



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104159901 B

(45)授权公告日 2016.10.26

(21)申请号 201380012661.X

(22)申请日 2013.02.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104159901 A

(43)申请公布日 2014.11.19

(30)优先权数据

12001568.0 2012.03.07 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.09.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/000440 2013.02.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/131609 EN 2013.09.12

(73)专利权人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

(72)发明人 K.席曼 C.多伊奇 G.赫尔策曼

D.库恩 A.韦格纳 D.施温嫩

H.科马斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 黄登高 梁谋

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101454326 A, 2009.06.10,

WO 2012/025186 A1, 2012.03.01,

审查员 马冲

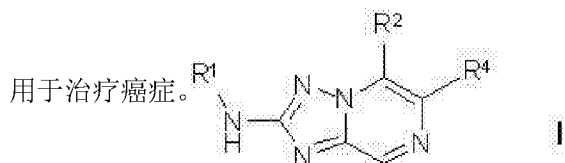
权利要求书9页 说明书109页

(54)发明名称

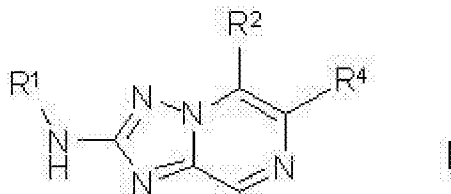
三唑并吡嗪衍生物

(57)摘要

式I的化合物,其中R¹、R²和R⁴具有权利要求1中表明的含义,其为GCN2的抑制剂,并且可尤其



1. 式I的化合物和其药学上可接受的盐，



其中

R^1 表示Ar、COHet或Het，

R^2 表示H、Ar¹、NHHet或Het，

R^3 表示H或A'，

R^4 表示H、A、Ar¹、Het、Hal、NHA¹或CN，

Ar表示苯基或萘基，其是未取代的或被Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_p$ OA、 $[C(R^3)_2]_p$ OH、CN、NHCOHet¹、NHCOA、NHCO $[C(R^3)_2]_p$ Cyc、CONH $[C(R^3)_2]_p$ Cyc、 $[C(R^3)_2]_p$ N(R³)₂、 $[C(R^3)_2]_p$ Het¹、NR³SO₂A、SO₂N(R³)₂、S(O)_nA、COHet¹、O $[C(R^3)_2]_m$ N(R³)₂和/或O $[C(R^3)_2]_p$ Het¹一或二取代，

Ar¹表示苯基，其是未取代的或被Hal、A、苯基、CONH₂、 $[C(R^3)_2]_p$ OR³、 $[C(R^3)_2]_p$ N(R³)₂、 $[C(R^3)_2]_p$ CN、 $[C(R^3)_2]_p$ Het¹和/或O $[C(R^3)_2]_p$ Het¹一或二取代，

Het表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氢吡啶基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其是未取代的或被Hal、A、 $[C(R^3)_2]_p$ OR³、 $[C(R^3)_2]_p$ N(R³)₂、 $[C(R^3)_2]_p$ Het¹、NO₂、CN、 $[C(R^6)_2]_p$ COOR³、CON(R³)₂、NR³COA、NR³SO₂A、SO₂N(R³)₂、S(O)_nA、COHet¹、O $[C(R^3)_2]_m$ N(R³)₂、O $[C(R^3)_2]_p$ Het¹和/或=O一、二或三取代，

Het¹表示二氢吡咯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、[1,3]二氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、吡啶基或哌嗪基，其是未取代的或被Hal、CN、OH、OA、COOA、CONH₂、S(O)_nA、S(O)_nAr、COA、A和/或=O一或二取代，

A表示含1-10个C原子的非支链或支链的烷基，其中一个或两个非邻近的CH-和/或CH₂-基团可被N、O和/或S原子置换，并且其中1-7个H原子可被F或Cl置换，

Cyc表示含3-7个C原子的环状烷基，其是未取代的或被 $[C(R^3)_2]_p$ OH或CN一取代，

A'表示含1、2、3或4个C原子的非支链或支链烷基，

Hal表示F、Cl、Br或I，

n表示0、1或2，

m表示1、2或3，

p表示0、1、2、3或4。

2. 权利要求1的化合物和其药学上可接受的盐，其中

R^1 表示Ar、COHet或Het，

R^2 表示H、Ar¹、NHHet或Het，

R^3 表示H或A'，

R^4 表示H、A、 Ar^1 、Het、Hal、 $NHAr^1$ 或CN，

Ar表示苯基，其是未取代的或被Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、 $NHCOHet^1$ 、 $NHCOA$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $CONH[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 NR^3SO_2A 、 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $COHet^1$ 和/或 $S(O)_nA$ 一或二取代，

Ar^1 表示苯基，其是未取代的或被Hal、A、苯基、 $CONH_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 和/或 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 一或二取代，

Het表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氢吡啶基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其是未取代的或被A、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 和/或=O一、二或三取代，

Het^1 表示二氢吡咯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、[1,3]二氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、吡啶基或哌嗪基，其是未取代的或被A一或二取代，

A表示含1-10个C原子的非支链或支链烷基，并且其中1-7个H原子可被F或Cl置换，

Cyc表示含3-7个C原子的环状烷基，其是未取代的或被 $[C(R^3)_2]_pOH$ 或CN一取代，

A'表示含1、2、3或4个C原子的非支链或支链烷基，

Hal表示F、Cl、Br或I，

n表示0、1或2，

p表示0、1、2、3或4。

3. 权利要求1或2的化合物和其药学上可接受的盐，所述化合物选自

编号	名称
"A1"	(4-甲磺酰基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A2"	(3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A3"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺
"A4"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺
"A5"	3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮
"A6"	(2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A7"	3-(5-噻唑-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基)-苯磺酰胺
"A8"	[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-(5-噻唑-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A9"	3,3-二甲基-6-(5-噻唑-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮
"A10"	(2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-(5-噻唑-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A11"	(4-甲磺酰基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A12"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺
"A13"	3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮
"A14"	(2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A15"	5-[5-(4-噻唑-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮
"A16"	[5-(4-噻唑-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺

"A17"	[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[3-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A18"	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺
"A19"	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-氯-苯基)-胺
"A20"	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-吡啶-3-基-胺
"A21"	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-氟-苯基)-胺
"A22"	(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺
"A23"	(6-氯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺
"A24"	(3-甲氧基-苯基)-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A25"	吡啶-3-基-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A26"	(3-甲氧基-苯基)-(6- α -甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A27"	[5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺
"A28"	(3-甲氧基-苯基)-(5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A29"	N6-(4-氟-苯基)-N2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,6-二胺
"A30"	(3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A31"	(4-吗啉-4-基-苯基)-[5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A32"	(4-吗啉-4-基-苯基)-(5-噻唑-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A33"	(4-吗啉-4-基-苯基)-(5-噻唑-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺
"A34"	2-甲基-2-[4-[2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苯基]-丙腈
"A35"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A36"	(5-联苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A37"	(5-联苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3,5-二甲氧基-苯基)-胺

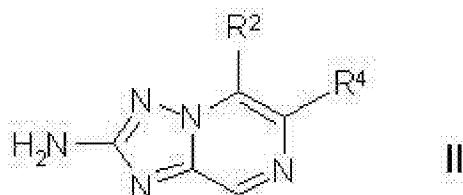
"A38"	5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮
"A39"	3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯磺酰胺
"A40"	2-甲基-2-(4-[2-[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苯基)-丙腈
"A41"	5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮
"A42"	5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺
"A43"	N-(3-(2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)苯基)甲磺酰胺
"A44"	[6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A45"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A46"	[5,6-双-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A47"	1-[4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-环丙烷甲腈
"A48"	[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺
"A49"	5-[5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮
"A50"	[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺
"A51"	[5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺
"A52"	1-甲基-5-[5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮
"A53"	N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二胺

"A54"	3-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯甲酰胺
"A55"	[5-(5-甲基-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A56"	{5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A57"	3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苄腈
"A58"	5-[5-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-咪唑-2-酮
"A59"	(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A60"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吡啶-4-基-苯基)-胺
"A61"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-胺
"A62"	[5-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A63"	5-[2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-苄腈
"A64"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-胺
"A65"	环丁烷甲酸{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-酰胺
"A66"	{4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮
"A67"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A68"	(3-甲基-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A69"	N-环丙基甲基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺

"A70"	N-环丙基甲基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺
"A71"	N-环丙基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺
"A72"	N-环丙基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺
"A73"	{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮
"A74"	哌啶-4-甲酸[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-酰胺
"A75"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺
"A76"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-{5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺
"A77"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-{5-[1-(四氢-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺
"A78"	(3-甲氧基-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-{5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺
"A79"	[2-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-{5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺
"A80"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(3-吗啉-4-基-苯基)-胺
"A81"	N-{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-乙酰胺
"A82"	哌啶-4-甲酸[2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-酰胺
"A83"	四氢-吡喃-4-甲酸[2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-酰胺
"A84"	哌啶-4-甲酸[2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-酰胺
"A85"	N-{2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-乙酰胺

"A86"	3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯酚
"A87"	4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯酚
"A88"	[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A89"	四氢-吡喃-4-甲酸[2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-酰胺
"A90"	[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A91"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A92"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
"A93"	N-(4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯基)-甲磺酰胺
"A94"	4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-N-甲基-苯磺酰胺
"A95"	N-(3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯基)-甲磺酰胺
"A96"	3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-N-甲基-苯磺酰胺

4. 用于制备权利要求1-3的式I化合物和其药学上可接受的盐的方法,其特征在于将式II的化合物与式III的化合物反应,



其中R²和R⁴具有权利要求1中表明的含义;

R¹-L III

其中R¹具有权利要求1中表明的含义,并且

L表示Cl或Br;

和/或

将式I的碱或酸转化为其盐之一。

5. 包含至少一种权利要求1-3任一项的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐,和任

选药学上可接受的载体、赋形剂或溶媒的药物。

6. 根据权利要求1-3任一项的式I的化合物和其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防炎性病况、免疫学病况、变应性病况、风湿性病况、血栓形成病况、癌症、感染、神经变性疾病、心血管疾病和代谢病况的药物中的用途。

7. 权利要求6的用途,其用于治疗 and/或预防癌症,其中待治疗的癌症为实体瘤或血液和免疫系统的肿瘤。

8. 权利要求7的用途,其中所述实体瘤来源于上皮、膀胱、胃、肾、头和颈、食管、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、喉、骨的肿瘤,胚细胞的肿瘤,和/或肺的肿瘤,来源于单核细胞性白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、神经纤维瘤、血管肉瘤、乳腺癌和/或恶性黑素瘤。

9. 权利要求6的用途,其用于治疗 and/或预防选自类风湿性关节炎、系统性狼疮、哮喘、多发性硬化、骨关节炎、缺血性损伤、巨细胞动脉炎、炎性肠病、糖尿病、囊性纤维化、银屑病、Sjögrens综合征和移植器官排斥的疾病。

10. 权利要求6的用途,其用于治疗 and/或预防选自阿尔茨海默病、唐氏综合征、伴有Dutch型淀粉样变性的遗传性脑出血、大脑淀粉样血管病、Creutzfeldt-Jakob病、额颞性痴呆、亨廷顿病、帕金森病的疾病。

11. 权利要求6的用途,其用于治疗 and/或预防选自利什曼原虫、包括麻风分支杆菌、结核分支杆菌和/或鸟分支杆菌的分支杆菌、利什曼原虫、疟原虫、人类免疫缺陷病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、丙肝病毒的疾病。

三唑并吡嗪衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明的目的在于发现具有有价值性质的新化合物,尤其是可用于制备药物的那些新化合物。

[0003] 本发明涉及化合物和化合物在抑制、调控和/或调节经由蛋白激酶(尤其是免疫调节或应激反应激酶)的信号转导中的用途,进一步涉及包含这些化合物的药物组合物,并涉及所述化合物用于治疗激酶引起的疾病的用途。

[0004] 因为蛋白质激酶调节包括新陈代谢、细胞增殖、细胞分化和细胞存活在内的几乎所有细胞过程,因此它们是用于治疗性干涉各种疾病状态的有吸引力的靶标。例如,其中蛋白质激酶起关键作用的细胞周期控制、免疫调节、应激反应和血管发生为与许多病况相关的细胞过程,所述病况例如但不限于癌症、炎症性疾病、神经变性疾病、慢性感染、血管发生异常和与其相关的疾病、动脉粥样硬化、黄斑变性、糖尿病、肥胖和疼痛。

[0005] 式I化合物抑制eIF2激酶EIF2AK4(称为通用控制非去阻遏2(general control nonderepressible 2 (GCN2)))的应激反应。

[0006] 实体瘤癌症治疗的许多策略集中在尽可能手术去除肿瘤块和随后通过放射疗法和用更特异性靶向癌细胞途径的细胞毒素剂或抑制剂的化学疗法根除任何残留的肿瘤细胞。然而,这样的方法的成功受到限制,经常不持续。这主要是因为这样的细胞毒素剂的狭窄的治疗窗(特异性和副作用)和癌细胞适应通过细胞毒素剂或其它抑制剂施加的选择压力的能力所致。获得对起始治疗抵抗的少量肿瘤(干)细胞的存活可足以引发(seed)肿瘤的再生长。在大多数情况下这些复发与起始肿瘤相比更难以治疗。因此,较成功的肿瘤细胞靶向可能需要平行靶向肿瘤细胞的多个存活和逃脱机制(Muller & Prendergast 2007)。

[0007] 恶性肿瘤的发生伴有细胞生理学的较多参与。该过程期间,癌细胞获得数个特性,其是无限增殖化或对生长抑制信号不敏感的基础。此外,肿瘤细胞亦改变与微环境和微环境外的相互作用。后者区域包括肿瘤细胞自免疫监视逃脱的策略(Muller & Prendergast 2007)。免疫监视限制恶性肿瘤生长,而且提供选择压力,其触发逃避免疫反应的机制的产生,如[Dunn等2004]综述。基本上已经观察到除去T细胞免疫性足以增加肿瘤的发生率[Shankaran等2001],并且认为免疫逃脱影响肿瘤相对于进展的休眠,促进侵袭和转移,并负面影响治疗反应。

[0008] 数种机制研究发现,免疫逃脱与肿瘤微环境内的代谢改变具有重要关联。此处,在介导对抗原的免疫耐受性中的重要作用与必需氨基酸色氨酸和精氨酸的分解代谢相关,所述分解代谢分别通过酶吡啶胺2,3-二氧酶(IDO)和精氨酸酶I(ARG)进行(Bronte和Zanovello, 2005; Muller等, 2005b; Muller和Prendergast, 2007; Munn和Mellor, 2007; Popovic等, 2007)。

[0009] IDO是单链氧化还原酶,其催化色氨酸降解成犬尿氨酸。IDO不负责将过量膳食色氨酸分解代谢,而是负责调节局部环境中色氨酸的水平。癌症患者中色氨酸分解代谢升高表现为色氨酸或分解代谢产物的血清浓度明显改变,并且这与通常在肿瘤和引流淋巴结中升高的IDO相关。按照数个出版物,IDO过表达与癌症的预后差有关[Okamoto等2005;

Brandacher等, 2006]。

[0010] T细胞显得优先对IDO活化敏感,使得当色氨酸饥饿时它们不能分裂,因此不能被呈递到它们的抗原激活。Munn和Mellor及其同事揭示,IDO通过阻抑T细胞活化和通过产生对肿瘤抗原的外周耐受性来调节免疫性(Mellor和Munn, 2004)。这些机制包括破坏通过肿瘤细胞募集到其直接微环境或肿瘤-引流淋巴结的免疫细胞。此处,通过抗原呈递细胞清除的肿瘤抗原被交叉呈递到适应性免疫系统。除了直接具有耐受原性(toleragenic)之外,成熟DC还具有扩大调节性T细胞(Treg)的能力[Moser 2003]。

[0011] 除了色氨酸分解代谢外,精氨酸的转化在肿瘤调节的微环境中增加,并且大量报告表明在肿瘤生长和发生期间精氨酸酶活化的作用。在肿瘤浸润的骨髓细胞中,通过精氨酸酶I (ARG1)、精氨酸酶II (ARG2)将精氨酸转化成胍和鸟氨酸,和通过一氧化氮合酶的可诱导形式(NOS2)将其氧化成瓜氨酸和一氧化氮(NO)。

[0012] 经常在结肠癌、乳腺癌、肺癌和前列腺癌的患者中观察到ARG活性增加[Cederbaum 2004],其与前列腺癌中发现的ARG和NOS的过表达有关[Keskinen等2001, Aaltoma等2001, Wang等2003]。表明ARG在浸润巨噬细胞中的活性损害抗原特异性T细胞反应和CD3受体的表达。此外,ARG和NOS在肿瘤相关骨髓细胞中的累积活性可产生对抗原特异性T淋巴细胞的抑制信号,其最终导致细胞凋亡[Bronte 2003 a; 2003b]。

[0013] IDO相关机制和ARG相关机制两者在感知各自氨基酸浓度的耗尽浓度的点合并。在氨基酸剥夺期间,称为通用控制非去阻遏2 (GCN2)的eIF2激酶EIF2AK4与细胞内聚集的脱酰tRNA相互作用。因此假定GCN2从自抑制型改变为活性构象,并进一步通过自磷酸化作用而活化。然后已知的唯一底物蛋白质eIF2a被磷酸化,因此翻译起始复合物受到抑制[Harding等2000]。这减少了一般性的Cap依赖性翻译起始,并且由此减少相应蛋白质的产生。另一方面,这主要通过cap依赖性起始经由活化转录因子4 (ATF4)而诱导应激相关靶基因的特异性表达。通过表达各自的应激反应蛋白,例如氨基酸代谢中的酶,细胞试图补偿具体的细胞应激[Wek等. 2006]。如果应激持续,则所述途径将转换成经由促凋亡转录因子CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)的转录而促进细胞死亡[Oyadomari 2004]。显示色氨酸饥饿触发在T细胞中GCN2依赖性应激信号转导途径,其改变eIF2a磷酸化和翻译起始,引起细胞生长停滞(Munn等2005)。Sharma等[2007]公开了成熟Treg的直接IDO诱导和GCN2依赖性的活化。类似地,Fallarino等[2006]发现GCN2依赖性转变CD4+CD25-细胞为产生IL-10和TGFβ的CD25+FoxP3+ Treg。Rodriguez等[2007]确定经由色氨酸或精氨酸耗尽与TCR信号转导联合的GCN2途径的活化导致CD3ζ链下调、细胞周期停滞和无反应性。

[0014] 重要地是,GCN2途径不仅对肿瘤的免疫逃脱重要,而且在直接调节肿瘤存活中起到积极的作用。Ye等[2010]发现前述转录因子ATF4在人类实体瘤中过表达,表明在肿瘤进展中的重要作用。氨基酸和葡萄糖剥夺是实体瘤中存在的典型应激,并活化GCN2途径上调氨基酸合成和转运中涉及的ATF4靶基因。与正常组织相比,在人类和小鼠肿瘤中观察到GCN2活化/过表达和磷酸-eIF2a增加,并且ATF4或GCN2表达的废除显著抑制体内肿瘤生长。结论是GCN2-eIF2a-ATF4途径对维持肿瘤细胞中的代谢稳态是关键的。

[0015] 总体上,现有生物学通过适应性机制干扰对阻止肿瘤免疫逃脱有吸引力的ARG/IDO途径。此处,GCN2功能的干扰特别引人关注,因为它是两种途径(IDO和ARG)的合并点,以及它为直接阻碍肿瘤代谢提供另外的机会。

[0016] 数种途径抑制剂已被考虑作为免疫调节剂。这些抑制剂主要靶向IDO或ARG蛋白质的酶功能(Muller和Scherle, 2006)。精氨酸酶抑制剂N-羟基-nor-L-Arg的施用阻止小鼠中s.c. 3LL肺癌的生长[Rodriguez 2004]。已报道供给NO的阿司匹林例如NCX 4016 (2-(乙酰基氧基)-苯甲酸3-(硝基氧基甲基)苯基酯)干扰骨髓细胞的抑制性酶活性。口服给予NO阿司匹林将荷瘤宿主的免疫状态正常化,增加肿瘤-抗原-特异性T淋巴细胞的数量和功能,并且提高通过癌症疫苗接种引发的抗肿瘤免疫的预防和治疗有效性(DeSanto 2005)。

[0017] 底物类似物1甲基-色氨酸(1MT)和相关分子在癌症背景和其它环境下已广泛用于靶向IDO。Friberg等(2002)和Uyttenhove等(2003)研究证实,1MT可限制过表达IDO的肿瘤生长。然而,在数个肿瘤模型中1MT不能引起肿瘤消退,表明当IDO抑制作为单一疗法应用时仅有适度的抗肿瘤功效。与此相反,1MT和各种细胞毒素化学治疗剂的组合治疗引起已建立的MMTV-neu/HER2肿瘤消退,所述肿瘤对任何单一药剂疗法反应差[Muller等2005a]。治疗前小鼠的CD4⁺或CD8⁺ T细胞的免疫耗竭废除了该模型中观察到的组合功效,证实了1MT间接通过T细胞介导的抗肿瘤免疫活化而起作用的预期。IDO靶向对1MT作用是必需的重要证据通过以下论证来提供:在IDO遗传缺陷的小鼠中1MT缺少抗肿瘤活性[Hou等, 2007]。

[0018] GCN2的抑制使得能够合并氨基酸饥饿诱导的免疫编辑的两条途径分支,并减少肿瘤防止任一分支的抑制的选择。此外,如上文详述,GCN2抑制提供干扰肿瘤代谢的机会,其同时可增强单一疗法或与其它抗癌方法的组合疗法的功效。

[0019] 如上文所述,eIF2激酶GCN2通过与脱酰tRNA相互作用而活化,所述脱酰tRNA直接因为营养剥夺应激而累积。其它细胞应激因素例如UV辐照、氧化还原应激或蛋白酶体抑制可间接诱导GCN2活化[Wek等2006]。在所有已知的情况下,eIF2 α 被磷酸化,这主要通过cap非依赖性起始经由活化转录因子4(ATF4)诱导应激相关靶基因的特异性表达。

[0020] Mitsuda等(2007)表明,衰老因子-1通过活化转录因子4(ATF4)而被诱导,其受GCN2调节。大脑皮层中由 γ -分泌酶自淀粉样蛋白前体蛋白产生的淀粉样蛋白- β (A β)的积聚是阿尔茨海默病中的常见和关键事件。特别是,衰老因子是 γ -分泌酶活性所必需的。Ohata等(2010)描述GCN2-eIF2 α -ATF4信号转导在调节 γ -分泌酶在自噬受损细胞中的活性中的作用:因为自噬作用是维持氨基酸水平所必需的,所以自噬-溶酶体系统的受损可引起细胞中氨基酸失调。自噬-溶酶体系统论述为通过GCN2的 γ -分泌酶活性的重要调节剂,在自噬退化中引起A β 积聚,其可以是减少A β 产生的可能治疗靶标。 γ -分泌酶在阿尔茨海默病(AD)的发生中起重要作用。 γ -分泌酶活性富集在自噬泡中,并且其增加淀粉样蛋白- β (A β)合成。

[0021] 老年斑主要由源自于淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的 β -淀粉样蛋白肽(A β)组成,所述APP已经过通过 β -分泌酶(BACE-1)和 γ -分泌酶的蛋白水解加工。O'Connor等(2008)发现,BACE-1水平在翻译上通过eIF2 α 的磷酸化而增加。

[0022] 在促进 γ -分泌酶活化或BACE-1诱导而造成脑中A β 积聚和斑形成的病况下,GCN2的抑制将提供有价值的途径以调节或甚至终止神经变性疾病的进展。

[0023] 描述了持续而非急性的寄生虫或病毒感染与甚至对感染生物体或颗粒有免疫活性的宿主的享有免疫特权的病况的建立有关。这与局部诱导IDO表达有关。Makala等(J Infect Dis. 2011 Mar 1;203(5):715-25)表明,大部分表皮利什曼原虫感染刺激免疫调节酶吡嗪酰胺2,3二氧酶(IDO)在局部淋巴结中的表达。诱导的IDO减弱树突细胞的T细胞刺激

功能,并阻抑对外源和名义的(nominal)寄生虫抗原的局部T细胞反应。IDO的除去减少了局部炎症和寄生虫负荷,如同在建立感染的小鼠中药理学抑制IDO。de Souza Sales (Clin Exp Immunol. 2011 Aug;165(2):251-63)确证吡啶胺2,3-二氧酶在瘤型麻风免疫阻抑中的作用。Boasso等(Blood. 2007 Apr 15;109(8):3351-9)发现HIV通过在浆细胞样树突细胞中诱导吡啶胺2,3-二氧酶抑制CD4+ T细胞增殖,并且IDO的体外抑制导致在HIV感染的患者的PBMC中CD4(+) T细胞增殖反应增加。

[0024] IDO/GCN2途径的抑制药物可用于增强宿主对慢性和持续性感染的免疫。

[0025] 文献:

[0026] 1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen和V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer (可诱导的一氧化氮合酶(iNOS)表达和其在前列腺癌中的预后价值). Anticancer Res. 21:3101-3106.

[0027] 2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3- dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells (吡啶胺2,3-二氧酶表达在结肠直肠癌中的预后价值:对肿瘤浸润T细胞的作用). Clin. Cancer Res. 2006, 12, 1144-1151.

[0028] 3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism (通过L-精氨酸代谢调节免疫反应). Nat Rev Immunol 5: 641-654.

[0029] 4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter等2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice (IL-4诱导的精氨酸酶1抑制荷瘤小鼠中的同种异体反应性T细胞). J. Immunol. 170:270-278.

[0030] 5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal和P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions (骨髓细胞中的L-精氨酸代谢控制T淋巴细胞功能). Trends Immunol. 24:302-306

[0031] 6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla,§ Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello和Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination (硝基阿司匹林校正荷瘤宿主中的免疫功能障碍并通过癌症疫苗接种促进肿瘤根除). Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 March 15; 102(11): 4185-4190

[0032] 7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo和R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? (精氨酸酶I和II:它们的功能重叠吗?) Mol. Genet. Metab. 81:S38-44.

[0033] 8. T. O'Connor, K.R. Sadleir, E. Maus, R.A. Velliquette, J. Zhao,

S.L. Cole, W.A. Eimer, B. Hitt, L.A. Bembinster, S. Lammich, S.F. Lichtenthaler, S.S. Hebert, S.B. De, C. Haass, D.A. Bennett, R. Vassar, Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis (翻译起始因子eIF2 α 的磷酸化增加BACE1水平并促进淀粉样蛋白产生). *Neuron*, 60 (2008), pp. 988-1009

[0034] 9. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F.和T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK (蛋白激酶PKR、GCN2和PERK的活化所需的保守分子间盐桥). *JBC* 282 (9): 6653, 2007.

[0035] 10. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting (癌症免疫监视和免疫编辑的免疫生物学). *Immunity* 2004, 21, 137-148.

[0036] 11. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C.等 The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells (色氨酸饥饿和色氨酸分解代谢产物的组合作用下调T细胞受体 ζ 链并诱导天然T细胞中的调控表型). *J. Immunol.* 176:6752, 2006.

[0037] 12. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M等(2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection (吲哚胺2,3-二氧酶促进肿瘤细胞逃脱T细胞介导的排斥). *Int. J Cancer* 101: 151-155

[0038] 13. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells (受调控的翻译起始控制哺乳动物细胞中应激诱导的基因表达). *Mol Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108.

[0039] 14. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M等(2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses (树突细胞中通过1-甲基-色氨酸的立体异构体的吲哚胺2,3-二氧酶的抑制与抗肿瘤反应有关). *Cancer Res* 67: 792-801.

[0040] 15. Keskinen, A., S. Elgun和E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma (前列腺癌中可能涉及精氨酸酶和二胺氧化酶). *Cancer Detect. Prev.* 25:76-79.

[0041] 16. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism (通过树突细胞的IDO表达:耐受性和色氨酸分解代谢). *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.

[0042] 17. Mitsuda T, Hayakawa Y, Itoh M, Ohta K, Nakagawa T. ATF4 regulates gamma-secretase activity during amino acid imbalance (ATF4调节氨基酸失调期间的 γ -分泌酶活性), *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Jan 19;352(3):722-7.

- [0043] 18. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? (树突细胞的免疫性和耐受性—它们显示相反的功能?) Immunity 2003, 19, 5-8.
- [0044] 19. Muller, A.J.和P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors (用小分子抑制剂靶向肿瘤免疫耐受性的机制). Nat. Rev. Cancer. 6:613, 2006.
- [0045] 20. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer (免疫抑制和癌症中的吲哚胺2,3-二氧酶). Curr Cancer Drug Targets 7: 31-40.
- [0046] 21. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy (吲哚胺2,3-二氧酶(肿瘤抑制基因Bin1的一个免疫调节靶标)的抑制使癌症化学治疗成为可能). Nature Med 11: 312-319.
- [0047] 22. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors (癌症中的吲哚胺2,3-二氧酶:用小分子抑制剂靶向病理免疫耐受性). Expert Opin Ther Targets 9: 831-849.
- [0048] 23. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase (在响应吲哚胺2,3-二氧酶时T细胞中的GCN2激酶介导增殖停滞和无反应性诱导). Immunity. 22:633, 2005
- [0049] 24. Ohta K, Mizuno A, Ueda M, Li S, Suzuki Y, Hida Y, Hayakawa-Yano Y, Itoh M, Ohta E, Kobori M, Nakagawa T. Autophagy impairment stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity (自噬受损刺激PS1表达和 γ -分泌酶活性). Autophagy. 2010 ;6(3):345-52
- [0050] 25. Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihar, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells (在血清卵巢癌细胞的基因表达谱中吲哚胺2,3-二氧酶起预后差的标记的作用). Clin. Cancer Res. 2005, 11, 6030-6039.
- [0051] 26. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress (CHOP/GADD153在内质网应激中的作用). Cell Death Differ. 2004 Apr;11(4):381-9.
- [0052] 27. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO (作为癌症基本特征的免疫逃脱:专注于IDO). Oncogene (2008) 27, 3889-3900
- [0053] 28. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity

(精氨酸和免疫性). J Nutr 137: 1681S-1686 S.

[0054] 29. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuolo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa 和 A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses (肿瘤微环境中通过成熟骨髓细胞的精氨酸酶I的产生抑制T细胞受体表达和抗原特异性T细胞反应). Canc. Res. 64:5839, 2004

[0055] 30. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno 和 A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression (L-精氨酸利用度调节T淋巴细胞的细胞周期进展). Blood. 109:1568, 2007.

[0056] 31. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity (IFN γ 和淋巴细胞阻止原发性肿瘤发生并塑造肿瘤免疫原性). Nature 2001, 410, 1107-1111.

[0057] 32. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor 和 D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase (小鼠肿瘤-引流淋巴结的浆细胞样树突细胞通过吡啶胺2,3-二氧酶直接活化成熟Treg). J. Clin. Invest. 117:2570, 2007.

[0058] 33. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N 等(2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3- dioxygenase (基于通过吡啶胺2,3-二氧酶的色氨酸降解的肿瘤免疫抵抗机制的证据). Nat Med 9: 1269-1274

[0059] 34. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro 和 M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen (可诱导的一氧化氮合酶在成对的肿瘤和非肿瘤原发性前列腺癌细胞培养物和前列腺切除术样本中的表达). Urol. Oncol. 21:117-122.

[0060] 35. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control (对付应激:eIF2激酶和翻译调控). Biochem Soc Trans. 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11.

[0061] 36. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation (在响应营养剥夺时,GCN2-ATF4途径对肿瘤细胞存活和增殖而言是关键的). EMBO J. 2010 Jun 16;29(12):2082-96.

[0062] 具体而言,本发明涉及化合物并涉及化合物的用途,其中通过GCN2的信号转导的抑制、调控和/或调节起作用。

[0063] 因此,通过免疫调节或应激反应激酶(特别是GCN2)特异性抑制、调控和/或调节信

号转导的小化合物的合成是合乎需要的,并且是本发明的目的。

[0064] 此外,本发明的目的是合成用于预防和治疗恶性肿瘤、神经变性疾病和慢性感染的新化合物,所述肿瘤包括但不限于实体瘤癌症、淋巴或血液系统的癌症。

[0065] 已发现,本发明的化合物和其盐具有非常有价值的药理学性质,同时良好耐受。

[0066] 此外,式I的化合物可用于分离和研究GCN2的活性或表达。此外,它们特别适合用于与GCN2活性失调或干扰相关的疾病的诊断方法。

[0067] 优选除了对GCN2的抑制活性之外,式I的化合物还可抑制酪氨酸激酶FMS(CSF1R)、FLT3或FLT4或这些激酶的组合。

[0068] Fms样酪氨酸激酶3 (FLT3),其亦称为FLK-2 (胎儿肝激酶2)和STK-I (干细胞激酶1),在造血干细胞的增殖和分化中起重要作用。在超过80%的骨髓性患者的细胞中和急性成淋巴细胞性白血病细胞的部分细胞中FLT3受体激酶以极高水平表达。此外,所述酶还可存在于患慢性骨髓性白血病的患者的成淋巴细胞危象的细胞上。已报道,FLT3激酶在30%的急性髓细胞性白血病(AML)中以及在急性成淋巴细胞性白血病(ALL)的亚组中发生突变(Gilliland等, Blood 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt等, Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003)。FLT3突变的活化突变与预后差有关(Malempati等, Blood, 104, 11 (2004)。FLT3抑制剂正在开发中,并且一些已显示对AML有前景的临床效果(Levis等Int. J. Hematol, 52, 100- 107 (2005))。

[0069] 已报道小分子FLT3抑制剂中的一些有效诱导具有FLT3-活化突变的细胞系的细胞凋亡,并延长在其骨髓细胞中表达突变型FLT3的小鼠的存活(Levis等, Blood, 99, 3885-3891 (2002); Kelly等, Cancer Cell, 1, 421-432 (2002); Weisberg等, Cancer Cell, 1, 433-443 (2002); Yee等, Blood, 100, 2941-2949 (2002))。

[0070] 美国专利申请20090054358描述了用于免疫抑制和特别用于治疗免疫相关病症的Flt3抑制剂,所述病症例如器官排斥、骨髓移植排斥、非骨髓摧毁性骨髓移植排斥(non-myeloablative bone marrow transplant rejection)、强直性脊椎炎、关节炎、再生障碍性贫血、Behcet病、1型糖尿病、移植物抗宿主病、格雷夫病、自身免疫性溶血性贫血、Wegener肉芽肿病、高IgE综合征、特发性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、克罗恩病、多发性硬化、重症肌无力、银屑病和狼疮,尤其是自身免疫疾病。Flt3抑制剂还可用于治疗神经学病症例如神经变性疾病,例如由轴突变性引起的疾病。神经变性疾病包括例如多发性硬化;脱髓鞘性核病症(demyelinating core disorder)例如多发性硬化、急性横贯性脊髓炎,但不限于此。

[0071] Scott等(Bioorg. Med Chem Let. (2008) 18 (17) p4794)描述了用于治疗癌症的CSF-1R抑制剂。CSF-1R是III类受体酪氨酸激酶的成员。集落刺激因子1 (CSF-1),亦称为巨噬细胞/单核细胞集落刺激因子(M-CSF),与CSF-1R结合,导致二聚作用、自磷酸化作用和信号转导的活化。CSF-1/CSF-1R信号转导是正常单核细胞发育所必需的。在癌症中,已鉴定出促肿瘤发生巨噬细胞,并且其与乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌中预后差有关。已报道在数种肿瘤类型中CSF-1和CSF-1R水平升高,所述肿瘤类型包括乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌,并且所述升高还与侵袭和转移有关。因此,CSF-1R活性的抑制可通过降低肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的水平而对肿瘤具有多重作用,并且可对肿瘤自身具有直接作用(C.E. Lewis, J.W. Pollard, Cancer Res., 66 (2006), p. 605; I. Bingle, N.等, J. Pathol., 196

(2002), p. 254; B.M. Kacinski, Ann. Med., 27 (1995), p. 79; E. Garwood等J Clin Oncol 26: 2008)。

[0072] Su JL等(Cancer Cell. 2006 Mar;9(3):209-23)报道VEGF-C/Flt-4轴(axis)促进癌细胞的侵袭和转移。Flt-4,一种VEGF受体,经其特异性配体VEGF-C活化。所产生的信号转导途径促进血管产生和/或淋巴管产生。VEGF-C/Flt-4轴提高癌细胞移动性和侵袭性,并有助于促进癌细胞转移。各种类型癌症的肿瘤组织检查揭示了与临床转移和患者存活率紧密相关的高水平Flt-4和VEGF-C表达。Flt-4激酶的抑制可降低在不同类型癌症中的侵袭能力。

[0073] 组合对GCN2的抑制特异性和对FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或这些激酶的组合的抑制特异性,可具有治疗不同疾病阶段的恶性肿瘤的特别优势。它组合了刺激对癌/肿瘤细胞的免疫反应的作用,以降低肿瘤相关巨噬细胞的水平,以及癌症对转移形成的侵袭能力。在又一方面,对GCN2的抑制活性特别与FLT3的抑制的组合可有利于治疗神经变性病症,因为它可通过调节脑中蛋白沉积的产生而对炎症过程具有协同抑制作用。在另一方面,对GCN2的抑制活性特别与FLT3的抑制的组合可提供调节免疫反应以治疗免疫相关病症和炎症或自身免疫疾病的优势。

[0074] 在又一实施方案中,本发明特别涉及抑制、调控和/或调节通过GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或这些激酶的组合的信号转导的式I化合物,涉及包含这些化合物的组合物,并且涉及其用于治疗受GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或这些激酶的组合诱导或调节的疾病和病患的方法。

[0075] 本发明的另一目的是合成用于预防和治疗恶性肿瘤(包括但不限于实体瘤癌症、淋巴或血液系统的癌症)、神经变性疾病、免疫相关病症(例如关节炎、银屑病、狼疮、多发性硬化或其它自身免疫疾病)以及慢性感染的新化合物。

[0076] 式I的化合物可进一步用于分离和研究Syk、GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4的活性或表达。此外,它们特别适合用于与Syk、GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4活性失调或干扰相关的疾病的诊断方法。宿主或患者可属于任何哺乳动物物种,例如灵长类物种,特别是人;啮齿类,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、牛、狗、猫等。动物模型具有实验研究的益处,只要是用于治疗人类疾病的模型。

[0077] 可通过体外测试来测定具体细胞对用本发明化合物治疗的易感性。通常将细胞培养物与各种浓度的本发明化合物混合一段时间,所述时间足以允许活性剂例如抗IgM诱导细胞反应例如表面标记的表达,通常在约1小时和1周之间。可使用来自血液或来自活组织检查样本的培养细胞进行体外测试。所表达的表面标记的量通过流式细胞术使用识别所述标记的特异性抗体来评价。

[0078] 剂量根据所用的具体化合物、具体疾病、患者状态等而改变。治疗剂量通常足以显著减少靶组织中不需要的细胞群,同时患者的成活力得以维持。治疗通常持续直至出现显著减少,例如细胞负荷减少至少约50%,并且治疗可持续直至体内基本不再检测出不需要的细胞。

[0079] 为鉴定信号转导途径和检测各种信号转导途径间的相互作用,许多科学家已开发了合适的模型或模型系统,例如细胞培养模型(例如KhwaJa等, EMBO, 1997, 16, 2783-93)和转基因动物模型(例如White等, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072)。为了测定信号

转导级联中的某些阶段,可利用相互作用化合物以调节信号(例如Stephens等, Biochemical J., 2000, 351, 95-105)。本发明化合物还可用于在动物和/或细胞培养模型中或在本申请提及的临床疾病中测试激酶依赖性信号转导途径的试剂。

[0080] 激酶活性的测量是本领域技术人员熟知的技术。使用底物例如组蛋白(例如 Alessi等, FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338)或碱性髓鞘蛋白测定激酶活性的通用测试系统描述于文献中(例如Campos-González, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535)。

[0081] 为鉴定激酶抑制剂,可利用各种测定系统。在闪烁逼近测定(Sorg等, J. of Biomolecular Screen-ing, 2002, 7, 11-19)和闪烁板测定中,测量作为底物的蛋白或肽经 γ ATP的放射性磷酸化。在存在抑制性化合物的情况下,可检测出放射性信号降低或根本没有。此外,均质时间解析荧光共振能量转移(HTR-FRET)和荧光偏振(FP)技术适于作为测定方法(Sills等, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)。

[0082] 其它非放射性ELISA测定法使用特异性磷酸-抗体(磷酸-AB)。磷酸-AB只结合磷酸化的底物。该结合可通过化学发光使用第二过氧化物酶缀合的抗山羊抗体检测(Ross等, 2002, Biochem. J.)。

[0083] 此外,本发明涉及化合物并涉及化合物的用途,其中抑制、调控和/或调节通过Syk的信号转导起作用。

[0084] 肥大细胞活化后信号转导途径中的关键事件之一是酪氨酸激酶Syk的活化。肥大细胞通过释放促炎性介质和细胞因子而在哮喘和变应性病症中起重要作用。抗原介导的Fc ϵ RJ (IgE的高亲和力受体)聚集导致肥大细胞的活化。这触发一系列信号转导事件,其导致包括组胺、蛋白酶、白细胞三烯和细胞因子的介质的释放。这些介质引起血管通透性增加、粘液产生、支气管收缩、组织降解和炎症,从而在哮喘和变应性病症的病因学和症状中起关键作用。Syk激酶引起介质释放的所有后续信号转导的重要引发剂的作用。Syk激酶在信号转导途径中的关键作用通过被含Syk激酶的SH2结构域的蛋白质完全抑制介质释放而得到证实,所述蛋白质起Syk激酶抑制剂的作用(J. A.Taylor等, Molec. and Cell Biol, 15: 4149-4157 (1995))。

[0085] Syk (脾-酪氨酸-激酶)是72 KDa的非受体酪氨酸激酶,其属于尤其包括ZAP70、Pyk2、Abl、Tie2、KDR和HER在内的细胞内酪氨酸激酶亚家族。Syk是FcR (Fc γ RI、II、III、Fc ϵ RI、Fc α R)和BCR信号转导的主要调节物,并且在整个造血谱系中表达,以及在成纤维细胞、破骨细胞、肝细胞、上皮细胞和神经元细胞中表达。除了C端激酶结构域之外,Syk还显示两个SH2结构域和超过10个自磷酸化位点¹。

[0086] 借助其两个SH2结构域,SYK被特别募集到磷酸化的ITAM (基于免疫受体酪氨酸的活化基序,其存在于免疫受体例如Fc γ RI、IIA、IIIA、Fc α R、Fc ϵ RI和BCR上,由单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞和B细胞表达)上,并特别介导由在肥大细胞、B细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性细胞、NK细胞、DC细胞、血小板和破骨细胞中这些受体的活化触发的免疫受体信号转导^{1,2}。

[0087] BCR交联后,Ig α /Ig β 的细胞溶质尾(cytosolic tail)的ITAM基序上的酪氨酸残基被Src家族激酶Lyn磷酸化,形成SYK的停泊位点,SYK从而被募集到BCR免疫复合物上。然后,SYK被Src家族激酶Lyn磷酸化和活化。活化后,SYK将衔接蛋白BLNK磷酸化,这允许其通过

BTK和PLC γ_2 各自的SH2结构域与BTK和PLC γ_2 两者相互作用。SYK磷酸化并由此活化的BTK进而将PLC γ_2 磷酸化和活化,导致IP₃形成、Ca²⁺活动化、PKC和MAPK活化以及随后的NFAT、AP-1和NF κ B转录因子活化,导致活化和表面标记表达、细胞因子释放、B细胞的存活和增殖³。在肥大细胞中,变应原活化的Fc ϵ RI被LYN和FYN磷酸化,并募集SYK,其进而被LYN磷酸化并进一步自磷酸化,变成完全活化。活化的SYK将两个衔接分子NTAL和LAT磷酸化,产生针对含SH2的蛋白质(例如PLC γ_1 、vav和PI3K的p85调节亚单位)的更多停泊位点,导致肥大细胞脱粒和细胞因子产生⁴。Syk在肥大细胞的信号转导中的关键作用通过以下可重现的观察结果证实:不能脱粒的来自人供体的嗜碱粒细胞(循环肥大细胞)的10-15%具有降低量的Syk蛋白^{5,6}。此外,SYK对破骨细胞的骨再吸收活性是必需的。破骨细胞被 α v β 3整联蛋白刺激后,SYK最可能被c-Src以DAP-12 / Fc γ RII依赖性机制磷酸化,导致SPL-76和Vav3磷酸化和随后的细胞骨架重组。SYK缺陷的破骨细胞是无活性的,显示有缺陷的细胞骨架重组。与此关联,SYK缺陷胚胎显示有缺陷的骨骼块^{7,8}。

[0088] 在淋巴结中BCR介导的B细胞活化以及在关节中FcR介导的树突细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞活化是类风湿性关节炎(RA)期间发生的细胞病理生理机制的必要组分。此外,破骨细胞的活化导致骨和软骨的破坏,这是该病理的标志⁹。因此,SYK信号转导应在关节炎发生期间在外周和炎症位点两者中起关键作用¹⁰。实际上,口服可用的Syk抑制剂R460(由Rigel开发)引起临床评分的显著改善,并在RA的鼠模型中显著降低血清细胞因子浓度以及骨侵蚀^{11,12}。此外,该抑制剂显示在人类的RA II期研究中具有功效(ACR评分改善)和良好的耐受^{13,14,15}。

[0089] 在SLE中,B细胞本质上通过产生自身抗体促进发病,所述自身抗体导致免疫复合物形成,刺激Fc受体,并最终导致过度和慢性的炎症活化。在SLE的鼠模型中,用Syk抑制剂治疗导致类型转变的(class-switched)生发中心、边缘区、新形成的滤泡B细胞的数量降低,并由此导致疾病缓和效果¹⁸。

[0090] 尽管在胸腺细胞和天然T细胞中TCR信号通过细胞内酪氨酸激酶ZAP-70传送,数个研究表明,分化型效应T细胞例如涉及多发性硬化(MS)或系统性红斑狼疮(SLE)的病理生理学的那些,显示TCR ζ 链减量调节和伴随的TCR/CD3链及其与FcR γ 相互作用的增量调节。这些研究表明,在效应细胞中TCR/CD3/FcR γ 复合物募集并活化Syk酪氨酸激酶,而不是ZAP-70酪氨酸激酶。在TCR信号转导中该生理学转变全部发生在效应细胞中,而不是在天然或记忆T细胞中^{16,17,18}。因而并不令人惊讶的是,SYK抑制剂已表明延缓疾病进展和提高SLE鼠模型的存活率^{17,18,19,20,21}。

[0091] SYK抑制剂亦可用于哮喘、变态反应症、多发性硬化和其它疾病例如血小板减少性紫癜和T或B细胞淋巴瘤^{1,10,14,22-35}。用Syk抑制剂治疗预致病的NZB/W小鼠防止肾病的发展,其通过降低肾小球硬化、肾小管损伤、蛋白尿和BUN水平得到证实¹⁸。

[0092] 参考文献

[0093]

1. Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling (酪氨酸激酶 SYK: 对免疫受体信号转导的基本功能). *Immunol Today* **21**, 148-154 (2000).
2. Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases (脾酪氨酸激酶: 非受体激酶的 Src 家族具有多种功能并代表在自身免疫和炎症疾病的治疗中的有价值的治疗性靶标). *Autoimmunity* **43**, 48-55.
3. Lindvall, J.M. 等. Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling (Bruton 酪氨酸激酶: 细胞生物学、序列保守性、突变谱、siRNA 修饰和表达概况). *Immunol Rev* **203**, 200-215 (2005).
4. Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation (肥大细胞活化的完整信号转导途径). *Nat Rev Immunol* **6**, 218-230 (2006).
5. Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells (人类非释放器肺肥大细胞中的 Syk 缺陷). *Clin Immunol* **125**, 112-115 (2007).
6. Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils (非释放器嗜碱粒细胞中的 Syk 缺陷). *J Allergy Clin Immunol* **104**, 279-284 (1999).
7. Zou, W. 等. Syk, c-Src, the $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption (Syk, c-Src, $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合蛋白和 ITAM 免疫受体一致调节破骨细胞的骨再吸收). *J Cell Biol* **176**, 877-888 (2007).
8. Reeve, J.L. 等. SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton (SLP-76 偶联 Syk 至破骨细胞的细胞骨架). *J Immunol* **183**, 1804-1812 (2009).

9. Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis (类风湿性关节炎). *Lancet* **373**, 659-672 (2009).
10. Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders (靶向 Syk 作为变应性和自身免疫病症的治疗). *Expert Opin Investig Drugs* **13**, 743-762 (2004).
11. Braselmann, S.等. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation (R406, 一种口服可用的脾酪氨酸激酶抑制剂, 阻碍 fc 受体信号转导并降低免疫复合物介导的炎症). *J Pharmacol Exp Ther* **319**, 998-1008 (2006).
12. Pine, P.R.等. Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor (用新的 Syk 抑制剂治疗后, 类风湿性关节炎模型中炎症和骨质侵蚀受到抑制). *Clin Immunol* **124**, 244-257 (2007).
13. Tomillero, A. & Morat, M.A. Gateways to clinical trials (临床试验入门). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **31**, 47-57 (2009).
14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases (Fostamatinib, 一种用于治疗炎性疾病的 Syk 抑制剂前药). *IDrugs* **12**, 174-185 (2009).
15. Weinblatt, M.E.等. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial (用 Syk 激酶抑制剂治疗类风湿性关节炎: 12 周、随机化, 安慰剂对照的试验). *Arthritis Rheum* **58**, 3309-3318 (2008).
16. Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The $\text{Fc}\gamma$ subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells ($\text{Fc}\gamma$ 亚单位和 Syk 激酶置换入效应 CD4 T 细胞的 TCR 信号转导复合物中的 CD3 ζ 链和 ZAP-70 激酶). *J Immunol* **170**, 4189-4195 (2003).

17. Krishnan, S.等. Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells (Syk 在系统性红斑狼疮 T 细胞中的差异表达和分子相关性). *J Immunol* **181**, 8145-8152 (2008).
18. Bahjat, F.R.等. An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus (口服生物可利用的脾酪氨酸激酶抑制剂延缓疾病进展并延长鼠狼疮的存活). *Arthritis Rheum* **58**, 1433-1444 (2008).
19. Smith, J.等. A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis (脾酪氨酸激酶抑制剂减轻建立的肾小球肾炎的严重性). *J Am Soc Nephrol* (2009).
20. Enyedy, E.J.等. Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus (在系统性红斑狼疮患者的 T 细胞中 Fcε 受体 I 型 γ 链置换缺陷型 T 细胞受体 ζ 链). *Arthritis Rheum* **44**, 1114-1121 (2001).
21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment (狼疮的系统生物学: 将基因组和环境因素对基因表达标记, 细胞信号转导, 代谢途径、激素和细胞因子不平衡的影响作图, 并选择治疗靶标). *Autoimmunity* **43**, 32-47.
22. Smith, J.等. A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis (脾酪氨酸激酶抑制剂减轻建立的肾小球肾炎的严重性). *J Am Soc Nephrol* **21**, 231-236.
23. Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in FcεRI-activated RBL-2H3 basophilic cells (FcεRI 活化的 RBL-2H3 嗜碱粒细胞中 Syk 抑制剂与优化 Syk siRNA 的抗变应性活性的比较). *Cell Immunol* **262**, 28-34.

24. Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussel, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk (在小鼠和人中用于通过 Syk 抑制剂治疗免疫性血小板减少性紫癜的开放标签的先导研究). *Blood* **113**, 3154-3160 (2009).
25. Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis (脾酪氨酸激酶: 用于治疗性干预类风湿性关节炎的新靶标). *Expert Opin Investig Drugs* **17**, 641-659 (2008).
26. Friedberg, J.W. 等. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia (用 fostamatinib 二钠抑制 Syk 在非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病中具有显著的临床活性). *Blood* **115**, 2578-2585.
27. Gao, C. 等. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcγRIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain (依替巴肽诱导的人类中血小板减少和血栓形成需要 FcγRIIa 和整合蛋白 β3 胞质结构域). *J Clin Invest* **119**, 504-511 (2009).
28. Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc gamma RI transfer suppression of immune thrombocytopenia (由 C 反应蛋白活化的巨噬细胞通过 FcγRI 传递阻遏免疫性血小板减少症). *J Immunol* **182**, 1397-1403 (2009).
29. Chen, L. 等. SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma (SYK 依赖性增强的 B 细胞受体信号转导是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的合理治疗靶标). *Blood* **111**, 2230-2237 (2008).
30. Ponzoni, M., *et al.* Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).
31. Pechloff, K. 等. The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of

peripheral T cell lymphoma (融合激酶 ITK-SYK 模拟 T 细胞受体信号转导并驱使外周 T 细胞淋巴瘤的条件性小鼠模型中的肿瘤形成). *J Exp Med* **207**, 1031-1044 (2009).

32. Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic (在 B 谱系的急性成淋巴细胞性白血病(ALL)细胞中用有效的 SYK 抑制性胸腺嘧啶模拟物靶向 SYK 激酶依赖性抗细胞凋亡抵抗途径). *Br J Haematol* **149**, 508-517 (2010).

33. Wilcox, R.A. 等. Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines (Syk 蛋白酪氨酸激酶的抑制诱导细胞凋亡并阻止 T 细胞非霍奇金淋巴瘤细胞系的增殖). *Leukemia* **24**, 229-232 (2009).

34. Feldman, A.L. 等. Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas (Syk 酪氨酸激酶在外周 T 细胞淋巴瘤中的过表达). *Leukemia* **22**, 1139-1143 (2008).

35. Wang, L. 等. Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer (选择剪接破坏乳腺癌侵袭抑制所必需的脾酪氨酸激酶的核定位信号). *Cancer Res* **63**, 4724-4730 (2003).

[0094] 除了肥大细胞, Syk 还在包括 B 细胞在内的其它造血细胞中表达, 其中认为 Syk 在转导不成熟 B 细胞转变成成熟循环 B 细胞所必需的信号中起重要作用 (M. Turner 等, *Immunology Today*, 21: 148 (2000)). 已报道 B 细胞在一些炎性病况例如狼疮 (O. T. Chan 等, *Immunological Rev*, 169: 107-121 (1999)) 和类风湿性关节炎 (A. Gause 等, *Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001)) 中起重要作用。

[0095] 还报道 Syk 是引起产生神经毒性产物的 β 淀粉样蛋白和朊病毒原纤维的信号级联放大的元件 (C. K. Combs 等, *J. Neurosci*, 19: 928-939 (1999)). 此外, Syk 抑制剂阻止产生这些神经毒性产物。因此, 呋喃并吡啶衍生物将可能用于治疗阿尔茨海默氏病和相关的神经炎性疾病。另一报道 (Y. Kuno 等, *Blood*, 97, 1050-1055 (2001)) 证实 Syk 在恶性进展中起重要作用。发现 TEL-Syk 融合蛋白转化造血细胞, 这表明其在造血恶性肿瘤的发病中起作用。因此, 本发明所要求保护的化合物可用于治疗某些类型的癌症。

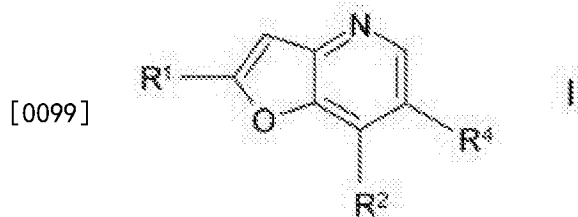
现有技术

[0096] 三唑并嘧啶衍生物作为用于治疗疾病例如阿尔茨海默病或糖尿病的 GSK3 抑制剂

描述于WO 2005/012307 A1和WO 2006/075023 A2。

[0097] 发明简述

[0098] 本发明涉及式I的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂合物、盐、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,



[0100] 其中

[0101] R^1 表示Ar、COHet或Het,

[0102] R^2 表示H、 Ar^1 、NHHet或Het,

[0103] R^3 表示H或 A' ,

[0104] R^4 表示H、A、 Ar^1 、Het、Hal、NHA Ar^1 或CN,

[0105] Ar表示苯基或萘基,其是未取代的或被Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、NHCOC Ar^1 、NHC Ar^1 、NHC $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、CONH $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 NR^3SO_2A 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 $S(O)_nA$ 、COC Ar^1 、 $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$ 和/或 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 一或二取代,

[0106] Ar^1 表示苯基,其是未取代的或被Hal、A、苯基、CONH $_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 和/或 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 一或二取代,

[0107] Het表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氢吡啶基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基,其是未取代的或被Hal、A、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 NO_2 、CN、 $[C(R^6)_2]_pCOOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 NR^3COA 、 NR^3SO_2A 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 $S(O)_nA$ 、COC Ar^1 、 $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 和/或=O一、二或三取代,

[0108] Het^1 表示二氢吡咯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、[1,3]二氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、吡啶基或哌嗪基,其是未取代的或被Hal、CN、OH、OA、COOA、CONH $_2$ 、 $S(O)_nA$ 、 $S(O)_nAr$ 、COA、A和/或=O一或二取代,

[0109] A表示含1-10个C原子的非支链或支链烷基,其中一个或两个非邻近的CH-和/或CH $_2$ -基团可被N、O和/或S原子置换,并且其中1-7个H原子可被F或Cl置换,

[0110] Cyc表示含3-7个C原子的环状烷基,其是未取代的或被 $[C(R^3)_2]_pOH$ 或CN一取代,

[0111] A' 表示含1、2、3或4个C原子的非支链或支链烷基,

[0112] Hal表示F、Cl、Br或I,

[0113] n表示0、1或2,

[0114] m表示1、2或3,

[0115] p表示0、1、2、3或4。

[0116] 本发明还涉及这些化合物的光学活性形式(立体异构体)、对映体、外消旋物、非对

映体和水合物和溶剂合物。

[0117] 本发明还涉及式I化合物的盐的溶剂合物,例如盐酸盐的一水合物或二水合物。

[0118] 此外,本发明涉及式I化合物的药学上可接受的衍生物。

[0119] 术语化合物的溶剂合物用于指惰性溶剂分子加合至化合物上,其因它们互相的吸引力而形成。溶剂合物为例如一水合物或二水合物或醇盐。

[0120] 术语药学上可接受的衍生物用于指例如本发明化合物的盐以及所谓的前药化合物。

[0121] 如本文所用并除非另有说明,术语“前药”意指式I化合物的衍生物,其可在生物条件(体外或体内)下水解、氧化或以其它方式反应,以提供活性化物、特别是式I化合物。前药的实例包括但不限于式I化合物的衍生物和代谢产物,包括生物可水解的部分例如生物可水解的酰胺、生物可水解的酯、生物可水解的氨基甲酸酯、生物可水解的碳酸酯、生物可水解的酰脲和生物可水解的磷酸酯类似物。在某些实施方案中,带有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。羧酸酯适宜通过使分子上存在的任何羧酸部分酯化而形成。可通常使用熟知的方法制备前药,所述方法例如描述于Burger的Medicinal Chemistry and Drug Discovery第六版(Donald J. Abraham主编,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard主编,1985,Harwood Academic Publishers GmFh)。

[0122] 表述“有效量”表示药物或药学上的活性成分的量,其在组织、系统、动物或人类中引起例如研究者或医师所寻找或需要的生物学或医学反应。

[0123] 此外,表述“治疗上的有效量”表示与没有接受该量的相应受试者相比,具有下列结果的量:

[0124] 改善治疗、治愈、预防或消除疾病、综合症、病况、症状、病症或副作用,以及减少疾病、症状或病症的发展。

[0125] 表述“治疗上的有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

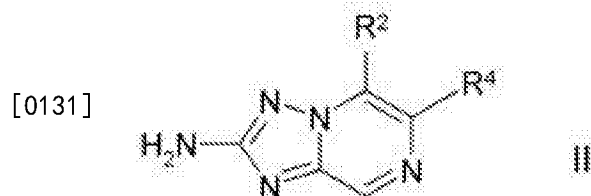
[0126] 本发明还涉及式I化合物的混合物的用途,例如两种非对映体以例如1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000比例的混合物。

[0127] 这些是立体异构化合物的特别优选的混合物。

[0128] “互变异构体”是指彼此处于平衡的化合物异构形式。异构形式的浓度取决于化合物存在的环境,并且可以根据例如化合物是固体还是在有机或水溶液中而不同。

[0129] 本发明涉及式I化合物和其盐,并且涉及式I化合物和其药学上可用的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体的制备方法,其特征在于

[0130] 将式II的化合物与式III的化合物反应



[0132] 其中R²和R⁴具有权利要求1中表示的含义;

[0133] R¹-L III

[0134] 其中 R^1 具有权利要求1中表示的含义,且

[0135] L表示Cl或Br;

[0136] 和/或

[0137] 将式I的碱或酸转化成其盐之一。

[0138] 在上文和下文中,基团 R^1 、 R^2 和 R^4 具有式I表明的含义,除非明确另外说明。

[0139] A表示烷基,其是非支链(线性)或支链的,且具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子。A优选表示甲基,此外表示乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,此外还表示戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基,此外优选表示例如三氟甲基。

[0140] A非常特别优选表示具有1、2、3、4、5或6个C原子的烷基,优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。

[0141] 此外,A表示例如 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 CH_2NHCH_2 或 NHCH_2CH_3 。

[0142] Cyc优选表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0143] A'优选表示甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。

[0144] R^2 优选表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基或四唑基,其是未取代的或被A、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Cyc}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Ar}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$ 、CN或 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{COOR}^3$ 一取代。

[0145] R^3 优选表示H或具有1、2、3或4个C原子的烷基,特别优选H或甲基。

[0146] Ar表示例如邻-、间-或对-甲苯基;邻-、间-或对-乙基苯基;邻-、间-或对-丙基苯基;邻-、间-或对-异丙基苯基;邻-、间-或对-叔丁基苯基;邻-、间-或对-羟基苯基;邻-、间-或对-硝基苯基;邻-、间-或对-氨基苯基;邻-、间-或对-(N-甲基氨基)苯基;邻-、间-或对-(N-甲基氨基羰基)苯基;邻-、间-或对-甲氧基苯基;邻-、间-或对-乙氧基苯基;邻-、间-或对-乙氧基羰基苯基;邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)苯基;邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基;邻-、间-或对-(N-乙基氨基)苯基;邻-、间-或对-(N,N-二乙基氨基)苯基;邻-、间-或对-氟苯基;邻-、间-或对-溴苯基;邻-、间-或对-氯苯基;邻-、间-或对-(甲基磺酰胺基)苯基;邻-、间-或对-(甲基磺酰基)苯基;邻-、间-或对-氰基苯基;邻-、间-或对-羧基苯基;邻-、间-或对-甲氧基羰基苯基;邻-、间-或对-甲酰基苯基;邻-、间-或对-乙酰基苯基;邻-、间-或对-氨基磺酰基苯基;邻-、间-或对-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基;邻-、间-或对-[3-(N,N-二乙基氨基)丙氧基]苯基,更优选2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基;2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基;2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基;2,4-或2,5-二硝基苯基;2,5-或3,4-二甲氧基苯基;3-硝基-4-氯苯基;3-氨基-4-氯-、2-氨基-3-氯-、2-氨基-4-氯-、2-氨基-5-氯-或2-氨基-6-氯苯基;2-硝基-4-N,N-二甲基氨基-或3-硝基-4-N,N-二甲基氨基苯基;2,3-二氨基苯基;2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基;2,4,6-三甲氧基苯基;2-羟基-3,5-二氯苯基;对-碘苯基;3,6-二氯-4-氨基苯基;4-氟-3-氯苯基;2-氟-4-溴苯基;2,5-二氟-4-溴苯基;3-溴-6-甲氧基苯基;3-氯-6-甲氧基苯基;3-氯-4-乙酰胺基苯基;3-氟-4-甲氧基苯基;3-氨基-6-甲基苯基;3-氯-4-乙酰胺基苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

[0147] Ar进一步优选表示苯基,其是未取代的或被Hal、A、Cyc、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OA}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OH}$ 、

CN、NHCOHet¹、NHCOA、NHCO[C(R³)₂]_pCyc、CONH[C(R³)₂]_pCyc、[C(R³)₂]_pHet¹、SO₂N(R³)₂、NR³SO₂A、O[C(R³)₂]_pHet¹、COHet¹和/或S(O)_nA一或二取代。

[0148] Ar¹优选表示苯基,其是未取代的或被Ha1、A、苯基、CONH₂、[C(R³)₂]_pCN、[C(R³)₂]_pOR³和/或[C(R³)₂]_pHet¹一或二取代。

[0149] Het优选表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氢吡啶基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基,其是未取代的或被A、[C(R³)₂]_pN(R³)₂和/或=O一、二或三取代。

[0150] Het特别优选表示吡唑基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基或二氢吡啶基,其是未取代的或被A、[C(R³)₂]_pHet¹、[C(R³)₂]_pN(R³)₂和/或=O一、二或三取代。

[0151] Het¹优选表示二氢吡咯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、[1,3]二氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、吡啶基或哌嗪基,其是未取代的或被A一或二取代。

[0152] Het¹特别优选表示吗啉基或哌嗪基,其是未取代的或被A一或二取代。

[0153] Ha1优选表示F、Cl或Br,还有I,特别优选F或Cl。

[0154] 贯穿本发明,出现超过1次的所有基团可以是相同或不同的,即彼此独立。

[0155] 式I的化合物可具有1个或多个手性中心,并且因此可以多种立体异构形式存在。式I包括所有这些形式。

[0156] 因此具体而言,本发明涉及式I的化合物,其中所述基团中的至少1个具有上述优选含义之一。一些优选组的化合物可通过下述子式Ia至Ie和其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体(包括其以所有比例的混合物)表示,其与式I一致并且其中未更详细指定的基团具有式I表明的含义,但其中

[0157] 在Ia中Ar表示苯基,其是未取代的或被Ha1、A、Cyc、[C(R³)₂]_pOA、[C(R³)₂]_pOH、CN、NHCOHet¹、NHCOA、NHCO[C(R³)₂]_pCyc、CONH[C(R³)₂]_pCyc、[C(R³)₂]_pHet¹、SO₂N(R³)₂、NR³SO₂A、O[C(R³)₂]_pHet¹、COHet¹和/或S(O)_nA一或二取代;

[0158] 在Ib中Ar¹表示苯基,其是未取代的或被Ha1、A、苯基、CONH₂、[C(R³)₂]_pCN、[C(R³)₂]_pOR³和/或[C(R³)₂]_pHet¹一或二取代;

[0159] 在Ic中Het表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氢吡啶基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基,其是未取代的或被A、[C(R³)₂]_pHet¹、[C(R³)₂]_pN(R³)₂和/或=O一、二或三取代;

[0160] 在Id中Het¹表示二氢吡咯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、[1,3]二氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、吡啶基或哌嗪基,其是未取代的或被A一或二取代;

[0161] 在Ie中R¹表示Ar、COHet或Het,

[0162] R^2 表示H、 Ar^1 、NHHet或Het，

[0163] R^3 表示H或A'，

[0164] R^4 表示H、A、 Ar^1 、Het、Hal、NHar¹或CN，

[0165] Ar表示苯基，其是未取代的或被Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、NHCOHet¹、NHCOA、NHCO $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、CONH $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、SO₂N(R³)₂、NR³SO₂A、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、COHet¹和/或S(O)_nA一或二取代，

[0166] Ar^1 表示苯基，其是未取代的或被Hal、A、苯基、CONH₂、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 和/或 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 一或二取代，

[0167] Het表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氢吡啶基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其是未取代的或被A、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 和/或=O一、二或三取代；

[0168] Het¹表示二氢吡咯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、[1,3]二氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、吡啶基或哌嗪基，其是未取代的或被A一或二取代，

[0169] A表示含1-10个C原子的非支链或支链烷基，并且其中1-7个H原子可被F或Cl置换，

[0170] Cyc表示含3-7个C原子的环状烷基，其是未取代的或被 $[C(R^3)_2]_pOH$ 或CN一取代，

[0171] A'表示含1、2、3或4个C原子的非支链或支链烷基，

[0172] Hal表示F、Cl、Br或I，

[0173] N表示0、1或2，

[0174] P表示0、1、2、3或4。

[0175] 此外，式I化合物和其制备的原料通过本身已知的方法制备，如在文献(例如在标准操作中，例如更准确而言Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中所述。此处亦可利用本文未更详细提及的本身已知的变体。

[0176] 式II和III的起始化合物通常是已知的。然而如果它们是新的，它们可通过本身已知的方法制备。

[0177] 可优选通过将式II的化合物与式III的化合物反应获得式I的化合物。

[0178] 反应通常在本领域技术人员已知的Buchwald条件下进行，并且该条件对于所述反应来说是已知和适宜的。

[0179] 根据所用的条件，反应时间在几分钟和14天之间，反应温度在约0°和140°之间，正常在20°和120°之间，特别是在约60°和约110°。

[0180] 合适的惰性溶剂的实例为烃，例如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，例如乙醚、异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，例如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚(diglyme)；酮，例如丙酮或丁酮；酰胺，例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，例如乙腈；亚砷，例如二甲亚砷(DMSO)；二硫化碳；羧

酸,例如甲酸或乙酸;硝基化合物,例如硝基甲烷或硝基苯;酯,例如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。

[0181] 特别优选的是非质子溶剂,特别优选THF。

[0182] 此外,游离的氨基可以常规方式使用盐酸或酸酐酰化,或使用未取代或取代的卤代烷,有利地在惰性溶剂例如二氯甲烷或THF中和/或在碱例如三乙胺或吡啶的存在下在-60和+30°之间的温度下烷基化。

[0183] 药学上的盐和其它形式

[0184] 本发明的所述化合物可以其最终非盐形式使用。另一方面,本发明还包括呈药学上可接受的盐形式的这些化合物的用途,所述化合物可通过本领域已知的程序来源于各种有机和无机酸和碱。式I化合物的药学上可接受的盐形式大部分通过常规方法制备。如果式I化合物含有羧基,其合适的盐之一可以通过将化合物与合适的碱反应得到相应的碱加成盐而形成。这样的碱例如碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,例如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;和各种有机碱,例如哌啶、二乙胺和N-甲基谷氨酰胺。同样包括式I化合物的铝盐。在某些式I化合物的情况下,酸加成盐可通过用药学上可接受的有机和无机酸处理这些化合物而形成,所述酸例如氢卤酸例如盐酸、氢溴酸或氢碘酸;其它无机酸和其相应的盐例如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等;和烷基和单芳基磺酸盐例如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;和其它有机酸和其相应的盐例如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此,式I化合物的药学上可接受的酸加成盐包括以下:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯代苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、半乳糖二酸盐(galacterate)(来自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡萄糖庚酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、酞酸盐,但这不表示限制。

[0185] 此外,本发明化合物的碱盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁(III)盐、铁(II)盐、锂盐、镁盐、锰(III)盐、锰(II)盐、钾盐、钠盐和锌盐,但这不意指表示限制。在上述盐中,优选铵盐;碱金属盐钠盐和钾盐;和碱土金属盐钙盐和镁盐。来源于药学上可接受的有机无毒碱的式I化合物的盐包括以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(亦包括天然存在的取代的胺)、环状胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基亚乙基二胺(苄星青霉素)、二环己胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、亚乙基二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因(lidocaine)、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因(procaine)、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟基甲基)甲胺(缓血酸胺),但这不意指表示限制。

[0186] 含有碱性含氮基团的本发明的化合物可使用以下作用剂季铵化,例如(C₁-C₄)烷基

卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物;二(C₁-C₄)烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸盐;(C₁₀-C₁₈)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物;和芳基(C₁-C₄)烷基卤化物,例如苄基氯和苯乙基溴。可使用这样的盐制备本发明的水溶性和油溶性化合物两者。

[0187] 上述优选的药学上的盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、特戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和缓血酸胺,但这不意指表示限制。

[0188] 特别优选的是盐酸盐、二盐酸盐、氢溴酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐和琥珀酸盐。

[0189] 通过以下制备式I碱性化合物的酸加成盐:将游离碱形式与足够量的所需酸接触,以常规方式引起盐形成。游离碱可通过使盐形式与碱接触并以常规方式分离游离碱而再生。关于某些物理性质例如在极性溶剂中的溶解度,游离碱形式在某个方面不同于其相应的盐形式;然而,为本发明的目的,盐在其它方面与其各自的游离碱形式一致。

[0190] 如所述,式I化合物的药学上可接受的碱加成盐用金属或胺例如碱金属和碱土金属或有机胺形成。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是N,N'-二苄基亚乙基二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、亚乙基二胺、N-甲基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

[0191] 通过以下制备本发明的酸性化合物的碱加成盐:将游离酸形式与足够量的所需碱接触,以常规方式引起盐形成。游离酸可通过将盐形式与酸接触并以常规方式分离游离酸而再生。关于某些物理性质例如在极性溶剂中的溶解度,游离酸形式在某一方面不同于其相应的盐形式;然而,为本发明的目的,盐在其它方面与其各自的游离酸形式一致。

[0192] 如果本发明的化合物含有超过1个能够形成该类型的药学上可接受的盐的基团,则本发明还包括多盐。典型的多盐形式包括例如酒石酸氢盐、二乙酸盐、富马酸氢盐、二葡甲胺、磷酸氢盐、二钠和三盐酸盐,但这不意指表示限制。

[0193] 关于上文所述,可见在本文前后关系中表述“药学上可接受的盐”用于指包含呈其盐之一形式的式I化合物的活性成分,特别是如果与游离形式的活性成分或活性成分较早使用的任何其它盐形式相比,该盐形式赋予活性成分改进的药代动力学性质。活性成分的药学上可接受的盐形式还可首次为该活性成分提供合乎需要的药代动力学性质,其较早并没有所述药代动力学性质,并且关于其在机体内的治疗功效甚至可能对该活性成分的药效学具有积极影响。

[0194] 同位素

[0195] 此外,式I化合物旨在包括其同位素标记形式。式I化合物的同位素标记形式与该化合物相同,不同之处在于以下事实:化合物的一个或多个原子已被具有不同于通常天然存在的原子的原子质量或质量数的原子质量或质量数的一个或多个原子置换。容易市购可得并且可通过熟知方法掺入到式I化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。含有一个或多个上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式I化合物、其前药或两者任一的药学上可接受的盐旨在为本发明的一部分。同位素标记的式I化合物可以多种有利方式使用。例如,其中已掺入例如放射性同位素例如³H或¹⁴C的同位素标记的式I化合物适合用于药物和/或基底组

织分配测定法(substrate tissue distribution assay)。特别优选这些放射性同位素即氚(^3H)和碳-14 (^{14}C),这是因为制备简单和极好的可检测性。较重同位素例如氘(^2H)掺入到式I化合物中具有治疗优势,这是因为该同位素标记化合物的较高的代谢稳定性。较高代谢稳定性直接转变为增加的体内半衰期或较低的剂量,在大多数情况下其代表本发明的优选实施方案。同位素标记的式I化合物可通常通过以下制备:进行在本文的合成流程和相关描述、实施例部分和制备部分中公开的程序,将非同位素标记的反应物更换为容易获得的同位素标记反应物。

[0196] 氘(^2H)还可掺入到式I化合物中用于通过一级动力学同位素效应操纵化合物的氧化代谢的目的。一级动力学同位素效应是由同位素核交换导致的化学反应速率的改变,其继而通过在这种同位素交换后为共价键形成所必需的基态能量变化而引起。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量的降低并因此引起限速键断裂(rate-limiting bond breakage)速率的下降。如果键断裂发生在沿着多产物反应坐标(coordinate of a multi-product reaction)的鞍点区(saddle-point region)或鞍点区附近,产物分配比率可显著改变。为了解释:如果氘在非-可交换的位置键合于碳原子, $k_M/k_D = 2-7$ 的率差(rate difference)是典型的。如果这种率差被成功应用于易受氧化作用影响的式I化合物,则这种化合物的体内分布概况(profile)可显著改善并导致改进的药代动力学特性。

[0197] 当发现和开发治疗剂时,本领域技术人员试图使药代动力学参数最优化,同时保留所需的体外特性。合理的是假定许多具有不良药代动力学概况的化合物易受氧化代谢的影响。目前可获得的体外肝微粒体测定提供关于这种类型氧化代谢的过程的有价值信息,其继而允许合理设计具有通过抵抗这样的氧化代谢而改进稳定性的氘化式I化合物。由此式I化合物的药代动力学概况获得显著改进,并可根据体内半衰期($t/2$)的增加,最大疗效时的浓度($C_{\max}$),剂量反应曲线下面积(AUC)和F;并根据减少的清除、剂量和材料成本进行定量表示。

[0198] 以下意欲举例说明上文:具有对于氧化代谢的多个潜在攻击位点(例如键合于氮原子的苄型氢原子和氢原子)的式I化合物被制备为一系列类似物,其中氢原子的多种组合被氘原子替代,以使这些氢原子中的一些、大多数或全部都被氘原子替代。半衰期测定使得能够有利和精确测定改进对氧化代谢的抵抗的改进程度。以这种方式确定的是,由于这种类型的氘-氢交换,母体化合物的半衰期可延长多达100%。

[0199] 式I化合物中的氘-氢交换也可用于获得起始化合物的代谢谱的有利改善,以减少或消除不需要的毒性代谢物。例如,如果毒性代谢物通过氧化性碳-氢(C-H)键断裂开而产生,则可合理地假定氘化类似物将极大地减少或消除不需要的代谢物的产生,即使特定的氧化不是限速步骤。更多的关于涉及氘-氢交换的现有技术水平信息可参见例如Hanzlik等, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider等, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994,和Jarman等Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993。

[0200] 本发明进一步涉及包含至少一种式I化合物和/或其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体(包括其以所有比例的混合物)和任选的赋形剂和/或辅剂的药物。

[0201] 药物制剂可以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给予。这样的单

位可包含例如0.5 mg-1 g、优选1 mg-700 mg、尤其优选5 mg-100 mg的本发明化合物,这取决于所治疗的病况、给药方法和患者的年龄、体重和状况,或者药物制剂可以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给予。优选的剂量单位制剂是包含活性成分的如上指出的每日剂量或部分剂量,或者其相当部分的那些制剂。此外,该类型的药物制剂可使用制药领域通常已知的方法制备。

[0202] 药物制剂可适于通过任何所需的合适方法给予,例如通过口腔(包括含服或舌下)、直肠、鼻、局部(包括含服、舌下或经皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、肌肉、静脉内或皮内)方法。这样的制剂可使用制药领域已知的任何方法制备,例如通过将活性成分与一种或多种赋形剂或辅剂混合。

[0203] 适于口腔给予的药物制剂可作为分开的单位例如胶囊剂或片剂;粉剂或颗粒;在水性或非水性液体中的溶液或混悬液;可食用泡沫或泡沫食物;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂给予。

[0204] 因此,例如,在以片剂或胶囊剂形式口腔给予的情况下,可将活性成分组分与口服无毒和药学上可接受的惰性赋形剂例如乙醇、甘油、水等混合。通过将化合物研磨成合适的细粒度并将其与以类似方式捣碎的药学赋形剂(例如可食用的碳水化合物例如淀粉或甘露醇)混合来制备粉剂。矫味剂、防腐剂、分散剂和染料同样可存在。

[0205] 通过制备上述粉剂混合物并将其填充到成型的明胶外壳中来制备胶囊剂。助流剂和润滑剂例如高分散的硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇,可在填充操作之前添加至粉剂混合物中。崩解剂或助溶剂例如琼脂-琼脂、碳酸钙或碳酸钠,同样可添加以提高服用胶囊后的药物利用率。

[0206] 此外,如果需要或必要的话,合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料可同样掺入到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米制成的甜味剂、天然和合成的橡胶例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括而限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂通过以下配制:例如制备粉末混合物,将混合物制粒或干压,添加润滑剂和崩解剂并挤压整个混合物得到片剂。粉末混合物通过将以合适方式捣碎的化合物与上文所述的稀释剂或基质以及任选的粘合剂(例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解延缓剂(例如石蜡)、吸收促进剂(例如季盐)和/或吸收剂(例如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合来制备。可通过将粉末混合物用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、acacia粘胶或纤维素或聚合材料的溶液浸湿并挤压过筛来将其粒化。作为粒化的备选方法,粉末混合物可通过压片机,得到不均匀形状的小块,将其破碎形成颗粒。可通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油使颗粒润滑,以防止粘合至片剂铸模。然后将经润滑的混合物挤压得到片剂。本发明的化合物还可与自由流动的惰性赋形剂混合,然后直接压成片剂而不进行粒化或干压步骤。可存在由虫胶密封层、糖或聚合材料层和蜡抛光层组成的透明或不透明的保护层。可添加染料到这些涂层中以能够区分不同的剂量单位。

[0207] 口服液体例如溶液、糖浆和酏剂可呈剂量单位形式制备,使得给定量包含预定量的化合物。糖浆可通过将化合物溶解于含合适矫味剂的水性溶液中制备,而酏剂是用非毒性醇载体制备。可通过分散化合物到非毒性载体配制混悬剂。同样可添加增溶剂和乳化剂

例如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、矫味添加剂例如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人工甜味剂等。

[0208] 如果需要的话,用于口腔给予的剂量单位制剂可包封在微胶囊中。亦可以延长或延缓释放的方式制备所述制剂,例如通过将颗粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡等中。

[0209] 式I化合物和其盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体亦可以脂质体递送系统的形式给予,所述系统例如小的单层囊泡、大的单层囊泡和多层囊泡。脂质体可自各种磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱形成。

[0210] 式I化合物和其盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体亦可使用单克隆抗体作为单独载体递送,其中化合物分子与单克隆抗体偶联。亦可将所述化合物偶联到作为靶向药物载体的可溶性聚合物上。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚或聚氧乙烯聚赖氨酸,其被棕榈酰基取代。此外,化合物还可与一类生物可降解的聚合物偶联,其适于实现药物的控制释放,例如聚乳酸、聚-ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、缩醛树脂、聚二羟基吡喃、聚腈基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0211] 适于经皮给予的药物制剂可作为与受试者表皮长期紧密接触的独立石膏给予。因此,例如,活性成分可自石膏通过如Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)中通用术语所述的离子电渗疗法递送。

[0212] 适于局部给予的药物化合物可配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0213] 对于治疗眼睛或其它外部组织例如口或皮肤,制剂优选作为局部软膏剂或乳膏剂施用。在给予软膏剂制剂的情况下,活性成分可与石蜡或水混溶性乳膏基质一起使用。或者,活性成分可用水包油乳膏基质或油包水基质配制成乳膏剂。

[0214] 适合局部施用至眼睛的药物制剂包括眼滴剂,其中活性成分溶于或混悬于合适载体中,特别是水溶性溶剂。

[0215] 适于在口内局部施用的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0216] 适于直肠施用的药物制剂可以栓剂或灌肠剂的形式给予。

[0217] 适于经鼻给予的药物制剂(其中载体物质为固体)包含具有例如20-500微米范围内的粒径的粗的粉末,将其以嗅入的方式给予,即通过自置于鼻附近的含有粉末的容器经由鼻道快速吸入。用于作为鼻喷雾剂或鼻滴剂给予的合适制剂(具有液体作为载体物质)包含在水或油中的活性成分溶液。

[0218] 适于通过吸入给予的药物制剂包含细粒粉末或雾滴,其可通过各种类型的含气雾剂、雾化器或吸入器的加压分配器产生。

[0219] 适于阴道给予的药物制剂可作为阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂制剂给予。

[0220] 适于胃肠外给予的药物制剂包括包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和溶质的水性和非水性无菌注射溶液,借助于此所述制剂与待治疗受试者血液等渗;和可包含混悬介质和增稠剂的水性和非水性无菌混悬液。可在单剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中给予制剂,并且以冷冻干燥(冻干)状态储存,使得仅需要在临用前添加无菌载体溶液例如注射用水。按照配方制备的注射溶液和混悬液可自无菌粉末、颗粒或片剂制备。

[0221] 显然,除了上述特别提及的组分外,对于特定类型的制剂,制剂还可包含本领域常用的其它作用剂;因此,例如,适于口腔给予的制剂可包含矫味剂。

[0222] 式I化合物的治疗有效量取决于多种因素,包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的准确病况和其严重性、制剂性质和给药方法,并且其最终通过治疗医生或兽医确定。然而,本发明化合物的有效量通常范围在0.1-100 mg/kg受试者体重(哺乳动物)/天,特别典型范围为1-10 mg/kg体重/天。因此,对于体重70 kg的成年哺乳动物而言,每天的实际量通常在70-700 mg之间,其中该量可作为每天的单剂量或通常以每天的一系列部分剂量(例如2、3、4、5或6)给予,使得每日总剂量相同。其盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体的有效量可根据本发明化合物本身的有效量部分确定。可认为,类似的剂量适于治疗上述的其它病况。

[0223] 公开的式I化合物可与其它已知治疗剂组合给予,所述治疗剂包括用于治疗RA(类风湿性关节炎)的药剂。如本文所用,术语“用于治疗RA的药剂”涉及处于治疗RA的目的而给予患有RA患者的任何药剂。

[0224] 优选(但不排他)下文的药物与式I化合物组合:

[0225] 1. NSAID (非类固醇抗炎药物)和镇痛药

[0226] 2. 糖皮质激素(低口服剂量)

[0227] 3. 常规的缓解疾病的抗风湿性药物(DMARD)

[0228] - 甲氨蝶呤

[0229] - 来氟米特

[0230] - 柳氮磺吡啶

[0231] - 羟氯喹

[0232] - 硫唑嘌呤

[0233] - 环孢素

[0234] - 米诺环素

[0235] - 金

[0236] 4. 生物反应调节剂(BRM) --> 炎性过程所涉及的靶标分子/免疫细胞,包括以下药剂:

[0237] - TNF抑制剂

[0238] - 依那西普(Enbrel)

[0239] - 英夫利昔单抗(Remicade)

[0240] - 阿达木单抗(Humira)

[0241] - B细胞定向疗法

[0242] - 利妥昔单抗(Rituxan)

[0243] - T细胞/B细胞共活化信号抑制剂

[0244] - 阿巴西普(Orencia)

[0245] - IL-1受体拮抗剂

[0246] - 阿那白滞素(Kineret)

[0247]

	作用机制
--	------

Golimumab	针对TNF的全人源化单克隆抗体
Certolizumab pegol	仅具有与聚乙二醇连接的Fab部分的抗TNF药剂
Tocilizumab	结合可溶且膜表达的IL-6受体的人化单克隆抗IL-6抗体
Ocrelizumab	消耗B细胞的人源化第二代抗CD20抗体
Ofatumumab	人单克隆抗CD20 IgG1抗体
Denosumab	结合并抑制核因子- κ B配体的受体活化剂的全人源化单克隆抗体
TRU-015	新类型的针对CD20的蛋白疗法
口服小分子(JAK、Syk、MAP激酶抑制剂)	胞质靶标
Tolerogens (dnaJPI)	基于T细胞耐受化的免疫疗法

[0248] 该类型的组合治疗可借助于同时、连续或分别分配该治疗的各组分来实现。该类型的组合产品使用本发明的化合物。

[0249] 此外本发明涉及包含至少一种式I化合物和/或其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体(包括其以所有比例的混合物)以及至少一种另外的药物活性成分的药物。

[0250] 本发明还涉及由以下的分开包装组成的套装(set)(药盒):

[0251] (a) 有效量的式I化合物和/或其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,

[0252] 和

[0253] (b) 有效量的另外的药物活性成分。

[0254] 所述套装包含合适的容器例如盒、单个小瓶、袋或安瓿。套装可例如包含单独的安瓿,其各自含有有效量的式I化合物和/或其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体(包括其以所有比例的混合物),

[0255] 和有效量的呈溶解或冻干形式的其它药物活性成分。

[0256] 本文所用的“治疗”意指整体或部分上缓解与病症或疾病相关的症状,或者减慢或停止这些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防具有发展疾病或病症风险的受试者的疾病或病症。

[0257] 与式(I)化合物有关的术语“有效量”可意指这样的量,其能够整体或部分缓解与病症或疾病相关的症状,或者减慢或停止这些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防患有本文所公开的疾病或具有发展所述疾病的风险的受试者的疾病或病症,所述疾病例如炎症病况、免疫病况、癌症、代谢病况、神经变性病况、慢性感染或通过抑制激酶或激酶途径(在一个实施方案中为GCN2途径)可治疗或可预防的病况。在另一个实施方案中,这涉及通过抑制选自GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或其组合的激酶或激酶途径可治疗或可预防的病况。在一个实施方案中,式(I)化合物的有效量是例如在体内或体外抑制细胞内的激酶的量。在一些实施方案中,与未处理细胞中的激酶活性相比,有效量的式(I)化合物抑制细胞内的激酶达10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。式(I)化合物的有效量(例如在药物组合物中)可以为产生所需效果的水平;例如,对于口腔和胃肠外给予两者而言,在单位剂量中约0.005 mg/kg受试者体重至约10 mg/kg受试者体重。

[0258] 用途

[0259] 本发明化合物适于在治疗免疫调节和应激反应激酶诱导的疾病中作为药物活性成分用于哺乳动物,尤其是人。这些疾病包括恶性肿瘤,其包括但不限于实体瘤癌症、淋巴

或血液系统的癌症、肿瘤细胞的增殖、促进实体瘤生长的病理性新血管形成(或血管发生);神经变性疾病(阿尔茨海默病、脱髓鞘性核病症、多发性硬化等);免疫相关病症例如关节炎、银屑病、狼疮或其它自身免疫疾病以及慢性感染。

[0260] 本发明包括式I的化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。该治疗的优选癌源自于脑癌、泌尿生殖道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌。另一组优选形式的癌为单核细胞性白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、前列腺癌、成胶质细胞瘤、黑素瘤和乳腺癌。另一组优选形式的癌症包括但不限于宫颈癌、成神经细胞瘤、睾丸癌、巨球蛋白血症和肉瘤。

[0261] 还包括本发明权利要求1的化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防神经学病症、特别是神经变性疾病、例如通过轴突变性或通过蛋白斑沉积引起的疾病的药物中的用途。神经变性疾病包括例如脱髓鞘性核病症,例如多发性硬化、急性横贯性脊髓炎、肌萎缩性侧索硬化、Creutzfeldt-Jakob疾病或阿尔茨海默病。

[0262] 还包括本发明权利要求1的化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗慢性感染的药物中的用途。这样的慢性感染可涉及寄生虫例如利什曼原虫、麻风病或HIV病毒感染等。

[0263] 还包括本发明权利要求1的化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防其中涉及血管发生的疾病的药物中的用途。

[0264] 其中涉及血管发生的所述疾病为眼疾病,例如视网膜血管化、糖尿病性视网膜病、老年诱导的黄斑变性等。

[0265] 本发明包括式I化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防免疫相关病症的药物中的用途,所述免疫相关病症例如(除了其它自身免疫疾病外)强直性脊椎炎、关节炎、再生障碍性贫血、Behcet病、1型糖尿病、移植物抗宿主病、格雷夫病、自身免疫性溶血性贫血、Wegener肉芽肿病、高IgE综合征、特发性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、克罗恩病、多发性硬化、重症肌无力、银屑病和狼疮。其还可用于治疗器官排斥、骨髓移植排斥、非骨髓摧毁性骨髓移植排斥,增强非骨髓摧毁性条件方案后的骨髓移植移入,以及它们的组合。

[0266] 还包括式I的化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防哺乳动物中免疫调节或应激反应酶诱导的疾病或免疫调节或应激反应酶诱导的病况的药物中的用途,其中对于该方法,将治疗有效量的本发明化合物给予有需要所述治疗的患病哺乳动物。治疗量根据具体疾病而改变,可由本领域技术人员决定而无需过度工作。

[0267] 本发明还包括式I的化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防视网膜血管化的药物中的用途。

[0268] 表述“免疫调节或应激反应酶诱导的疾病或病况”是指取决于一种或多种免疫调节或应激反应酶的活性的病理状况。免疫调节或应激反应酶直接或间接参与各种细胞活动的信号转导途径,所述细胞活动包括增殖、粘连和迁移以及分化。与免疫调节或应激反应酶活性相关的疾病包括恶性肿瘤(实体瘤癌症、淋巴或血液系统的癌症等)、神经变性疾病、免疫相关病症例如关节炎、银屑病、狼疮、多发性硬化或其它自身免疫疾病以及慢性感染。

[0269] 本发明特别涉及式I的化合物和其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,其用于治疗其中GCN2的抑制、调控和/或调节抑制起作用的疾病。

[0270] 本发明特别涉及式I的化合物和其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,其用于抑制GCN2。

[0271] 本发明特别涉及式I的化合物和其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,其用于治疗恶性肿瘤(实体瘤癌症、淋巴或血液系统的癌症等)、神经变性疾病、免疫相关病症例如如关节炎、银屑病、狼疮、多发性硬化或其它自身免疫疾病以及慢性感染。

[0272] 特别优选的是用于治疗其中疾病是恶性肿瘤的疾病的用途。

[0273] 恶性肿瘤优选选自肺、鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头和颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、胃和/或喉的肿瘤。

[0274] 恶性肿瘤还优选选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、结肠癌和乳腺癌。

[0275] 进一步优选治疗血液和免疫系统的恶性肿瘤的用途,优选治疗选自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病和/或慢性淋巴性白血病的肿瘤的用途。

[0276] 本发明特别涉及用于治疗或预防炎性病况、免疫学病况、自身免疫病况、变应性病况、风湿性病况、血栓形成病况、癌症、感染、神经变性疾病、神经炎性疾病、心血管疾病或代谢病况的方法,包括给予有需要的受试者有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或溶剂合物。

[0277] 在另一方面,本文提供在表达激酶的细胞中抑制所述激酶的方法,包括使所述细胞与有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或溶剂合物接触。在一个实施方案中,所述激酶为GCN2或其突变体或同种型、或者其两种或更多种的组合。

[0278] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性免疫学病况包括但不限于Behcet综合征、非变应性肥大细胞疾病(例如,肥大细胞增多症和过敏反应的治疗)、强直性脊椎炎、骨关节炎、类风湿性关节炎(RA)、多发性硬化、狼疮、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、重症肌无力、格雷夫病、移植排斥、体液移植排斥、非体液移植排斥、细胞移植排斥、免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、特发性血小板减少性紫癜、糖尿病、对细菌、寄生虫、蠕虫感染或病毒感染的免疫反应、湿疹、皮炎、移植物抗宿主病、Goodpasture病、新生儿溶血病、自身免疫性溶血性贫血、抗磷脂综合征、ANCA相关的血管炎、Churg-Strauss综合征、Wegener肉芽肿病、寻常型天疱疮、血清病、混合性冷球蛋白血症、与IgM抗体有关的外周神经病、显微镜下多血管炎、桥本甲状腺炎、Sjogren综合征、纤维化病况(例如依赖于先天性或适应性免疫系统或局部间充质细胞的那些)或原发性胆汁性肝硬变。

[0279] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性自身免疫病况包括但不限于自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、Behcet综合征、克罗恩病、I型糖尿病、Goodpasture病、格雷夫病、桥本甲状腺炎、特发性血小板减少性紫癜、狼疮、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、重症肌无力、寻常型天疱疮、原发性胆汁性肝硬变、类风湿性关节炎、硬皮病、Sjogren综合征、溃疡性结肠炎或Wegener肉芽肿病。

[0280] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性变应性病况包括但不限于过敏反应、枯草热、变应性结膜炎、变应性鼻炎、变应性哮喘、特应性皮炎、湿疹、荨麻疹、粘膜病症、组织病症和某些胃肠病症。

[0281] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性风湿性病况包括但不限于类风湿性关节炎、痛风、强直性脊椎炎或骨关节炎。

[0282] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性炎性病况包括但不限于非ANCA（抗嗜中性粒细胞胞质自身抗体）血管炎（例如，其中GCN2功能与嗜中性粒细胞粘连、血细胞渗出和/或激活有关）、银屑病、哮喘、变应性鼻炎、变应性结膜炎、慢性荨麻疹、荨麻疹、过敏反应、支气管炎、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化、炎性肠病、肠易激综合征、痛风、克罗恩病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、对肠内抗原过敏（例如麸质肠病）、糖尿病（例如I型糖尿病和II型糖尿病）和肥胖。在一些实施方案中，炎性病况为皮肤病学病况，例如银屑病、荨麻疹（urticaria）、荨麻疹（hives）、湿疹、硬皮病或皮炎。在其它实施方案中，炎性病况为炎性肺病，例如哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺病（COPD）或成人/急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。在其它实施方案中，炎性病况为胃肠病况，例如炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、特发性炎性肠病、肠易激综合征或痉挛性结肠。

[0283] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性感染包括但不限于细菌、寄生虫、朊病毒、病毒感染或蠕虫感染。

[0284] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性癌症包括但不限于头、颈、眼、口、咽喉、食道、支气管、咽、喉、胸、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、宫颈、乳腺、卵巢、睾丸或其它生殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾、肝、胰腺、脑、中枢神经系统的癌症、实体瘤和血液瘤（blood-borne tumor）。

[0285] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性心血管疾病包括但不限于再狭窄、动脉粥样硬化和其后果，例如中风、心肌梗死、对心、肺、肠、肾、肝、胰腺、脾或脑的局部缺血损伤。

[0286] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性代谢病况包括但不限于肥胖和糖尿病（例如I型和II型糖尿病）。在一个特别的实施方案中，本文提供用于治疗或预防胰岛素抵抗的方法。在某些实施方案中，本文提供用于治疗或预防导致糖尿病（例如II型糖尿病）的胰岛素抵抗的方法。在另一实施方案中，本文提供用于治疗或预防X综合征或代谢综合征的方法。在另一实施方案中，本文提供用于治疗或预防II型糖尿病、I型糖尿病、缓慢发生型I型糖尿病、尿崩症（例如神经原性尿崩症、肾原性尿崩症、致渴性尿崩症或促孕性尿崩症）、糖尿病、妊娠糖尿病、多囊性卵巢综合征、青春发生型糖尿病、青少年糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、营养不良相关的糖尿病、趋酮症性糖尿病、前驱糖尿病（例如葡萄糖代谢受损）、囊性纤维化相关的糖尿病、血色素沉着病和抗酮症性糖尿病的方法。

[0287] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性神经变性和神经炎性疾病包括但不限于亨廷顿病、阿尔茨海默病、病毒（例如HIV）或细菌相关的脑炎和损伤。

[0288] 在另一实施方案中，本文提供用于治疗或预防纤维化的疾病和病症的方法。在一个特定的实施方案中，本文提供用于治疗或预防特发性肺部纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化、脂肪纤维化和脂肪性肝炎的方法。

[0289] 在另一实施方案中，本文提供用于治疗或预防与血栓形成事件相关的疾病的方

法,所述疾病例如但不限于动脉粥样硬化、心肌梗死和缺血性中风。

[0290] 本发明特别涉及式I的化合物和其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,其用于治疗 and/或预防炎性病况、免疫学病况、自身免疫病况、变应性病况、风湿性病况、血栓形成病况、癌症、感染、神经变性疾病、神经炎性疾病、心血管疾病和代谢病况,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的式I化合物。

[0291] 此外,本发明特别涉及用于治疗 and/或预防癌症的化合物,其中待治疗的癌症是实体瘤或血液和免疫系统的瘤。

[0292] 此外,本发明特别涉及用于治疗 and/或预防癌症的化合物,其中肿瘤源自于急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病和/或慢性淋巴性白血病。

[0293] 此外,本发明特别涉及用于治疗 and/或预防癌症的化合物,其中实体瘤源自于上皮、膀胱、胃、肾、头和颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、胃、喉、骨(包括软骨肉瘤和Ewing肉瘤)、干细胞(包括胚胎组织肿瘤)和/或肺的肿瘤,源自于单核细胞性白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、神经纤维瘤、血管肉瘤、乳腺癌和/或恶性黑素瘤。

[0294] 此外,本发明特别涉及用于治疗 and/或预防选自以下的疾病:类风湿性关节炎、系统性狼疮、哮喘、多发性硬化、骨关节炎、缺血性损伤、巨细胞动脉炎、炎性肠病、糖尿病、囊性纤维化、银屑病、Sjögrens综合征和移植器官排斥。

[0295] 此外,本发明特别涉及用于治疗 and/或预防选自以下的疾病的化合物:阿尔茨海默病、唐氏综合征、伴有Dutch型淀粉样变性的遗传性脑出血、大脑淀粉样血管病、Creutzfeldt-Jakob病、额颞性痴呆、亨廷顿病、帕金森病。

[0296] 此外,本发明特别涉及用于治疗 and/或预防选自以下的疾病的化合物:利什曼原虫、分支杆菌(包括麻风分支杆菌(*M. leprae*)、结核分支杆菌(*M. tuberculosis*)和/或鸟分支杆菌(*M. avium*))、利什曼原虫、疟原虫、人类免疫缺陷病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、丙肝病毒。

[0297] 所公开的式I化合物可与其它已知的治疗剂组合给予,所述治疗剂包括抗癌药。此处所用的术语“抗癌药”涉及为治疗癌症目的而给予患有癌症的患者的任何药剂。

[0298] 本文定义的抗癌治疗可作为单一疗法施用,或者除了本发明化合物之外还可包括常规手术或放射疗法或化学疗法。所述化学疗法可包括一种或多种以下类型的抗肿瘤药:

[0299] (i) 医学肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤/DNA损伤剂和其组合,例如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法兰、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝脲)、抗代谢物(例如抗叶酸剂,例如氟嘧啶,如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、氨甲喋呤、胞嘧啶阿糖胞苷、羟基脲和吉西他滨)、抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光神霉素)、抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱类,如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨;和紫杉烷类,如紫杉醇和泰索帝)、拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素类,如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康、依立替康和喜树碱)和细胞分化剂(例如全-反式-维甲酸、13-顺式-维甲酸和芬维A胺);

[0300] (ii) 细胞生长抑制剂,例如抗雌激素药(例如他莫西芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和iodoxyfene)、雌激素受体下调剂(例如氟维司群)、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙氯地孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林

和布舍瑞林)、孕酮(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿纳托唑、来曲唑、vorazole和依西美坦)和5 α -还原酶的抑制剂例如非那司提;

[0301] (iii) 抑制癌细胞侵袭的药剂(例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他,和尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂);

[0302] (iv) 生长因子功能的抑制剂,例如所述抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如抗erbb2抗体曲妥单抗[HerceptinTM] and 抗erbb1抗体西妥昔单抗[C225])、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(gefitinib, AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(erlotinib, OSI-774)和6-丙烯酰胺-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)),例如血小板来源的生长因子家族的抑制剂和例如肝细胞生长因子家族的抑制剂;

[0303] (v) 抗血管生成药,例如抑制血管内皮生长因子作用的那些(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[AvastinTM]、化合物例如在公布的国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些)和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管他丁);

[0304] (vi) 血管损伤剂,例如考布他汀A4和在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[0305] (vii) 反义疗法,例如针对上文所列靶标的那些,例如ISIS 2503,一种抗Ras反义;

[0306] (viii) 基因治疗方法,包括例如用于置换异常基因(例如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法、GDEPT(基因定向的酶前药疗法)方法(例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸腺嘧啶激酶或细菌硝基还原酶的那些)和用于提高患者对化学疗法或放射疗法耐受性的方法(例如多重耐药性基因疗法);和

[0307] (ix) 免疫治疗方法,包括例如用于增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法例如用细胞因子(例如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染、用于降低T细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞的方法例如细胞因子转染的树突细胞、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0308] 优选(但不排他)下表1的药物与式I化合物组合。

[0309]

表1.		
烷基化剂	环磷酰胺	洛莫司汀
	白消安	甲苄胍
	异环磷酰胺	六甲蜜胺
	美法仑	磷酸雌莫司汀
	六甲蜜胺	氮芥
	塞替派	链佐星
	苯丁酸氮芥	替莫唑胺
	达卡巴嗪	司莫司汀
	卡莫司汀	
铂试剂	顺铂	卡铂
	奥沙利铂	ZD-0473 (AnorMED)
	螺铂	洛铂(Aetema)
	羧基邻苯二甲酸铂	沙铂(Johnson Matthey)
	(carboxyphthalatoplatinum)	BBR-3464
	四铂	(Hoffmann-La Roche)
	奥马铂(Orniplatin)	SM-11355 (Sumitomo)
	异丙铂	AP-5280 (Access)

抗代谢药	阿扎胞苷 吉西他滨 卡培他滨 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氟脱氧腺苷 6-硫嘌呤 6-硫鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 氮甲嘌呤 伊达莫昔(Idatrexate)	雷替曲塞(Tomudex) 三甲曲沙 脱氧考福霉素 氟达拉滨 喷司他丁 雷替曲塞 羟基脲 地西他滨(SuperGen) 氟法他滨(Bioenvision) 依罗夫文(MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷 (Ethylnylcytidine) (Taiho)
拓扑异构酶抑制剂	安吖啶 表柔比星 依托泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌 伊立替康(CPT-11) 7-乙基-10-羟基喜树碱 托泊替康 右雷佐生 (TopoTarget) 匹蒽醌 (Pixantrone, Novuspharma) 若贝霉素(Rebeccamycin)类 似物(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	卢比替康(SuperGen) 甲磺酸依沙替康(Daiichi) Quinamed (ChemGenex) 吉马替康(Sigma- Tau) 二氟替康(Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙芦星(Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗肿瘤抗生素	放线菌素 D (Actinomycin D) 多柔比星(阿霉素) 多柔比星(Deoxyrubicin) 戊柔比星	氯萘非特 安左奈特(Azonafide) 蒽吡唑(Anthrapyrazole) 吡咯蒽醌(Oxanthrazole)

	道诺霉素(Daunomycin) 表柔比星 吡柔比星(Therarubicin) 伊达比星 柔红霉素苯胺(Rubidazon) 普卡霉素 甲基丝裂霉素 氨基吗啡代多柔比星 米托蒽醌(Novantron)	洛索蒽醌 硫酸博来霉素(Blenoxan) 博来霉素(Bleomycinic acid) 博来霉素A 博来霉素B 丝裂霉素C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有丝分裂剂	紫杉醇 多西他赛 秋水仙碱 长春碱 长春新碱 长春瑞滨 长春地辛 多拉司他汀10 (NCI) 根霉素(Fujisawa) 米伏布林(Warner-Lambert) 西马多丁(BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃坡霉素B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 隐藻素 (Cryptophycin) 52 (Eli Lilly) 长春碱宁 (Fabre) 奥里斯他汀 PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 考布他汀A4 (BMS) 异高软海绵素 -B (Isohomohalichondrin-B) (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-前药(OXIGENE) 多拉司他汀-10 (NriH) CA-4 (OXIGENE)

	Taxoprexin(Protarga)	
芳香酶抑制剂	氟鲁米特 来曲唑 阿那曲唑 福美坦	依西美坦 阿他美坦(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷酸合酶抑制剂	培美曲塞(Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	诺拉曲塞(Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA拮抗剂	曲 贝 替 定 马 磷 酰 胺 (Baxter (Trabectedin)(PharmaMar) International) 葡 磷 酰 胺 (Baxter 阿 帕 齐 醌 International) (Apaziquone)(Spectrum 白蛋白+ 32P (同位素溶液) Pharmaceuticals) 诺 拉 曲 塞 (Thymectacin) O6-苄基鸟嘌呤(Paligent) (NewBiotics) 依 度 曲 肽 (Edotreotid) (Novartis)	
法呢基转移酶抑制剂	阿 格 拉 滨 替 匹 法 尼 (Tipifarnib) (Arglabin)(Arglabin) (Johnson & Johnson) (NuOncology Labs) 紫芥子醇(DOR BioPharma) 氯 那 法 尼 (lonafarnib)(Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) 他 立 奎 达 (Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	三 盐 酸 佐 舒 喹 达 (Zosuquidar trihydrochloride) (Eli Lilly) 二柠檬酸比立考达(Vertex)

组蛋白乙酰基转移酶抑制剂	他地那兰 (Tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸新戊酰基氧基甲酯 (Titan) 缩肽(Fujisawa)
金属蛋白酶抑制剂 核糖核苷还原酶抑制剂	新伐司他 (Aeterna Laboratories) 马立马司他 (British Biotech) 麦芽酚脲 (Titan) 雷来普利/菲洛地平复方缓释剂 (Triapin) (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替扎他滨 (Tezacitabine) (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF- α 激动剂/拮抗剂	维如利金 (Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	来那度胺 (Revimid) (Celgene)
内皮素-A受体拮抗剂	阿曲生坦 (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
视黄酸受体激动剂	芬维A胺 (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利维A酸 (Ligand)
免疫调节剂	干扰素 肾癌疫苗 (Oncophage) (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 疫苗 (CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗 (CTL Immuno)	Dexosome 疗法 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Trogen) 癌症疫苗 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

p21-RAS疫苗(GemVax)		
激素和抗激素剂	雌激素 结合雌激素 炔雌醇 氯烯雌醚 Idenestrol 己酸炔孕酮 甲炔孕酮 睾酮 丙酸睾酮 氟甲睾酮 甲睾酮 乙烯雌酚 甲地孕酮 他莫昔芬 托瑞米芬(Toremofin) 地塞米松	强的松 甲泼尼龙 泼尼松龙 氟替米特 亮丙立德 戈舍瑞林 亮丙瑞林 比卡鲁胺 氟他胺 奥曲肽 尼鲁米特 来托坦 P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(EntreMed) 阿佐昔芬(Eli Lilly)
光 力 学 剂 (Photodynamic agents)	他拉泊芬(Light Sciences) Theralux (Theratechnolo- gies) 莫 特 沙 芬 - 钆 螯 合 剂 沙 林 (Pharmacyclics)	Pd-细菌脱镁叶绿素甲酯酸 (Bacteriopheophorbide) (Yeda) (Lutetium-Texaphyrin) (Pharmacyclics) 金丝桃素(Hypericin)
酪氨酸激酶抑制剂	伊马替尼(Novartis) 索拉非尼(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 厄洛替尼(Oncogene Sci- ence) 卡纳替尼(Pfizer) 角 鲨 胺 (Squalamine)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 苯妥英(Phenoxodiol) O 曲妥珠单抗(Genentech)

	(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 伐他拉尼(Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各种药物	SR-27897 (CCK-A抑制剂, Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(Tocladesine)(环AMP激动剂, Ribapharm) 阿伏西地(CDK抑制剂, Aventis) CV-247 (COX-2抑制剂, Ivy Medical) P54 (COX-2抑制剂, Phytopharm) CapCell™ (CYP450刺激剂, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3拮抗剂, GlycoGenesys) G17DT免疫原(胃泌肽抑制剂, Aphion) 乙丙昔罗(Efaproxiral) (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (肝素酶抑制剂, Progen) 替米利芬(Tesmilifen) (组胺拮抗剂, YM BioSciences) 组胺(组胺H2受体激动剂, Maxim)	BCX-1777 (PNP抑制剂, BioCryst) 豹蛙酶(Ranpirnase) (核糖核酸酶刺激剂, Alfacell) 加柔比星(Galarubicin) (RNA合成抑制剂, Dong-A) 普拉扎明(还原剂, SRI International) N-乙酰基半胱氨酸(还原剂, Zambon) R-羧比洛芬 (NF-κB抑制剂, Encore) 3CPA (NF-κB抑制剂, Active Biotech) 西奥骨化醇(维生素D受体激动剂, Leo) 131-I-TM-601 (DNA拮抗剂, TransMolecular) 依氟鸟氨酸(ODC抑制剂, ILEX Oncology) 米诺膦酸(Minodronic acid) (破骨细胞抑制剂, Yamanouchi) 吲地磺胺(Indisulam) (p53刺激剂, Eisai)

塞唑呋林(IMPDPH抑制剂, Ribapharm)	脱氢脱海鞘素 (Aplidin) (PPT抑制剂, PharmaMar)
西舍吉肽(Cilengitide) (整联蛋白拮抗剂, Merck KGaA)	利妥昔单抗 (CD20 抗体, Genentech)
SR-31747 (IL-1 拮抗剂, Sanofi-Synthelabo)	吉姆单抗 (CD33 抗体, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTOR激酶抑制剂, Wyeth)	PG2 (造血促进剂, Pharmagenesis)
依昔舒林 (Exisulind) (PDE-V 抑制剂, Cell Pathways)	Immunol™ (三氮生漱口剂, Endo)
CP-461 (PDE-V 抑制剂, Cell Pathways)	三乙酰基尿苷(尿苷前药, Wellstat)
AG-2037 (GART 抑制剂, Pfizer)	SN-4071 (肉瘤剂, Signature BioScience)
WX-UK1 (纤维蛋白溶酶原激活剂抑制剂, Willex)	TransMID-107™ (免疫毒素, KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN 刺激剂, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (细胞凋亡促进剂, Procyon)
烟替佐米(蛋白酶体抑制剂, Millennium)	多拉达唑(Doranidazole) (细胞凋亡促进剂, Pola)
SRL-172 (T-细胞刺激剂, SR Pharma)	CHS-828 (细胞毒性剂, Leo)
TLK-286 (谷胱甘肽-S转移酶抑制剂, Telik)	反式-维甲酸(retinic acid)
PT-100 (生长因子激动剂, Point Therapeutics)	(分化剂 (differentiator), NIH)
米噪妥林(PKC 抑制剂, Novartis)	MX6 (细胞凋亡促进剂, MAXIA)
塞司他丁 (Bryostatin)-1 (PKC刺激剂, GPC Biotech)	阿坡胺(Apomine) (细胞凋亡促进剂, ILEX Oncology)
CDA-II (细胞凋亡促进剂, Everlife)	Urocidin (细胞凋亡促进剂, Bioniche)
	Ro-31-7453 (细胞凋亡促进剂, La Roche)
	Brostallicin (细胞凋亡促进剂, Pharmacia)

	SDX-101 (细胞凋亡促进剂, Salmedix) Ceflatonin (细胞凋亡促进 剂, ChemGenex)
--	---

[0310] 所公开的式I化合物和其药学上可接受的溶剂合物、盐、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,优选可与免疫调节剂、优选与抗-PDL-1-或IL-12组合给予。

[0311] 此外,本发明涉及式I的化合物和其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,其用于Syk的抑制。

[0312] 本发明特别涉及式I化合物和其药学上可接受的盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其以所有比例的混合物,其用于治疗类风湿性关节炎、系统性狼疮、哮喘、变应性鼻炎、ITP、多发性硬化、白血病、乳腺癌、恶性黑素瘤。

[0313] 本发明特别涉及用于治疗或预防炎性病况、免疫病况、自身免疫病况、变应性病况、风湿性病况、血栓形成病况、癌症、感染、神经变性疾病、神经炎性疾病、心血管疾病或代谢病况的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或溶剂合物。

[0314] 下列缩写分别指下文的定义:

[0315] aq(水性)、h(小时)、g(克)、L(升)、mg(毫克)、MHz(兆赫)、min.(分钟)、mm(毫米)、mmol(毫摩尔)、mM(毫体积摩尔)、m.p.(熔点)、eq(当量)、mL(毫升)、L(微升)、ACN(乙腈)、AcOH(乙酸)、CDCl₃(氘化氯仿)、CD₃OD(氘化甲醇)、CH₃CN(乙腈)、c-hex(环己烷)、DCC(二环己基碳二亚胺)、DCM(二氯甲烷)、DIC(二异丙基碳二亚胺)、DIEA(二异丙基乙胺)、DMF(二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲亚砜)、DMSO-d₆(氘化二甲亚砜)、EDC(1-(3-二甲氨基-氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺)、ESI(电喷射离子化)、EtOAc(乙酸乙酯)、Et₂O(乙醚)、EtOH(乙醇)、HATU(二甲基氨基-([1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基)-二甲基-铵六氟磷酸盐)、HPLC(高效液相色谱)、i-PrOH(2-丙醇)、K₂CO₃(碳酸钾)、LC(液相色谱)、MeOH(甲醇)、MgSO₄(硫酸镁)、MS(质谱)、MTBE(甲基叔丁醚)、NaHCO₃(碳酸氢钠)、NaBH₄(硼氢化钠)、NMM(N-甲基吗啉)、NMR(核磁共振)、PyBOP(苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷-鎓六氟磷酸盐)、RT(室温)、Rt(保留时间)、SPE(固相提取)、TBTU(2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟硼酸盐)、TEA(三乙胺)、TFA(三氟乙酸)、THF(四氢呋喃)、TLC(薄层色谱)、UV(紫外线)。

[0316] 体外测定法描述

[0317] GCN2:测定法原理和条件

[0318] 该测定法可量化丝氨酸激酶GCN2(通用控制非去阻遏2)的活性。

[0319] 该激酶涉及细胞的应激代谢。在饥饿(氨基酸耗尽)时其被活化。其天然底物是eIF2α(真核起始因子2α亚单位),一种转录因子,在细胞中氨基酸瓶颈的情况下其被GCN2激活(磷酸化)。这进而导致蛋白质合成停止。GCN2的抑制造成终止该机制。在“饥饿”应激时细胞不能终止蛋白产生。

[0320] 按两步骤进行测定:酶反应和检测步骤。在第一步骤中,将GCN2与10 μM ATP和80

nM GFP标记的底物eIF2 α 一起在室温下孵育。

[0321] 酶反应通过添加EDTA来终止。磷酸化eIF2 α 的量通过TR-FRET (Lanthascreen)来测定:形成由抗体和GFP标记的磷酸-eIF2 α 组成的复合物,其在340 nm激发时允许FRET。

[0322] GCN2活性与发射波长520 nm处(磷酸肽敏感波长=GFP的发射)的荧光单位和495 nm处(参考波长=铽螯合物的发射)的荧光单位的比率成正比。

[0323] 酶反应中的终浓度

[0324] Hepes, pH 7.0 50 mM

[0325] MgCl₂ 10 mM

[0326] MnCl₂ 5 mM

[0327] BSA 0.1%

[0328] DMSO 1%

[0329] ATP 10 μ M

[0330] DTT 2 mM

[0331] GFP-eIF2 α 80 nM (底物)

[0332] GCN2 30 nM (酶)。

[0333] 测定程序

[0334] 4 μ L 酶溶液(在测定缓冲液中)

[0335] 1.5 μ L 化合物(在化合物稀释缓冲液/6.3% DMSO中)

[0336] 孵育 在RT 20 min

[0337] 4 μ L 底物/ATP混合物(在测定缓冲液中)

[0338] 孵育 在RT 90 min

[0339] 10 μ L 终止/检测混合物(在抗体稀释缓冲液中)

[0340] 孵育 在RT 60 min

[0341] 读出 Lanthascreen 340/495/520。

[0342] 用于测定化合物活性的细胞测定法

[0343] 将人U2OS细胞(2000个细胞/孔)接种到384-孔平板中并孵育20小时。

[0344] 第二天,用测试化合物处理细胞,并孵育2小时。然后向细胞中添加终浓度为600 μ M的色氨酸(tryptophanol),然后将它们孵育30分钟。

[0345] 通过免疫细胞化学进行细胞GCN2活性的分析。简言之,通过甲醛将细胞固定在孔表面上,并用Triton X-100透化。将第一抗体(抗-磷酸-eIF2 α (Ser51, Cell Signalling Technology, #3398)在所处理的细胞上孵育20小时,然后用第二抗体(抗-兔-IgG-Alexa 488; Molecular Probes # 11008)孵育60分钟。

[0346] 通过在Acumen Explorer系统(TTP Labtech)中扫描板进行磷酸化GCN2的分析和定量。将得到的数据针对未处理的对照孔(仅DMSO)标准化,并表示为%效果值。通过使用Graph Pad Prism软件进行IC₅₀值的确定。

[0347] SYK闪烁板测定法

[0348] 按384孔闪烁板测定法(用于例如Topcount测量)或按384孔成像-闪烁板测定法(用于LEADseeker测量)进行激酶测定。

[0349] 将2.5 nM SYK、400 nM 生物素-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKK和10 μ M ATP (以0.3 μ

Ci 33P-ATP/孔加入)于30℃下在50 μ l (60 mM Hepes、10 mM MgCl₂、1.2 mM 二硫苏糖醇、0.02 % Brij35、0.1 % BSA、pH 7.5)总体积中与或不与测试化合物孵育1小时。用25 μ l 200 mM EDTA终止反应。于30℃下30 Min后移出液体,并用100 μ l 0.9%氯化钠溶液洗涤各孔三次。在0.1 μ M 星孢素存在下测定非特异性反应。分别用Topcount (当使用闪烁板时)或用LEADseeker (当使用成像-闪烁板时)测定放射性。使用IT部门提供的程序工具(例如Smyx Assay Explorer、Genedata Screener)计算结果(例如IC₅₀值)。

[0350] 使用Caliper LifeSciences Technology的酶测定法

[0351] 此处所述的测定法在Caliper Life Sciences LC3000系统上进行。该技术通过在酶反应结束时测量磷酸化或非磷酸化荧光标记底物肽的相对量来提供酶活性数据。这些不同状态的肽通过应用样品间的可能差异来解析。产物上存在的带电磷酸基团(与底物相反)引起两种肽之间不同的肽迁移率。这通过激发底物和产物肽上的荧光标签来显现,并在分析软件内表现为峰值。

[0352] 为通过该技术测量激酶抑制剂的抑制活性,使用TTP Mosquito液体处理装置以将0.25 μ l含合适浓度抑制剂的100% DMSO (用于剂量反应曲线计算)置于384-孔板的各孔中。向该反应组分中添加至终体积25 μ l。下表显示该报告中描述的测定法的序列和浓度。标准组分为1 mM DTT (Sigma, D0632)、1 mM MgCl₂ (Sigma, M1028)、100 mM HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338)、0.015% Brij-35 (Sigma, B4184)。

	酶	酶浓度 (ng/ μ l)	ATP 浓度(μ M)	肽序列(@ 1 μ M)
[0353]	Syk (BPS Bioscience, CA, USA)	0.06	5	FITC-AHA-KEDPDYEWPS AKKK-NH ₂

[0354] 反应在25℃下孵育90分钟,然后通过添加70 μ l终止缓冲液(100 mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij-35, 10 mM EDTA (Sigma, E7889))来终止。

[0355] 在12吸头(sipper)芯片上,以Off-Chip迁移率变动测定模式在Caliper LC 3000上读板。未磷酸化的底物和磷酸化的产物肽解析为单独的峰,这允许直接测量底物向产物的转化百分比。可将转化百分比针对抑制剂的浓度作图,以产生S型剂量反应曲线,使用GeneData Condoseo或类似产品可从中计算IC₅₀。

[0356] 细胞活性测定法

[0357] 1. BCR交联诱导的BLNK磷酸化

[0358] 将在含5% FCS的IMDM培养基中孵育过夜的Ramos细胞重悬于不含血清的IMDM培养基中(3.3×10^6 个细胞/ml)。在96孔板中,用10 μ l SYK抑制剂(在3% DMSO中)在37℃下将90 μ l细胞悬液(300'000个细胞)孵育20分钟。在用抑制剂预孵育后,在37℃用10 μ g/ml山羊抗人的抗-IgM激活细胞10分钟。刺激后,通过添加80 μ l 4%多聚甲醛固定细胞,然后在室温下孵育10分钟,并在含0.1% Triton X-100的PBS中固定。细胞用来自BD pharmingen的抗-BLNK-pY84-PE抗体在室温下染色45分钟后,通过流式细胞术检测BLNK磷酸化。

[0359] 使用相同的方案在分离自健康志愿者的血沉棕黄层的CD19⁺外周血单核细胞

(PMBC)中进行BLNK磷酸化,并用来自BD Pharmingen的抗-BLNK-pY84-PE、抗CD-19 PerCp和抗-IgM APC抗体的混合物对细胞染色。

[0360] 2. BCR交联诱导的CD69上调

[0361] 为定量外周血单核细胞中抗-IgM诱导的CD69上调,将90 μ l PBMC细胞悬液(含 1×10^6 个细胞)用10 μ l SYK抑制剂(在3% DMSO中)在37°C/5%CO₂中预孵育1小时。用抑制剂预孵育后,于37°C/5%CO₂下用10 μ g / ml的山羊抗人抗-IgM在18小时期间内刺激细胞。刺激之后,用包含山羊IgG(1:200稀释)、CD19-PerCpCy5.5 (5 μ l)和CD69-APC (3 μ l)抗体的混合物/PBS (含4% FCS)对细胞染色。通过流式细胞术定量CD19⁺细胞中的CD69表达。

[0362] 体内测定法

[0363] CIA

[0364] 对于胶原诱导的关节炎(CIA)的诱导,在第-21天用500 μ l姥鲛烷i.p.注射雄性DBA/1小鼠。在第0天,用含100 μ g鸡胶原II型(CII)的完全弗氏佐剂(CFA)皮内注射免疫小鼠,分布在耳廓上和背部一个位点。在第21天,小鼠接受含可溶性CII的PBS的i.p.加强免疫(100 μ g)。给予Syk抑制剂是预防性的:在第0天开始并持续直到第10天,和在加强前在第20天开始并持续直到第30天。以3、10和30 mg/kg剂量口服给予化合物一天两次。

[0365] 每天记录体重和临床评分。根据个体脚爪炎症评估,使用临床评分系统将关节炎严重性分级。对于每个个体脚爪,该临床评分的标度范围为0-4。

[0366] GIA

[0367] 对于葡萄糖-6-磷酸异构酶诱导的关节炎(GIA)的诱导,在第0天用含100 μ g G6PI的完全弗氏佐剂(CFA)皮内注射免疫雌性DBA/1小鼠,分布在耳廓上和背部一个位点。给予Syk抑制剂是预防性的,在第0天开始并持续直至第14天。以3、10、30 mg/kg剂量口服给予化合物一天两次。

[0368] 每天记录体重和临床评分。根据个体脚爪炎症评估,使用临床评分系统将关节炎严重性分级。对于每个个体脚爪,该临床评分的标度范围为0-4。

[0369] LCMS:

[0370] 方法A

[0371] 方法:A-含0.1% TFA的H₂O,B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 mL/min。

[0372] 柱:XBridge C8 (50 x 4.6mm, 3.5 μ m,+ve模式。

[0373] 方法B

[0374] 方法:A-含0.1% NH₄HCO₃的H₂O,B-ACN:流速- 1.0 mL/min。

[0375] 柱:XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μ m,-ve模式。

[0376] ¹HNMR:

[0377] Bruker 400 MHz

[0378] HPLC:

[0379] 方法A

[0380] 方法:A-含0.1% TFA的H₂O,B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 mL/min。

[0381] 柱:XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μ m)。

[0382] 方法B

[0383] 方法:A-含0.1 % NH₄HCO₃的H₂O,B-ACN:流速- 1.0 mL/min。

[0384] 柱:XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μ m。

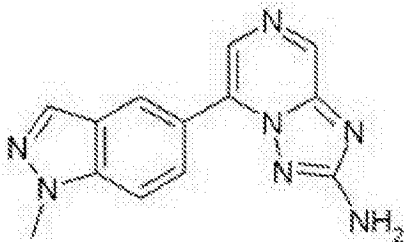
[0385] 上文和下文,所有温度以 $^{\circ}\text{C}$ 表示。在下列实施例中,“常规后处理(work-up)”是指:根据终产物的组成,如有必要则添加水,如有必要则调整pH至2-10的值,将混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取,分离各相,有机相经硫酸钠干燥并蒸发,并将残余物通过色谱法在硅胶上纯化和/或通过结晶纯化。硅胶上Rf值;洗脱液:乙酸乙酯/甲醇9:1。

[0386] 实施例1

[0387] (4-甲磺酰基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺(“A1”)的合成

[0388] 1.1 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0389]



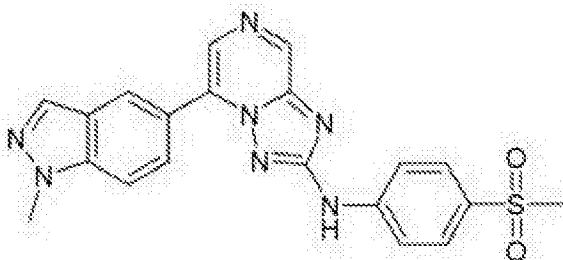
[0390] 向含5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(2.0 g, 11.8 mmol)的1,4-二噁烷/水(9:1, 50 mL)溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-5基-硼酸(3.1 g, 17.7 mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.4 g, 0.7 mmol)、乙酸钡(0.08 g, 0.35 mmol)和碳酸钾(4.9 g, 35.4 mmol),并于110 $^{\circ}\text{C}$ 下在压力管中加热10 h。完成反应后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 75 mL)洗涤,将滤液浓缩,得到粗产物。通过柱色谱(硅胶,MEOH/DCM梯度洗脱)纯化粗产物;收率:42% (1.3 g, 黄色固体);

[0391] LCMS: (方法A) 266.2 (M+H), RT. 2.2 min, 80.3 % (最大), 92.7 % (254 nm);

[0392] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H)。

[0393] 1.2 (4-甲磺酰基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺(“A1”)

[0394]



[0395] 向含5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(0.1 g, 0.37 mmol)的无水叔丁醇(5 mL)溶液中添加4-溴苯基甲基砒(0.13 g, 0.56 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.015 g, 0.04 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.015 g, 0.02 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基锂(1M / THF) (1.1 mL),短暂脱气并在150 $^{\circ}\text{C}$ 微波中辐照90分钟。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物过滤通过硅藻土,

二氯甲烷/甲醇(1:1, 50 mL)洗涤,将滤液浓缩并通过快速柱色谱纯化(硅胶,MEOH/DCM梯度洗脱);收率:5% (7.7 mg,浅棕色固体);

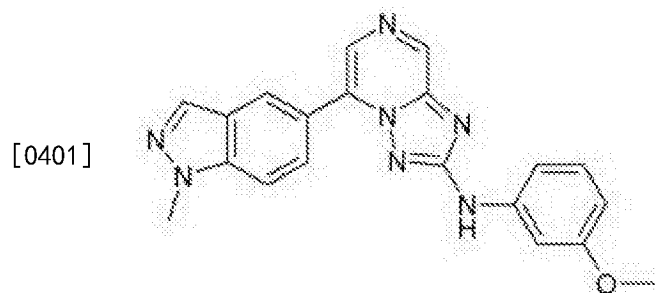
[0396] LCMS: (方法A) 420.0 (M+H), RT. 3.3 min, 91.6 % (最大), 90.7 % (254 nm);

[0397] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.60–8.59 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27–8.26 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94–7.89 (m, 3H), 7.85–7.83 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.14 (s, 3H);

[0398] HPLC: (方法A) RT 3.3 min, 92.5 % (最大), 91.0 % (254 nm)。

[0399] 下列化合物类似于“A1”合成:

[0400] (3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺(“A2”)



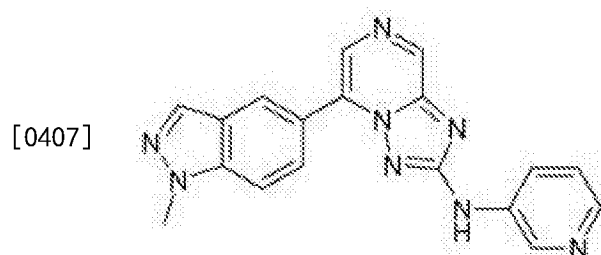
[0402] 收率:18 % (26 mg,浅棕色固体);

[0403] LCMS: (方法A) 372.2 (M+H), RT. 3.9 min, 98.4 % (最大), 99.2 % (254 nm);

[0404] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.00 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.63 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 2H), 6.50–6.47 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.70 (s, 3H);

[0405] HPLC: (方法A) RT 3.8 min, 98.5 % (最大), 98.4 % (254 nm)。

[0406] [5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺(“A3”)



[0408] 收率:36 % (46 mg,浅棕色固体);

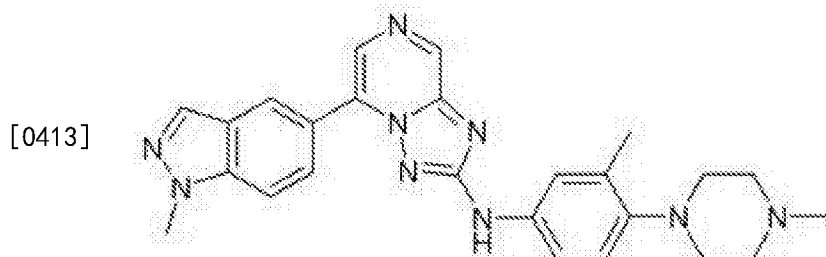
[0409] LCMS: (方法A) 343.2 (M+H), RT. 2.3 min, 96.4 % (最大), 94.6 % (254 nm);

[0410] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.18–8.10 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35–7.32 (m, 1H), 4.14

(s, 3H);

[0411] HPLC: (方法A) RT 2.3 min, 95.8 % (最大), 94.3 % (254 nm)。

[0412] [5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺("A4")



[0414] 收率:65 % (65 mg, 浅黄色固体);

[0415] LCMS: (方法A) 454.2 (M+H), RT. 3.0 min, 94.5 % (最大), 96.2 % (254 nm);

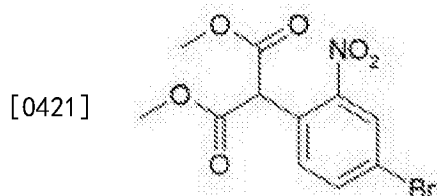
[0416] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.99–2.93 (m, 4H), 2.57–2.71 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);

[0417] HPLC: (方法A) RT 2.9 min, 94.4 % (最大), 95.7 % (254 nm)。

[0418] 实施例2

[0419] 3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮("A5")的合成

[0420] 2.1 2-(4-溴-2-硝基-苯基)-丙二酸二甲基酯



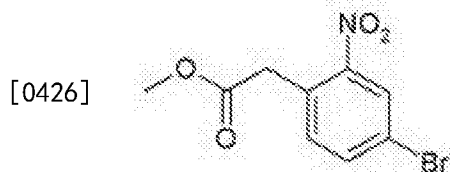
[0422] 在0℃下向含氢化钠(60 %) (2.13 g, 53.3 mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)的混悬液中添加含丙二酸二甲酯(12 mL, 104.2 mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶液。将反应混合物加热至100℃ 20 min。在室温下滴加含2,5-二溴硝基苯(5 g, 17.8 mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(20 mL),并加热至100℃ 3 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至0℃并用冷水淬灭。将反应混合物在高真空下浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(75 mL),用水(2 × 75 mL)、盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶,EA/PE梯度洗脱);收率:80 % (4.7 g, 浅橙色固体);

[0423] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 8.30 (d, $J = 2.16$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.69 (s, 6H);

[0424] LCMS: (方法B) 330.0 (M-H), RT. 5.8 min, 91.1 % (最大), 90.8 % (254

nm)。

[0425] 2.2 4-溴-2-硝基-苯甲酸甲基酯



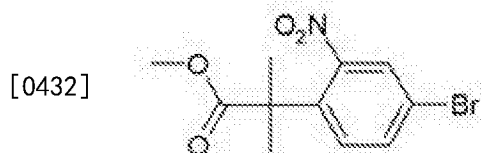
[0427] 向含2-(4-溴-2-硝基-苯基)-丙二酸二甲基酯(4.7 g, 14.2 mmol)的DMSO (10 mL)溶液中添加氯化锂(1.2 g, 28.4 mmol)和水(0.3 mL)并加热至100℃ 24 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在高真空下浓缩。将残余物用二氯甲烷(50 mL)稀释,用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶,EA/PE梯度洗脱);

[0428] 收率: 20 % (0.8 mg, 浅棕色固体);

[0429] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H);

[0430] LCMS: (方法B) 274.0 (M-H), RT. 5.8 min, 94.0 % (最大)。

[0431] 2.3 2-(4-溴-2-硝基-苯基)-2-甲基-丙酸甲基酯



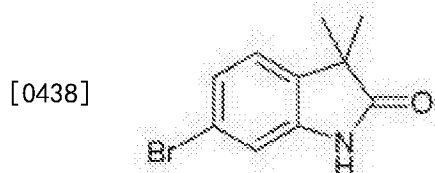
[0433] 在0℃下向含氢化钠(60%) (0.28 g, 7.22 mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)混悬液中添加4-溴-2-硝基-苯甲酸甲基酯(0.8 g, 2.9 mmol)、碘甲烷(0.72 mL, 11.5 mmol)和18-冠醚-6 (0.8 g, 0.3 mmol)并在室温搅拌2 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至0℃并用冷水淬灭。将反应混合物在高真空下浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(30 mL),用水(2 × 30 mL)、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶,EA/PE梯度洗脱);

[0434] 收率:91 % (0.8 g, 棕色油状物);

[0435] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.56 (s, 6H);

[0436] LCMS: (方法B) 301.0 (M-H), RT. 6.2 min, 96.3 % (最大), 93.5 % (254 nm)。

[0437] 2.4 6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮



[0439] 向含2-(4-溴-2-硝基-苯基)-2-甲基-丙酸甲基酯(0.6 g, 1.96 mmol)的冰醋酸(10 mL)溶液中添加铁粉(0.55 g, 9.8 mmol)并加热至100℃ 2 h。反应完成后(通过TLC监

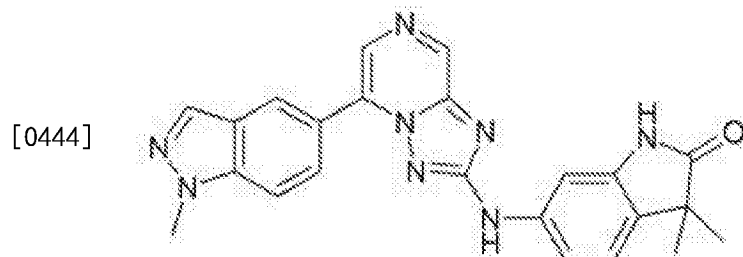
测),将反应混合物在高真空下浓缩,用二氯甲烷稀释并通过硅藻土。将滤液浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶, EA/PE梯度洗脱);

[0440] 收率: 35 % (210 mg, 白色固体);

[0441] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10.45 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.22 (s, 6H);

[0442] LCMS: (方法B) 240.0 (M-H), RT. 5.1 min, 99.5 % (最大), 99.0 % (254 nm)。

[0443] 2.5 3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮("A5")



[0445] 该化合物类似于“A1”获得;

[0446] 收率:58 % (59 mg,黄色固体);

[0447] LCMS: (方法A) 425.2 (M+H), RT. 3.6 min, 97.5 % (最大), 81.0, 96.6 % (254 nm);

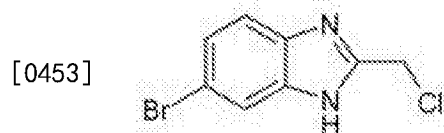
[0448] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

[0449] HPLC: (方法A) RT 3.7 min, 96.8 % (最大), 95.3 % (254 nm)。

[0450] 实施例3

[0451] (2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺("A6")的合成

[0452] 3.1 6-溴-2-氯甲基-1H-苯并咪唑



[0454] 向含4-溴苯-1,2-二胺(3 g, 16 mmol)的无水乙醇(50 mL)溶液中添加2-氯乙酰亚胺酸乙酯盐酸盐(5 g, 32 mmol)并在室温下搅拌12 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在真空下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(60 mL),用水、盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶, EA/PE梯度洗脱);

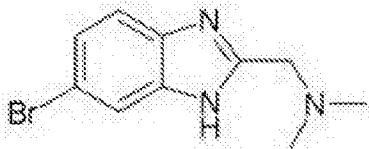
[0455] 收率:30 % (1.2 g, 浅棕色固体);

[0456] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H);

[0457] LCMS: (方法A) 246.0 (M+H), RT. 2.3 min, 97.4 % (最大), 97.5 % (254 nm)。

[0458] 3.2 (6-溴-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-二甲基-胺

[0459]



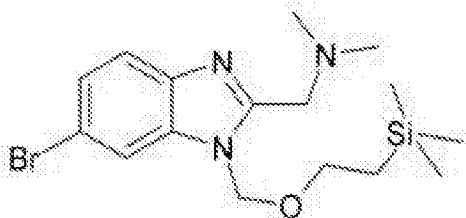
[0460] 向含6-溴-2-氯甲基-1H-苯并咪唑(1.2 g, 4.8 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液中添加二乙胺(40 %, 5 mL)并在室温下在密封管中搅拌2 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在真空下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(30 mL),用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩得到产物;

[0461] 收率:69 % (0.85 g, 棕色固体);

[0462] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13.41 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.26 (s, 6H)。

[0463] 3.3 [6-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基甲基]-二甲基-胺

[0464]



[0465] 在0℃下向含氢化钠(60 %) (150 mg, 3.8 mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)混悬液中添加含(6-溴-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-二甲基-胺(800 mg, 3.17 mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液并搅拌1 h。添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基甲硅烷(5.4 mL, 30.6 mmol)并在室温下搅拌30 min。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用冷水淬灭并在高真空下浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯,用水(2 × 25 mL)、盐水(1 × 25 mL)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶, MeOH/DCM梯度洗脱)得到区域异构体的混合物;

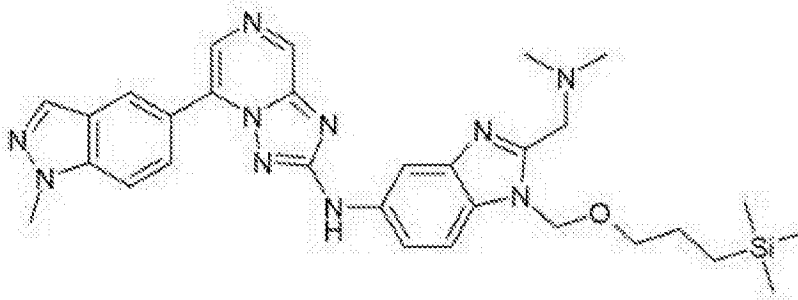
[0466] 收率:49 % (0.6 g, 棕色树胶状固体);

[0467] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.86–7.80 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.35–7.32 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.69–3.68 (m, 2H), 3.53–3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 0.84–0.80 (m, 2H), -0.102 (s, 9H);

[0468] LCMS: (方法A) 384.0 (M+H), RT. 4.5 min, 85.3 % (最大), 88.7 % (254 nm)。

[0469] 3.4 [2-二甲基氨基甲基-1-(3-三甲基甲硅烷基-丙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺

[0470]



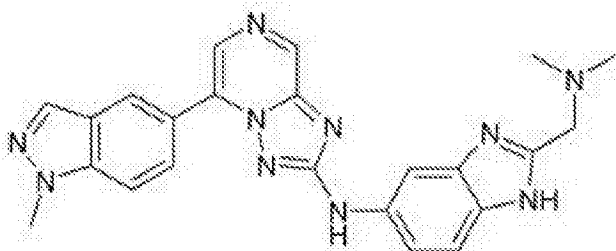
[0471] 该化合物类似于“A1”制备；

[0472] 收率:17 % (60 mg, 棕色液体)；

[0473] LCMS: (方法A) 569.3 (M+H), RT. 3.8, 4.1 min, 34.3, 30.5 % (最大)。

[0474] 3.5 (2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺(“A6”)

[0475]



[0476] 向含[2-二甲基氨基甲基-1-(3-三甲基甲硅烷基-丙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-[5-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺(60 mg, 0.1 mmol)的无水甲醇(3 mL)溶液中添加含HCl的甲醇(3 mL)并在室温下搅拌1 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物浓缩并将残余物溶于二氯甲烷(15 mL),用NaHCO₃水溶液(20 %, 15 mL)、水(1 × 15 mL)、盐水(1 × 15 mL)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶, MeOH/DCM梯度洗脱)；

[0477] 收率:5 % (5 mg, 黄色固体)；

[0478] LCMS: (方法A) 439.2 (M+H), RT. 2.5 min, 97.7 % (最大), 95.8 % (254 nm)；

[0479] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ δ [ppm] 12.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.91-9.80 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 2H), 2.21 (s, 6H)；

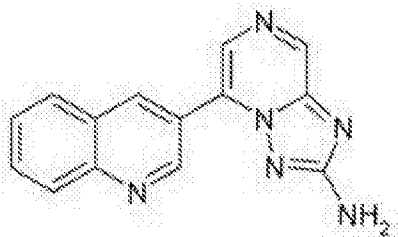
[0480] HPLC: (方法A) RT 2.4 min, 93.6 % (最大), 92.8 % (254 nm)。

[0481] 实施例4

[0482] 3-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基)-苯磺酰胺(“A7”)的合成

[0483] 4.1 5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0484]



[0485] 向含5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(1.0 g, 5.9 mmol)的1,2-二甲氧基乙烷/水(9:1, 20 mL)溶液中添加3-喹啉-硼酸频哪醇酯(2.24 g, 8.8 mmol)、二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.2 g, 0.3 mmol)和碳酸钠水溶液(2M, 5 mL)并在130℃下在微波中辐照90分钟。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 75 mL)洗涤,将滤液浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶, ME0H/DCM梯度洗脱);

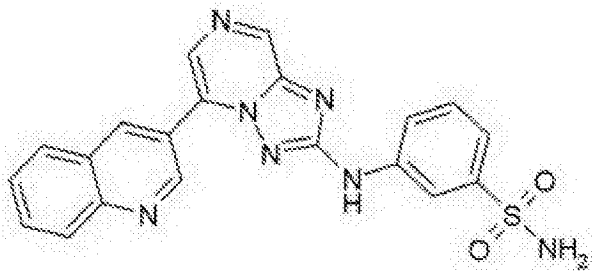
[0486] 收率:55 % (0.85 g, 浅棕色固体);

[0487] LCMS: (方法A) 263.0 (M+H), RT. 1.7 min, 96.2 % (最大), 95.7 % (254 nm);

[0488] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H)。

[0489] 4.2 3-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基)-苯磺酰胺("A7")

[0490]



[0491] 该化合物类似于"A1"制备;

[0492] 收率:36 % (36 mg, 灰白色固体);

[0493] LCMS: (方法A) 418.0 (M+H), RT. 2.7 min, 97.8 % (最大), 97.5 % (254 nm);

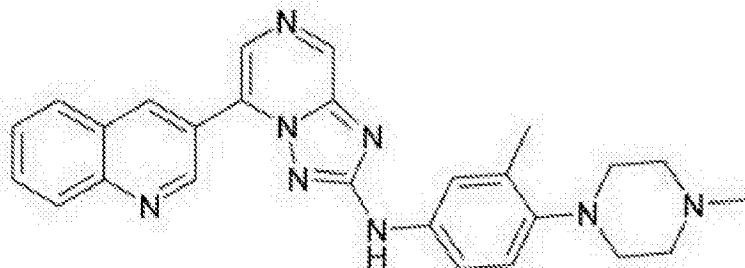
[0494] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.42 (s, 1H), 9.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H);

[0495] HPLC: (方法A) RT 2.6 min, 96.9 % (最大), 97.1 % (254 nm)。

[0496] 类似制备下列化合物:

[0497] [3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A8")

[0498]



[0499] 收率:28 % (28 mg, 黄色固体);

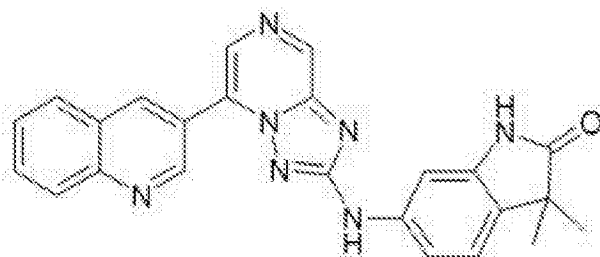
[0500] LCMS: (方法A) 451.2 (M+H), RT. 2.7 min, 97.3 % (最大), 96.5% (254 nm);

[0501] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 9.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.72–7.68 (m, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.98–2.92 (m, 4H), 2.69–2.61 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);

[0502] HPLC: (方法A) RT 2.6 min, 96.7 % (最大), 96.2 % (254 nm)。

[0503] 3,3-二甲基-6-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮("A9")

[0504]



[0505] 收率:32 % (32 mg, 浅黄色固体);

[0506] LCMS: (方法A) 422.2 (M+H), RT. 3.3 min, 96.5 % (最大), 97.3% (254 nm);

[0507] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.12 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.92 (dt, J = 1.40, 10.77 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H);

[0508] HPLC: (方法B) RT 5.0 min, 94.1 % (最大), 92.4 % (254 nm)。

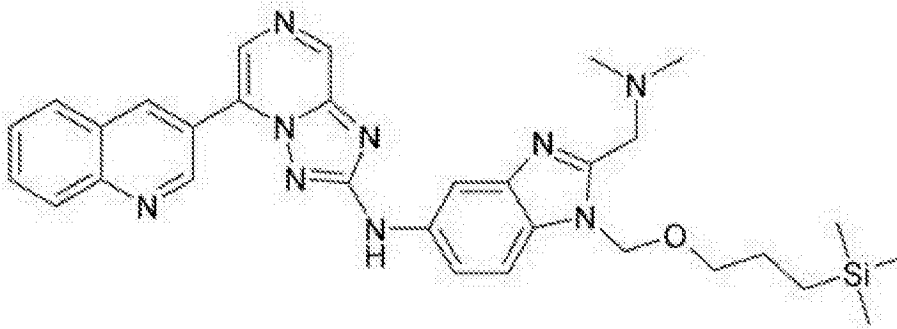
[0509] 实施例5

[0510] (2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A10")的合成

[0511] 5.1

[0512] [2-二甲基氨基甲基-1-(3-三甲基甲硅烷基-丙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺

[0513]



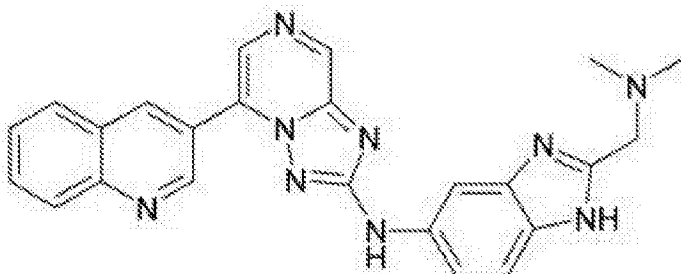
[0514] 该化合物类似于“A1”制备；

[0515] 收率:20 % (70 mg, 棕色液体)；

[0516] LCMS: (方法A) 566.2 (M+H), RT. 3.7, 3.9 min, 43.5, 37.3 % (最大)。

[0517] 5.2 (2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺(“A10”)

[0518]



[0519] 该化合物类似于“A6”制备；

[0520] 收率:10 % (9 mg, 黄色固体)；

[0521] LCMS: (方法A) 436.2 (M+H), RT. 2.4 min, 99.2 % (最大), 99.5% (254 nm)。

[0522] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 12.16 (s, 1H), 9.95-9.86 (m, 1H), 9.60-9.57 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 2.22 (s, 6H)；

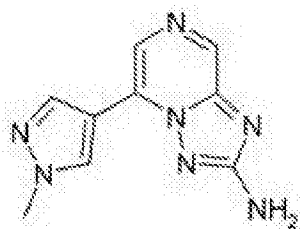
[0523] HPLC: (方法A) RT 2.3 min, 97.1 % (最大), 97.0 % (254 nm)。

[0524] 实施例6

[0525] (4-甲磺酰基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺(“A11”)的合成

[0526] 6.1 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0527]



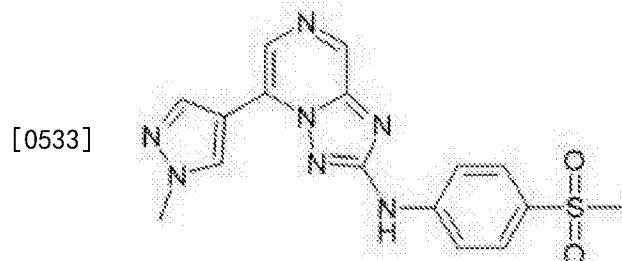
[0528] 该化合物类似于“A1”步骤1制备；

[0529] 收率:32 % (0.8 g, 浅棕色固体)；

[0530] LCMS: (方法A) 216.2 (M+H), RT. 1.5 min, 99.8 % (最大), 99.6 % (254 nm);

[0531] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.52 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

[0532] 6.2 (4-甲磺酰基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺("A11")



[0534] 该化合物类似于"A1"制备;

[0535] 收率:29 % (50 mg, 浅棕色固体);

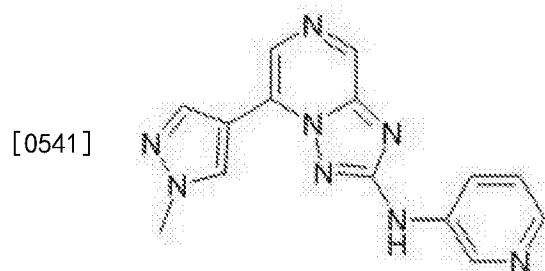
[0536] LCMS: (方法A) 370.0 (M+H), RT. 2.8 min, 95.8 % (最大), 92.6 % (220 nm);

[0537] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]10.63 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.16 (s, 3H);

[0538] HPLC: (方法A) RT 2.7 min, 94.4 % (最大), 90.5 % (254 nm)。

[0539] 类似制备以下化合物:

[0540] [5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺("A12")



[0542] 收率:24 % (33 mg, 浅棕色固体);

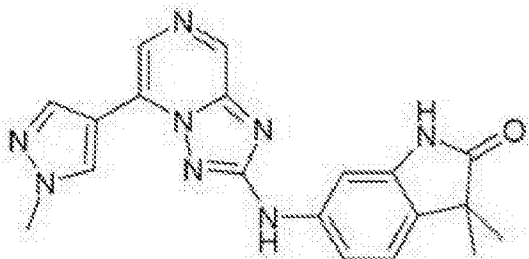
[0543] LCMS: (方法A) 293.2 (M+H), RT. 1.8 min, 98.8 % (最大), 98.3 % (254 nm);

[0544] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.00 (s, 3H);

[0545] HPLC: (方法A) RT 1.8 min, 99.2 % (最大), 98.6 % (254 nm)。

[0546] 3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮("A13")

[0547]



[0548] 收率:66 % (70 mg, 灰白色固体);

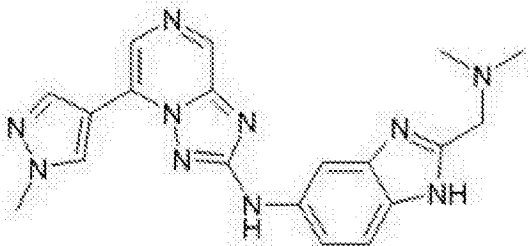
[0549] LCMS: (方法A) 375.2 (M+H), RT. 3.0 min, 97.9 % (最大), 96.8 % (254 nm);

[0550] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.23 (s, 6H);

[0551] HPLC: (方法A) RT 3.3 min, 97.6 % (最大), 96.9 % (254 nm)。

[0552] (2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺("A14")

[0553]



[0554] 该化合物类似于"A6"制备;

[0555] 收率:11 % (11 mg, 黄色固体);

[0556] LCMS: (方法A) 389.2 (M+H), RT. 2.1 min, 97.5 % (最大), 97.3 % (254 nm);

[0557] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.51 (s, 6H);

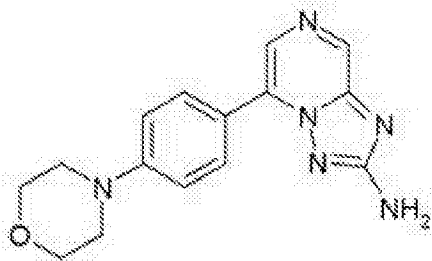
[0558] HPLC: (方法A) RT 2.2 min, 98.0 % (最大), 96.7 % (254 nm)。

[0559] 实施例7

[0560] 5-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮("A15")的合成

[0561] 7.1 5-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0562]



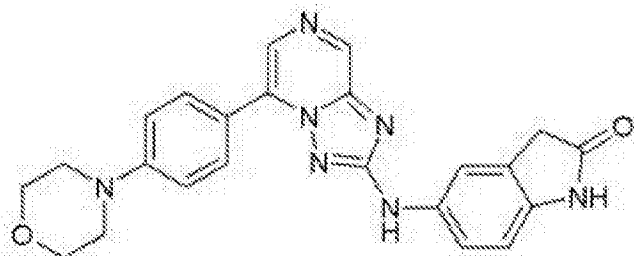
[0563] 该化合物类似于“A1”步骤1制备;

[0564] 收率:45 % (800 mg, 浅棕色固体);

[0565] LCMS: (方法A) 297.2 (M+H), RT. 2.4 min, 89.2 % (最大), 93.2 % (254 nm)。

[0566] 7.2 5-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮(“A15”)

[0567]



[0568] 该化合物类似于“A1”制备;

[0569] 收率:30 % (30 mg, 黄色固体);

[0570] LCMS: (方法A) 428.2 (M+H), RT. 3.1 min, 97.8 % (最大), 96.6 % (254 nm);

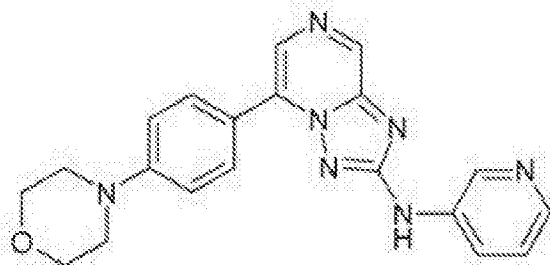
[0571] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.29-3.26 (m, 4H);

[0572] HPLC: (方法A) RT 3.3 min, 96.2 % (最大), 95.5 % (254 nm)。

[0573] 类似制备以下化合物:

[0574] [5-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺(“A16”)

[0575]



[0576] 收率:20 % (26 mg, 黄色固体);

[0577] LCMS: (方法A) 374.2 (M+H), RT. 2.5 min, 97.1 % (最大), 96.8 % (254 nm);

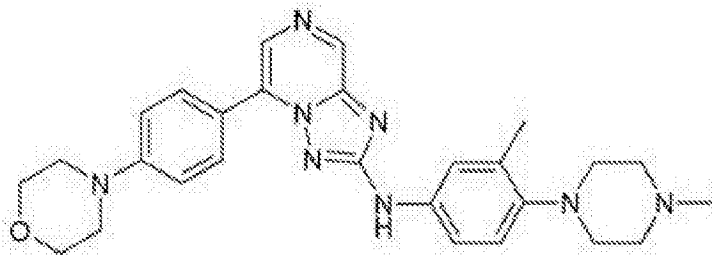
[0578] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.62 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.29 (t, J = 4.8 Hz, 4H);

[0579] HPLC: (方法A) RT 2.5 min, 98.6 % (最大), 98.1 % (254 nm)。

[0580] [3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑

并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺("A17")

[0581]



[0582] 收率:37 % (37 mg, 棕色固体);

[0583] LCMS: (方法A) 485.3 (M+H), RT. 3.1 min, 97.3 % (最大), 97.8 % (254 nm);

[0584] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.19-2.69 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.25 (s, 3H);

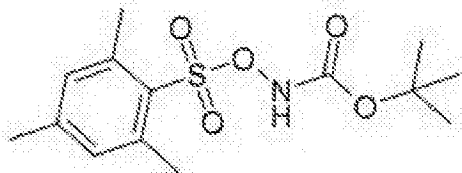
[0585] HPLC: (方法A) RT 3.1 min, 97.2 % (最大), 97.8 % (254 nm)。

[0586] 实施例8

[0587] (6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺("A18")的合成

[0588] 8.1 N-(叔丁氧基羰基)-O-(均三甲苯基磺酰基)-羟胺

[0589]



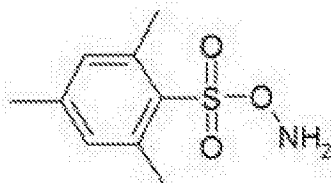
[0590] 向含2-均三甲苯磺酰氯(2.0 g, 0.00914 mol)的无水THF (50 mL)溶液中添加N-Boc-羟胺(1.21 g, 0.00914 mol)并在 N_2 气氛下冷却至 0°C 。将反应混合物搅拌5分钟。在10分钟内向该混合物中缓慢添加三乙胺(1.1 g, 0.011 mol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌1小时然后在真空中除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(50 mL)并用水(2 x 50 mL)、10% NaHCO_3 水溶液(50 mL)洗涤并经 MgSO_4 干燥。然后将其于室温在减压下浓缩得到灰白色固体的产物(2.1 g, 73%);

[0591] TLC: 石油醚/乙酸乙酯(8/2) R_f - 0.4;

[0592] ^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ [ppm] 11.16 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。

[0593] 8.2 2-[(氨基氧基)磺酰基]-1,3,5-三甲基苯

[0594]



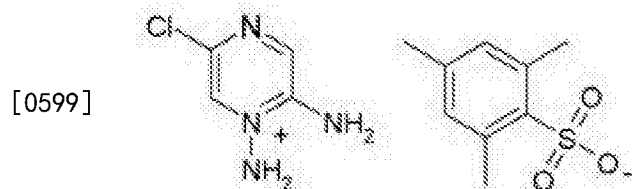
[0595] 向N-(叔丁氧基羰基)-O-(均三甲苯基磺酰基)-羟胺(2.1 g, 0.0066mol)中于 0°C 在氮气气氛下缓慢添加三氟乙酸(20mL)。将反应混合物搅拌30分钟,缓慢添加水(60 mL)并将

反应混合物搅拌15分钟。将沉淀物过滤并用水洗涤数次直到滤液的pH为中性。将白色固体(1.4g, 98%)在布氏漏斗中干燥并立即用于下一反应。

[0596] 白色固体注意:2-[(氨基氧基)磺酰基]-1,3,5-三甲基苯,亦称为MSH,为高度不稳定和活性的化合物。已知当大量操作时爆炸。该化合物应始终分批制备并立即用于下一反应。

[0597] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 6.73 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H)。

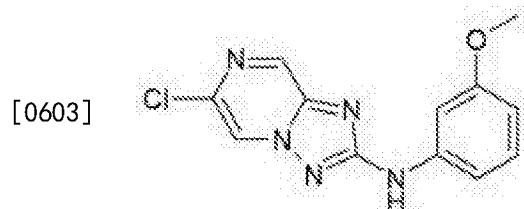
[0598] 8.3 均三甲苯磺酸1,2-二氨基-5-氯-吡嗪



[0600] 于0℃在N₂气氛下向含5-氨基-2-氯-吡嗪(1.75 g, 13.5 mmol)的无水二氯甲烷(75 ml)溶液中滴加含2-[(氨基氧基)磺酰基]-1,3,5-三甲基苯(3.36 g, 16.88 mmol)的无水二氯甲烷(50 ml)并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩至最少并添加乙醚(100 ml),搅拌15分钟。将沉淀物过滤,用乙醚洗涤得到棕色固体的产物(3.2g, 69.56%);

[0601] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.99 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.16 (s, 3H)。

[0602] 8.4 (6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺



[0604] 向含3-甲氧基苯基异硫氰酸酯(0.1 g, 5.87 mmol)的无水二氯甲烷(25 ml)溶液中添加均三甲苯磺酸1,2-二氨基-5-氯-吡嗪(2.52 g, 7.34 mmol)和二异丙基乙胺(3.79 g, 29.35 mmol)并搅拌1小时。添加EDCI (2.24 g, 11.74 mmol)并搅拌6小时。将反应混合物溶于水,分层,有机层用水、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥并浓缩。粗产物通过使用(60-120)筛目的二氧化硅柱纯化,得到浅棕色固体产物(0.55 g, 35.71%);

[0605] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0606] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10.01 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.16 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.12 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.08 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H);

[0607] LCMS:质量实测值(M^+ , 276.0);

[0608] 方法:A-含0.1% TFA的H₂O,B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min

[0609] 柱:XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0610] R_t (min): 3.79 面积% -96.75 (最大), 97.37 (254 nm);

[0611] HPLC

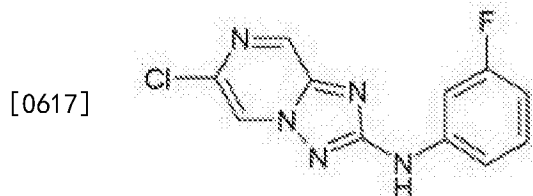
[0612] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0613] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0614] Rt (min): 3.85 面积% -96.68 (最大), 97.02 (254 nm)。

[0615] 类似制备以下化合物:

[0616] (6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-氟-苯基)-胺("A19")



[0618] 收率: 0.5 g, 29.41 %; 颜色: 浅棕色固体;

[0619] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0620] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 2.32, 7.18 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H);

[0621] LCMS: 质量实测值(M⁺, 264.0)

[0622] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0623] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0624] Rt (min): 4.25 面积% 99.07(最大), 98.26 (254 nm);

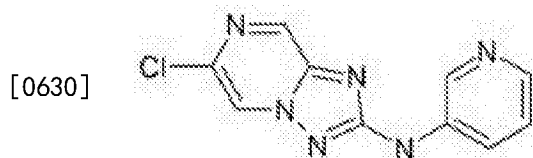
[0625] HPLC

[0626] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0627] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0628] Rt (min): 4.11 面积% 99.41(最大), 98.47(254 nm)。

[0629] (6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-吡啶-3-基-胺("A20")



[0631] 收率: 0.026 g, 37.08 %; 颜色: 浅黄色固体;

[0632] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.34 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H);

[0633] LCMS: 质量实测值(M⁺, 247.0)

[0634] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0635] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0636] Rt (min): 1.64 面积% 97.82 (最大), 96.52 (254 nm);

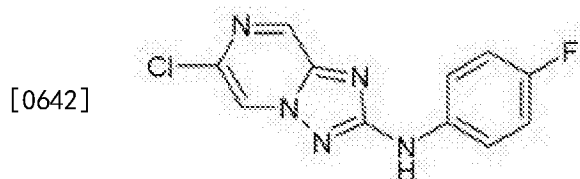
[0637] HPLC

[0638] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0639] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0640] Rt (min): 1.69 面积% 98.07 (最大), 96.67 (254 nm)。

[0641] (6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-氟-苯基)-胺("A21")



[0643] 收率:0.023 g, 49.48 %;颜色:灰白色固体;

[0644] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.05 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.12 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.16 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H);

[0645] LCMS: 质量实测值(M⁺, 264.0);

[0646] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O,B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0ml/min.

[0647] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0648] Rt (min): 3.91面积% 99.11 (最大), 98.98 (254 nm).

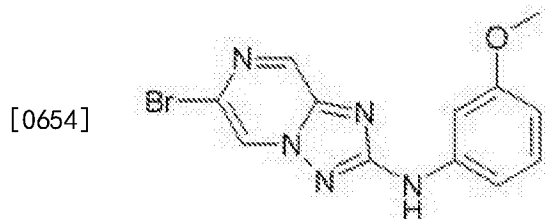
[0649] HPLC

[0650] 方法: A- A-含0.1% TFA的H₂O,B-含% TFA的ACN:流速- 2.0ml/min.

[0651] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6mm, 3.5 μm)

[0652] Rt (min): 3.99 面积% 99.3 (最大), 99.42 (254 nm)。

[0653] (6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺("A22")



[0655] 收率:2.3 g, 60 %; 颜色: 浅棕色固体;

[0656] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.4;

[0657] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.01 (s, 1H), 9.36 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.16 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H);

[0658] LCMS: 质量实测值(M⁺, 322.0)

[0659] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O,B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0ml/min.

[0660] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6mm, 3.5 μm), +ve模式

[0661] Rt (min): 3.88 面积% 99.12 (最大), 99.46 (254 nm);

[0662] HPLC

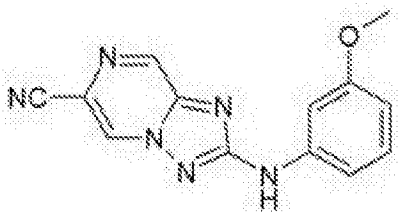
[0663] 方法: A- A-含0.1% TFA的H₂O,B-含% TFA的ACN:流速- 2.0ml/min.

[0664] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6mm, 3.5 μm)

[0665] Rt (min): 3.93 面积% 99.46 (最大), 99.80 (254 nm)。

[0666] (6-氰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺("A23")

[0667]



[0668] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 9.83 (d, $J = 1.16$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 1.12$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H), 7.25–7.23 (m, 2H), 6.58–6.55 (m, 1H), 3.75 (s, 3H);

[0669] LCMS: 质量实测值(M^+ , 267.0)

[0670] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0ml/min.

[0671] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0672] R_t (min): 3.67 面积% 98.79 (最大), 98.78 (254 nm);

[0673] HPLC

[0674] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

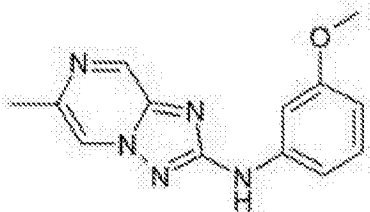
[0675] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0676] R_t (min): 3.66 面积% 99.57 (最大), 96.80 (254 nm)。

[0677] 实施例9

[0678] (3-甲氧基-苯基)-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A24")的合成

[0679]



[0680] 向含(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺(0.1 g, 0.31 mmol)的乙腈/水(1:1, 8ml)溶液中添加甲基硼酸(0.037 g, 0.62 mmol)、双(三苯基膦基)二氯钯(II) (0.008 g, 0.01 mmol)、碳酸钠(0.09 g, 0.93 mmol)并短暂脱气,于120℃下在微波中辐照30分钟。将反应混合物浓缩并用含50%二氯甲烷的甲醇稀释和通过硅藻土,将滤液浓缩。粗产物通过使用硅胶(60–120)筛目的柱纯化,得到灰白色固体产物(0.052g, 50.9%);

[0681] TLC: 石油醚/乙酸乙酯(7/3) R_f - 0.3;

[0682] ^1H NMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ [ppm] 8.93 (d, $J = 1.32$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J = 1.08$ Hz, 1H), 7.36–7.34 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.08–7.11 (m, 1H), 6.61–6.58 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.60 (d, $J = 0.60$ Hz, 3H);

[0683] LCMS: 质量实测值(M^+ , 256.30)

[0684] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0685] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0686] R_t (min): 3.18 面积% 96.51 (最大), 96.80 (254 nm);

[0687] HPLC

[0688] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

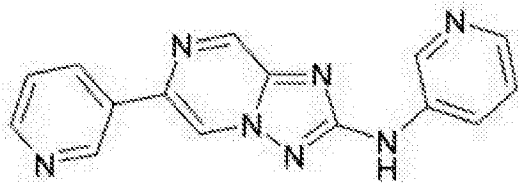
[0689] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0690] Rt (min): 3.19 面积% 98.85 (最大), 97.92 (254 nm)。

[0691] 实施例10

[0692] 吡啶-3-基-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A25")的合成

[0693]



[0694] 收率:0.031 g, 21%; 颜色: 浅棕色固体;

[0695] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 3.80 Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H);

[0696] LCMS: 质量实测值(M⁺, 290.0)

[0697] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0698] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6mm, 3.5 μm), +ve模式

[0699] Rt (min): 3.67 面积% -95.59 (最大), 95.64 (254 nm);

[0700] HPLC

[0701] 方法: A- 含0.1% NH₄HCO₃的H₂O, B- ACN:流速- 2.0 ml/min.

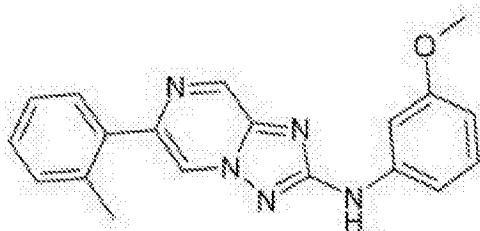
[0702] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0703] Rt (min): 3.78 面积% -98.22 (最大), 97.67 (254 nm)。

[0704] 类似制备以下化合物。

[0705] (3-甲氧基-苯基)-(6-*o*-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A26")

[0706]



[0707] 收率:0.052 g, 50.9 %; 颜色: 灰白色固体;

[0708] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.4,

[0709] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9.93 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.20 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.21 (t, J = 8.12 Hz, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H);

[0710] LCMS: 质量实测值(M⁺, 332.0)

[0711] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0712] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0713] Rt (min): 4.67 面积% -98.38 (最大), 99.78 (254 nm);

[0714] HPLC

[0715] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

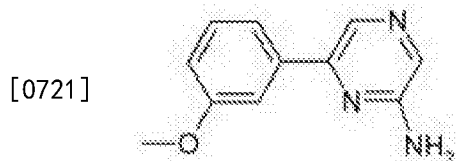
[0716] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0717] Rt (min): 4.78 面积% -98.25 (最大), 99.81 (254 nm)。

[0718] 实施例10 a

[0719] 含(3-氟-苯基)-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺的合成

[0720] 10a.1 6-(3-甲氧基-苯基)-吡嗪-2基胺



[0722] 向含2-氨基-6-氯吡嗪(0.5 g, 3.85 mmol)的甲苯/乙醇(4:1, 10 ml)混合物的溶液中添加3-甲氧基苯基硼酸(0.64 g, 4.24 mmol)、四(三苯基膦基)钯(0) (0.13 g, 0.11 mmol)和碳酸铯(2.51 g, 7.71 mmol),短暂脱气并在120℃下在微波中辐照15分钟。将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷洗涤,将滤液浓缩并通过使用硅胶(60-120)筛目的柱纯化,得到黄色固体产物(0.34 g, 44.15 %);

[0723] TLC: 石油醚/乙酸乙酯(7/3) R_f - 0.2;

[0724] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.27 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H);

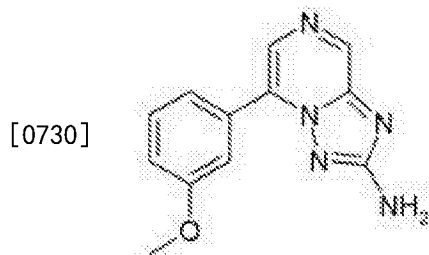
[0725] LCMS: 质量实测值(M⁺, 202.3)

[0726] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0ml/min.

[0727] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0728] Rt (min): 2.48 面积% -98.79 (最大), 99.35 (254 nm)。

[0729] 10a.2 5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-胺



[0731] 向含6-(3-甲氧基-苯基)-吡嗪-2基胺(0.34 g, 1.68 mmol)的无水二氯甲烷(25 ml)溶液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(0.24 g, 1.85 mmol)并加热至50℃ 16小时。将反应混合物浓缩 并溶于甲醇/乙醇(1:1, 35 ml)混合物中,添加羟胺盐酸盐(0.58 g, 8.44 mmol)和二异丙基乙胺(0.65 g, 5.06 mmol)并在80℃下回流3小时。将反应混合物浓缩至最少并冷却,过滤,用水、含20%乙腈的乙醚洗涤,得到黄色固体产物(0.25 g, 61.42 g)。

[0732] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59-

7.67 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H);

[0733] LCMS: 质量实测值(M^+ , 242.3)

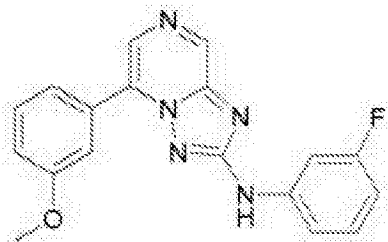
[0734] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0735] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0736] Rt (min): 3.04 面积% -87.06 (最大), 90.54 (254 nm)。

[0737] 10a.3 (3-氟-苯基)-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺

[0738]



[0739] 向含5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-胺(0.1 g, 0.41 mmol)的无水叔丁醇(5ml)溶液中添加3-氯-1-氟苯(0.0094 g, 0.82 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.016 g, 0.017 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.016 g, 0.041 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M/THF) (0.62 ml, 0.62 mmol),短暂脱气并在120℃下在微波中辐照40分钟。将反应混合物浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱直接纯化,得到灰白色固体产物(0.05 g, 35.90 %);

[0740] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.4;

[0741] 1H NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$: δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.31 (q, $J = 8.16$ Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 3.86 (s, 3H);

[0742] LCMS: 质量实测值(M^+ , 336.3)

[0743] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0744] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0745] Rt (min): 4.62 面积% -95.42 (最大), 97.75 (254 nm);

[0746] HPLC

[0747] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0748] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

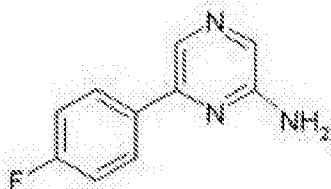
[0749] Rt (min): 4.61 面积% -97.72 (最大), 98.03 (254 nm)。

[0750] 实施例11

[0751] 类似于实施例10a制备[5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺("A27")

[0752] 11.1 6-(4-氟-苯基)-吡嗪-2基胺

[0753]



[0754] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8.26 (s, 1H), 8.02–8.05 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.52 (br s, 2H);

[0755] LCMS: 质量实测值(M^+ , 190.0)

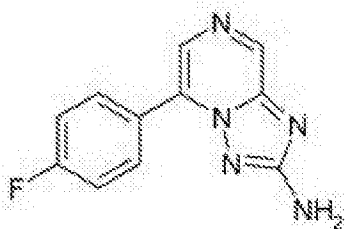
[0756] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0757] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6mm, 3.5 μm), +ve模式

[0758] Rt (min): 2.52 面积% -96.57 (最大)。

[0759] 11.2 5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0760]



[0761] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 2H), 6.55 (br s, 2H);

[0762] LCMS: 质量实测值(M^+ , 230.0)

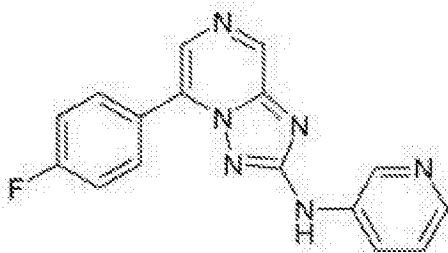
[0763] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0764] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6mm, 3.5 μm), +ve模式

[0765] Rt (min): 3.02 面积% -97.52 (最大), 97.50 (220nm)。

[0766] 11.3 [5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-吡啶-3-基-胺("A27")

[0767]



[0768] 收率:0.015 g, 11.90 %; 颜色:灰白色固体

[0769] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30–8.13 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.84 Hz, 2H), 7.36–7.32 (m, 1H);

[0770] LCMS: 质量实测值(M^+ , 307.3)

[0771] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0772] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0773] Rt (min): 3.67 面积% -92.99 (最大), 93.45 (254 nm)。

[0774] HPLC

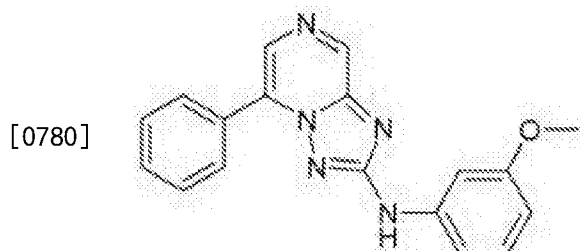
[0775] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0776] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0777] Rt (min): 2.58 面积% -95.92 (最大), 94.84 (254 nm)。

[0778] 类似制备以下化合物。

[0779] (3-甲氧基-苯基)-(5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A28")



[0781] 收率:0.061 g, 40.99 %; 颜色: 浅黄色固体;

[0782] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.4;

[0783] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.01 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.51 (t, J = 1.20 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.50-6.48 (m, 1H), 3.72 (s, 3H);

[0784] LCMS: 质量实测值(M⁺, 318.3)

[0785] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0786] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0787] Rt (min): 4.46 面积% 99.03 (最大), 99.01 (254 nm);

[0788] HPLC

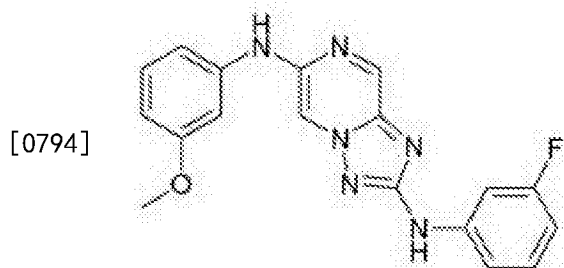
[0789] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0790] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0791] Rt (min): 4.37 面积% 96.18 (最大), 97.66 (254 nm)。

[0792] 实施例12

[0793] N2-(3-氟-苯基)-N6-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,6-二胺



[0795] 向含(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3-氟-苯基)-胺(0.1 g, 0.31 mmol)的无水1,4-二噁烷(4 ml)溶液中添加间甲氧基苯胺(0.034 g, 0.28 mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.018 g, 0.032 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.14 g, 0.015 mmol)、碳酸铯(0.15 g, 0.46 mmol),短暂脱气,超声处理5分钟并于120 °C下在密封管中加热12小时。将反应混合物通过硅藻土并用含30%甲醇的二氯甲烷(20ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用硅胶(230-400)筛目的柱色谱纯化,得到灰白色固体产物

(0.144 g, 43.8%);

[0796] TLC: 石油醚/乙酸乙酯 (5/5) R_f - 0.2.

[0797] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 10.05 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 2.32, 7.24 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.16, 8.26 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.12 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 2.24 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.96, 7.80 Hz, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.47 (dd, J = 2.40, 8.12 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H);

[0798] LCMS: 质量实测值(M^+ , 351.0)

[0799] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0800] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0801] R_t (min): 4.67 面积 % 99.40 (最大), 98.45 (254 nm).

[0802] HPLC

[0803] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

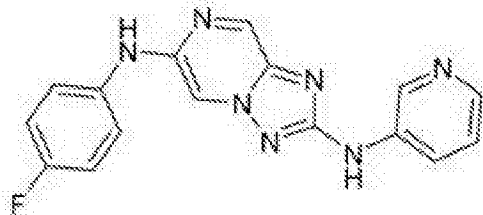
[0804] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0805] R_t (min): 4.67 面积% 99.57 (最大), 99.09 (254 nm).

[0806] 类似制备以下化合物。

[0807] N6-(4-氟-苯基)-N2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,6-二胺("A29")

[0808]



[0809] 收率:0.014 g, 3.23 %; 颜色:浅棕色固体;

[0810] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 10.00 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.92 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.12 (t, J = 6.68 Hz, 2H);

[0811] LCMS: 质量实测值(M^+ , 322.0)

[0812] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0813] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0814] R_t (min): 2.81 面积 % 95.12 (最大), 95.94 (254 nm);

[0815] HPLC

[0816] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

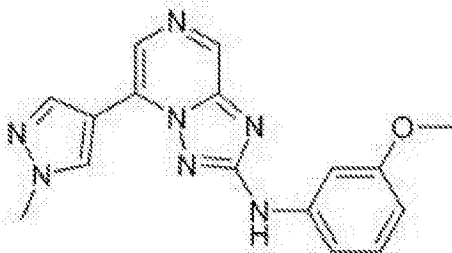
[0817] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0818] R_t (min): 2.87 面积 % 96.95 (最大), 95.08 (254 nm).

[0819] 类似于实施例10a制备以下化合物。

[0820] (3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺("A30")

[0821]



[0822] 收率:0.0071 g, 29.72 %; 颜色:浅棕色固体;

[0823] TLC: 氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.4;[0824] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 9.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 3H);[0825] LCMS: 质量实测值(M^+ , 323.3)[0826] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.[0827] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式[0828] R_t (min): 3.33 面积% -94.37 (最大), 94.62 (254 nm).

[0829] HPLC

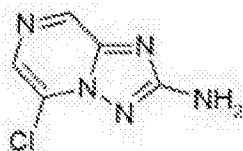
[0830] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.[0831] 柱: X Bridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)[0832] R_t (min): 3.34 面积% -96.30 (最大), 96.75 (254 nm).

[0833] 实施例13

[0834] (4-吗啉-4-基-苯基)-[5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺("A31")的合成

[0835] 13.1 5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0836]

[0837] 向含2-氨基-6-氯吡嗪(15.0 g, 115.8 mmol)的无水四氢呋喃(150 ml)溶液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(16.7g, 127.4 mmol)并加热至50℃ 12小时。将反应混合物浓缩并悬浮于乙醇/甲醇(1:1, 300 ml)中,添加羟胺盐酸盐(40.09 g, 576.9 mmol)和二异丙基乙胺(44.73 g, 346.1 mmol)并加热至80℃ 3小时。将反应混合物浓缩并将粗物质溶于水并过滤,用水、冷的乙腈、乙醚洗涤,得到浅黄色固体产物(14.0 g, 71.42 %); TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.2.[0838] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.75 (br s, 2H);[0839] LCMS: 质量实测值(M^+ , 170.0)[0840] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 1.0 ml/min.[0841] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式[0842] R_t (min): 2.01 面积% -99.66 (最大), 99.51 (220 nm);

[0843] HPLC

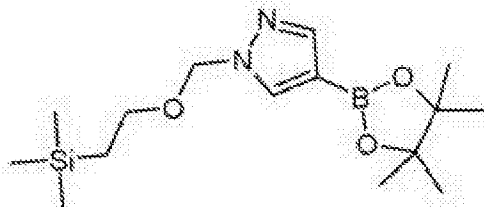
[0844] 方法: A- 含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN: 流速- 1.0ml/min.

[0845] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μ m)

[0846] Rt (min): 2.02 面积% - 99.23 (最大), 99.05 (220nm)。

[0847] 13.2 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷-2-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑

[0848]



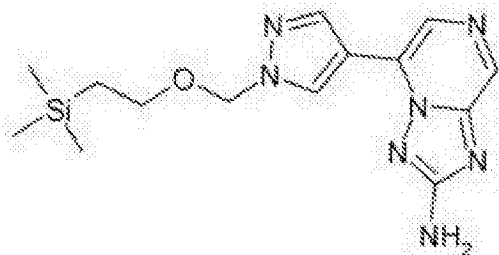
[0849] 向含1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.5 g, 2.57 mmol)的四氢呋喃/乙腈(3:2, 20ml)溶液中添加2-(氯甲氧基乙基)三甲基甲硅烷(0.51 g, 3.09 mmol)和碳酸铯(1.67 g, 5.15 mmol)并在室温下搅拌2小时。将反应混合物过滤通过硅藻土,并浓缩,将粗物质溶于乙酸乙酯(30 ml),用水、盐水溶液洗涤,经无水MgSO₄干燥并浓缩得到棕色油状产物(0.55 g, 65.94 %);

[0850] TLC: 石油醚/乙酸乙酯(8/2) R_f - 0.5;

[0851] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.81-0.85 (m, 2H), -0.049(s, 9H)。

[0852] 13.3 5-[1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0853]



[0854] 向含5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(0.3 g, 1.77 mmol)的1,2-二甲氧基乙烷/水(9:1, 10 ml)溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷-2-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑(0.86 g, 2.66 mmol)、四(三苯基磷)钯(0) (0.061 g, 0.05 mmol)和碳酸氢钠(0.44 g, 5.32 mmol),短暂脱气并在120℃下在微波中辐照45分钟。将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到灰白色固体产物(0.09 g, 96.77 %);

[0855] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.2;

[0856] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55(s, 1H), 6.55 (br s, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.58 (t, J = 8.12 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 8.00 Hz, 2H), -0.051(s, 9H); LCMS: 质量实测值(M⁺, 332.3);

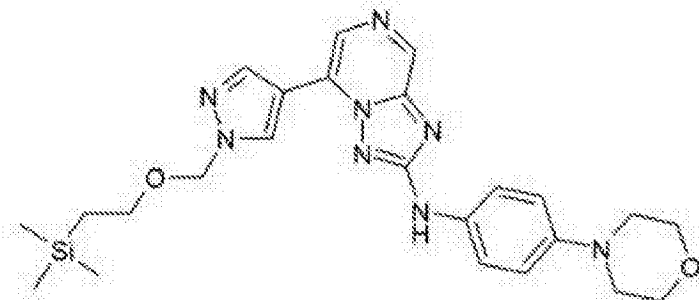
[0857] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0858] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μ m), +ve模式

[0859] Rt (min): 3.92 面积% -74.45 (最大)。

[0860] 13.4 (4-吗啉-4-基-苯基)-{5-[1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺

[0861]



[0862] 向含5-[1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(0.09 g, 0.27 mmol)的无水叔丁醇(5 ml)溶液中添加4-(4-氯苯基)-吗啉(0.08 g, 0.40 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.01 g, 0.03 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.01 g, 0.01 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M/THF) (0.4 ml),短暂脱气并在150℃微波中辐照45分钟。将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.05 g, 37.59 %);

[0863] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0864] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9.73 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 167.84 Hz, 2H), 5.59-5.58 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.62 (t, J = 8.12 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 4.80 Hz, 4H), 0.86 (t, J = 7.84 Hz, 2H), -0.054 (s, 9H);

[0865] LCMS: 质量实测值(M⁺, 493.3);

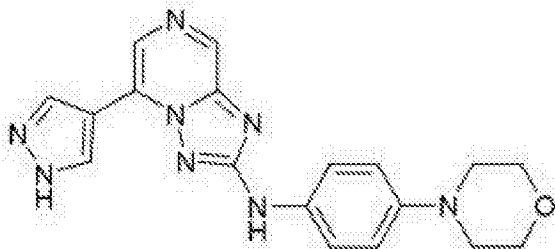
[0866] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0867] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0868] Rt (min): 3.98 面积% -87.00 (最大), 89.03 (254 nm)。

[0869] 13.5 (4-吗啉-4-基-苯基)-[5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺("A31")

[0870]



[0871] 向含(4-吗啉-4-基-苯基)-{5-[1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}-胺(0.05 g, 0.1 mmol)的无水甲醇(3 ml)溶液中添加含HCl的甲醇(5 ml)并搅拌12小时。将反应混合物浓缩并将粗物质溶于水(15 ml),用Na₂CO₃中和并调至pH~8,用二氯甲烷萃取,经无水MgSO₄干燥,浓缩并通过使用(230-400)筛

目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.004 g, 16.66%);

[0872] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 13.54 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.88 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.76 Hz, 4H);

[0873] LCMS: 质量实测值(M^+ , 363.3);

[0874] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0875] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0876] Rt (min): 1.99 面积% -97.48 (最大), 97.97 (254 nm);

[0877] HPLC

[0878] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

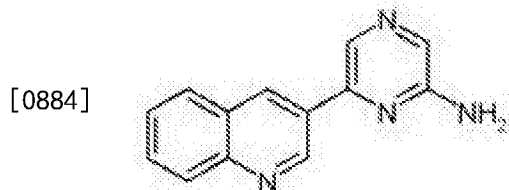
[0879] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[0880] Rt (min): 2.04 面积% - 98.46 (最大), 98.52 (254 nm)。

[0881] 实施例14

[0882] (4-吗啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A32")的合成

[0883] 14.1 6-喹啉-3-基-吡嗪-2-基胺



[0885] 向含2-氨基-6-氯-吡嗪(0.3 g, 2.31 mmol)的甲苯/乙醇(9:1, 10 ml)溶液中添加喹啉-3-硼酸频哪醇酯(0.65 g, 2.54 mmol)、四(三苯基磷)钯(0) (0.08 g, 0.069 mmol)和碳酸铯(1.5 g, 4.60 mmol),短暂脱气并在130℃下在微波中辐照1小时。将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.25 g, 49.61 %);

[0886] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.4;

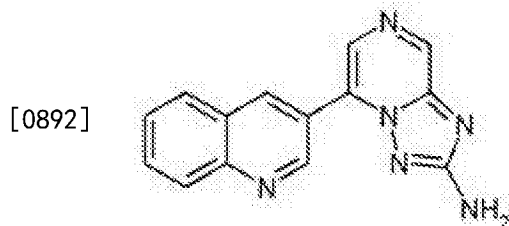
[0887] LCMS: 质量实测值(M^+ , 223.0)

[0888] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0889] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0890] Rt (min): 1.67 面积% -99.35 (最大)。

[0891] 14.2 5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺



[0893] 向含6-喹啉-3-基-吡嗪-2-基胺(0.25 g, 1.14 mmol)的无水四氢呋喃(30 ml)溶

液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(0.16 g, 1.26 mmol)并加热至50℃ 12小时。将反应混合物浓缩并悬浮于乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中,添加羟胺盐酸盐(0.49 g, 7.08 mmol)和二异丙基乙胺(0.54 g, 4.24 mmol)并加热至80℃ 6小时。将反应混合物浓缩并将粗物质溶于水和过滤,用水、冷的乙腈和乙醚洗涤,得到浅黄色固体产物(0.05 g, 8%);

[0894] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.2;

[0895] LCMS: 质量实测值(M^+ , 263.0)

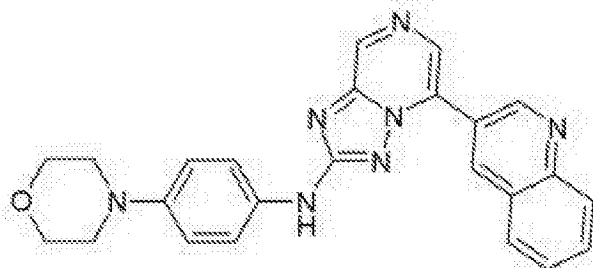
[0896] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0897] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0898] R_t (min): 1.76 面积% -95.72 (最大), 90.35 (254 nm)。

[0899] 14.3 (4-吗啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A32")

[0900]



[0901] 向含5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(0.04 g, 0.15 mmol)的无水叔丁醇(5 ml)溶液中添加4-(4-氯苯基)-吗啉(0.045 g, 0.22 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.006 g, 0.015 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.006 g, 0.006 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M/THF) (0.23 ml),短暂脱气并在150℃微波中辐照1小时。将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.017 g, 21.6 %);

[0902] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0903] 1H NMR: 400 MHz, $DMSO-d_6$: δ [ppm] 9.77 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 7.91 (dt, J = 1.48, 6.94 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 1.04, 7.02 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 4.08 Hz, 4H);

[0904] LCMS: 质量实测值(M^+ , 424.3)

[0905] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0906] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0907] R_t (min): 2.49 面积% -98.12 (最大), 97.50 (254 nm);

[0908] HPLC

[0909] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0910] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

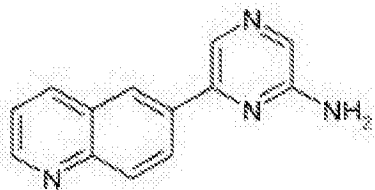
[0911] R_t (min): 2.50 面积% - 97.91 (最大), 97.47 (254 nm)。

[0912] 实施例15

[0913] (4-吗啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺(“A33”)的合成

[0914] 15.1 6-喹啉-6-基-吡嗪-2-基胺

[0915]



[0916] 向含2-氨基-6-氯吡嗪(0.25 g, 3.86 mmol)的甲苯/乙醇(9:1, 10 ml)溶液中添加6-喹啉硼酸频哪醇酯(1.08 g, 4.24 mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (0.13 g, 0.11 mmol)和碳酸铯(2.5 g, 7.7 mmol),短暂脱气并在130℃下在微波中辐照1小时。将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.51 g, 59.44 %);

[0917] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.2;

[0918] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 8.92 (dd, J = 1.68, 4.20 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 8.38 (dd, J = 2.00, 8.86 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 6.62 (br s, 2H);

[0919] LCMS: 质量实测值(M^+ , 223.3)

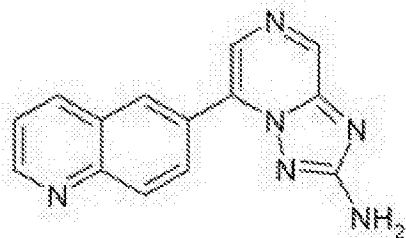
[0920] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0921] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0922] R_t (min): 1.41 面积% -95.35 (最大), 95.76 (254 nm)。

[0923] 15.2 5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[0924]



[0925] 向含6-喹啉-6-基-1,2-二氢-吡嗪-2-基胺(0.51 g, 2.29 mmol)的无水四氢呋喃(20 ml)溶液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(0.33 g, 2.52 mmol)并加热至50℃ 12小时。将反应混合物浓缩并悬浮于乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中,添加羟胺盐酸盐(0.79 g, 11.46 mmol)和二异丙基乙胺(0.88 g, 6.87 mmol)并加热至80℃ 12小时。将反应混合物浓缩并将粗物质溶于水和过滤,用水、冷的乙腈和乙醚洗涤,得到浅黄色固体产物(0.45 g, 74.98 %);

[0926] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0927] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 9.00 (dd, J = 1.60, 4.18 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 2.00, 8.86 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 6.59 (br s, 2H);

[0928] LCMS: 质量实测值(M⁺, 263.3)

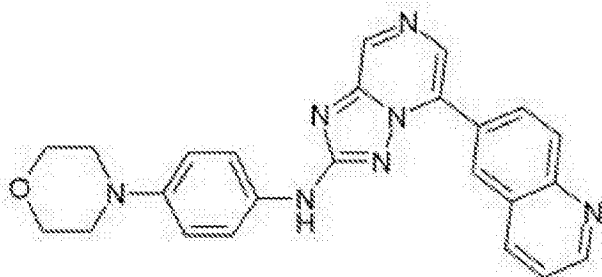
[0929] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0930] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0931] Rt (min): 1.29 面积% -89.08 (最大), 90.99 (254 nm)。

[0932] 15.3 (4-吗啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺("A33")

[0933]



[0934] 向含5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(0.09 g, 0.34 mmol)的无水叔丁醇(5 ml)溶液中添加4-(4-氯苯基)-吗啉(0.101 g, 0.51 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.013 g, 0.03 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.013 g, 0.01 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M/THF) (0.51 ml),短暂脱气并在150℃微波中辐照30分钟。将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到橙色固体产物(0.024 g, 16.62 %);

[0935] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0936] ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9.76 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 1.76, 4.22 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.46-8.53 (m, 3H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 2.12, 8.02 Hz, 2H), 6.90-6.92 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 4.84 Hz, 4H);

[0937] LCMS: 质量实测值(M⁺, 424.0)

[0938] 方法: A-含0.1% TFA的H₂O, B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0939] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0940] Rt (min): 2.00 面积% -98.18 (最大), 98.12 (254 nm).

[0941] HPLC

[0942] 方法: A- A-含0.1% TFA的H₂O, B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0943] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

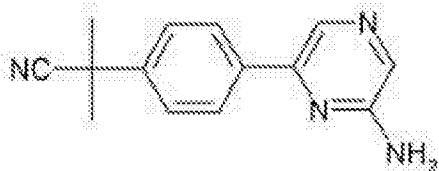
[0944] Rt (min): 1.99 面积% - 99.54 (最大), 99.53 (254 nm)。

[0945] 实施例16

[0946] 2-甲基-2-{4-[2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苯基}-丙腈 ("A34")的合成

[0947] 16.1 2-[4-(6-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈

[0948]



[0949] 向含2-氨基-6-氯-吡嗪(0.5 g, 3.86 mmol)的甲苯/乙醇(9:1, 10 ml)溶液中添加4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基硼酸(0.8 g, 4.24 mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (0.13 g, 0.11 mmol)和碳酸铯(2.5 g, 7.72 mmol),短暂脱气并在130℃下在微波中辐照1小时。将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.63 g, 69.28 %);

[0950] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.2;

[0951] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 8.29 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.92, 6.68 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 1.88, 6.68 Hz, 2H), 6.54 (br s, 2H), 1.70 (s, 6H);

[0952] LCMS: 质量实测值(M^+ , 239.3)

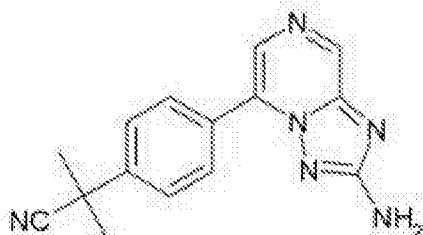
[0953] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[0954] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0955] R_t (min): 3.06 面积% -93.86 (最大), 99.39 (254 nm)。

[0956] 16.2 2-[4-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯基]-2-甲基-丙腈

[0957]



[0958] 向含2-[4-(6-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈(0.63 g, 2.67 mmol)的无水四氢呋喃(20 ml)溶液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(0.38 g, 2.93 mmol)并加热至50℃ 12小时。将反应混合物浓缩并悬浮于乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中,添加羟胺盐酸盐(1.5 g, 21.68 mmol)和二异丙基乙胺(1.67 g, 12.97 mmol)并加热至80℃ 3小时。将反应混合物浓缩并将粗物质溶于水并过滤,用水、冷的乙腈和乙醚洗涤,得到浅黄色固体产物(0.15 g, 20.21%);

[0959] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0960] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 1.96, 6.62 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 1.92, 6.66 Hz, 2H), 6.53 (br s, 2H), 1.75 (s, 6H);

[0961] LCMS: 质量实测值(M^+ , 279.3)

[0962] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

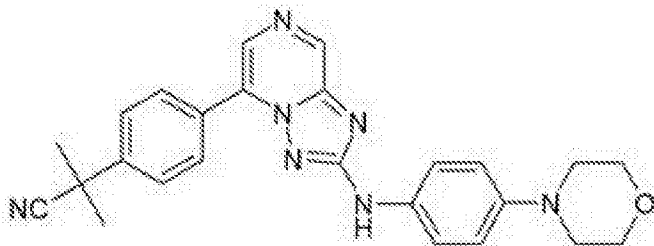
[0963] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0964] R_t (min): 3.06 面积% -96.70 (最大), 95.39 (254 nm)。

[0965] 16.3 2-甲基-2-[4-[2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-

5-基]-苯基}-丙腈("A34")

[0966]



[0967] 向含2-[4-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯基]-2-甲基-丙腈(0.1 g, 0.36 mmol)的无水叔丁醇(5 ml)溶液中添加4-(4-氯苯基)-吗啉(0.106 g, 0.54 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.014 g, 0.03 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (0.014 g, 0.01 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M/THF) (0.54 ml), 短暂脱气并在150℃微波中辐照30分钟。将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.04 g, 25.39 %); TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0968] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.73 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 1.96, 6.70 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 1.92, 6.66 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 2.08, 7.02 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 4.84 Hz, 4H), 1.77 (s, 6H);

[0969] LCMS: 质量实测值(M^+ , 440.3)

[0970] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0971] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0972] R_t (min): 3.34 面积% -98.72 (最大), 99.21 (254 nm);

[0973] HPLC

[0974] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[0975] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

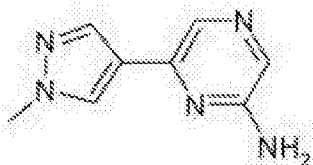
[0976] R_t (min): 3.32 面积% - 99.05 (最大), 99.61 (254 nm)。

[0977] 实施例17

[0978] [5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺("A35")

[0979] 17.1 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡嗪-2-基胺

[0980]



[0981] 向含2-氨基-6-氯吡嗪(0.5 g, 3.86 mmol)的甲苯/乙醇(9:1, 10 ml)溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.8 g, 4.24 mmol)、四(三苯基膦)钨(0) (0.13 g, 0.11 mmol)和碳酸铯(2.5 g, 7.72 mmol),短暂脱气并在130℃下在微波中辐照1小时。将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗涤,将滤液浓缩并通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.51 g, 75.44 %);

[0982] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0983] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.32 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H);

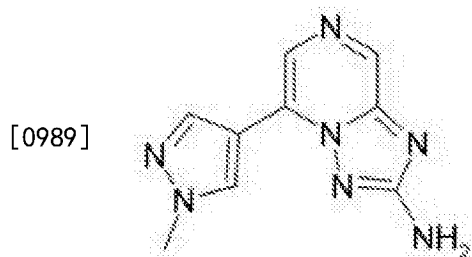
[0984] LCMS: 质量实测值(M^+ , 176.0)

[0985] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 0.6 ml/min.

[0986] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0987] R_t (min): 1.09 面积 % -96.86 (最大).

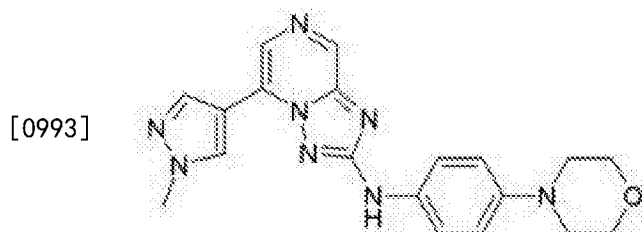
[0988] 17.2 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺



[0990] 向含6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡嗪-2-基胺(0.51 g, 2.94 mmol)的无水四氢呋喃(30 ml)溶液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(0.42 g, 3.23 mmol)并加热至50°C 12小时。将反应混合物浓缩和悬浮于乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中,添加羟胺盐酸盐(1.02 g, 14.72 mmol)和二异丙基乙胺(1.1 g, 8.83 mmol)并加热至80°C 3小时。将反应混合物浓缩和将粗物质溶于水并过滤,用水、冷的乙腈和乙醚洗涤,得到浅黄色固体产物(0.05 g, 8 %); TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.2;

[0991] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H);

[0992] 17.3 [5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺("A35")



[0994] 向含5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(0.05 g, 0.23 mmol)的无水叔丁醇(5 ml)溶液中添加4-(4-氯苯基)-吗啉(0.068 g, 0.34 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.009 g, 0.023 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.009 g, 0.01 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M/THF) (0.35 ml),短暂脱气并在150°C微波中辐照1小时。将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗涤,将滤液浓缩和通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.012 g, 13.8 %); TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[0995] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 9.70 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 2.04, 7.02 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (t, J = 4.88 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.80

Hz, 4H);

[0996] LCMS: 质量实测值(M^+ , 377.3)

[0997] 方法: A-10 mM NH_4HCO_3 , B- ACN: 流速- 1.0 ml/min.

[0998] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[0999] Rt (min): 4.13 面积 % -96.16 (最大), 97.66 (254 nm);

[1000] HPLC

[1001] 方法: A- 含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN: 流速- 2.0 ml/min.

[1002] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

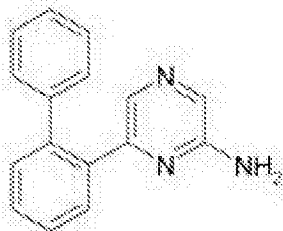
[1003] Rt (min): 2.19 面积% - 97.26 (最大), 96.49 (254 nm)。

[1004] 实施例18

[1005] (5-联苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺("A36")的合成

[1006] 18.1 6-联苯-2-基-吡嗪-2-基胺

[1007]



[1008] 向含2-氨基-6-氯-吡嗪(0.25 g, 1.93 mmol)的甲苯/乙醇(9:1, 10 ml)溶液中添加2-联苯硼酸(0.42 g, 2.13 mmol)、四(三苯基磷)钼(0) (0.067 g, 0.05 mmol)和碳酸铯(1.25 g, 3.87 mmol),短暂脱气并在130℃下在微波中辐照1小时。将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗涤,将滤液浓缩和通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.3 g, 63.02 %); TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3.

[1009] ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ [ppm] 7.68 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 3H), 6.42 (br s, 2H);

[1010] LCMS: 质量实测值(M^+ , 248.3)

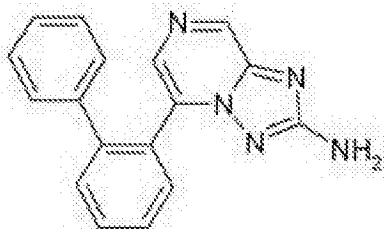
[1011] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN: 流速- 0.6 ml/min.

[1012] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[1013] Rt (min): 3.54 面积% -98.72 (最大)。

[1014] 18.2 5-联苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺

[1015]



[1016] 向含6-联苯-2-基-吡嗪-2-基胺(0.3 g, 1.21 mmol)的无水四氢呋喃(30 ml)溶

液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(0.17 g, 1.33 mmol)并加热至50℃ 12小时。将反应混合物浓缩并悬浮于乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中,添加羟胺盐酸盐(0.54 g, 7.94 mmol)和二异丙基乙胺(0.61 g, 4.74 mmol)并加热至80℃ 3小时。将反应混合物浓缩并将粗物质溶于水并过滤,用水、冷的乙腈和乙醚洗涤,得到浅黄色固体产物(0.3 g, 63.02 %);

[1017] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[1018] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.70 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 2.88, 6.30 Hz, 3H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.42 (br s, 2H);

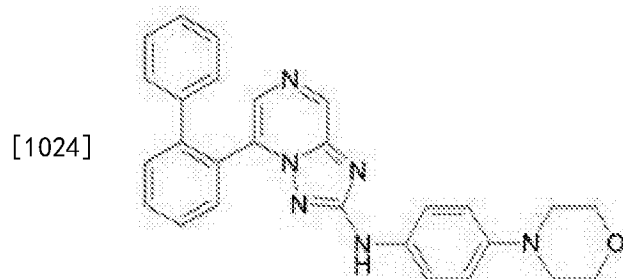
[1019] LCMS: 质量实测值(M^+ , 288.3)

[1020] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[1021] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[1022] R_t (min): 3.55面积% -78.24 (最大)。

[1023] 18.3 (5-联苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺("A36")



[1025] 向含5-联苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(0.046 g, 0.16 mmol)的无水叔丁醇(5 ml)溶液中添加4-(4-氯苯基)-吗啉(0.047 g, 0.24 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(0.006 g, 0.016 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.006 g, 0.006 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M/THF) (0.25 ml),短暂脱气并在150℃微波中辐照1小时。将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗涤,将滤液浓缩和通过使用(230-400)筛目的二氧化硅柱纯化,得到黄色固体产物(0.009 g, 11.76 %);

[1026] TLC: 氯仿/甲醇 (9.5/0.5) R_f - 0.3;

[1027] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 7.12-7.17 (m, 5H), 6.88 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.96 Hz, 4H), 3.00 (t, J = 4.84 Hz, 4H);

[1028] LCMS: 质量实测值(M^+ , 449.3)

[1029] 方法: A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含0.1% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[1030] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

[1031] R_t (min): 3.64 面积% -94.69 (最大), 96.26 (254 nm).

[1032] HPLC

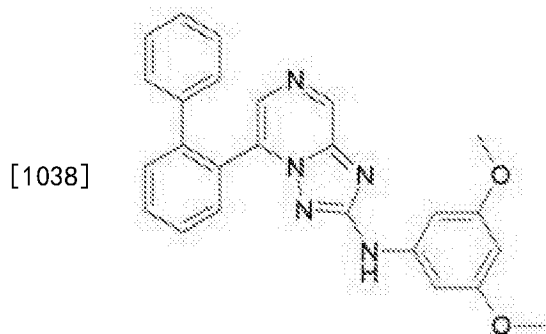
[1033] 方法: A- A-含0.1% TFA的 H_2O , B-含% TFA的ACN:流速- 2.0 ml/min.

[1034] 柱: XBridge C8 (50 X 4.6 mm, 3.5 μm)

[1035] Rt (min): 3.74 面积% - 96.04 (最大), 97.10 (254 nm)。

[1036] 类似制备以下化合物。

[1037] (5-联苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-(3,5-二甲氧基-苯基)-胺("A37")

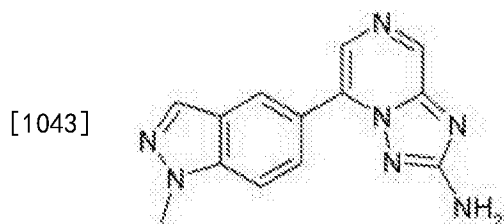


[1039] ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.85 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 5H), 6.85 (d, J = 2.16 Hz, 2H), 6.06 (t, J = 2.08 Hz, 1H), 3.65 (s, 6H)。

[1040] 实施例19

[1041] 5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮("A38")的合成

[1042] 19.1 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺



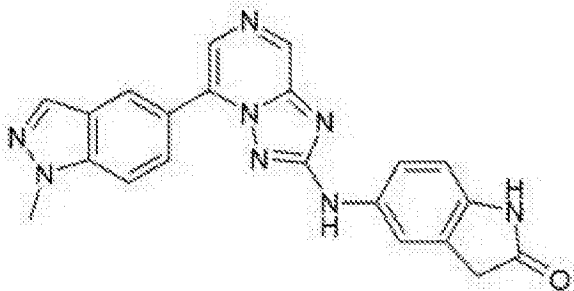
[1044] 向含5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(2.0 g, 11.8 mmol)的1,4-二噁烷/水(9:1, 50 mL)溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-5基-硼酸(3.1 g, 17.7 mmol)、2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.4 g, 0.7 mmol)、乙酸钡(0.08 g, 0.35 mmol)和碳酸钾(4.9 g, 35.4 mmol)并于110℃下在压力管中加热10 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 75 mL)洗涤,将滤液浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶, MECH/DCM梯度洗脱);收率:42 % (1.3 g, 黄色固体);

[1045] LCMS: (方法A) 266.2 (M+H), RT. 2.2 min, 80.3 % (最大), 92.7 % (254 nm);

[1046] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H)。

[1047] 19.2 5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮("A38")

[1048]



[1049] 向含5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(250 mg, 0.94 mmol)的无水叔丁醇(8 mL)溶液中添加5-溴-2-羟吲唑(298 mg, 1.41 mmol)、2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-异丙基-1,1'-联苯(50 mg, 0.09 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (35 mg, 0.037 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M / THF) (3 mL),短暂脱气并在150℃微波中辐照4 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 mL)洗涤,将滤液浓缩并通过快速柱色谱纯化(硅胶, ME0H/DCM梯度洗脱);收率: 3 % (13 mg, 黄色固体); LCMS: (方法A) 397.2 (M+H), RT. 2.9 min, 92.1 % (最大), 92.7 % (254 nm);

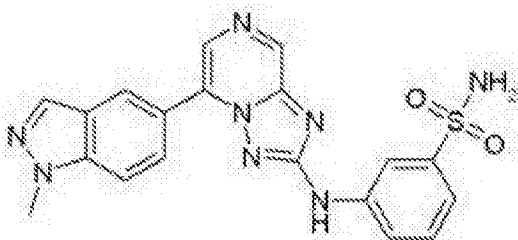
[1050] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.8, 1.68 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.48 (s, 2H);

[1051] HPLC: (方法A) RT 3.1 min, 96.3 % (最大), 94.9 % (254 nm)。

[1052] 实施例20

[1053] 3-[5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯磺酰胺 ("A39")的合成

[1054]



[1055] 向含5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(250 mg, 0.94 mmol)的无水叔丁醇(8 mL)溶液中添加3-氯苯磺酰胺(271 mg, 1.41 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(37 mg, 0.09 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (36 mg, 0.039 mmol)和六甲基二甲硅烷基氨基钠(1M / THF) (3 mL),短暂脱气并在150℃微波中辐照2 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物过滤通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 mL)洗涤,将滤液浓缩和通过快速柱色谱纯化(硅胶, ME0H/DCM梯度洗脱);收率: 4 % (15 mg, 灰白色固体); LCMS: (方法A) 421.0 (M+H), RT. 3.1 min, 99.0 % (最大), 99.0 % (254 nm);

[1056] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.36 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (dd, J =

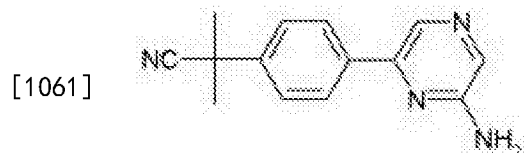
8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.39–7.38 (m, 1H), 7.32 (br s, 2H), 4.13 (s, 3H);

[1057] HPLC: (方法A) RT 3.0 min, 98.5 % (最大), 97.9 % (254 nm)。

[1058] 实施例21

[1059] 2-甲基-2-(4-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯基)-丙腈("A40")的合成

[1060] 21.1 2-[4-(6-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈

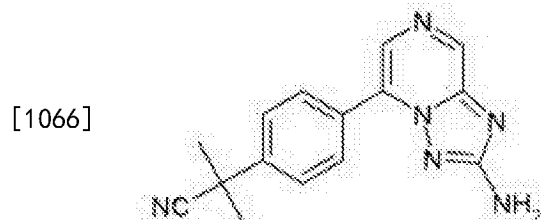


[1062] 向含2-氨基-6-氯-吡嗪(0.5 g, 3.86 mmol)的甲苯/乙醇(9:1, 10 mL)溶液中添加4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基硼酸(0.8 g, 4.24 mmol)、四(三苯基磷)钯(0) (0.13 g, 0.11 mmol)和碳酸铯(2.5 g, 7.72 mmol),短暂脱气并在130℃下在微波中辐照1h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土,用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25ml)洗涤,将滤液浓缩得到粗产物。粗产物通过柱色谱纯化(硅胶, PE/EA梯度洗脱); 收率: 69 % (0.63 g, 黄色固体);

[1063] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.29 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 6.54 (br s, 2H), 1.70 (s, 6H);

[1064] LCMS: (方法A) 239.3 (M+H), RT. 3.0 min, 93.8 % (最大), 99.3 % (254 nm)。

[1065] 21.2 2-[4-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯基]-2-甲基-丙腈



[1067] 向含2-[4-(6-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈(0.63 g, 2.67 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(0.38 g, 2.93 mmol)并加热至50℃ 12 h。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物浓缩和悬浮于乙醇/甲醇(1:1, 50 mL)中,添加羟胺盐酸盐(1.5 g, 21.6 mmol)和二异丙基乙胺(2.3 mL, 12.9 mmol)并加热至80℃ 3小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物浓缩并将粗物质溶于水,研磨和过滤,用水(2 × 10 mL)、乙腈(1 × 10 mL)、乙醚(2 × 10 mL)洗涤,得到产物;收率: 20 % (0.15 g, 黄色固体);

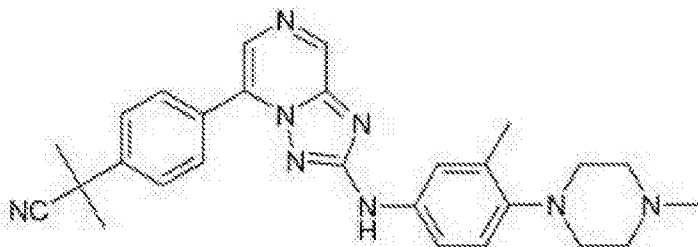
[1068] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 6.53 (br s, 2H), 1.75 (s, 6H);

[1069] LCMS: (方法A) 279.3 (M+H), RT. 3.0 min, 96.7 % (最大), 95.3 % (254

nm)。

[1070] 21.3 2-甲基-2-(4-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯基)-丙腈("A40")

[1071]



[1072] 该化合物类似于"A1"制备;收率:16 % (49 mg, 浅黄色固体);

[1073] LCMS: (方法A) 467.2 (M+H), RT. 3.5 min, 97.6 % (最大), 97.2 % (254 nm);

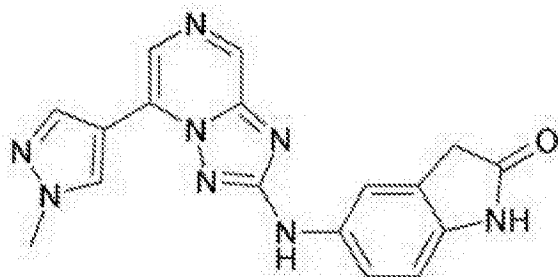
[1074] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9.77 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.77-2.79 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.24 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.77 (s, 6H);

[1075] HPLC: (方法A) RT 3.4 min, 96.0 % (最大), 96.3 % (254 nm)。

[1076] 类似制备以下化合物。

[1077] 5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮("A41")

[1078]



[1079] 收率:21 % (67 mg, 黄色固体);

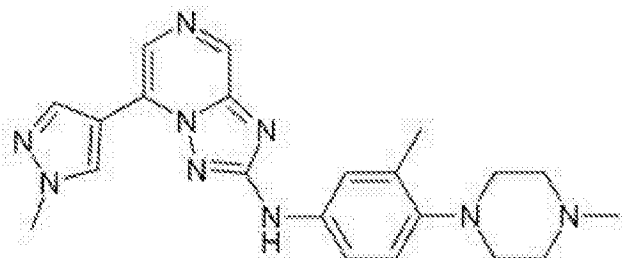
[1080] LCMS: (方法A) 347.2 (M+H), RT. 2.3 min, 95.0 % (最大), 96.8 % (254 nm);

[1081] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.52 (s, 2H);

[1082] HPLC: (方法A) RT 2.3 min, 96.1 % (最大), 96.3 % (254 nm)。

[1083] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺("A42")

[1084]



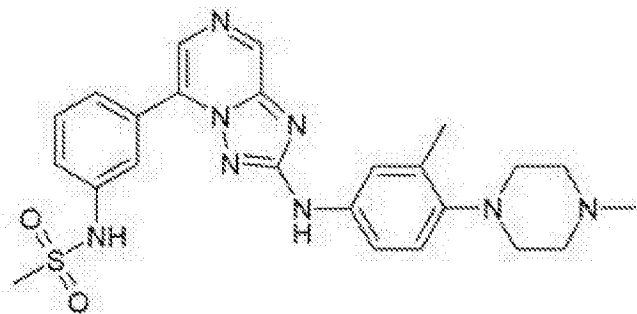
[1085] 收率: 22 % (83 mg, 棕色固体); LCMS: (方法A) 404.2 (M+H), RT. 2.4 min, 96.1 % (最大), 97.5 % (254 nm);

[1086] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9.76 (s, 1H), 8.84–8.83 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.83–2.81 (m, 4H), 2.68–2.52 (m, 4H), 2.30–2.28 (m, 6H);

[1087] HPLC: (方法A) RT 2.7 min, 99.0 % (最大), 99.0 % (254 nm)。

[1088] N-(3-(2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)苯基)甲磺酰胺("A43")

[1089]



[1090] 收率: 22 % (71 mg, 黄色固体); LCMS: (方法A) 493.2 (M+H), RT. 2.7 min, 96.6 % (最大), 97.5 % (254 nm);

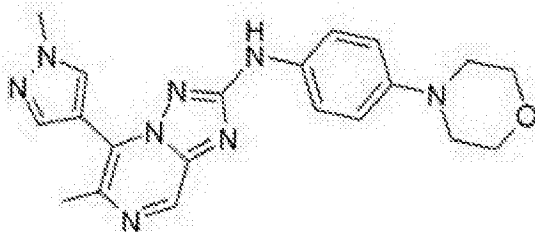
[1091] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.04 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.86–2.77 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.49–2.25 (m, 4H), 2.22 (s, 3H);

[1092] HPLC: (方法A) RT 2.8 min, 95.4 % (最大), 97.0 % (254 nm)。

[1093] 实施例22

[1094] [6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺("A44")的合成

[1095]



[1096] 步骤1

[1097] 在0℃下向含2-氨基-6-氯吡嗪(1eq)的DMSO和水中分3批添加NIS (1.1 eq)。将混合物在暗处搅拌72 h。将混合物倾入水中,用EtOAc萃取并蒸发。将粗物质通过快速柱色谱纯化。

[1098] 步骤2

[1099] 将6-氯-5-碘-吡嗪-2-基胺(1eq)在氮气下溶于二噁烷。添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(1.05 eq)并将混合物在室温下搅拌18h,通过HPLC MS监测。在真空中除去溶剂,用冷的环己烷洗涤残余物,得到所需的固体硫脲。

[1100] 步骤3

[1101] 将N-[(6-氯-5-碘-吡嗪-2-基)硫代甲酰胺(carbamothioyl)]氨基甲酸乙酯(1 eq)添加至含氯化羟铵(5 eq)和N-乙基二异丙基胺(3 eq)的混合物的乙醇中。将混合物在室温下搅拌2 h,然后加热至60℃另外3 h。将反应物浓缩,通过过滤收集固体。用冷水洗涤,并于60℃在真空下干燥,得到固体的5-氯-6-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺。

[1102] 步骤4

[1103] 将5-氯-6-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(1 eq)、2,4,6-三甲基-环三硼氧烷(cyclotriboroxane) (0.8 eq, 在THF中的溶液)、乙酸钡(II) (0.03 eq)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(0.1 eq)和碳酸钾溶于乙腈和水的混合物中。将混合物脱气并在微波辐照下加热至150℃ 1.5 h。真空下除去溶剂,并通过快速柱色谱纯化粗物质。

[1104] 步骤5

[1105] 将5-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(1eq)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.5 eq)、乙酸钡(II) (0.03 eq)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(0.1 eq)和碳酸钾溶于乙腈和水的混合物中。将混悬液用氮气短暂脱气并通过微波辐照加热至150℃ 30分钟。完成后,将混合物浓缩,通过快速柱色谱纯化。

[1106] 步骤6

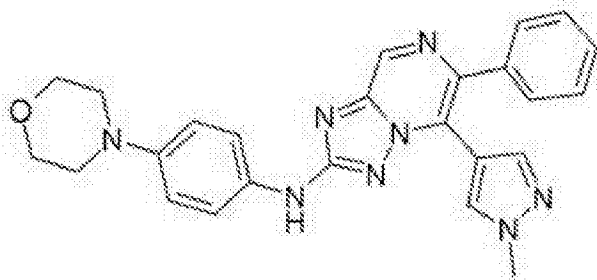
[1107] 将6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(1 eq.)溶于叔丁醇并添加4-(4-氯-苯基)-吗啉(1.1 eq)。将混合物用氮气短暂脱气,然后添加氯化[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯][2-(2-氨基乙基)苯基]Pd(II) (0.014 eq)和HMDS (2 eq)。将混合物在110℃下搅拌2 h并通过HPLC监测。完成后,将反应物淬灭和浓缩。通过制备型HPLC纯化,得到固体的标题化合物; HPLC-MS纯度(方法A): 100%, Rt: 1.52 min, 观测值[M+H] = 391.2;

[1108] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 9.57 - 9.52 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 - 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.98 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 5H), 3.06 - 2.99 (m, 4H), 2.68 - 2.63 (s, 4H)。

[1109] 类似制备以下化合物。

[1110] [5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺("A45")

[1111]



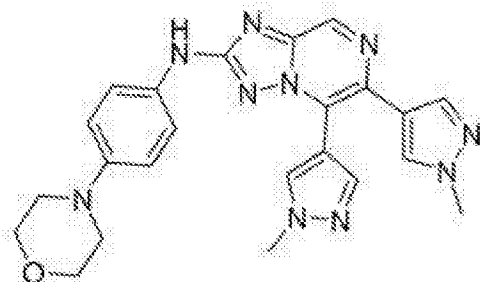
[1112] 使用针对“A44”所述的方法合成标题化合物,但在步骤4中使用苯硼酸;

[1113] HPLC-MS纯度(方法A): 100%, Rt: 1,95 min, 观测值[M+H] = 493.2;

[1114] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.98 - 8.93 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 6H), 7.30 - 7.25 (s, 1H), 6.99 - 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.91 - 6.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.99 - 5.94 (s, 2H), 3.91 - 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 4H)。

[1115] [5,6-双-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺(“A46”)

[1116]



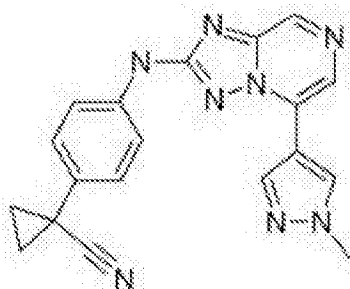
[1117] 使用针对“A44”所述的方法合成标题化合物,在步骤4中使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑作为偶联配偶体;

[1118] HPLC-MS纯度(方法A): 100%, Rt: 1,49 min, 观测值[M+H] = 457.2;

[1119] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ [ppm] 9.63 - 9.59 (s, 1H), 8.97 - 8.93 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (s, 1H), 6.95 - 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (s, 3H), 3.86 - 3.82 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 4H)。

[1120] 1-{4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-环丙烷甲腈(“A47”)

[1121]



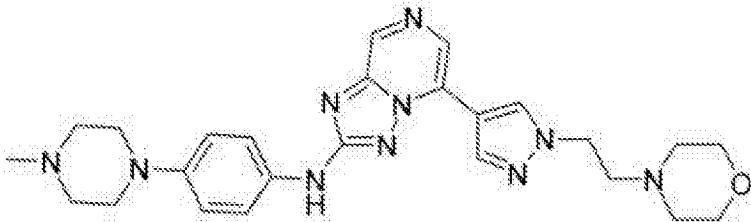
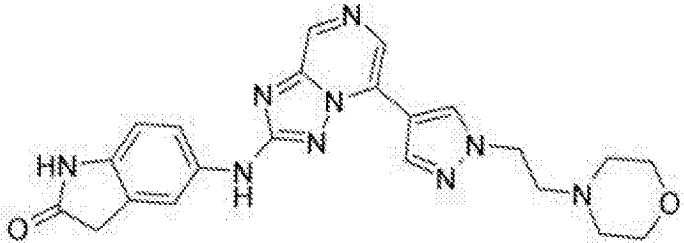
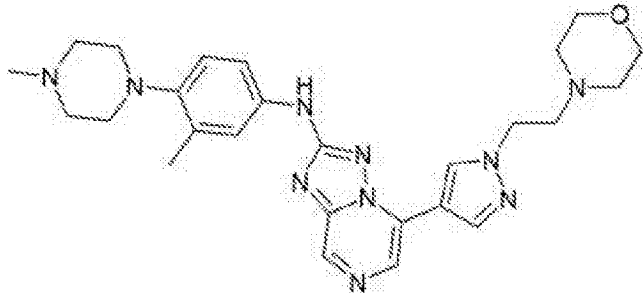
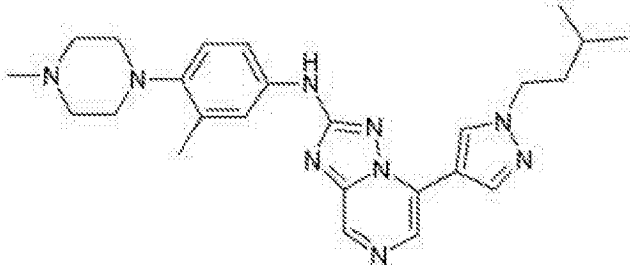
[1122] 在Buchwald Hartwig条件下,使用氯化[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2’-

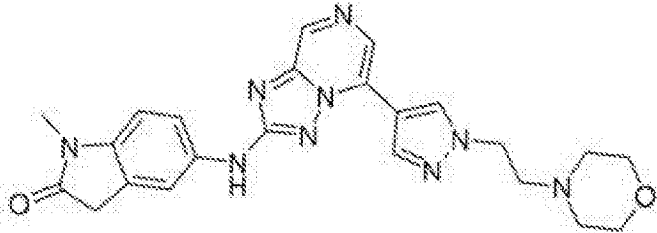
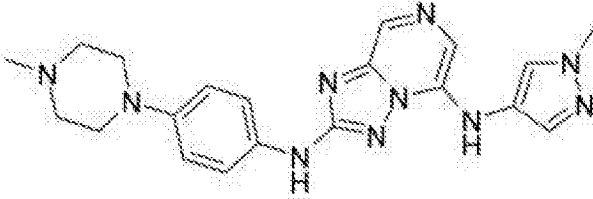
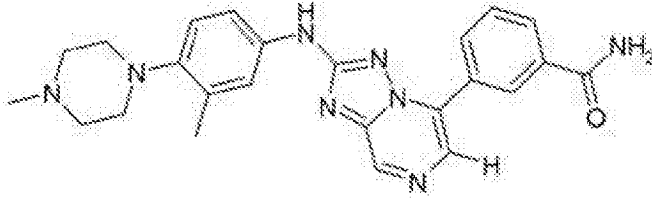
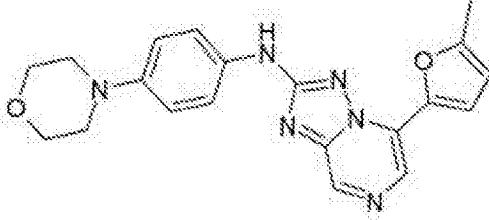
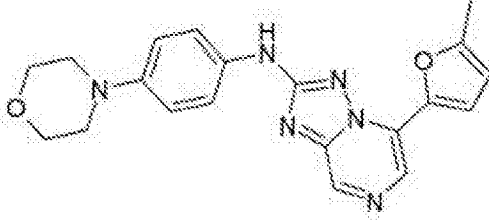
4'-6'-三-异丙基-1,1'-联苯]2-(2-氨基乙基)苯基)Pd(II) (0.05 eq)和LHMDS (2eq)作为催化剂和碱,将5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺(1 eq)与1-(4-氯苯基)-1-环丙烷甲腈(1.5 eq)在叔丁醇中偶联。常规后处理得到固体的标题化合物; HPLC-MS纯度(方法A): 100%, Rt: 1,90 min, 观测值[M+H] = 357.2;

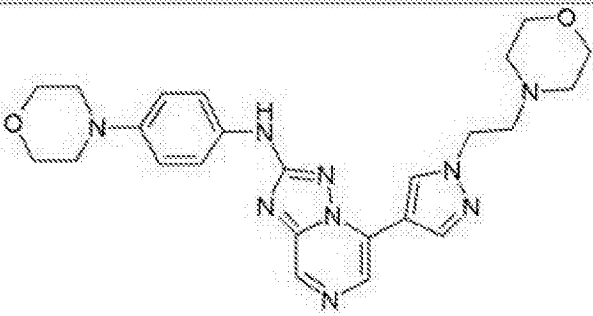
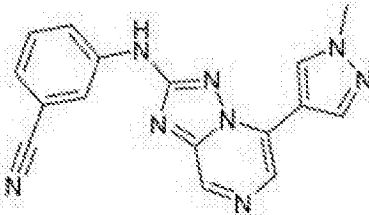
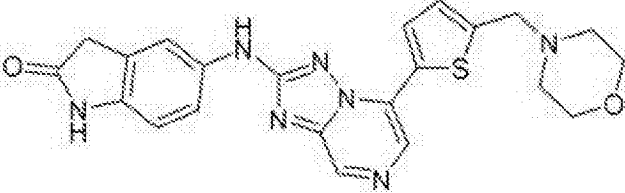
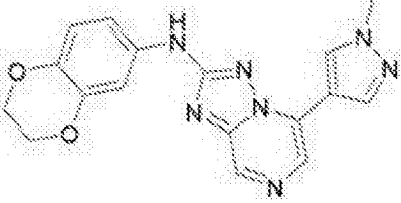
[1123] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10.10 - 10.05 (s, 1H), 8.92 - 8.87 (s, 1H), 8.85 - 8.80 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H)。

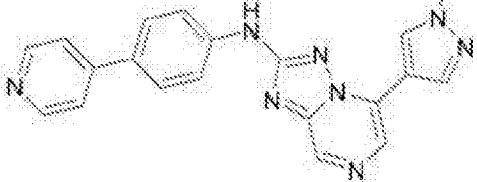
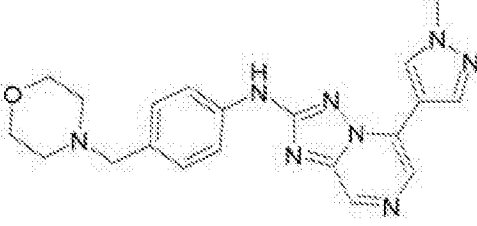
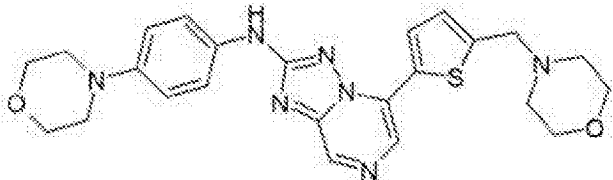
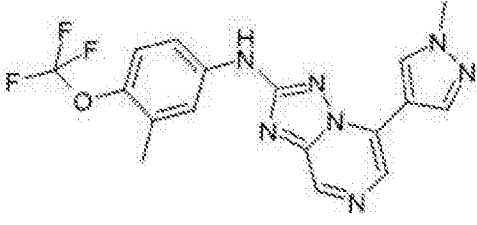
[1124] 类似制备以下化合物。

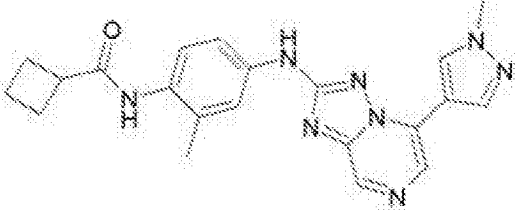
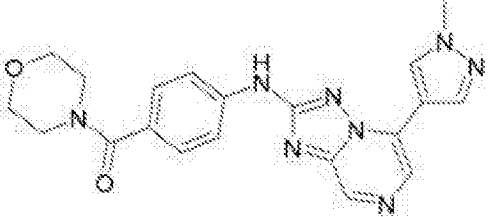
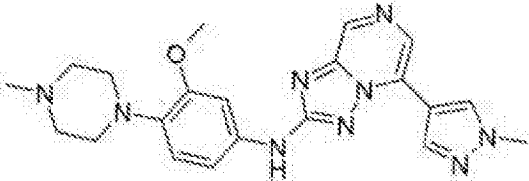
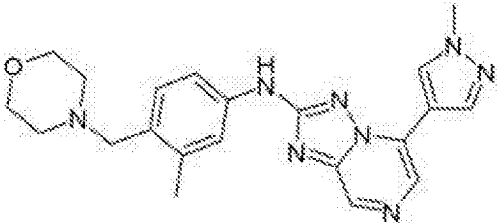
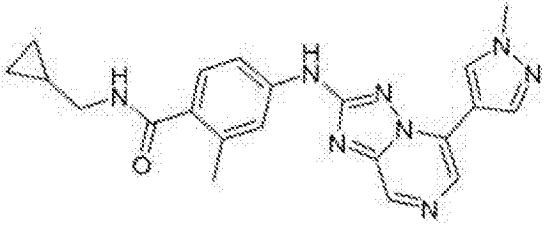
[1125]

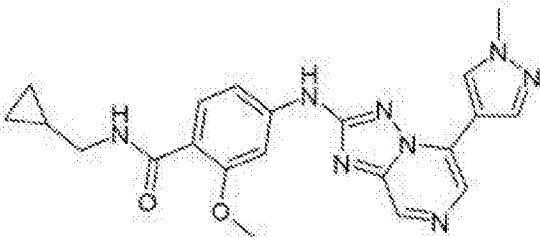
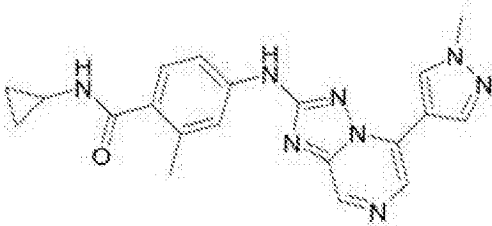
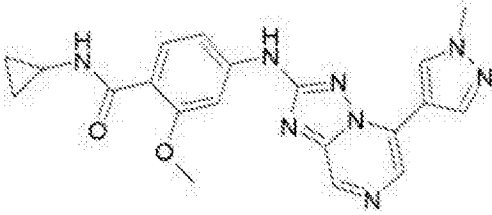
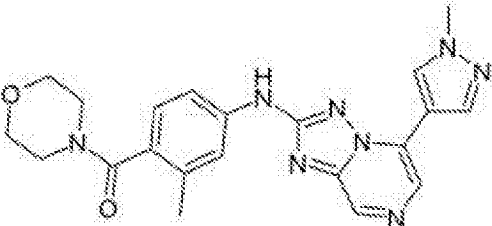
化合物编号	名称/结构
"A48"	[4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺 
"A49"	5-[5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮 
"A50"	[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺 
"A51"	{5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺 
"A52"	1-甲基-5-[5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并

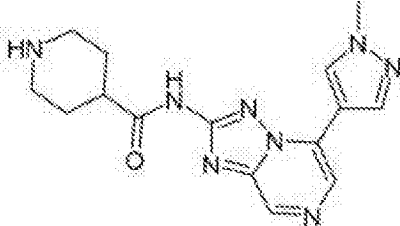
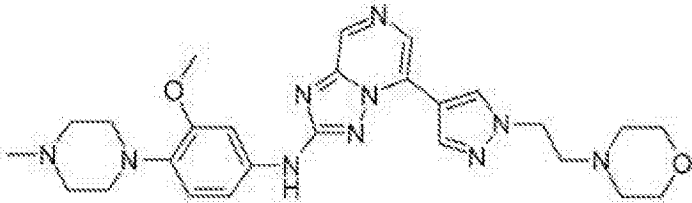
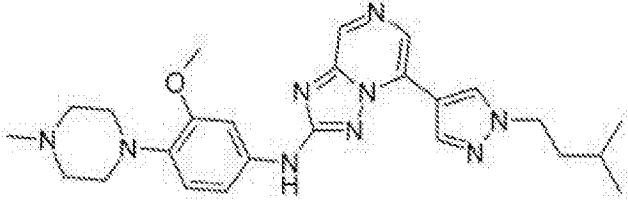
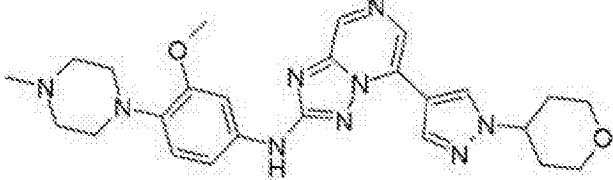
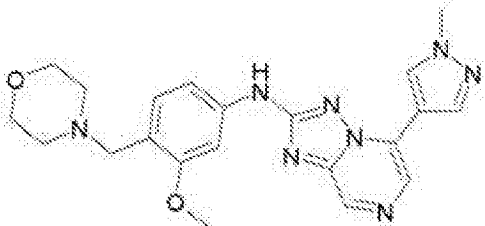
	[1,5-a]吡嗪-2-基氨基}-1,3-二氢-咪唑-2-酮 
"A53"	N2-[4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,5-二胺 
"A54"	3-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯甲酰胺 
"A55"	[5-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺 
"A56"	{5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺 

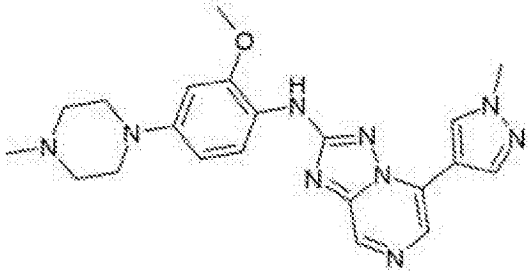
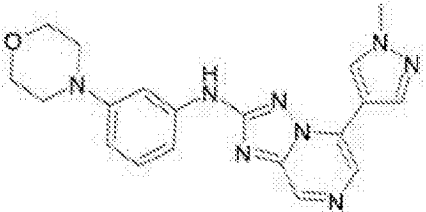
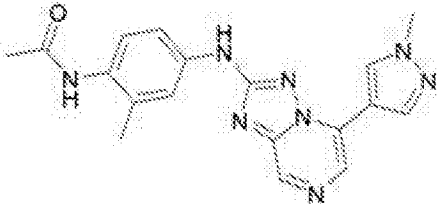
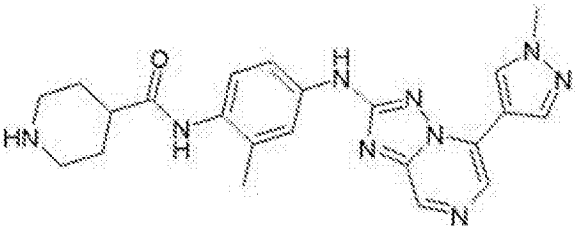
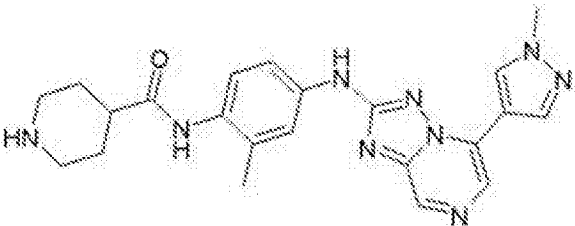
	
"A57"	3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苄腈 
"A58"	5-[5-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-1,3-二氢-吲哚-2-酮 
"A59"	(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A60"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吡啶-4-基-苯基)-胺

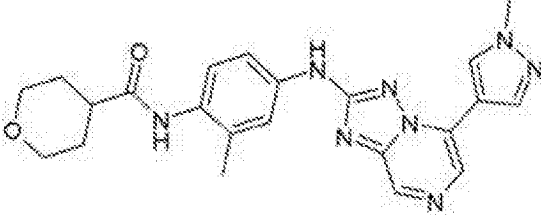
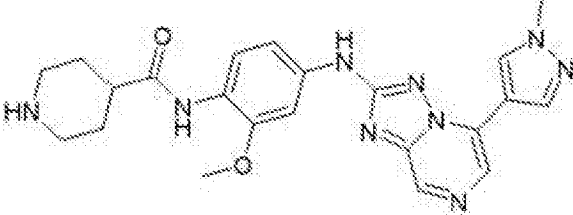
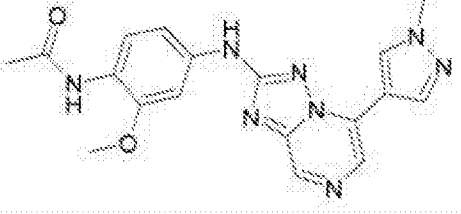
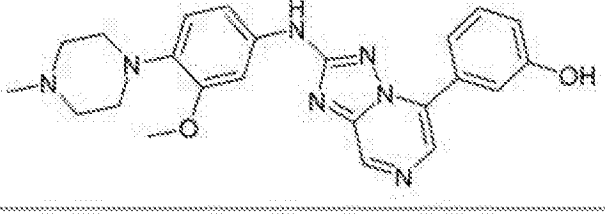
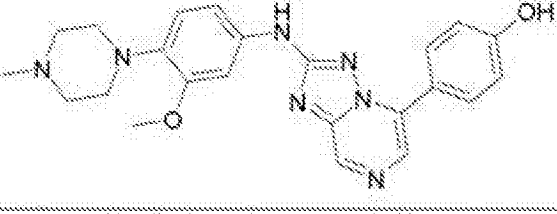
	
"A61"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-胺 
"A62"	[5-(5-吗啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺 
"A63"	5-[2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-2-(4-氯-吡啶-4-基氧基)-苄腈 
"A64"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-胺 
"A65"	环丁烷甲酸[2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并

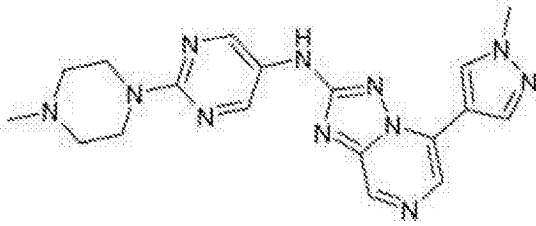
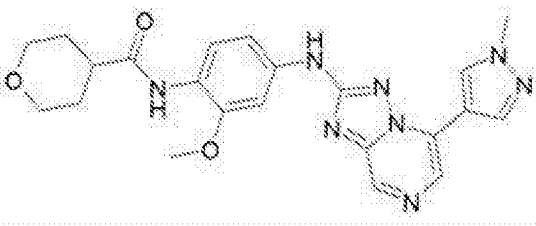
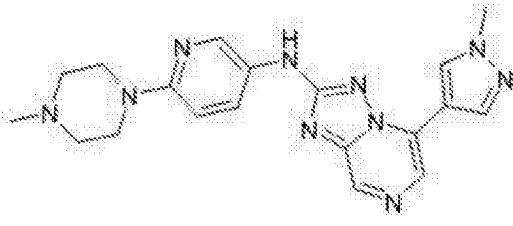
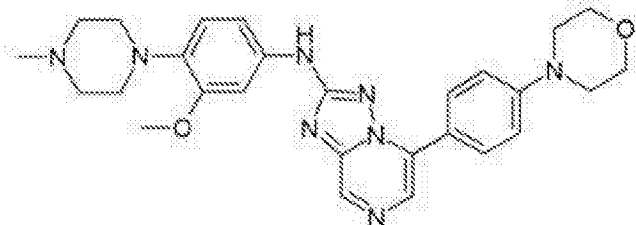
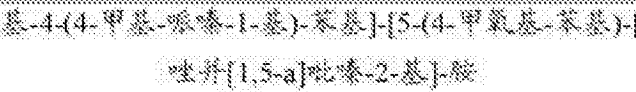
	[1,5-a]吡嗪-2-基氨基-苯基-酰胺 
"A66"	{4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮 
"A67"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A68"	(3-甲基-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A69"	N-环丙基甲基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺 

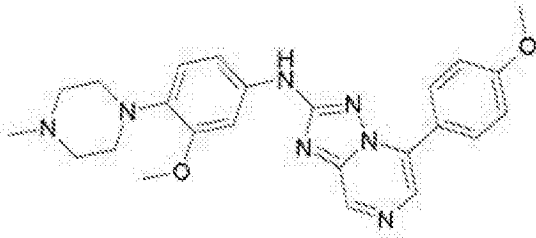
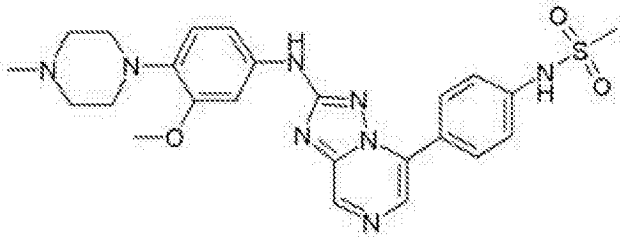
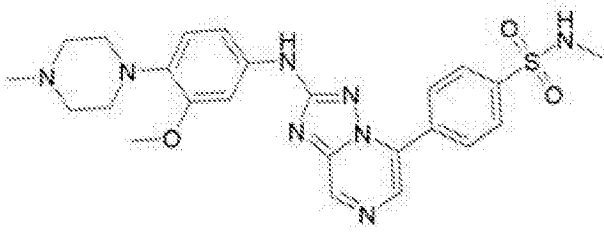
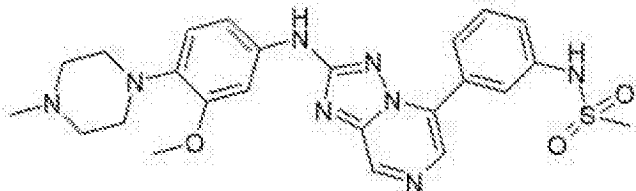
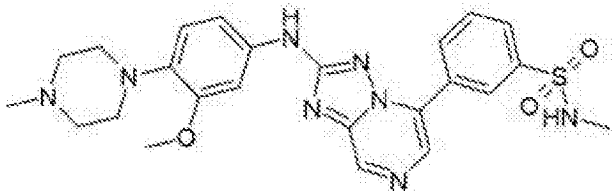
"A70"	N-环丙基甲基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺 
"A71"	N-环丙基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺 
"A72"	N-环丙基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯甲酰胺 
"A73"	{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮 
"A74"	吡啶-4-甲酸[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-酰胺 

	
"A75"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A76"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A77"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-[1-(四氢-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A78"	(3-甲氧基-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A79"	[2-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-

	基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A80"	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(3-吗啉-4-基-苯基)-胺 
"A81"	N-(2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基)-乙酰胺 
"A82"	哌啶-4-甲酸(2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基)-酰胺 
"A83"	四氢-吡喃-4-甲酸(2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基)-酰胺 

	
"A84"	咪唑-4-甲酸[2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-酰胺 
"A85"	N-[2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-乙酰胺 
"A86"	3-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苯酚 
"A87"	4-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苯酚 
"A88"	[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-噻啉-5-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]

	三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A89"	四氢-吡喃-4-甲酸[2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基氨基]-苯基]-酰胺 
"A90"	[6-(4-甲基-吡嗪-1-基)-吡啶-3-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A91"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-吡嗪-1-基)-苯基]-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 
"A92"	[3-甲氧基-4-(4-甲基-吡嗪-1-基)-苯基]-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺 

	
"A93"	N-(4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯基)-甲磺酰胺 
"A94"	4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-N-甲基-苯磺酰胺 
"A95"	N-(3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯基)-甲磺酰胺 
"A96"	3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-N-甲基-苯磺酰胺 

[1126]

化合物 编号	¹ H NMR; DMSO-d ₆ ; δ [ppm]
"A48"	500 MHz; 9.63 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 25.6 Hz, 2H), 8.56 (d, <i>J</i> = 27.7 Hz, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 4.41 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 3.13 – 3.04 (m, 4H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 4H), 2.46 – 2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).
"A49"	400 MHz; 10.26 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 11.36 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.36 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 6.40 Hz, 2H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.79 (t, <i>J</i> = 6.48 Hz, 2H), 2.44-2.32 (m, 4H).
"A50"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.44 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.48 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 4.64 Hz, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.98-2.74 (m, 6H), 2.57-2.51 (m, 7H), 2.37 (s, 3H).
"A51"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 7.56 Hz, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 4.68 Hz, 4H), 2.68-2.51 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 6H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.64 Hz, 6H).
"A52"	500 MHz; 9.82 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.87 – 2.74 (m, 4H), 2.49 – 2.39 (m, 4H).
"A53"	500 MHz; 9.42 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H).
"A55"	400 MHz; 9.76 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 3.28 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9.00 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.08 Hz, 2H), 6.54-6.53 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 4.88 Hz, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> = 4.76 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H).
"A56"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.82 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 4.84 Hz, 4H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.15 (t, <i>J</i> = 4.68 Hz, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 4H).

"A57"	400 MHz; 10.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (t, $J = 1.72$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.36, 1.44$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).
"A58"	400 MHz; 10.28 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 3.84$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.42, 2.16$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.84$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 4.44$ Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.50-2.40 (m, 4H).
"A59"	400 MHz; 9.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.60$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.78, 2.60$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.99 (s, 3H).
"A60"	400 MHz; 10.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 3H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 6.12$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H).
"A61"	400 MHz; 9.96 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 4.52$ Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 4H).
"A62"	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 3.80$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.88$ Hz, 2H), 7.21-7.04 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 3.92-3.74 (m, 11H), 3.16 (t, $J = 4.68$ Hz, 4H), 2.75-2.05 (m, 3H).
"A63"	400 MHz; 9.74 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 5.01-4.97 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 4.96$ Hz, 4H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 4.76$ Hz, 4H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H).
"A64"	400 MHz; 10.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.90, 2.52$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
"A65"	400 MHz; 9.90 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 0.36$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.58, 2.44$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 5H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H).

"A66"	400 MHz; 10.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=6.90, 1.84$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J=6.94, 1.72$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 4H).
"A67"	500 MHz; 9.76 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.4$, 1H), 7.20 (dd, $J=8.6, 2.4$, 1H), 6.91 (d, $J=8.6$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.39 (s, 3H).
"A68"	400 MHz; 9.88 (s, 1H), 8.85 (d, $J=10.36$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.24$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 7H).
"A69"	400 MHz; 10.11 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (t, $J=5.76$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=8.38, 1.96$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.36$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H).
"A70"	400 MHz; 10.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (t, $J=5.80$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=1.68$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.60, 1.80$ Hz, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.18 (t, $J=5.96$ Hz, 2H), 1.06-1.03 (m, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.35-0.20 (m, 2H).
"A71"	400 MHz; 10.10 (s, 1H), 8.90 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, $J=1.44$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=0.88$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.32$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.67-0.65 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H).
"A72"	400 MHz; 10.32 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (d, $J=4.08$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=1.64$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.56, 1.72$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 1H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.56-0.53 (m, 2H).
"A73"	400 MHz; 10.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, $J=1.88$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.32, 2.08$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.32$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.26 (s, 3H).
"A74"	400 MHz; 11.20 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.74-2.68 (m,

	2H), 1.88 (d, $J=11.00$ Hz, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H).
"A75"	500 MHz; 9.71 (s, 1H), 8.85 (d, $J=17.3$, 2H), 8.58 (d, $J=15.5$, 2H), 7.38 (d, $J=2.4$, 1H), 7.27 (dd, $J=8.6$, 2.4, 1H), 6.90 (d, $J=8.6$, 1H), 4.39 (t, $J=6.5$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (t, $J=4.7$, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.79 (t, $J=6.5$, 2H), 2.48-2.39 (m, 8H), 2.22 (s, 3H).
"A76"	500 MHz; 9.78 (s, 1H), 8.86 (d, $J=13.8$, 2H), 8.58 (d, $J=16.4$, 2H), 7.44 (d, $J=2.4$, 1H), 7.29 (dd, $J=8.5$, 2.4, 1H), 6.94 (d, $J=8.6$, 1H), 4.28 (t, $J=7.3$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28-2.90 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 1.77 (q, $J=7.0$, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.6$, 6H).
"A77"	500 MHz; 9.74 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, $J=6.6$, 2H), 7.41 (d, $J=2.4$, 1H), 7.28 (dd, $J=8.5$, 2.4, 1H), 6.91 (d, $J=8.6$, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (td, $J=11.7$, 2.2, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.81-2.53 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H).
"A78"	400 MHz; 9.97 (s, 1H), 8.85 (d, $J=11.32$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=22.92$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 6H), 2.41-2.29 (m, 4H).
"A79"	400 MHz; 8.82 (d, $J=18.92$ Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.64$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).
"A80"	400 MHz; 9.84 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (d, $J=15.44$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.57 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (t, $J=4.84$ Hz, 4H), 3.12 (t, $J=4.72$ Hz, 4H).
"A81"	400 MHz; 9.90 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.85 (d, $J=12.76$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.16$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.64$, 2.36 Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).
"A82"	400 MHz; 9.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.85 (d, $J=13.40$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.62 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.50$, 2.20 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.64$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.96 (d, $J=12.36$ Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.69 (d, $J=10.64$ Hz, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H).

"A83"	400 MHz; 9.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.50, 2.32$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.71-1.65 (m, 4H).
"A84"	400 MHz; 9.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 13.56$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.08$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.66, 2.12$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.83-2.68 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H).
"A85"	400 MHz; 9.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 11.20$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.80$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.10, 2.08$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
"A86"	400 MHz; 9.80 (d, $J = 11.68$ Hz, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 8H), 2.20 (s, 3H).
"A87"	400 MHz; 10.12 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.58, 2.44$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.96$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).
"A88"	400 MHz; 9.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 0.36$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 5.08$ Hz, 4H), 2.36 (t, $J = 4.96$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H).
"A89"	400 MHz; δ 9.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 12.80$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.70, 2.12$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.88 (m, 5H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 4H).
"A90"	400 MHz, + TFA; 9.63 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.25-9.23 (m, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.96$ Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H).
"A91"	400 MHz; 9.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.96$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 2.36$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.08$ Hz,

	2H), 7.06 (dd, $J = 8.56, 2.36$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 7H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).
"A92"	400 MHz; 9.79 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 2.16$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.88$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.58, 2.20$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 4H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).
"A93"	400 MHz; 10.22 (br s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.68$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 1.84$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.64$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.62, 2.00$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).
"A94"	400 MHz; 9.83 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 3H), 7.97 (dd, $J = 6.78, 1.80$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.36$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.56, 2.36$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.98-2.82 (m, 4H), 2.50-2.42 (m, 7H), 2.19 (s, 3H).
"A95"	400 MHz; 10.05 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.88$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.92$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.24$ Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.56, 2.20$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 11H), 2.71 (s, 3H).
"A96"	400 MHz; 9.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.28$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.56, 2.28$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.25-2.95 (m, 8H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.46-2.45 (m, 3H).

[1127] 药理学数据

[1128] 表2 式I的一些代表性化合物的GCN2抑制

[1129]

化合物编号	IC ₅₀ GCN2 (酶测定法)	IC ₅₀ SYK (酶测定法)	化合物编号	IC ₅₀ GCN2 (酶测定法)	IC ₅₀ SYK (酶测定法)
"A1"	C	-18@3 *	"A26"		
"A2"	A	-29@3	"A27"	B	-6@3
"A3"	B	-9@3	"A28"	A	-2@3
"A4"	A	A	"A29"	B	
"A5"	B	A	"A30"	A	-33@3
"A6"	A	B	"A31"	B	A
"A7"	C	B	"A32"	B	-35@3
"A8"	B	B	"A33"	B	
"A9"	B	B	"A34"	B	B
"A10"	A	B	"A35"	A	A
"A11"	B	B	"A36"	-4@10	B
"A12"	A		"A37"	3@10	B
"A13"	A	A	"A38"	A	
"A14"	A	B	"A39"	A	
"A15"	A	B	"A40"	A	
"A16"	A	1.5@3	"A41"	A	
"A17"	A	B	"A42"	A	
"A18"	A	-5@3	"A43"	A	
"A19"	B		"A44"	C	B
"A20"	B	1@3	"A45"	2@10	A
"A21"	B		"A46"	-8@10	B
"A22"	A	-15@3	"A47"	A	A
"A23"	B		"A48"	A	C
"A24"		1@3	"A49"	B	-19@3
"A25"	B	-8@3	"A50"	A	-32@3
"A51"	A	A	"A61"	A	B
"A52"	B	-32@3	"A62"	A	-5@3
"A53"	B	-23@3	"A63"	B	-30@3
"A54"	B		"A64"	A	B
"A55"	A	A	"A65"	A	C
"A56"	B	B	"A66"	A	B
"A57"	B	C	"A67"	A	B

"A58"	A	-34@3	"A68"	A	B
"A59"	A	B	"A69"	A	B
"A60"	B	A	"A70"	A	-12@0.3
"A71"	A	B	"A81"	A	B
"A72"	A	C	"A82"	A	B
"A73"	A	B	"A83"	A	C
"A74"	C	4@3	"A84"	A	C
"A75"	A	-21@3	"A85"	A	B
"A76"	A	B	"A86"	A	A
"A77"	A	B	"A87"	A	A
"A78"	A	B	"A88"	A	-13@3
"A79"	C	-9@3	"A89"	A	C
"A80"	A	-26@1	"A90"	A	
"A91"	A	B			
"A92"	A	A			
"A93"	A	B			
"A94"	A	B			
"A95"	A	B			
"A96"	B				

[1130] IC_{50} : < 1 μ M=A 1 - 5 μ M=B 5 - 10 μ M=C

[1131] * 18@3意指在3 μ M时-18%

[1132] 100%相当于零效果

[1133] - 50%相当于 IC_{50}

[1134] 表1所示的化合物为本发明特别优选的化合物。

[1135] 下列实施例涉及药物:

[1136] 实施例A:注射小瓶

[1137] 使用2 N盐酸将含100 g式I活性成分和5 g磷酸氢二钠的3 L双蒸水溶液调整至pH 6.5,无菌过滤,转移至注射小瓶,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射小瓶含有5 mg活性成分。

[1138] 实施例B:栓剂

[1139] 将20 g式I活性成分和100 g大豆卵磷脂及1400 g可可脂的混合物熔化,倾入至模型中并使之冷却。各个栓剂含有20 mg活性成分。

[1140] 实施例C:溶液剂

[1141] 自1 g式I活性成分、9.38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$ 、28.48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ 和0.1 g氯化苯甲烃铵/940 ml双蒸水制备溶液。将pH调整至6.8,并将溶液配制到1 L和通过辐射灭菌。该溶液可以滴眼剂形式使用。

[1142] 实施例D:软膏剂

[1143] 将500 mg式I活性成分与99.5 g凡士林在无菌条件下混合。

[1144] 实施例E:片剂

[1145] 将1 kg式I活性成分、4 kg乳糖、1.2 kg马铃薯淀粉、0.2 kg滑石粉和0.1 kg硬脂酸镁的混合物以常规方式挤压,以使得各片剂含有10 mg活性成分的方式得到片剂。

[1146] 实施例F:锭剂

[1147] 类似于实施例E挤压片剂,并随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和染料的糖衣包覆。

[1148] 实施例G:胶囊剂

[1149] 将2 kg式I活性成分以常规方式引入至硬明胶胶囊中,使得各胶囊含有20 mg活性成分。

[1150] 实施例H:安瓿剂

[1151] 将含1 kg式I活性成分的60 L双蒸水溶液无菌过滤,转移至安瓿中,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。各安瓿含有10 mg活性成分。