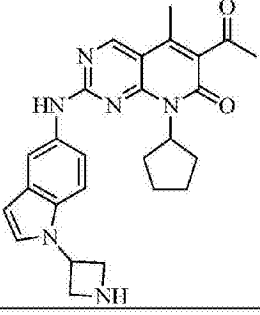
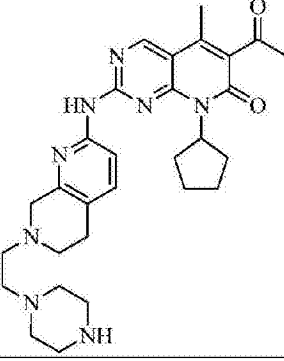
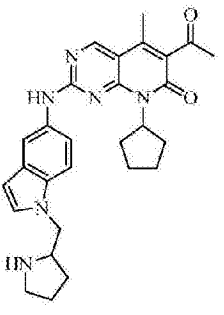
[0588] LC-MS: (pos.ion) m/z: 447.5 [M+1]⁺;

[0589] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.20--8.10 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.86 (dt, J=17.9, 8.9Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.05 (d, J=18.7Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.78 (d, J=5.4Hz, 3H), 2.58 (d, J=11.5Hz, 3H), 2.42--2.38 (m, 2H), 2.38--2.32 (m, 2H), 2.08 (dd, J=12.7, 8.9Hz, 2H), 1.89 (dd, J=12.1, 8.4Hz, 2H), 1.82--1.74 (m, 2H), 1.30 (d, J=5.5Hz, 3H) .

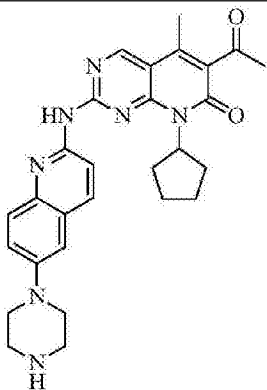
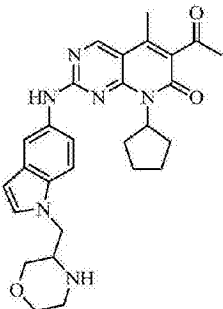
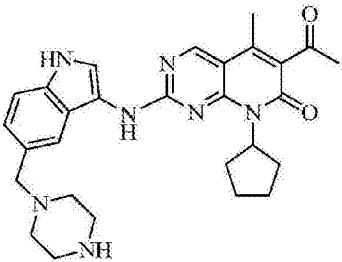
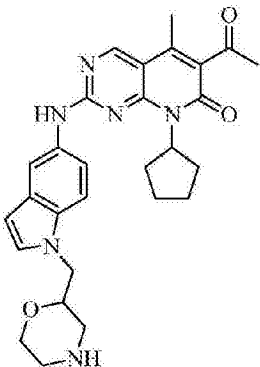
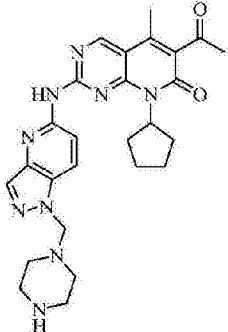
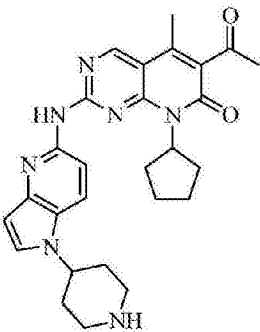
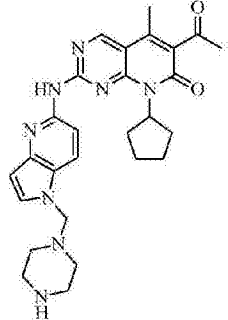
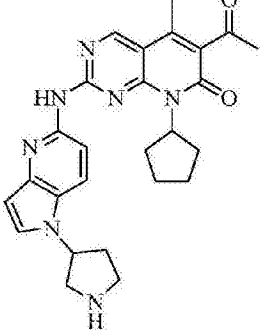
[0590] 实施例8-38

[0591] 通过用相应的起始原料重复实施例1或2所述的操作方法获得下列化合物:

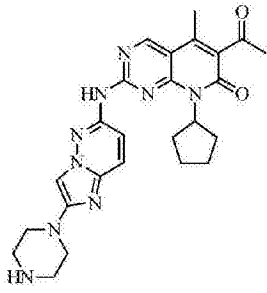
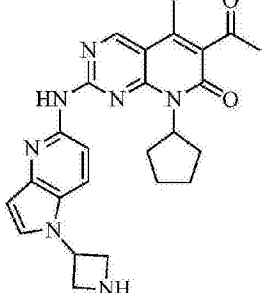
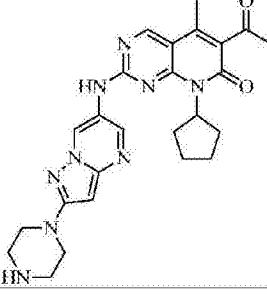
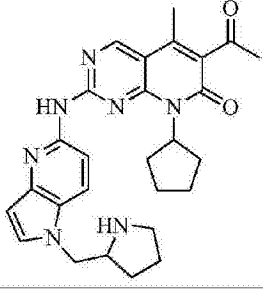
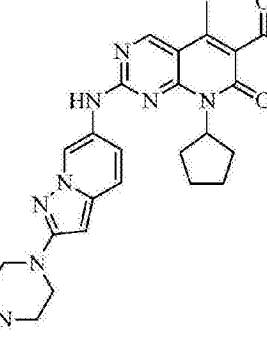
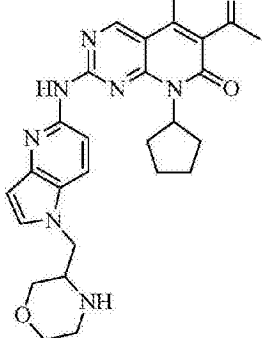
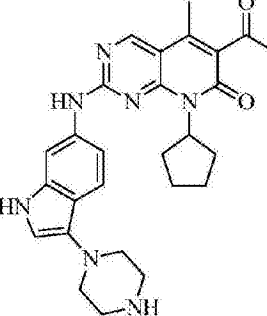
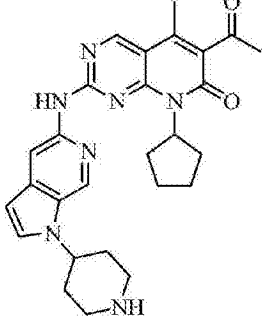
[0592]

实施 例	结构	MS [M+1] ⁺	实施 例	结构	MS [M+1] ⁺
8		498.59	9		471.57
10		421.46	11		457.54
12		531.66	13		485.59

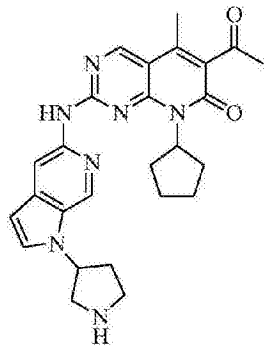
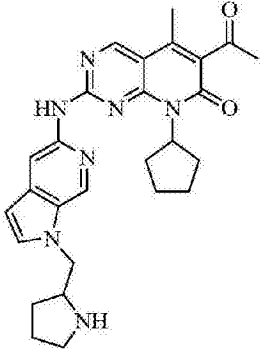
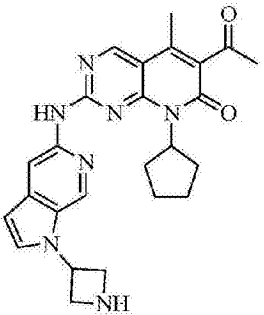
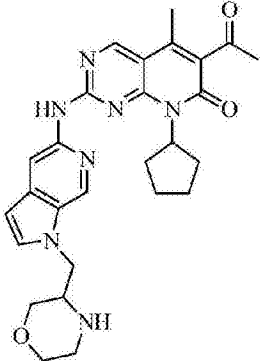
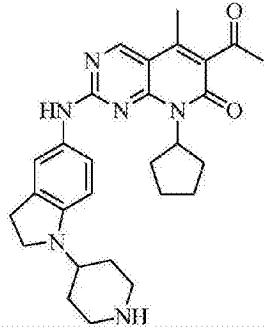
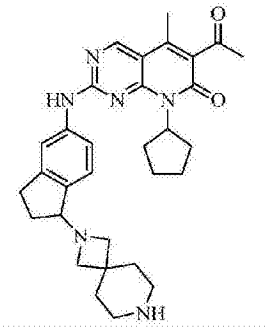
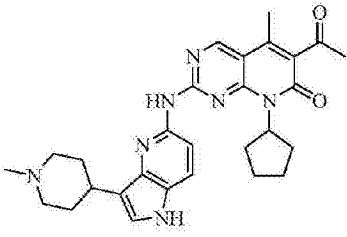
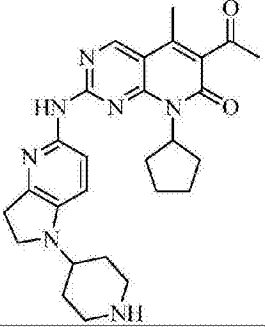
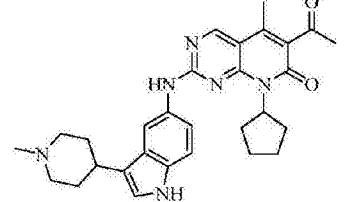
[0593]

14		498.59	15		501.59
16		500.61	17		501.59
18		502.58	19		486.58
20		501.6	21		472.55

[0594]

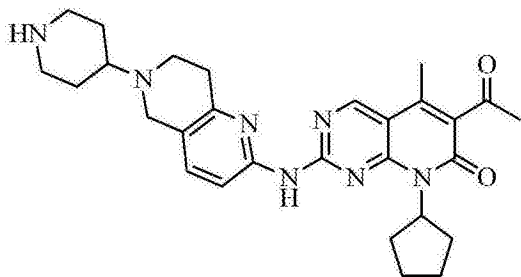
22		488.56	23		458.53
24		488.56	25		486.58
26		487.57	27		502.58
28		486.58	29		486.58

[0595]

30		472.55	31		486.58
32		458.53	33		502.58
34		487.61	35		527.67
36		500.61	37		488.6
38		499.62			

[0596] 实施例39 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[6-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0597]



[0598] 步骤1) 4-[2-[(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0599] 将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(294mg, 0.70mmol)和N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮(158mg, 0.79mmol)溶于DMF(20mL), 搅拌10min后, 再加入氰基硼氢化钠(62.6mg, 0.86mmol), 室温下搅拌反应。LC-MS显示有产物生成, 停止反应, 加入硅胶拌样, 减压除去溶剂, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1), 得到黄色化合物(222mg, 52.5%)。

[0600] LC-MS: (pos.ion) m/z: 602.6 [M+1]⁺;

[0601] 步骤2) 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[6-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

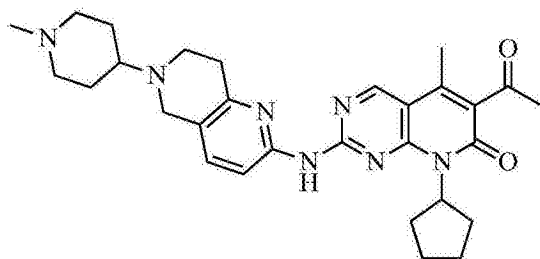
[0602] 将4-[2-[(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(222mg, 0.37mmol)溶于DCM(10mL), 加入TFA(2mL, 25.8mmol), 室温搅拌反应。反应完全后, 减压除去溶剂, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得到黄色固体(160mg, 86.5%)。

[0603] LC-MS: (pos.ion) m/z: 502.7 [M+1]⁺;

[0604] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.16 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.86-5.84 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.11 (d, J=11.2Hz, 2H), 2.96 (s, 4H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 2H)。

[0605] 实施例40 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[6-(1-甲基-4-哌啶基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0606]

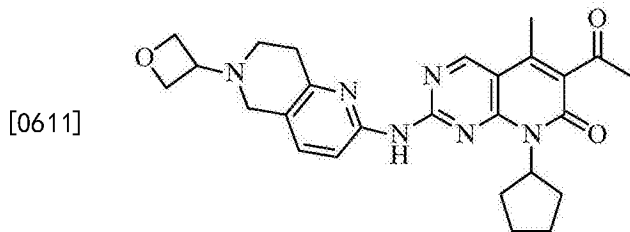


[0607] 将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[6-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(98mg, 0.20mmol)和甲醛溶液(25mg, 0.31mmol)溶于DMF(20mL), 搅拌10min后, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(53mg, 0.24mmol), 室温下搅拌反应。反应完全后, 减压除去溶剂, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1), 得到黄色固体(52.6g, 52%)。

[0608] LC-MS: (pos.ion) m/z: 516.7 [M+1]⁺;

[0609] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.97–5.78 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.12 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.96 (s, 4H), 2.64–2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 1.92–1.82 (m, 4H), 1.76–1.67 (m, 2H).

[0610] 实施例41 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[6-(氧杂环丁烷-3-基)-7,8-二氢-5H-6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

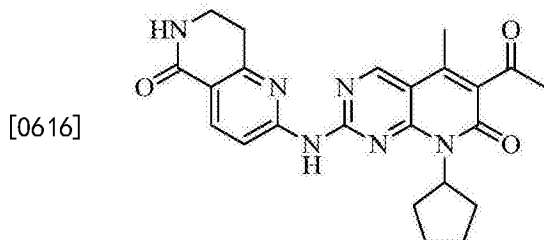


[0612] 将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(109mg, 0.26mmol)和3-氧杂环丁酮(25.6g, 0.36mmol)溶于DMF(20mL),搅拌10min后,再加入氰基硼氢化钠(24.1mg, 0.29mmol).室温下搅拌反应。反应完全后,减压除去溶剂,柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)分离,得到黄色固体(56.5mg, 45.7%)。

[0613] LC-MS: (pos.ion) m/z : 475.5 $[\text{M}+1]^+$;

[0614] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.83 (dd, $J=17.7, 8.9\text{Hz}$, 1H), 4.63 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.54 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.33 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.85 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 1.59 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H).

[0615] 实施例42 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[(5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0617] 步骤1). 2-氯-5-氧代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0618] 在100mL干燥的单口烧瓶中依次加入2-氯-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-甲酸叔丁酯(500mg, 1.86mmol), 三氯化钨(100mg, 0.48mmol)溶于四氯化碳(16mL), 并加入高碘酸钠(1.2g, 5.6mmol), 反应液在室温条件下搅拌。TLC和LC-MS检测结果显示反应已经基本完成, 减压蒸出有机溶剂, 将残余物倒入100mL水中, 并用二氯甲烷萃取(2x100mL), 饱和食盐水洗(1x100mL), 合并有机层并减压旋干, 经柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)纯化后得黄色固体(451mg, 85.73%)。

[0619] MS-ESI: (ESI, pos.ion) m/z : 283.6 $[\text{M}+1]^+$;

[0620] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.09 (t, J

=6.4Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.60 (s, 9H) .

[0621] 步骤2) 2-[(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-5-氧代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0622] 在100mL干燥的单口瓶中加入2-氯-5-氧代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(446mg, 1.58mmol)、6-乙酰基-2-氨基-8-环戊基-5-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(455mg, 1.59mmol)和1,4-二氧六环(50mL), 继续加入碳酸铯(1.76g, 5.40mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(90mg, 0.15mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(150mg, 0.16mmol)。在氮气保护下加热至110℃, 反应过夜。反应完全, 停止加热, 反应液过滤, 滤液浓缩, 残留物经柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1), 得淡黄色固体(170mg, 20.23%)。

[0623] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 533.4 [M+1]⁺;

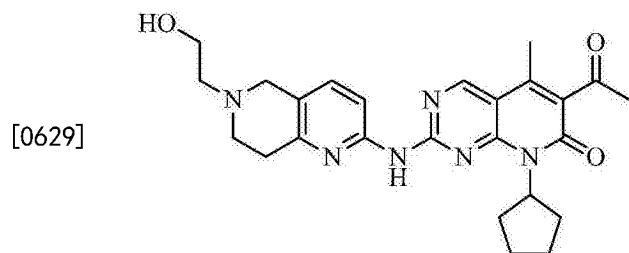
[0624] 步骤3) 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[(5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

[0625] 在100mL干燥的单口瓶中加入2-[(6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基]-5-氧代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(350mg, 0.66mmol), 用二氯甲烷(19mL)溶解, 继续加入三氟乙酸(4mL)。反应液在室温下搅拌反应过夜。反应完全后, 反应液过滤, 滤液浓缩, 残留物经柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1), 得淡黄色固体(270mg, 95.0%)。

[0626] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 433.5 [M+1]⁺;

[0627] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.13 (dd, J=34.9, 8.5Hz, 2H), 7.94 (d, J=17.8Hz, 1H), 5.91-5.84 (m, 1H), 3.46 (d, J=14.0Hz, 2H), 2.98 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.82 (s, 2H) .

[0628] 实施例43 6-乙酰基-8-环戊基-2-((6-(2-羟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)胺基)-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



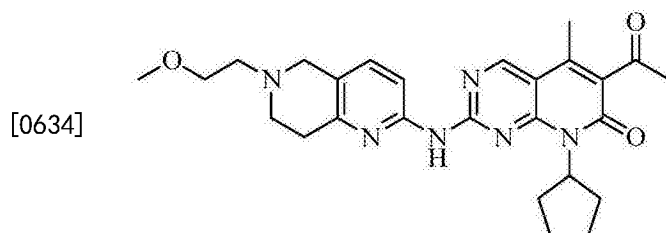
[0630] 将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(213mg, 0.51mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中, 加入溴乙醇(128mg, 1.02mmol)和碳酸钾(141mg, 1.02mmol), 室温搅拌, 停止反应, 减压除去溶剂, 加入硅胶拌样, 柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)得到黄色固体(159mg, 67.4%)。

[0631] LC-MS: (pos. ion) m/z: 463.5 [M+1]⁺;

[0632] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.91-5.84 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.00 (d, J=4.6Hz, 2H), 2.95 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.71 (s, 2H) .

[0633] 实施例44 6-乙酰基-8-环戊基-2-((6-(2-甲氧基乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘

啉-2-基)氨基)-5-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0635] 将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啉-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(271mg,0.65mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中,加入1-溴-2-甲氧基乙烷(106mg,0.76mmol)和碳酸钾(209mg,1.51mmol),室温搅拌,停止反应,减压除去溶剂,加入硅胶拌样,柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)得到黄色固体(234mg,75.6%)。

[0636] LC-MS: (pos.ion) m/z: 477.5 [M+1]⁺;

[0637] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.92-5.85 (m, 1H), 3.71 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.64 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.01 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.93 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.82 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (dd, J=13.5, 5.7Hz, 2H), 2.08 (dt, J=12.7, 5.6Hz, 2H), 1.90 (dd, J=12.7, 7.4Hz, 2H), 1.71 (dd, J=10.7, 5.5Hz, 2H).

[0638] 本发明化合物的体外抗肿瘤活性测定

[0639] 生物实施例1本发明化合物的体外酶学抑制活性

[0640] 实验方法:

[0641] 下述实验中缩写所代表的含义如下:

[0642] HEPES: 羟乙基哌嗪乙硫磺酸; Brij-35: 十二烷基聚乙二醇醚; DTT: 二硫苏糖醇; EDTA: 乙二胺四乙酸; CDK4/CycD3: 周期蛋白依赖性蛋白激酶4; CDK6/CycD3: 周期蛋白依赖性蛋白激酶6; Peptide FAM-P22: 荧光素标记肽22; ATP: 三磷酸腺苷; DMSO: 二甲基亚砜; Staurosporine: 星孢菌素; Coating Reagent#3: #3被膜剂

[0643] 1.1×激酶缓冲液及终止实验缓冲液配制:

[0644] (1) 1×不含MnCl₂激酶缓冲液(50mM HEPES, pH 7.5, 0.0015%Brij-35, 10mM MgCl₂, 2mM DTT); (2) 终止实验缓冲液(100mM HEPES, pH 7.5, 0.015%Brij-35, 0.2% Coating Reagent#3, 50mM EDTA)。

[0645] 2. 测试激酶的化合物连续稀释准备:

[0646] (1) 采用100%DMSO将化合物稀释到最高终浓度的50倍。将100μL该浓度的化合物溶液转移至96孔板的一孔。(2) 按20μL原溶液用60μL DMSO稀释的比例依次稀释化合物10个浓度。(3) 将100μL 100%DMSO溶液加入到两个空孔中, 作为无化合物对照和无酶对照。(4) 准备一张中间板, 分别将10μL各浓度化合物从原板中转移到中间板, 并加入90μL 1×激酶缓冲液, 振荡混匀10分钟。(5) 准备实验板: 从96孔板的中间板中对应孔转移5μL化合物溶液到对应的384孔板中。

[0647] 3. 激酶反应

[0648] (1) 准备2.5×酶溶液: 将酶加入1×激酶缓冲液中。(2) 准备2.5×肽溶液: 将荧光素标记肽和ATP加入1×激酶缓冲液中。(3) 将10μL 2.5×酶溶液加入到含有5μL DMSO含量

为10%的化合物溶液的384孔实验板中,室温孵育10分钟。(4)将10 μ L 2.5 $\times$ 肽溶液加入384孔实验板中。(5)激酶反应及终止:28 $^{\circ}$ C孵育相应的时间,加入25 μ L终止缓冲液终止反应。

[0649] 4.数据测量:读取数据并收集。

[0650] 5.曲线拟合

[0651] (1)拷贝并转换测量的数据;(2)转换为抑制率:抑制率=(最大值-样本值)/(最大值-最小值)*100;“最大值”为无化合物对照值;“最小值”为无激酶对照孔数值。(3)将数据输入相应分析软件Xlfit得出IC₅₀值。

[0652] 实验结果如下:

[0653] 表2本发明化合物的体外酶学抑制活性

[0654]

实施例编号	酶学抑制活性 IC ₅₀ (nM)		实施例编号	酶学抑制活性 IC ₅₀ (nM)	
	CDK4	CDK6		CDK4	CDK6
1	6.8	29.2	6	20	65
2	2392	4813	7	19	83
3	5.7	47	39	14	51

[0655]

4	17	62	40	7.2	25
5	25	1064	41	18	59

[0656] 实验结论:从表2可见,本发明大部分化合物对CDK4、CDK6激酶均有较强的抑制作用,体外酶学抑制活性均小于10 μ m。

[0657] 生物实施例2本发明化合物在大鼠体内的药代动力学活性

[0658] 实验方法:

[0659] 所用实验试剂及供试品如下:

[0660] Propranolol:普萘洛尔(内标);MTBE:甲基叔丁基醚;Cremophor EL:聚氧乙烯蓖麻油;KolliphorHS15:聚乙二醇12羟基硬脂酸酯;DMSO:二甲亚砜;PEG400:聚乙二醇400;SD大鼠:雄性,18只。

[0661] 1.待测化合物溶液的配制:

[0662] 按5%DMSO+10%KolliphorHS 15+35%Saline或5%DMSO+60%PEG400+35%Saline配置溶液,具体根据每个化合物的溶解情况进行调整,使化合物能完全溶解。

[0663] 2.动物实验

[0664] 取190-250g雄性SD大鼠,随机分为两组,一组静脉注射待测化合物,剂量为1.0mg/kg,另一组口服给予待测化合物,剂量为5mg/kg;给药后静脉注射按时间点0.0833、0.25、0.5、1、2、5、7和24小时尾静脉采血;口服灌胃按时间点0.25、0.5、1、2、5、7和24小时尾静脉采血。根据样品浓度建立合适范围的标准曲线,使用LC-MS/MS法测定血浆样品中待测化合物的浓度。根据药物浓度-时间曲线,采用WinNonLin 6.3软件非房室模型法计算药动学参数。

[0665] 3.实验结果如下:

[0666] 表3:本发明化合物在大鼠体内的药代动力学活性

[0667]

实施例	给药方式	$T_{1/2}(h)$	$T_{max}(h)$	$C_{max}(ng/ml)$	$AUC_{last}(h*ng/ml)$	$AUC_{INF}(h*ng/ml)$	F(%)
3	iv	2.93	0.42	141	485	587	101
	po	3.91	4	293	2930	2970	
Palbociclib	iv	2.72	0.083	143	294	332	79.94
	po	4.28	2.67	156	1280	1400	

[0668] 本发明大部分化合物的体内代谢均较好,有较好的吸收和暴露量,生物利用度较高,且明显优于Palbociclib的暴露量。

[0669] 生物实施例3本发明化合物在小鼠体内的药代动力学活性

[0670] 实验方法:

[0671] 将18只体重在18~25g范围的ICR小鼠随机分为3组,每组6只,每组中3只小鼠静脉注射和3只小鼠灌胃给予待测化合物,给药后按设计的时间点采集血液,血液离心后取血浆,处理后用LC-MS/MS测试血药浓度,用Winnonlin以非房室模型计算药代参数。实验结果如下:

[0672] 实验结论:本发明化合物在小鼠体内的代谢均较好,有较好的吸收和暴露量,生物利用度较高,且明显优于Palbociclib的生物利用度,尤其是实施例1-44。

[0673] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0674] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。