



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102015719 A

(43) 申请公布日 2011.04.13

(21) 申请号 200980116487.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.03.04

*C07D 487/04* (2006.01)

(30) 优先权数据

*A61K 31/53* (2006.01)

61/034,171 2008.03.06 US

*A61P 35/00* (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.11.08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/035975 2009.03.04

(87) PCT申请的公布数据

W02009/111531 EN 2009.09.11

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 厄潘德·维拉帕蒂

多拉特雷·M·维亚斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

权利要求书 2 页 说明书 23 页

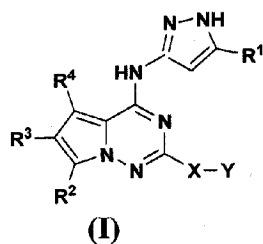
(54) 发明名称

吡咯并三嗪激酶抑制剂

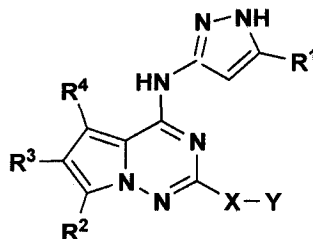
(57) 摘要

本发明提供式 (I) 化合物及其可药用盐, 所述式 I 化合物抑制蛋白激酶活性, 并由此使它们

用作抗癌药物。



1. 式 I 化合物或其可药用盐、互变异构体或立体异构体，



(I)

其中：

X 为含有 2 个或更多个杂原子的杂环基团；

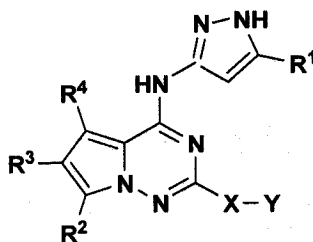
Y 为 COR<sup>5</sup> 或 CONHR<sup>5</sup>；

R<sup>1</sup> 为氢、烷基、取代的烷基、酰胺基、取代的酰胺基、环烷基或取代的环烷基；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、卤素、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、酰胺基、取代的酰胺基、氨基甲酸酯基、脲基或 -CN；

R<sup>5</sup> 为杂芳基或取代的杂芳基。

2. 式 I 化合物或其可药用盐或立体异构体，



(I)

其中

X 为吡唑烷基团或哌嗪基团；

R<sup>1</sup> 为环烷基或取代的环烷基；

R<sup>5</sup> 为噻唑基团、吡嗪基团或取代的吡嗪基团、吡啶基团或取代的吡啶基团。

3. 权利要求 2 的化合物，其中，

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。

4. 化合物或其可药用盐或立体异构体，所述化合物选自：

2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡唑烷-1-甲酰胺，

2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酰胺，

(2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(噻唑-2-基)甲酮，

(2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮, 以及

(2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮。

5. 药物组合物, 其含有可药用载体和权利要求 1-4 中任一项的一种或多种化合物或其可药用盐或立体异构体。

6. 药物组合物, 其含有可药用载体和权利要求 1-4 中任一项的一种或多种化合物或其可药用盐或立体异构体, 以及结合有一种或多种其它抗癌药物或细胞毒性药物。

7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其可药用盐或立体异构体, 其用于治疗。

8. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其可药用盐或立体异构体在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

9. 权利要求 8 的用途, 其中所述增殖性疾病为癌症。

10. 权利要求 9 的用途, 其中所述癌症为前列腺癌、胰管肾上腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌和甲状腺癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤或急性骨髓性白血病 (AML)。

11. 权利要求 1 的一种或多种化合物, 其作为用于治疗哺乳动物增殖性疾病的活性药物。

12. 作为用于治疗增殖性疾病的活性药物的权利要求 11 的一种或多种化合物, 其中所述增殖性疾病为癌症。

13. 作为用于治疗癌症的活性药物的权利要求 12 的一种或多种化合物, 其中所述癌症为前列腺癌、胰管肾上腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌和甲状腺癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤或急性骨髓性白血病 (AML)。

14. 作为用于治疗癌症的活性药物的权利要求 13 的一种或多种化合物, 用于与一种或多种其它抗癌药物或细胞毒性药物一起使用, 其中权利要求 1 的化合物和所述其它抗癌药物或细胞毒性药物以固定剂量配制在一起或配制在组合产品中, 或分开配制用于同时或顺序给药。

## 吡咯并三嗪激酶抑制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用作酪氨酸激酶抑制剂的新颖的吡咯并三嗪化合物。本发明也涉及含有所述化合物的药物组合物和使用所述化合物治疗增殖性疾病和其它疾病的方法，特别是治疗一些类型癌症的方法。

### 背景技术

[0002] 本发明涉及抑制酪氨酸激酶的化合物，含有抑制酪氨酸激酶化合物的组合物以及使用酪氨酸激酶抑制剂治疗特征为酪氨酸激酶活性过表达或上调的疾病的方法，所述疾病例如癌症、糖尿病、再狭窄、动脉硬化、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、血管形成性疾病 (angiogenic disease) 以及免疫病症 (Powis, G.; Workman P. Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. *Anti-Cancer Drug Design* (1994), 9: 263-277; Merenmies, J.; Parada, L.F.; Henkemeyer, M. Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. *Cell Growth Differ* (1997) 8: 3-10; Shawver, L. K.; Lipsosn, K.E.; Fong, T.A.T.; McMahon, G.; Plowman, G.D.; Strawn, L.M. Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. *Drug Discovery Today* (1997) 2: 50-63; 将所有这些文献在此引入作为参考)。

[0003] 酪氨酸激酶在一些细胞功能的信号转导中起着关键的作用，所述细胞功能包括细胞增殖、癌症发生 (carcinogenesis)、细胞凋亡以及细胞分化。这些酶的抑制剂用于治疗或预防依赖于这些酶的增殖性疾病。强有力的流行病学证据表明，导致构成性丝裂信号传导 (constitutive mitogenic signaling) 的受体蛋白酪氨酸激酶的过表达或活化是持续增长的多种人类恶性肿瘤中的一个重要因素。已经涉及这些过程的酪氨酸激酶包括 Abl、CDK's、EGF、EMT、FGF、FAK、Flk-1/KDR、Flt-3、GSK-3、GSK $\beta$ -3、HER-2、IGF-1R、IR、Jak2、LCK、MET、PDGF、Src、Tie-2、TrkA、TrkB 和 VEGF。因此，一直需要研究可用于调节或抑制酪氨酸激酶的新颖的化合物。

[0004] 还期望和优选的是找到在下述类型中的一种或多种中具有有利且改进特征的化合物，这些类型作为实例提供而不是意欲进行限制，所述类型为：(a) 药代动力学性质，包括口服生物利用度；(b) 药学性质；(c) 剂量需求；(d) 降低血药浓度峰谷 (peak-to-trough) 性质的因素；(e) 增加活性药物在受体处的浓度的因素；(f) 降低临床药物-药物之间相互作用易患性的因素；(g) 降低不良副作用的可能性的因素；和 (h) 改善制造成本或可行性的因素。

### 发明内容

[0005] 本发明提供式 I 化合物，包括其立体异构体、互变异构体和可药用盐，所述化合物用作酪氨酸激酶抑制剂。

[0006] 本发明也提供药物组合物，其包含可药用载体和一种或多种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用盐。

[0007] 本发明也提供用于治疗与一种或多种酪氨酸激酶抑制剂相关的病症的方法，该方法包括向需要这种治疗的患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用盐，和任选地一种或多种其它抗癌药物或治疗。

[0008] 本发明也提供使用本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用盐治疗癌症的方法。

[0009] 本发明也提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用盐，其用于治疗。

[0010] 本发明也提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用盐在制备用于治疗增殖性疾病 (proliferative disease) 如癌症的药物中的用途。

[0011] 随着公开内容的继续进行，将以扩展形式列出本发明的这些和其它特征。

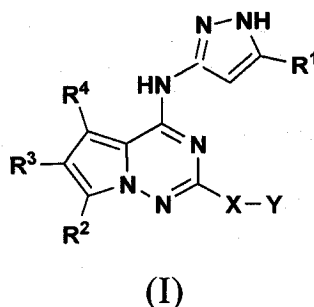
### 具体实施方案

[0012] 发明详述

[0013] 本发明提供式 I 化合物，采用所述化合物的药物组合物和使用所述化合物的方法。

[0014] 本发明的一个方面披露式 I 化合物或其可药用盐、互变异构体或立体异构体，

[0015]



[0016] 其中：

[0017] X 为含有 2 个或更多个杂原子的杂环基团；

[0018] Y 为 COR<sup>5</sup> 或 CONHR<sup>5</sup>；

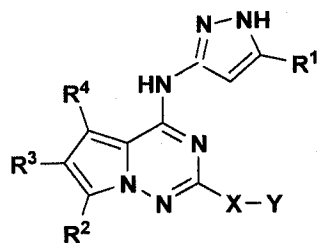
[0019] R<sup>1</sup> 为氢、烷基、取代的烷基、酰胺基团、取代的酰胺基团、环烷基或取代的环烷基；

[0020] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地为氢、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、取代的烷氧基、卤素、氨基、取代的氨基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、酰胺基团、取代的酰胺基团、氨基甲酸酯基、脲基或 -CN；

[0021] R<sup>5</sup> 为杂芳基或取代的杂芳基。

[0022] 在第二个实施方案中，本发明包括式 I 化合物或其可药用盐或立体异构体，

[0023]



(I)

[0024] 其中，

[0025] X 为吡唑烷基或哌嗪基；

[0026]  $R^1$  为环烷基或取代的环烷基；

[0027]  $R^5$  为噻唑基、吡嗪基或取代的吡嗪基、吡啶基或取代的吡啶基。

[0028] 在第三个实施方案中，本发明包括式 I 化合物

[0029] 其中：

[0030]  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  独立地为氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基。

[0031] 本发明的化合物包括以下化合物或其可药用盐：

[0032] 2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡唑烷-1-甲酰胺，

[0033] 2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0034] 2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酰胺，

[0035] (2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(噻唑-2-基)甲酮，

[0036] (2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮，和

[0037] (2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮。

[0038] 本发明另一个实施方案提供药物组合物，所述药物组合物包含可药用载体和一种或多种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0039] 本发明另一个实施方案提供药物组合物，其包含可药用载体和治疗有效量的一种或多种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0040] 本发明另一个实施方案提供治疗蛋白激酶相关病症的方法，包括：向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的一种或多种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0041] 本发明另一个实施方案提供治疗酪氨酸激酶相关病症的方法，包括：向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的一种或多种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0042] 在另一个实施方案中，所述蛋白激酶相关病症选自前列腺癌、胰管肾上腺癌(pancreatic ductal adreno-carcinoma)、乳腺癌(breast)、结肠癌(colon)、肺癌(lung)、卵

巢癌 (ovary)、胰腺癌 (pancreas)、甲状腺癌 (thyroid)、神经母细胞瘤 (neuroblastoma)、胶质母细胞瘤 (glioblastoma)、髓母细胞瘤 (medulloblastoma)、黑色素瘤 (melanoma)、多发性骨髓瘤 (multiple myeloma) 或急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia) (AML)。

[0043] 在另一个实施方案中, 本发明提供治疗需要蛋白激酶相关病症治疗的患者的方法, 包括: 以有效治疗蛋白激酶相关病症的量给药本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或可药用盐。

[0044] 在另一个实施方案中, 本发明提供药物组合物, 其还包含一种或多种额外的抗癌药物或治疗例如放射疗法。

[0045] 在另一个实施方案中, 本发明提供本发明化合物, 其用于治疗。

[0046] 在另一个实施方案中, 本发明提供本发明化合物, 其用在治疗蛋白激酶相关病症的治疗中。

[0047] 在另一个实施方案中, 本发明提供本发明化合物, 其用在治疗酪氨酸激酶相关病症的治疗中。

[0048] 在另一个实施方案中, 本发明还提供本发明化合物在制备用于治疗蛋白激酶相关病症的药物中的用途。

[0049] 在另一个实施方案中, 本发明还提供本发明化合物在制备用于治疗酪氨酸激酶相关病症的药物中的用途。

[0050] 在另一个实施方案中, 本发明提供本发明化合物与额外治疗剂的组合制剂, 用于同时、分开或顺序用在治疗中。

[0051] 在另一个实施方案中, 本发明提供本发明化合物与额外治疗剂的组合制剂, 用于同时、分开或顺序用在治疗蛋白激酶相关病症中。

[0052] 本发明可以其它具体的形式实施而不偏离其精神或本质属性。 本发明包括本文中所述的优选方面的所有组合。 应该理解, 本发明的任何以及所有的实施方案可以与任何其它一个或多个实施方案组合以描述其它更加优选的实施方案。 也应当理解的是, 优选实施方案的单个方面在其本身就是独立的优选实施方案。 此外, 实施方案的任何方面可与任何实施方案的任何以及所有其它方面组合以描述其它实施方案。

[0053] 以下是可在本说明书中使用的术语的定义。 除非另有说明, 本申请就基团或术语而言提供的初始的定义适用于说明书通篇的基团或术语, 不论是单独使用还是作为另一基团的部分使用。

[0054] 本申请使用的术语“取代的”表示在指定原子上的任何一个或多个氢被选自指定组的基团替代, 条件是不超出所指定原子的正常化合价, 并且所述取代导致稳定的化合物。 当取代基为酮基 (即 = O) 时, 则所述原子上的 2 个氢被替代。 在芳族部分上不存在酮基取代基。 本申请使用的环双键是指在两个相邻环原子之间形成的双键 (例如 C = C、C = N 或 N = N)。

[0055] 当任何变量 (例如 R<sup>3</sup>) 在化合物的任何构成部分或结构式中出现不止一次时, 其在每次出现时的定义独立于其在其它各次出现时的定义。 由此, 例如若显示基团被 0-2 个 R<sup>3</sup> 取代, 则所述基团可任选被至多两个 R<sup>3</sup> 基团取代, 并且 R<sup>3</sup> 在每次出现时独立选自 R<sup>3</sup> 的定义。 此外, 只要取代基和 / 或变量的组合导致稳定的化合物, 所述组合就是允许

的。

[0056] 当显示连接取代基的化学键跨过连接环中两个原子的化学键时，则所述取代基可与环上的任何原子相连。当列出取代基而没有指明所述取代基通过哪个原子与给定式的化合物的其余部分相连时，则所述取代基可通过所述取代基中的任何原子来连接。只要取代基和 / 或变量的组合导致稳定的化合物，所述组合就是允许的。

[0057] 当在本发明化合物上存在氮原子（例如胺）时，可通过用氧化剂（例如 MCPBA（间氯过氧苯甲酸）和 / 或过氧化氢）处理这些氮原子来将这些氮原子转化为 N-氧化物，从而得到本发明的其它化合物。由此，所有显示和要求的氮原子都视为涵盖所显示的氮及其 N-氧化物（N → O）衍生物。

[0058] 术语“烷基”或“亚烷基”均是指具有 1 至 20 个碳原子，优选 1 至 7 个碳原子的支链或直链饱和脂肪族烃基。表达“低级烷基”是指具有 1 至 4 个碳原子的未取代的烷基。烷基的实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和 4-甲基戊基。

[0059] 术语“取代的烷基”是指被例如一至四个取代基取代的烷基，所述取代基如卤素、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺基团（其中 2 个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基）；烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫代羟基（thiol）、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、烷基硫羰基（alkylthiono）、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基磺酰基如  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基如  $-\text{CONH}_2$ 、取代的氨基甲酰基（如烷基  $\text{NHCO}-$ 、芳基  $\text{NHCO}-$ 、芳基烷基  $\text{NHCO}-$ ，或者在氮上有两个取代基时，所述取代基选自烷基、芳基或芳基烷基）；烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基（例如，吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基（pyrrolidyl）、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基（pyrrolidinyl）、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等），和取代的杂环基。如果在上文指出取代基被进一步取代，所述取代基被烷基、烷氧基、芳基或芳基烷基取代。

[0060] 术语“环烷基”是指任选取代的、饱和环烃环系，优选包含 1 至 3 个环且每个环具有 3 至 7 个碳，其可进一步与不饱和的  $\text{C}_3\text{-C}_7$  碳环稠合。示例性的基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基和金刚烷基。示例性的取代基包括一个或多个上述的烷基，或一个或多个上述为烷基取代基的基团。

[0061] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指通过氧桥连接的具有指定数目碳原子的上述烷基。例如，“ $\text{C}_{1-6}$  烷氧基”（或  $\text{C}_{1-6}$  烷基氧基）意欲包括  $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$  和  $\text{C}_6$  烷氧基。烷氧基的实例包括，但不限于，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷氧基（thioalkyl）”表示通过硫桥连接的具有指定数目碳原子的上述烷基；例如甲基  $-\text{S}-$ 、乙基  $-\text{S}-$  等等。示例性的取代基包括一个或多个上述的烷基，或一个或多个上述为烷基取代基的基团。

[0062] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0063] 术语“卤代烷基”意欲包括被 1 个或多个卤素取代的具有指定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。卤代烷基的实例包括，但不限于，氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2, 2, 2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例也包括“氟烷基”，所述“氟烷基”意欲包括被 1 个或多个氟原子取代的具有指定数目碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。

[0064] 术语“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示通过氧桥连接的具有指定数目碳原子的如上定义的卤代烷基。例如，“C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基”，意欲包括 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> 和 C<sub>6</sub> 卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括，但不限于，三氟甲氧基、2, 2, 2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等等。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基 (thiohaloalkoxy)”表示具有通过硫桥连接的具有指定数目碳原子的如上定义的卤代烷基；例如三氟甲基 -S-、五氟乙基 -S- 等等。

[0065] 术语“碳环”或“碳环基”是指稳定的 3、4、5、6、7 或 8 元单环或二环，或 7、8、9、10、11、12 或 13 元二环或三环，所述环中的任何一个可为饱和、部分不饱和或芳族的。此类碳环的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0] 二环辛烷、[4.3.0] 二环壬烷、[4.4.0] 二环癸烷（萘烷）、[2.2.2] 二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基或四氢萘基（1, 2, 3, 4-四氢萘基 (tetralin)）。除非另有指明，优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茛满基。当使用术语“碳环”时，其意欲包括“芳基”。

[0066] 在此使用的术语“二环碳环”或“二环碳环基团”是指含有两个稠环且由碳原子组成的稳定的 9 或 10 元碳环环系。在两个稠环中，一个环为与第二个环稠合的苯并环；且第二个环为饱和、部分不饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环。该二环碳环基团可在导致稳定结构的任何碳原子处与其侧基 (pendant group) 相连。本文描述的二环碳环可在任何碳上被取代，只要得到的化合物是稳定的。二环碳环的实例为，但不限于，萘基、1, 2-二氢萘基、1, 2, 3, 4-四氢萘基和茛满基。

[0067] 在本文中术语“任选取代的”在涉及“碳环”或“碳环基”时，表示所述碳环可在一个或多个可取代的环位置处被一个或多个独立地选自下列的基团所取代：烷基（优选低级烷基）、烷氧基（优选低级烷氧基）、硝基、单烷基氨基（优选低级烷基氨基）、二烷基氨基（优选二[低级]烷基氨基）、氰基、卤素、卤代烷基（优选三氟甲基）、烷酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基酰氨基（优选低级烷基酰氨基）、烷氧基烷基（优选低级烷氧基[低级]烷基）、烷氧基羰基（优选低级烷氧基羰基）、烷基羰基氧基（优选低级烷基羰基氧基）和芳基（优选苯基），所述芳基任选被卤素、低级烷基和低级烷氧基取代。

[0068] 术语“芳基”是指在环部分具有 6 至 12 个碳原子的单环或二环芳族烃基，如苯基、萘基、联苯基和二苯基，所述基团各自可被取代。

[0069] 术语“芳基氧基”、“芳基氨基”、“芳基烷基氨基”、“芳基硫基”、“芳基烷酰基氨基”、“芳基磺酰基”、“芳基烷氧基”、“芳基亚磺酰基”、“芳基杂芳基”、“芳基烷基硫基”、“芳基羰基”、“芳基烯基”或“芳基烷基磺酰基”分别是指与以下基团结合的芳基或取代的芳基：氧；氨基；烷基氨基；硫基；烷酰基氨基；磺酰基；烷氧基；亚磺酰基；杂芳基或取代的杂芳基；烷基硫基；羰基；烯基；或烷

基磺酰基。

[0070] 术语“芳基磺酰基氨基羰基”是指与氨基羰基结合的芳基磺酰基。

[0071] 术语“芳基氧基烷基”、“芳基氧基羰基”或“芳基氧基芳基”是指分别与以下基团结合的芳基氧基：烷基或取代的烷基；羰基或芳基或取代的芳基。

[0072] 术语“芳基烷基”是指其中与至少一个碳原子结合的至少一个氢原子被芳基或取代的芳基替代的烷基或取代的烷基。典型的芳基烷基包括，但不限于，例如，苄基、2-苯基乙-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基和2-萘并苯基乙-1-基。

[0073] 术语“芳基烷基氧基”是指通过氧键结合的芳基烷基（芳基烷基-O-）。

[0074] 术语“取代的芳基”是指被例如一至四个取代基取代的芳基，所述取代基如烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、卤素、三氟甲氧基、三氟甲基、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、芳基氧基、芳基烷基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、硫代羟基、烷基硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨甲酰基、烷氧基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基(arylthiono)、芳基磺酰基氨基、磺基、烷基磺酰基、磺酰氨基、芳基氧基等。所述取代基可进一步被羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基或芳基烷基取代。

[0075] 术语“杂芳基”是指包含至少一个杂原子环成员如硫、氧或氮的任选取代的、稳定的单环和多环芳族烃基团。优选的杂芳基为由碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、NH、O和S的杂原子组成的稳定的5、6或7元单环杂环芳族环或7、8、9或10元二环杂环芳族环。应当注意的是，芳族杂环中S和O原子的总数不大于1。杂芳基包括，但不限于，吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻啉基、异噻啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、S-氧代-2,3-二氢苯并噻吩基、S-二氧代-2,3-二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉-2-酮-基、二氢吡啶基、苯并二氧杂环戊烷基、苯并二噁烷基等等。

[0076] 杂芳基可为被取代的或未被取代的。

[0077] 示例性的取代基包括如上文所述的一个或多个烷基或芳基烷基，或一个或多个如上文就烷基上的取代基所述的基团。

[0078] 术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”是指任选取代的饱和的、部分不饱和或全部饱和的芳族或非芳族环状基团，例如，其为4至7元单环，7至11元二环，或10至15元三环环体系，这些环在至少一个含碳原子环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团的各个环可具有1、2或3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中该氮和硫杂原子也可任选被氧化为-NO-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-，且该氮杂原子也可任选被季铵化。该杂环基团可在任何杂原子或碳原子处连接。当使用术语“杂环”时，其意欲包括杂芳基。

[0079] 杂环基的实例包括，但不限于，2-吡咯烷酮基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-哌啶酮基、4aH-咪唑基、4H-噻嗪基、6H-1,2,

5-噻二嗪基、吡啶基、吡啶基 (azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基 (benzothiofuranyl)、苯并噻吩基 (benzothiophenyl)、苯并噻唑基、苯并噻唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉酮基 (benzimidazolonyl)、咪唑基、4aH-咪唑基、b-咪唑基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋喃并 [2, 3-b] 四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、咪唑并吡啶基、1H-吡啶基、indolenyl、二氢吡啶基、吡啶基 (indoliziny)、吡啶基、靛红酰基 (isatinoyl)、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、吗啉基、二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、八氢异喹啉基、噻二唑基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 5-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基 (oxindolyl)、菲啶基、菲咯啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、苯并氧硫杂环己二烯基 (phenoxathiinyl)、酚噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、蝶啶基、嘌啉基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、咪唑基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1, 2, 5-噻二嗪基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 5-噻二唑基、1, 3, 4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、1, 2, 5-三唑基、1, 3, 4-三唑基和咕吨基。

[0080] 优选的 5 至 10 元杂环基包括，但不限于，吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、羟吡啶基、苯并噻唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噻唑并吡啶基、喹啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡唑并吡啶基。

[0081] 优选的 5 至 6 元杂环基包括，但不限于，吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。

[0082] 示例性二环杂环基包括 2, 3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、N-氧化喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吡嗪基、苯并呋喃基、色酮基 (chromonyl)、香豆素基 (coumarinyl)、噌啉基、喹啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (如呋喃并 [2, 3-c] 吡啶基、呋喃并 [3, 1-b] 吡啶基或呋喃并 [2, 3-b] 吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基 (如 3, 4-二氢-4-氧代-喹啉基)、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并

二嗪基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并三唑基、苯并吡唑基、1, 3- 苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、S, S- 二氧代二氢苯并噻喃基 (dihydrobenzothiopyranyl sulfone)、二氢苯并吡喃基、二氢吲哚基、吲唑基、异色满基、异二氢吲哚基、二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、酞嗪基、胡椒基 (piperonyl)、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并三嗪基、喹啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基等。

[0083] 示例性的取代基包括上述的一个或多个烷基或芳基烷基或一个或多个上述就烷基取代基所述的基团。

[0084] 也包括的较小的杂环基，如，环氧基团和氮丙啶基。

[0085] 术语“杂原子”包括氧、硫和氮。

[0086] 术语“烷基磺基 (alkylsulfone)”是指  $-R^kS(=O)_2R^k$ ，其中  $R^k$  为烷基或取代的烷基。

[0087] 术语“氧代”是指二价基团  $=O$ 。

[0088] 术语“氨基甲酸酯基”是指基团  $-OC(=O)NH_2$ 。

[0089] 术语“酰胺基团 (amide)”是指基团  $-C(=O)NH_2$ 。

[0090] 术语“氨磺酰基 (sulfonamide)”是指基团  $-SO_2NH_2$ 。

[0091] 术语“取代的酰胺基团”、“取代的氨磺酰基”或“取代的氨基甲酸酯基”分别是指其中至少一个氢被选自以下的基团替代的酰胺基团、氨磺酰基或氨基甲酸酯基：烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基。

[0092] 例如，取代的酰胺基团是指基团  $-C(=O)NR^mR^n$ ，其中  $R^m$  和  $R^n$  独立地选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基，条件是  $R^m$  或  $R^n$  中至少一个为取代的部分。

[0093] 例如，取代的氨磺酰基是指基团  $-SO_2NR^oR^p$ ，其中  $R^o$  和  $R^p$  独立地选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基，条件是  $R^o$  或  $R^p$  中至少一个为取代的部分。

[0094] 例如，取代的氨基甲酸酯基是指基团  $-OC(=O)NR^qR^r$ ，其中  $R^q$  和  $R^r$  独立选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基和取代的环烷基，条件是  $R^q$  或  $R^r$  中至少一个为取代的部分。

[0095] 术语“脲基”是指基团  $-NHC(=O)NH_2$ 。

[0096] 术语“氰基”是指基团  $-CN$ 。

[0097] 术语“环烷基烷基”或“环烷基烷氧基”分别是指与烷基或取代的烷基，或与烷氧基结合环烷基或取代的环烷基。

[0098] 术语“硝基”是指基团  $-N(O)_2$ 。

[0099] 术语“巯基 (thio)”是指基团  $-SH$ 。

[0100] 术语“烷基硫基”是指基团  $-SR^s$ ，其中  $R^s$  为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0101] 术语“硫酮基烷基 (thioalkyl)”是指基团  $-R^tS$ ，其中  $R^t$  为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0102] 术语“烷基磺酰基”是指基团  $-S(=O)_2R^u$ ，其中  $R^u$  为烷基、取代的烷基、环

烷基或取代的环烷基。

[0103] 术语“烷基亚磺酰基”是指基团  $-S(=O)R^y$ ，其中  $R^y$  为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0104] 术语“羧基”是指基团  $-C(=O)OH$ 。

[0105] 术语“羧基烷氧基”或“烷氧基羧基烷氧基”是指分别与烷氧基结合的羧基或烷氧基羧基。

[0106] 术语“烷氧基羧基”是指基团  $-C(=O)OR^w$ ，其中  $R^w$  为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

[0107] 术语“芳基烷氧基羧基”是指与烷氧基羧基结合的芳基或取代的芳基。

[0108] 术语“烷基羧基氧基”或“芳基羧基氧基”是指基团  $-OC(=O)R^x$ ，其中  $R^x$  分别为烷基或取代的烷基，或为芳基或取代的芳基。

[0109] 术语“氨基甲酰基”是指基团  $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^x$  和 / 或  $-C(=O)NR^yR^z$ ，其中  $R^y$  和  $R^z$  独立选自烷基和取代的烷基。

[0110] 基团  $-NR^6(C=O)R^9$  是指下列基团，其中  $R^6$  选自氢、低级烷基和取代的低级烷基，且  $R^9$  选自氢、烷基、取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、取代的氨基烷基、烷基氨基、取代的烷基氨基、芳基和取代的芳基。

[0111] 术语“羰基”是指  $C(=O)$ 。

[0112] 术语“烷基羰基”、“氨基羰基”、“烷基氨基羰基”、“氨基烷基羰基”或“芳基氨基羰基”分别是指与羰基结合的下列基团：烷基或取代的烷基；氨基；烷基氨基或取代的烷基氨基；氨基烷基或取代的氨基烷基；或芳基氨基。

[0113] 术语“氨基羰基芳基”或“氨基羰基烷基”分别是指与芳基或取代的芳基；或与烷基或取代的烷基结合的氨基羰基。

[0114] 术语“磺酰基”是指基团  $S(=O)_2$ 。

[0115] 术语“亚磺酰基”是指  $S(=O)$ 。

[0116] 术语“羧基烷基”是指与羧基结合的烷基或取代的烷基。

[0117] 式 I 化合物可形成也包括在本发明的范围中的盐。尽管其它盐亦可用于例如本发明化合物的分离或纯化中，但药学上可接受的（即无毒的生理学上可接受的）盐是优选的。

[0118] 式 I 化合物可与碱金属如钠、钾和锂，与碱土金属如钙和镁，以及与有机碱如二环己胺、三丁胺、吡啶，以及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等形成盐。所述盐可如本领域技术人员已知的那样来形成。

[0119] 式 I 化合物可与各种有机酸和无机酸形成盐。所述盐包括与下列酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、马来酸、苯磺酸、甲苯磺酸，以及各种其它盐（例如，硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐等）。所述盐可如本领域技术人员已知的那样来形成。

[0120] 此外，可形成两性离子（“内盐”）。

[0121] 本发明涵盖呈混合物形式或呈纯或基本上纯形式的本发明化合物的所有立体异构体。本发明化合物的定义包含所有可能的立体异构体及其混合物。其非常具体地包含外消旋形式和分离的具有特定活性的光学异构体。外消旋形式可通过物理方法来进行拆

分, 所述物理方法诸如对非对映异构体衍生物进行分级结晶、分离或结晶或通过手性柱色谱进行分离。 可通过常规方法例如与光学活性酸形成盐接着结晶而从外消旋体获得单独的光学异构体。

[0122] 本发明还意欲包括在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。 同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。 通过举例而非限定, 氢的同位素为氘和氚。 碳的同位素包括  $^{13}\text{C}$  和  $^{14}\text{C}$ 。 本发明同位素标记的化合物通常可通过本领域熟练技术人员已知的常规技术制备, 或通过本文所述的那些方法类似的方法制备, 使用合适的同位素标记的试剂代替否则会使用的非标记的试剂。

[0123] 式 (I) 的化合物也可具有前药形式。 由于已知前药能增强药物制剂的多种期望的性质 (例如, 溶解性、生物利用度、制造等等), 因此本发明的化合物可以呈前药形式递送。 因此, 本发明意图覆盖本发明所要求的化合物的前药、递送所述前药方法以及含有所述前药的组合物。 “前药” 意图包括任何共价结合的载体, 当所述前药给药于哺乳动物受试者时, 所述载体可以在体内释放出本发明的活性母体药物。 本发明的前药通过以下述方式修饰化合物上存在的官能团来制备: 即所述修饰方式是以常规处理方法断裂, 或在体内断裂, 从而得到母体化合物。 前药包括这样的本发明的化合物, 其中羟基、氨基或巯基基团与任何基团相连, 当将本发明的前药给药于哺乳动物受试者时, 所述基团断裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离巯基基团。 前药的实例包括, 但不限于本发明化合物中醇官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。

[0124] 各种形式的前药是本领域公知的。 对于所述前药衍生物的实例而言, 参见:

[0125] a) Design of Prodrugs, 由 H.Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol.112, pp.309-396, 由 K.Widder 等人编辑 (Academic Press, 1985);

[0126] b) A Textbook of Drug Design and Development, 由 Krosgaard-Larsen 和 H.Bundgaard 编辑, 第 5 章, “Design and Application of Prodrugs, ” by H.Bundgaard, pp.113-191 (1991); 以及

[0127] c) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)

[0128] d) H.Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.77, p.285 (1988); 以及

[0129] e) N.Takeya, et.al., Chem Phar Bull., Vol.32, p.692 (1984)。

[0130] 含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯, 其作为前药, 通过在体内水解, 得到式 I 化合物本身。 此类前药优选口服给药, 因为在很多情况下水解基本上在消化酶的影响下发生。 当酯本身为活性的或在水解在血液中发生的情况下, 可以使用肠胃外给药。 式 I 化合物的生理上可水解的酯的实例包括  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、 $\text{C}_{1-6}$  烷酰基氧基- $\text{C}_{1-6}$  烷基 (例如乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基羰基氧基- $\text{C}_{1-6}$  烷基 (例如甲氧羰基-氧基甲基或乙氧羰基氧基甲基)、甘氨酸基氧基甲基、苄基甘氨酸基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基和在例如青霉素和头孢菌素领域中所使用的其它公知的生理上可水解的酯。 此类酯可通过本领域中已知的常规技术制备。

[0131] 前药的制备在本领域中是公知的, 且描述于, 例如, Medicinal Chemistry:

Principles and Practice, ed.F.D.King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994 中, 将其全文在此引入作为参考。

[0132] 还应该理解的是, 式 I 化合物的溶剂化物(例如水合物)也包括在本发明的范围内。溶剂化的方法是本领域公知的。

[0133] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表明足以耐受从反应混合物分离为有用纯度并配制成有效治疗药物的化合物。优选的是, 这些所述化合物不含有 N- 卤素、 $-S(O)_2H$  或  $-S(O)H$  基团。

[0134] 本申请使用的“治疗 (treating)”或“处置 (treatment)”涵盖在哺乳动物特别是人类中对病症进行治疗, 并包括: (a) 在哺乳动物中预防所述病症发生, 特别是当所述哺乳动物易患所述病症但尚未确诊患上所述病症时; (b) 抑制所述病症, 即阻止其发展; 和 / 或 (c) 减轻所述病症, 即使所述病症消退。

[0135] “治疗有效量”意在包括本发明化合物的以下量, 所述量当单独给药或联合给药时是有效的。“治疗有效量”还意在包括所要求保护的化合物的组合的以下量, 所述量可有效抑制 Trk 相关疾病和 / 或病症。化合物的组合优选为协同组合 (synergistic combination)。当化合物在组合情况下的作用大于各化合物在作为单一药物单独给药情况下的累加作用时, 出现例如在 Chou and Talalay, *Adv.Enzyme Regul.*1984, 22: 27-55 中描述的协同作用。一般而言, 在化合物为亚适浓度 (sub-optimal concentration) 时, 最清楚地表现出协同作用。与单独的组分相比, 协同作用可以体现为所述组合具有较低的细胞毒性、增加的抗凝血作用或一些其它有益作用。

[0136] 本发明还包括组合物, 所述组合物包含一种或多种本发明化合物和可药用载体。

[0137] “可药用载体”是指本领域通常接受的用于将生物活性药物递送至动物特别是哺乳动物的媒介物。可药用载体根据本领域普通技术人员知识范围内所熟知的多种因素来配制。这些因素包括但不限于所配制的活性药物的类型和性质; 含药组合物所待给药的受试者; 给药组合物的预期途径; 和所靶向的治疗适应症。可药用载体包括水性和非水性液体媒介物以及多种固体和半固体剂型。除了活性药物之外, 所述载体还可包括多种不同的成分和添加剂, 所述添加成分出于本领域普通技术人员熟知的各种原因(例如使活性药物、粘合剂等稳定)而包括在制剂中。有关合适的可药用载体和选择它们时所涉及的因素的描述参见各种容易得到的来源, 如 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 将其全文引入本申请作为参考。

[0138] 用途

[0139] 根据本发明的另一个方面, 其提供式 I 化合物或其可药用盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用的药物中的用途。

[0140] 根据本发明另一个方面, 其提供在需要所述治疗的温血动物例如人中产生抗增殖作用的方法, 所述方法包括向所述动物给药有效量的如上文所定义的式 I 化合物或其可药用盐。

[0141] 另外, 本发明另一个方面提供式 I 化合物或其可药用盐在制备用于治疗一些类型的癌症的药物中的用途, 所述癌症包括前列腺癌、胰管肾上腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺

癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤或急性骨髓性白血病 (AML)。

[0142] 上文所定义的抗增殖治疗可应用为单独疗法，或可涉及除了本发明的化合物之外的一种或多种其它物质和 / 或治疗。所述的治疗可通过对治疗的单一组分进行同时、顺序或分别给药来完成。本发明的化合物也可与已知的抗癌药和细胞毒性药物和治疗（包括放射）联用。若配制为固定剂量，则所述组合产品使用在下述剂量范围内的本发明化合物以及在所允许剂量范围内的其它药物活性成分。当组合制剂不适当时，式 I 化合物还可与已知的抗癌药或细胞毒性药物和治疗（包括放射）顺序使用。

[0143] 术语“抗癌”药包括用于治疗癌症的任何已知药物，包括以下药物：17 $\alpha$ -炔雌醇 (17 $\alpha$ -ethinylestradiol)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、睾酮 (testosterone)、泼尼松 (prednisone)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、睾内酯 (testolactone)、醋酸甲地孕酮 (megestrolacetate)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、甲基睾酮 (methyl-testosterone)、泼尼松龙 (prednisolone)、曲安西龙 (triamcinolone)、氯烯雌醚 (chlorotrianisene)、羟孕酮 (hydroxyprogesterone)、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、雌莫司汀 (estramustine)、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate)、亮丙瑞林 (leuprolide)、氟他胺 (flutamide)、托瑞米芬 (toremifene)、诺雷德 (Zoladex)；基质金属蛋白酶抑制剂；VEGF 抑制剂如抗 VEGF 抗体 (Avastin<sup>®</sup>) 和小分子如 ZD6474 和 SU6668；Vatalanib、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632 和 CEP-7055；HER 1 和 HER 2 抑制剂包括抗 HER2 抗体 (Herceptin)；EGFR 抑制剂，包括吉非替尼 (gefitinib)、厄洛替尼 (erlotinib)、ABX-EGF、EMD72000、11F8 和西妥昔单抗 (cetuximab)；Eg5 抑制剂，如 SB-715992、SB-743921 和 MKI-833；胰腺 Her 抑制剂 (pan Her inhibitors)，如卡奈替尼 (canertinib)、EKB-569、CI-1033、AEE-788、XL-647、mAb 2C4 和 GW-572016；Src 抑制剂，如 Gleevec<sup>®</sup> 和 达沙替尼 (dasatinib, Sprycel<sup>®</sup>)、Casodex<sup>®</sup> (比卡鲁胺 (bicalutamide), Astra Zeneca)、他莫昔芬 (Tamoxifen)；MEK-1 激酶抑制剂、MAPK 激酶抑制剂、PI3 激酶抑制剂；PDGF 抑制剂，如伊马替尼 (imatinib)；抗血管形成药和抗血管药，其通过中断血液流向实体瘤由此使癌细胞不能得到营养而使癌细胞静止；去势药 (castration)，其使雄激素依赖性癌瘤不再增殖；非受体酪氨酸激酶和受体酪氨酸激酶的抑制剂；整联蛋白信号传导 (integrin signaling) 的抑制剂；作用于微管蛋白的药物 (tubulin acting agent) 如长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春氟宁、紫杉醇、多西紫杉醇 (docetaxel)、7-O-甲基硫基甲基紫杉醇、4-去乙酰基-4-甲基碳酸酯紫杉醇 (4-desacetyl-4-methylcarbonatepaclitaxel)、3'-叔丁基-3'-N-叔丁基氧基羰基-4-去乙酰基-3'-去苯基-3'-N-去苯甲酰基-4-O-甲氧基羰基-紫杉醇、C-4 甲基碳酸酯紫杉醇 (C-4 methyl carbonate paclitaxel)、埃坡霉素 A (epothilone A)、埃坡霉素 B、埃坡霉素 C、埃坡霉素 D、去氧埃坡霉素 A、去氧埃坡霉素 B、[1S-[1R\*, 3R\*(E), 7R\*, 10S\*, 11R\*, 12R\*, 16S\*]]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基噻唑-4-基)乙烯基]-4-氮杂-17-氧杂二环 [14.1.0] 十七烷-5, 9-二酮 (伊沙匹隆 (ixabepilone))、[1S-[1R\*, 3R\*(E), 7R\*, 10S\*, 11R\*, 12R\*, 16S\*]]-3-[2-[2-(氨基甲基)噻唑-4-基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羟

基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二氧杂二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮及它们的衍生物；CDK 抑制剂、抗增殖细胞周期抑制剂 (antiproliferative cell cycle inhibitor)、表鬼臼毒噻吩糖苷 (epidophyllotoxin)、依托泊苷、VM-26；抗肿瘤酶 (antineoplastic enzyme) 例如拓扑异构酶 I 抑制剂、喜树碱、托泊替康、SN-38；丙卡巴肼 (procarbazine)；米托蒽醌 (mitoxantrone)；铂配位络合物，如顺铂、卡铂和奥沙利铂 (oxaliplatin)；生物反应修饰剂 (biological response modifier)；生长抑制剂；抗激素治疗药 (antihormonal therapeutic agent)；亚叶酸 (leucovorin)；替加氟 (tegafur)；抗代谢药如嘌呤拮抗剂 (如 6-硫代鸟嘌呤和 6-巯基嘌呤)；谷氨酰胺拮抗剂，如 DON (AT-125；d-氧代-正亮氨酸)；核苷酸还原酶抑制剂 (ribonucleotide reductase inhibitor)；mTOR 抑制剂；和造血生长因子 (haematopoietic growth factor)。

[0144] 额外的细胞毒性药物包括环磷酰胺、多柔比星、柔红霉素、米托蒽醌 (mitoxanthrone)、美法仑、六甲密胺 (hexamethyl melamine)、塞替派、阿糖胞苷、idatrexate、三甲曲沙 (trimetrexate)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、L-天冬酰胺酶、比卡鲁胺、亮丙瑞林、吡啶并苯并吲哚 (pyridobenzoindole) 衍生物、干扰素和白介素 (interleukin)。

[0145] 在医学肿瘤学领域中，使用不同治疗形式的组合来治疗患有癌症的每位患者是常见的实践。在医学肿瘤学中，除了上文定义的抗增殖治疗之外，所述治疗的其它组分 (或多种组分) 可以是外科手术、放射治疗或化学治疗。所述化学治疗可涵盖三种主要类别的治疗药：

[0146] (i) 通过与上文所定义不同的机制起作用的抗血管形成药 (例如利诺胺 (linomide)、整联蛋白  $\alpha v \beta 3$  功能的抑制剂、制管张素 (angiostatin)、雷佐生 (razoxane))；

[0147] (ii) 细胞抑制药 (cytostatic agent)，如抗雌激素药 (例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、艾多昔芬 (iodoxifene))、孕激素 (例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂 (aromatase inhibitor) (例如阿那曲唑 (anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、依西美坦 (exemestane))、抗激素药、抗孕激素药、抗雄激素药 (例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate))、LHRH 激动剂和拮抗剂 (例如醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林)、睾酮  $5\alpha$ -二氢还原酶的抑制剂 (例如非那雄胺)、法尼基转移酶抑制剂、抗浸润药 (anti-invasion agent) (例如金属蛋白酶抑制剂如马力马司他 (marimastat) 和尿激酶纤溶酶原活化剂受体功能 (urokinase plasminogen activator receptor function) 的抑制剂) 和生长因子功能的抑制剂 (所述生长因子包括例如 EGF、FGF、血小板衍生的生长因子和肝细胞生长因子，所述抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体如 **Avastin**<sup>®</sup> (贝伐单抗) 和 **Erbix**<sup>®</sup> (西妥昔单抗)、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂)；以及

[0148] (iii) 用于医学肿瘤学的抗增殖 / 抗肿瘤药及其组合，如抗代谢药 (例如抗叶酸药如甲氨喋呤、氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶、嘌呤和腺苷类似物、阿糖胞苷)；插入性抗肿瘤抗生素 (intercalating antitumour antibiotic) (例如蒽环类抗生素 (anthracycline) 如多柔比星、柔红霉素、表柔比星和伊达比星、丝裂霉素 C、放线菌素 D、光辉霉素 (mithramycin))；铂衍生物 (例如顺铂、卡铂)；烷化剂 (例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷

酰胺、异环磷酰胺 (ifosfamide)、亚硝基脲、塞替派)；抗有丝分裂剂 (antimitotic agent) (例如长春花生物碱, 如长春新碱、长春瑞滨、长春碱和长春氟宁) 和紫杉烷如 Taxol<sup>®</sup> (紫杉醇)、Taxotere<sup>®</sup> (多西紫杉醇) 和更新的微管药如埃坡霉素类似物 (伊沙匹隆)、discodermolide 类似物和艾榴素 (eleutherobin) 类似物；拓扑异构酶抑制剂 (例如表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin), 如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶 (amsacrine)、托泊替康、伊立替康 (irinotecan))；细胞周期抑制剂 (例如 flavopyridol)；生物反应修饰剂和蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitor), 如 Velcade<sup>®</sup> (硼替佐米 (bortezomib))。

[0149] 如上所述, 本发明的式 I 化合物由于其抗增殖作用而是重要的。预期本发明的所述化合物可用于宽范围的病症, 包括癌症、牛皮癣和类风湿性关节炎。

[0150] 更具体地, 式 I 化合物可用于治疗各种癌症, 包括但不限于以下癌症:

[0151] - 癌瘤, 包括前列腺癌、胰管肾上腺癌 (pancreatic ductal adreno carcinoma)、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌和甲状腺癌;

[0152] - 中枢和外周神经系统的肿瘤, 包括神经母细胞瘤 (neuroblastoma)、胶质母细胞瘤 (glioblastoma) 和髓母细胞瘤 (medulloblastoma);

[0153] - 血液方面的恶性肿瘤例如急性骨髓性白血病 (AML), 以及

[0154] - 其它肿瘤, 包括黑素瘤和多发性骨髓瘤。

[0155] 一般而言, 由于激酶在调节细胞增殖中的关键作用, 抑制剂可以作为可逆性细胞抑制药, 其可用于治疗特征为异常细胞增殖的任何疾病过程, 例如, 良性前列腺增生 (benign prostate hyperplasia)、家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis)、神经纤维瘤病 (neuro-fibromatosis)、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球肾炎 (glomerulonephritis)、血管成形术或血管外科手术后的再狭窄 (restenosis following angioplasty or vascular surgery)、肥厚性瘢痕形成 (hypertrophic scar formation) 和炎性肠病。

[0156] 式 I 化合物尤其用于治疗具有酪氨酸激酶活性高发生率的肿瘤, 例如, 前列腺肿瘤、结肠肿瘤、脑肿瘤、甲状腺肿瘤和胰腺肿瘤。另外, 本发明的化合物可以用于治疗肉瘤 (sarcomas) 以及儿科肉瘤。通过给药本发明的化合物的组合物 (或组合), 降低了肿瘤在哺乳动物宿主中的发展。

[0157] 式 I 化合物也可用于治疗与信号转导途径有关的其它癌性疾病 (例如急性骨髓性白血病), 所述信号转导途径通过激酶例如 Flt-3 (Fms-样激酶-3)、Tie-2、CDK2、VEGFR、FGFR 以及 IGFR 激酶运转。

[0158] 含有活性成分的本发明的药物组合物可以呈适于口服的形式, 例如, 如片剂、含片、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、或糖浆剂, 或酞剂。意在用于口服的组合物可根据制备药物组合物领域的任何已知方法制备, 并且所述组合物可含有选自下列的一种或多种试剂: 甜味剂、调味剂、着色剂以及防腐剂, 从而提供药学上优质且适口的制剂。

[0159] 用于口服的剂型也可呈硬胶囊形式存在, 其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合, 或呈软胶囊形式存在, 其中活性成分与水溶性载体 (例如聚乙二醇) 或油质介质 (例如花生油、液状石蜡或橄榄油) 混合。

[0160] 药物组合物可以呈无菌可注射水溶液的形式。在可接受的媒介物和溶剂中, 可

采用的是水、林格溶液 (Ringer' s solution) 和等张氯化钠溶液。

[0161] 无菌注射剂还可以是其中活性成分溶解于油相中的无菌可注射的水包油微乳剂, 例如, 活性成分可以首先溶解在大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液引入水和甘油的混合物中, 然后加工形成微乳剂。

[0162] 可注射溶液剂或微乳剂可以通过局部推注引入患者的血流中。可选择地, 可能是有益的是, 以如下方式给药所述溶液剂或微乳剂, 所述方式维持本发明化合物恒定的循环浓度。为了维持所述的恒定浓度, 可使用持续静脉递送装置。所述装置的实例是 Deltec CADD-PLUS.TM.Model 5400 静脉注射泵。

[0163] 药物组合物可以呈无菌可注射水性溶液剂或油状混悬剂形式, 用于肌内和皮下给药。所述混悬剂可根据本领域已知的技术, 使用上文已经提到的适当的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制。

[0164] 当将本发明化合物给予人类受试者时, 日剂量通常由开具处方的医师来确定, 其中剂量通常根据个体患者的年龄、体重、性别和应答以及患者症状的严重程度而变化。

[0165] 若配制为固定剂量, 则所述组合产品使用在上述剂量范围内的本发明化合物以及在所批准剂量范围内的其它药物活性剂或治疗。当组合制剂不适当时, 式 I 化合物还可与已知的抗癌药或细胞毒性药物先后给药。本发明不受给药顺序的限制; 式 I 化合物可在给药已知的抗癌药或细胞毒性药物之前或之后给药。

[0166] 化合物给药的剂量范围可为约 0.05 至 200 毫克 / 千克 / 日, 优选少于 100 毫克 / 千克 / 日, 以单次剂量或 2 至 4 次分份剂量给药。

[0167] 生物测定

[0168] A IGF1- 受体酪氨酸激酶测定

[0169] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30  $\mu$  l, 其通过加入 15  $\mu$  l 酶和底物 (荧光化 IGF1R 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.4、10mM  $MnCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 和 15  $\mu$  l 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM  $MnCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中来制备。通过将 IGF1 受体与底物以及测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟, 然后通过向每种样品中加入 30  $\mu$  l 浓度为 35mM 的 EDTA 来终止。通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离在 Caliper LabChip 3000 上对反应混合物进行分析。通过与无酶对照反应混合物的 100% 抑制和仅含媒介物的反应混合物的 0% 抑制进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为: ATP, 25  $\mu$  M; FL-肽, 1.5  $\mu$  M; IGF1 受体, 14nM; 以及 DMSO, 1.6%。产生剂量反应曲线, 以确定抑制 50% 激酶活性所需的浓度 ( $IC_{50}$ )。将化合物以 10mM 的浓度溶于二甲基亚砜 (DMSO) 中, 然后在 11 个浓度下进行评估, 每个浓度一式两份。通过非线性回归分析得出  $IC_{50}$  值。

[0170] 在上述测定中测试本文所述化合物。得到下面的结果。

[0171] 表 1.IGF-1R 体外激酶  $IC_{50}$  (uM)

[0172]

实施例	IGF1R 激酶 $IC_{50}$ (uM)

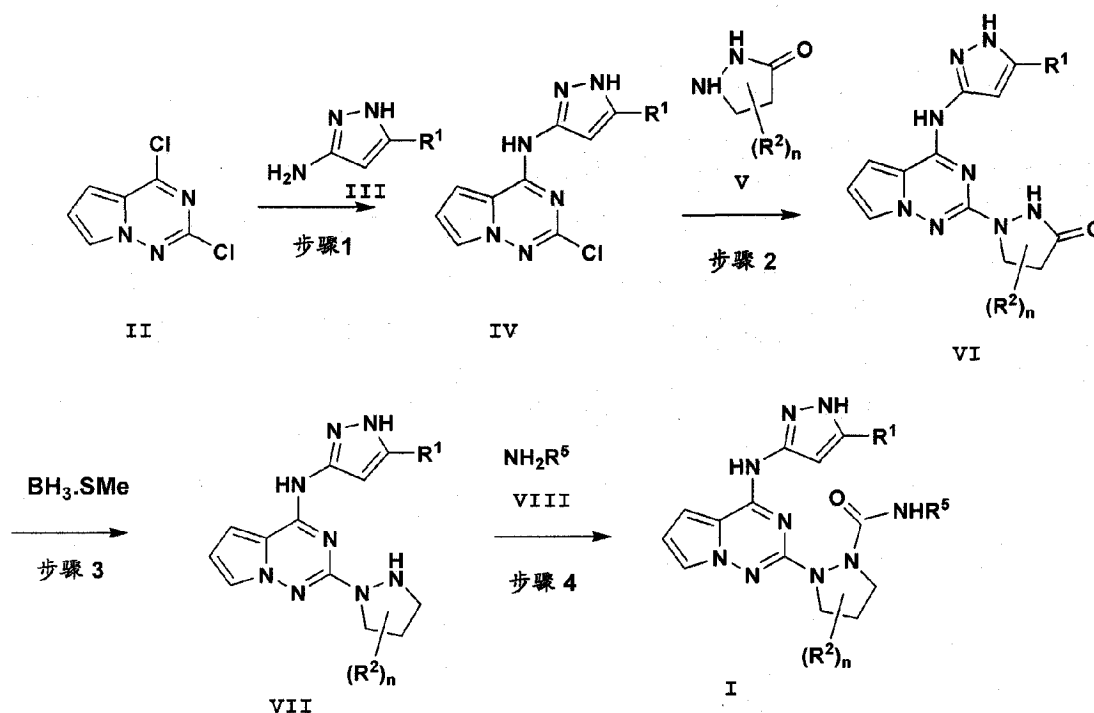
2	0.020
3	0.002
4	0.062

[0173] 制备方法

[0174] 一般而言, 可根据以下方案和本领域技术人员的一般知识制备式 I 化合物。式 I 化合物的互变异构体和溶剂化物 (例如, 水合物) 也在本发明的范围内。溶剂化方法是本领域公知的。因此, 本发明化合物可呈游离形式或为水合物形式, 并且可通过方案 I 中示例的方法得到。

[0175] 方案 1

[0176]



[0177] 步骤 1

[0178] 在碱例如二异丙基乙基胺存在下, 在溶剂例如异丙醇中, 通过用经适当取代的 2-氨基吡啶 (III) 处理化合物 II 产生化合物 IV。

[0179] 步骤 2

[0180] 在碱例如二异丙基乙基胺存在下, 在有机溶剂例如 NMP (N-甲基吡啶) 或 DMF (二甲基甲酰胺) 中和在加热的同时, 通过用经适当官能化的吡啶烷-3-酮处理化合物 IV 得到化合物。可选择地, 也可使用用于引入氨基的过渡金属催化方法。

[0181] 步骤 3

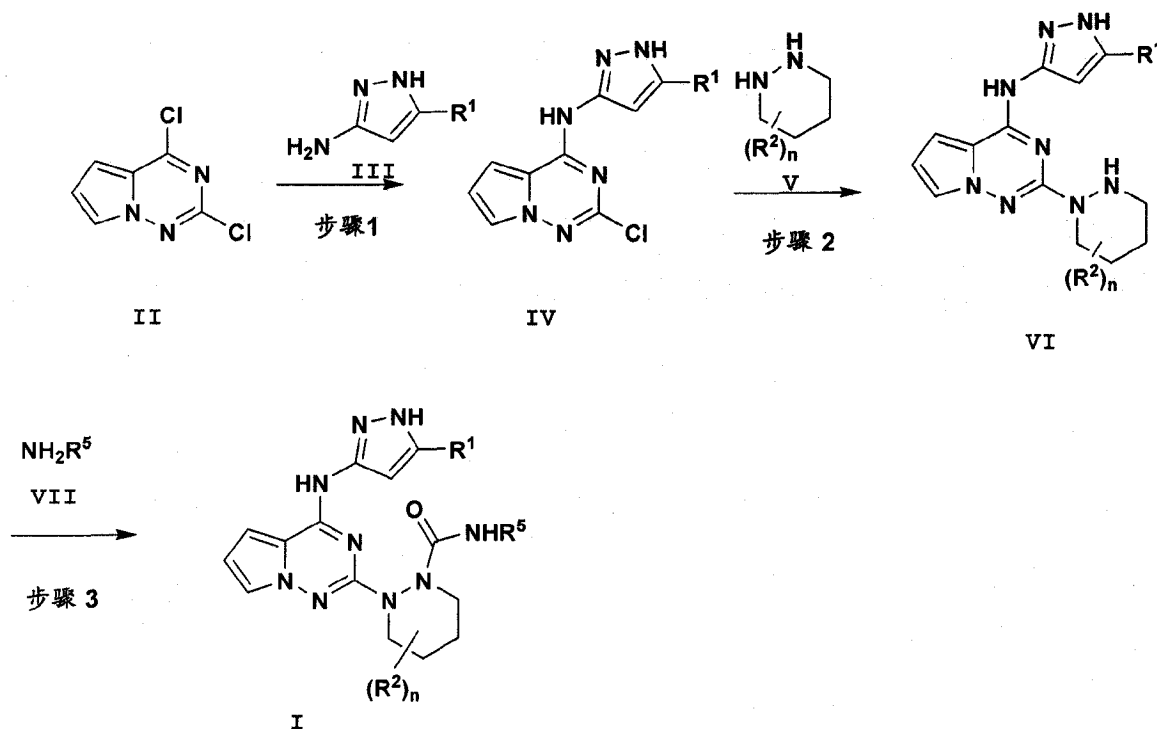
[0182] 在有机溶剂例如 THF 中, 通过用还原剂例如硼烷二甲硫 (borane dimethyl) 处理 VI 可得到化合物 VII。

[0183] 步骤 4

[0184] 在碱例如二异丙基乙基胺存在下，通过用经适当取代的氨基甲酸苯酯处理 VII 可得到化合物 I。可选择地，可根据本领域技术人员的一般知识制备这些脲化合物。

[0185] 方案 -2

[0186]



[0187] 步骤 1

[0188] 在碱例如二异丙基乙基胺存在下，在溶剂例如异丙醇中，通过用经适当取代的 2-氨基吡啶 (III) 处理化合物 II 产生化合物 IV。

[0189] 步骤 2

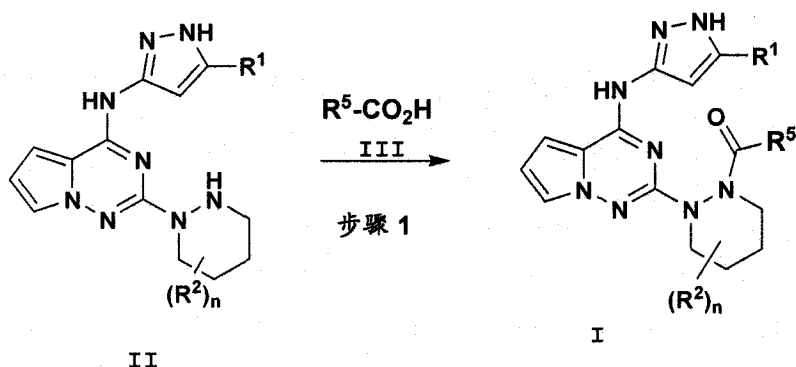
[0190] 在碱例如二异丙基乙基胺存在下，在有机溶剂例如 NMP 或 DMF 中和在加热的同时，用经适当官能化的六氢吡嗪处理化合物 IV 得到化合物 VI。可选择地，还可使用用于引入氨基化合物 V 的过渡金属催化方法。

[0191] 步骤 3

[0192] 在碱例如二异丙基乙基胺存在下，通过用经适当取代的氨基甲酸苯酯处理 VI 得到化合物 I。可选择地，可根据本领域技术人员的一般知识制备这些脲化合物。

[0193] 方案 -3

[0194]



[0195] 步骤 3

[0196] 在溶剂例如二甲基甲酰胺中，使用形成酰胺键的试剂例如（苯并三唑-1-基氧基）三吡咯烷基磷六氟磷酸盐（(benzotriazol-1-yloxy) tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphate）和碱例如二异丙基乙基胺，通过 II 与经合适取代的芳基或杂芳基羧酸 III 偶联得到化合物 I。

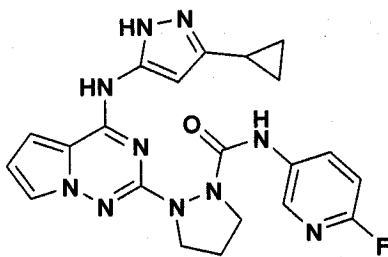
### 实施例

[0197] 在下面的实施例中进一步定义本发明。应当理解的是，这些实施例仅以解释的方式给出。通过上述讨论和该实施例部分，本领域技术人员可确定本发明的本质特征而不背离其精神和范围，并可对本发明进行各种变化和改变以使该发明适应各种用途和条件。作为结果，本发明不受下面所列实施例的限制，而是由随附权利要求所定义。

[0198] 实施例 1

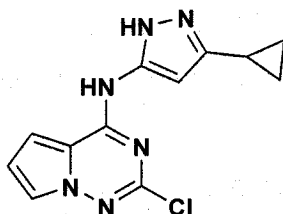
[0199] 2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)吡唑烷-1-甲酰胺

[0200]



[0201] 1A.2-氯-N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0202]

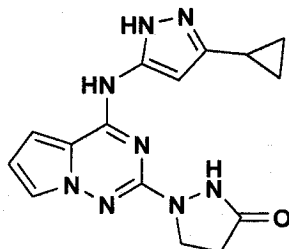


[0203] 将 2,4-二氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪 (977mg, 5.2mmol)、5-环丙基-1H-吡唑-3-胺 (640mg, 1 当量) 和二异丙基乙基胺 (1.54mL, 1.7 当量) 于异丙醇 (5mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。过滤收集产物 (1.18gm, 83% 收率)：MS：

275(M+H)<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 1.56 分钟 (Phenomenex-Luna s10 3.0x 50mm 柱, 3 分钟梯度, 4mL/min)。

[0204] 1B.(1-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶烷-3-酮

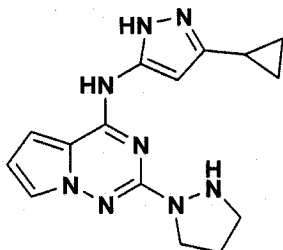
[0205]



[0206] 向搅拌的 1gm(3.63mmol) 2-氯-N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 1A 于 10mL NMP 中的溶液中加入 5mL 许尼希碱 (Hunig's base), 然后加入 1.33gm(10.91mmol) 吡啶烷-3-酮的 HCl 盐。将混合物在 145°C 加热 24 小时, 冷却, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤并干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。蒸发溶剂得到粗制残余物, 使所述残余物进行制备性 HPLC, 得到 1B。<sup>1</sup>H NMR(CH<sub>3</sub>OD, 500MHz) δ 7.59(s, 1H), 7.04(d, 1H, J = 4.27Hz), 6.66(s, 1H, m), 6.26(s, 1H), 4.22(t, 2H, J = 8.39Hz), 2.59-2.76(m, 2H), 1.93-2.08(m, 1H), 1.01-1.17(m, 2H), 0.74-0.92(m, 2H) MS: 325(M+H)<sup>+</sup>, HPLC 保留时间: 3.24 分钟 (Phenomenex-Luna s10 3.0x 50mm 柱, 3 分钟梯度, 4mL/min)。

[0207] 1C.N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶烷-1-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0208]



[0209] 向搅拌的 250mg(0.769mmol) (1-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡啶烷-3-酮 1B 于 5mL THF 中的溶液中加入 0.22mL(2.31mmol) 硼烷二甲硫复合物。将混合物搅拌 24 小时, 用甲醇淬灭并回流 14 小时。冷却混合物并蒸干溶剂, 使残余物进行制备性 HPLC 得到 1C。MS: 311(M+H)<sup>+</sup>, HPLC 保留时间: 2.00 分钟 (Phenomenex-Luna s10 3.0x 50mm 柱, 3 分钟梯度, 4mL/min)。

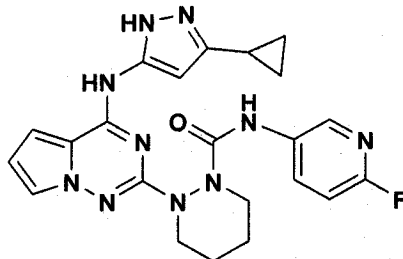
[0210] 向搅拌的 N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(吡啶烷-1-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 1C(40mg, 0.129mmol) 于 DMSO(3mL) 中的溶液中加入 1mL 许尼希碱, 然后加入 6mg(0.258mmol) 6-氟吡啶-3-基氨基甲酸苯酯。将混合物搅拌 2 小时, 然后使反应混合物进行制备性 HPLC。使含有产物的 HPLC 馏分通过 MCX 柱, 用甲醇洗涤, 并且产物用 2N 氨的甲醇溶液释放。除去溶剂得到产物 1。MS: 449(M+H)<sup>+</sup>, HPLC

保留时间：1.67 分钟 (Phenomenex-Luna s10 4.6x 50mm 柱，4 分钟梯度，4mL/min)。

[0211] 实施例 2

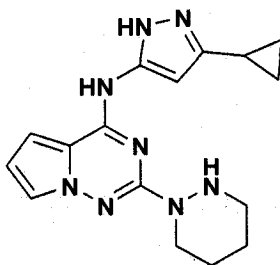
[0212] 2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(6-氟吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺

[0213]



[0214] 2A N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(哌嗪-1-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0215]



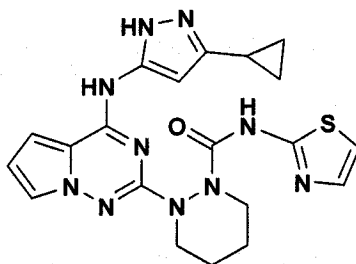
[0216] 将 2-氯-N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺 1A (890mg, 0.325mmol) 和 1gm (0.813mmol) 六氢哒嗪的 HCl 盐吸收在 7mLNMP 中，向所得混合物中加入 3mL 许尼希碱。将混合物在 140℃ 加热 24 小时，冷却，并使混合物进行制备性 HPLC 得到产物 2A。MS：325(M+H)<sup>+</sup>，HPLC 保留时间：1.52 分钟 (Phenomenex-Luna s10 4.6x 50mm 柱，2 分钟梯度，4mL/min)。

[0217] 向搅拌的 60mg (0.185mmol) 2A 于 2mL DMSO 和 1mL 许尼希碱中的溶液中加入 47mg (8.20mmol) 6-氟吡啶-3-基氨基甲酸苯酯。将混合物搅拌 3 小时，然后使其进行制备性 HPLC。使含有产物的 HPLC 馏分通过 MCX 柱，用甲醇洗涤，并且产物用 2N 氨的甲醇溶液释放。除去溶剂得到产物 2。MS：463(M+H)<sup>+</sup>，HPLC 保留时间：1.75 分钟 (Phenomenex-Luna s104.6x 50mm 柱，2 分钟梯度，4mL/min)。

[0218] 实施例 3

[0219] 2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)-N-(噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酰胺

[0220]

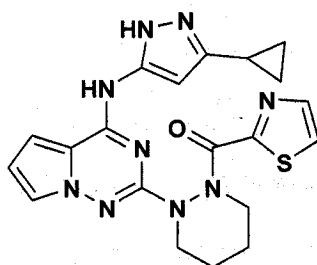


[0221] 向搅拌的 50mg (0.15mmol) 2A 于 2mL DMSO 和 1mL 许尼希碱的溶液中加入 51mg (0.23mmol) 噻唑-2-基氨基甲酸苯酯。将混合物在 50°C 加热 2 小时，冷却并使其进行制备性 HPLC。使含有产物的 HPLC 馏分通过 MCX 柱，用甲醇洗涤，并且产物用 2N 氨的甲醇的溶液释放。除去溶剂得到产物 3。MS: 451 (M+H)<sup>+</sup>，HPLC 保留时间: 1.75 分钟 (Phenomenex-Luna s10 4.6x 50mm 柱, 2 分钟梯度, 4mL/min)。

[0222] 实施例 4

[0223] (2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(噻唑-2-基)甲酮

[0224]

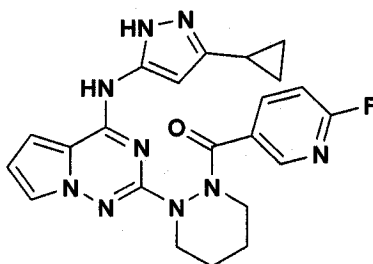


[0225] 向搅拌的 65mg (0.2mmol) 2A 于 1mL NMP 和 1mL 甲醇的混合物中加入 0.5mL 噻唑-2-甲酰氯。将混合物搅拌 1 小时，并使其进行制备性 HPLC。使含有产物的 HPLC 馏分经过 MCX 柱，用甲醇洗涤，并且产物用 2N 氨的甲醇溶液释放。除去溶剂得到产物 4。MS: 436 (M+H)<sup>+</sup>，HPLC 保留时间: 1.8 分钟 (Phenomenex-Luna s 104.6x 50mm 柱, 2 分钟梯度, 4mL/min)。

[0226] 实施例 5

[0227] (2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)哌嗪-1-基)(6-氟吡啶-3-基)甲酮

[0228]



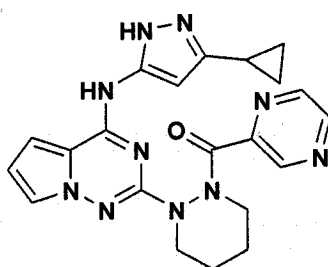
[0229] 向搅拌的 37mg (0.2mmol) 6-氟吡啶-3-甲酸于 2mL NMP 和 1mL 许尼希碱中的溶液中加入 99mg (0.26mmol) HATU。将混合物搅拌 10 分钟，并加入 65mg (0.20mmol) 2A 于 2mL NMP 中的溶液。将混合物搅拌 6 小时并使其进行制备性 HPLC。使含有产物的 HPLC 馏分通过 MCX 柱，用甲醇洗涤，并且产物用 2N 氨的甲醇溶液释放。除去溶剂得到产物 5。MS: 448 (M+H)<sup>+</sup>，HPLC 保留时间: 1.88 分钟 (Phenomenex-Luna s10 4.6x 50mm 柱, 2 分钟梯度, 4mL/min)。

[0230] 实施例 6

[0231] (2-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基氨基)吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)

哌嗪-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮

[0232]



[0233] 向搅拌的 30mg (0.09mmol) 2A 于 2mL NMP 和 1mL 许尼希碱中的溶液中加入 17.3mg (0.26mmol) 吡嗪-2-甲酸, 然后加入 53mg (0.13mmol) HATU。将混合物搅拌 3 小时, 然后使其进行制备性 HPLC。使含有产物的 HPLC 馏分通过 MCX 柱, 用甲醇洗涤, 并且产物用 2N 氨的甲醇溶液释放。除去溶剂得到产物 4。MS: 431 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC 保留时间: 1.74 分钟 (Phenomenex-Luna s10 4.6x 50mm 柱, 2 分钟梯度, 4mL/min)。