



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046605 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 18

(21) 申请号 200980119266. 5

A61K 31/505 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 04. 24

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

102008025750. 8 2008. 05. 29 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 11. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/003030 2009. 04. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02009/143945 DE 2009. 12. 03

(73) 专利权人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 D·多施 O·沙特 F·施蒂贝尔

A·布劳卡特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

(51) Int. Cl.

C07D 231/06 (2006. 01)

C07D 239/06 (2006. 01)

A61K 31/4164 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2007/019933 A1, 2007. 02. 22, 说明书摘要, 说明书第 91 页 A134 化合物, 权利要求 1、13-24.

W0 03/079973 A2, 2003. 10. 02, 权利要求 1-36.

审查员 李冠琼

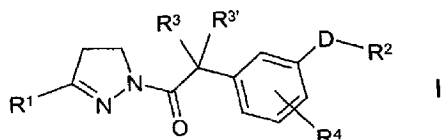
权利要求书1页 说明书45页

(54) 发明名称

作为酪氨酸激酶调节剂用于治疗肿瘤的二氢吡唑衍生物

(57) 摘要

式 I 化合物是酪氨酸激酶、特别是 Met 激酶的抑制剂, 尤其可用于治疗肿瘤, 其中 R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴和 D 具有如权利要求 1 中所示的含义。



1. 化合物或其可药用盐、互变异构体、包括其所有比例的混合物, 其中的化合物选自:

编号	名称
"A1"	1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-(3-{5-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苯基)乙酮
"A7"	3-(1-{2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]乙酰基}-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈
"A8"	1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-{3-[5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)嘧啶-2-基]苯基}乙酮

2. 药剂, 包含至少一种权利要求 1 的化合物或其可药用盐、互变异构体、包括其所有比例的混合物以及任选地包含赋形剂和 / 或佐剂。

3. 权利要求 1 的化合物及其可药用盐、互变异构体、包括其所有比例的混合物在制备药剂中的应用, 所述药剂用于治疗 Met 激酶信号转导的抑制在其中发挥作用的疾病。

4. 权利要求 3 的应用, 其中所治疗的疾病为实体瘤。

5. 权利要求 4 的应用, 其中所述实体瘤来源于鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头和颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、喉和 / 或肺的肿瘤。

6. 权利要求 4 的应用, 其中所述实体瘤来源于单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤和乳癌。

7. 权利要求 4 的应用, 其中所述实体瘤来源于肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、结肠癌和乳癌。

8. 权利要求 3 的应用, 其中所治疗的疾病为血液和免疫系统肿瘤。

9. 权利要求 8 的应用, 其中所述肿瘤来源于急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病和 / 或慢性淋巴性白血病。

10. 药剂, 包含至少一种权利要求 1 的化合物或其可药用盐、互变异构体、包括其所有比例的混合物以及包含至少一种其它药物活性成分。

11. 由如下的单独药包组成的套件:

(a) 有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐、互变异构体、包括其所有比例的混合物; 和

(b) 有效量的其它药物活性成分。

作为酪氨酸激酶调节剂用于治疗肿瘤的二氢吡唑衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明的目的在于发现具有有价值的性质的新化合物,特别是可用于制备药剂的那些。

[0003] 本发明涉及化合物和化合物的用途,其中激酶、特别是酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸 / 苏氨酸激酶的信号转导的抑制、调节和 / 或调控发挥作用,本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物和这些化合物用于治疗激酶诱导的疾病的用途。具体而言,本发明涉及化合物和化合物的用途,其中 Met 激酶的信号转导的抑制、调节和 / 或调控发挥作用。

[0004] 实现细胞调节的主要机制之一是通过跨膜胞外信号转导来进行的,该转导转而调控细胞内的生化路径。蛋白质磷酸化代表了一种过程,通过该过程胞内信号在分子与分子间传播,最终导致细胞应答。这些信号转导级联受到高度调节并且经常重叠,这一点可由存在许多蛋白激酶以及磷酸酶而看出。蛋白质磷酸化主要发生在丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基上,因此已经按照其磷酸化位点的特异性对蛋白激酶进行了分类,即丝氨酸 / 苏氨酸激酶和酪氨酸激酶。由于磷酸化是细胞内的这类遍在过程并且由于细胞表型主要受这些路径活性的影响,所以目前认为许多疾病状态和 / 或疾病可归因于激酶级联分子成分的异常活化或功能突变。因此,已经有大量的关注致力于表征这些蛋白质和能调控其活性的化合物(就综述而言,参见:Weinstein-Oppenheimer 等人,Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279)。

[0005] S. Berthou 等人在 Oncogene, 第 23 卷, 第 31 期, 第 5387-5393 页 (2004) 中描述了受体酪氨酸激酶 Met 在人瘤形成中的作用和抑制 HGF (肝细胞生长因子) 依赖性 Met 活化的可能性。其中所述的抑制剂 SU11274 (一种吡咯 - 二氢吡唑化合物) 可能适合于对抗癌症。J. G. Christensen 等人在 Cancer Res. 2003, 63 (21), 7345-55 中描述了另一种用于癌症治疗的 Met- 激酶抑制剂。H. Hov 等人在 Clinical Cancer Research 第 10 卷, 6686-6694 (2004) 中报导了用于对抗癌症的另一种酪氨酸激酶抑制剂。化合物 PHA-665752 (一种吡唑衍生物) 对抗 HGF 受体 c-Met。其中还报导了 HGF 和 Met 对各种形式的癌症如多发性骨髓瘤的恶变过程有很大贡献。

[0006] 因此,需要合成特异性地抑制、调节和 / 或调控酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸 / 苏氨酸激酶、特别是 Met 激酶的信号转导的小化合物,这是本发明的目的。

[0007] 已经发现本发明的化合物及其盐具有非常有价值的药理学性质,同时具有良好的耐受性。

[0008] 本发明特别涉及抑制、调节和 / 或调控 Met 激酶的信号转导的式 I 化合物、包含这些化合物的组合物和其用于在哺乳动物中治疗 Met 激酶 - 诱导的疾病和不适 (complaints) 的使用方法,如血管生成、癌症、肿瘤形成、生长和传播、动脉硬化、眼病如年龄诱发的黄斑变性、脉络膜新血管形成和糖尿病性视网膜病、炎症性疾病、关节炎、血栓形成、纤维化、肾小球肾炎、神经变性、银屑病、再狭窄、伤口愈合、移植物排斥、代谢疾病和免疫系统疾病,还有自身免疫性疾病、硬化、糖尿病和血管疾病,还有不稳定性 (instability) 和渗透性 (permeability) 等。

[0009] 可用 Met 激酶抑制剂治疗实体瘤,特别是快速生长的肿瘤。这些实体瘤包括单核细胞白血病、脑癌、泌尿生殖系统癌症、淋巴系统癌症、胃癌、喉癌和肺癌,包括肺腺癌和小细胞肺癌。

[0010] 本发明涉及用于预防和 / 或治疗与失调的或紊乱的 Met 激酶活性相关的疾病的调节、调控或抑制 Met 激酶的方法。特别地,式 I 化合物还可用于治疗某些形式的癌症。式 I 化合物还可用于在某些现有的癌症化疗中提供相加或协同作用,和 / 或可用于恢复某些现有癌症化疗和放疗的功效。

[0011] 式 I 化合物还可用于分离和研究 Met 激酶的活性或表达。此外,它们特别适合用在与失调的或紊乱的 Met 激酶活性相关的疾病的诊断方法中。

[0012] 可以证实本发明的化合物在异种移植肿瘤模型中具有体内抗增殖作用。对具有过度增殖性疾病的患者施用本发明的化合物,例如以便抑制肿瘤生长、减轻与淋巴组织增殖性疾病相关的炎症、抑制因组织修复导致的移植排斥或神经损害等。本发明的化合物适合于预防或治疗目的。本文所用的术语“治疗”用于指预防疾病和治疗先前存在的病症。通过在发生明显疾病前施用本发明的化合物来预防增殖,例如预防肿瘤生长、预防转移性生长、减少与心血管手术相关的再狭窄等。或者,所述化合物用于通过稳定或改善患者的临床症状来治疗正在进行中的疾病。

[0013] 宿主或患者可属于任何哺乳动物种类,例如灵长类,特别是人;啮齿类动物,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马;牛;狗;猫等。动物模型是实验研究所关注的,为人类疾病的治疗提供了模型。

[0014] 可以通过体外试验测定特定细胞对用本发明的化合物进行处理的敏感性。通常,将细胞培养物与不同浓度的本发明的化合物合并足以使活性剂诱导细胞死亡或抑制迁移的一段时间,通常为约 1 小时至 1 周。可以使用来自活检样品的培养细胞进行体外测试。然后对处理后剩余的活细胞进行计数。

[0015] 剂量根据所用的具体化合物、具体疾病、患者状态等的不同而改变。治疗剂量通常足以显著减少靶组织中不希望的细胞群,同时维持患者的生存力。治疗一般持续至出现明显的减轻,例如细胞负荷 (cell burden) 减少至少约 50%,并且可以持续至在体内基本上不再检测到不希望的细胞。

[0016] 为了鉴定信号转导路径和检测不同信号转导路径之间的相互作用,不同的科学家已经开发了适宜的模型或模型系统,例如细胞培养物模型 (例如 Khwaia 等人,EMBO,1997,16,2783-93) 和转基因动物模型 (例如 White 等人,Oncogene,2001,20,7064-7072)。为了确定信号转导级联中的某些阶段,可以使用相互作用的化合物以便对信号进行调控 (例如 Stephens 等人,Biochemical J.,2000,351,95-105)。在动物和 / 或细胞培养物模型中或在本申请所述的临床疾病中,本发明的化合物还可用作测试激酶依赖性信号转导路径的试剂。

[0017] 测定激酶活性是本领域技术人员众所周知的技术。在文献 (例如 Campos-González, R. 和 Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, 第 14535 页) 中描述了使用底物如组蛋白 (例如 Alessi 等人,FEBS Lett. 1996,399,3, 第 333-338 页) 或碱性髓鞘蛋白测定激酶活性的通用试验系统。

[0018] 为了鉴定激酶抑制剂,可利用各种测定系统。在亲近闪烁分析法 (Sorg 等人,

J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) 和闪板测定法中, 使用 γ ATP 测定作为底物的蛋白质或肽的放射性磷酸化。在抑制性化合物存在下, 可检测到减少的放射性信号或根本检测不到放射性信号。此外, 均匀时间分辨荧光共振能量转移 (HTR-FRET) 和荧光偏振 (FP) 技术也适合用作测定方法 (Sills 等人, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)。

[0019] 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 仅结合磷酸化底物。可以根据化学发光使用过氧化物酶耦联的抗绵羊第二抗体检测这种结合 (Ross 等人, 2002, Biochem. J.)。

[0020] 存在许多与细胞增殖和细胞死亡 (细胞凋亡) 失调相关的疾病。所关注的病症包括但不限于以下。本发明的化合物适合用于治疗其中存在平滑肌细胞和 / 或炎性细胞增殖和 / 或迁移入血管内层、导致通过该血管的血流受限的多种病症, 例如在新生内膜闭塞性损伤的情况中。所关注的闭塞性移植血管疾病包括动脉粥样硬化、移植后的冠状动脉血管病、静脉移植血管狭窄、吻合人造物周围再狭窄 (peri-anastomatic prosthetic restenosis)、血管成形术或支架置入后再狭窄等。

现有技术

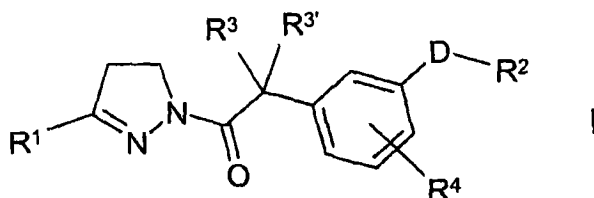
[0021] WO 2007/019933 描述了作为 Met 激酶抑制剂的其它二氢吡唑衍生物。

[0022] 其它用于对抗癌症的 4,5- 二氢吡唑还在 WO 03/079973A2 中有公开。

[0023] 发明概述

[0024] 本发明涉及式 I 化合物及其可药用的盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物：

[0025]



[0026] 其中：

[0027] R^1 表示 Ar 或 Het；

[0028] R^2 表示 H、A、Hal、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 $N = CR^3N(R^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 $COOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 NR^3COA 、 NR^3SO_2A 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、Het、 $-[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $-[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $S[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $S[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $-NR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $-NR^3[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NHCON(R^3)_2$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$ 、COHet 或 COA；

[0029] R^3 、 $R^{3'}$ 表示 H 或 A，

[0030] 一起还表示具有 2-5 个 C 原子的亚烷基；

[0031] R^4 表示 H、A 或 Hal；

[0032] D 表示具有 1 至 3 个 N、O 和 / 或 S 原子的 5 或 6 元不饱和或芳族杂环, 其可以是未取代的或者被 Hal 和 / 或 A 单、二或三取代；

[0033] A 表示具有 1-10 个 C 原子的非支链或支链烷基, 其中 1-7 个 H 原子可以被 OH、F、

Cl 和 / 或 Br 替换, 和 / 或其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O、NH、S、SO、 SO_2 和 / 或 $\text{CH}=\text{CH}$ 基团替换;

[0034] 或

[0035] 具有 3-7 个 C 原子的环状烷基;

[0036] Ar 表示苯基、萘基或联苯基, 它们各自是未取代的或者被 Hal 、A、 OR^3 、 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 和 / 或 $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 单、二或三取代;

[0037] Het 表示具有 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单-、双-或三环饱和、不饱和或芳族杂环, 它可以是未取代的或者被如下基团单、二或三取代: Hal 、A、 OR^3 、 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 、 CO-Het^1 、 Het^1 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 NHCOOA 、 $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 CO-Het^1 、 CHO 、 COA 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NA}$ 和 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧);

[0038] Het^1 表示具有 1-2 个 N 和 / 或 O 原子的单环饱和杂环, 它可以被 A、OA、OH、 Hal 和 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 单或二取代;

[0039] Hal 表示 F、Cl、Br 或 I;

[0040] m 表示 0、1 或 2;

[0041] n 表示 1、2、3 或 4。

[0042] 式 I 化合物还用于表示这些化合物的水合物和溶剂合物以及还有可药用的衍生物。

[0043] 本发明还涉及这些化合物的旋光活性形式 (立体异构体)、对映异构体、外消旋物、非对映异构体以及水合物和溶剂合物。化合物的溶剂合物用于指惰性溶剂分子加合至化合物上, 其因它们的相互吸引力而形成。溶剂合物是例如一-或二-水合物或醇合物。

[0044] 可药用的衍生物用于指例如本发明化合物的盐, 还指所谓的前体药物化合物。

[0045] 前体药物衍生物用于指利用例如烷基或酰基、糖或寡肽修饰的并且在生物体内快速裂解成本发明的有效化合物的式 I 化合物。它们还包括本发明化合物的生物可降解的聚合物衍生物, 例如如 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述。

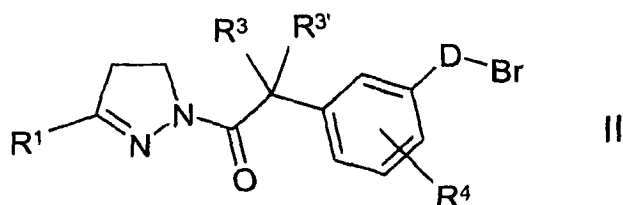
[0046] 表述“有效量”表示在组织、系统、动物或人中导致例如研究人员或医师所寻求或期望的生物学或医学响应的药剂或药学活性成分的量。此外, 表述“治疗有效量”表示与相应的未接受该量的个体相比具有如下结果的量: 疾病、综合征、病症、不适、障碍或副作用的改善的治疗、愈合、预防或消除, 或者还有疾病、不适或障碍的进展的减少。术语“治疗有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

[0047] 本发明还涉及式 I 化合物的混合物、例如两种非对映异构体的混合物、例如比例为 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100 或 1:1000 的两种非对映异构体的混合物的用途。这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

[0048] 本发明涉及式 I 化合物及其盐和制备权利要求 1-12 的式 I 化合物及其可药用的盐、互变异构体和立体异构体的方法, 其特征在于:

[0049] a) 对于制备其中 R^2 表示 Het 的式 I 化合物, 使式 II 化合物:

[0050]



[0051] 其中 R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 和 D 具有权利要求 1 中所示的含义；

[0052] 与式 III 化合物反应，

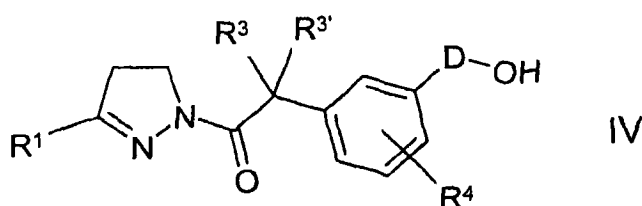
[0053] $X-R^2$ III

[0054] 其中 R^2 表示 Het 且 X 表示硼酸基团 (boronic acid radical)，

[0055] 或者

[0056] b) 对于制备其中 R^2 表示 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ 的式 I 化合物，使式 IV 化合物：

[0057]



[0058] 其中 R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 和 D 具有权利要求 1 中所示的含义；

[0059] 与式 V 化合物反应，

[0060] $HO-R^2$ V,

[0061] 其中 R^2 表示 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ ，

[0062] 或者

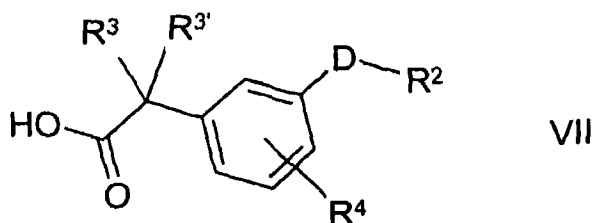
[0063] c) 使式 VI 化合物

[0064] $R^1-CO-CH_2-CH_2-Cl$ VI

[0065] 其中 R^1 具有权利要求 1 中所示的含义；

[0066] 与肼和式 VI 化合物反应，

[0067]



[0068] 其中 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 和 D 具有权利要求 1 中所示的含义；

[0069] 或者

[0070] d) 通过使氨基被酰化或烷基化将基团 R^2 转化成另一种基团 R^2 ；

[0071] 或者

[0072] e) 特征在于通过用溶剂解或氢解试剂进行处理使它们从其官能衍生物之一中释放出；

[0073] 和 / 或

[0074] 将式 I 的碱或酸转化成其盐之一。

[0075] 除非另有明确说明，否则上下文中的基团 D、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 和 R^4 具有针对式 I 所给

出的含义。

[0076] A 表示烷基,是非支链(直链)或支链的,具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子。A 优选表示甲基,还有乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,此外还有戊基,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,此外还优选例如三氟甲基。

[0077] 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。

[0078] 环状烷基(环烷基)优选表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0079] R^1 优选表示 Ar。

[0080] R^2 优选表示 H、A、Het、 $-[C(R^3)_2]_n$ Het 或 $O[C(R^3)_2]_n$ Het。

[0081] R^4 优选表示 H。

[0082] Ar 例如表示苯基, o-、m- 或 p- 甲苯基, o-、m- 或 p- 乙基苯基, o-、m- 或 p- 丙基苯基, o-、m- 或 p- 异丙基苯基, o-、m- 或 p- 叔丁基苯基, o-、m- 或 p- 羟基苯基, o-、m- 或 p- 硝基苯基, o-、m- 或 p- 氨基苯基, o-、m- 或 p- (N- 甲基氨基)- 苯基, o-、m- 或 p- (N- 甲基氨基羰基)- 苯基, o-、m- 或 p- 乙酰氨基苯基, o-、m- 或 p- 甲氧基苯基, o-、m- 或 p- 乙氧基苯基, o-、m- 或 p- 乙氧基羰基 - 苯基, o-、m- 或 p- (N, N- 二甲基氨基)- 苯基, o-、m- 或 p- (N, N- 二甲基氨基羰基)- 苯基, o-、m- 或 p- (N- 乙基氨基)- 苯基, o-、m- 或 p- (N, N- 二乙基氨基)- 苯基, o-、m- 或 p- 氟苯基, o-、m- 或 p- 溴苯基, o-、m- 或 p- 氯苯基, o-、m- 或 p- (甲基磺酰氨基)- 苯基, o-、m- 或 p- (甲磺酰基)- 苯基, o-、m- 或 p- 甲基硫基苯基, o-、m- 或 p- 氰基苯基, o-、m- 或 p- 羧基苯基, o-、m- 或 p- 甲氧基羰基苯基, o-、m- 或 p- 氨基磺酰基苯基, 还优选 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,p- 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- 乙酰氨基苯基,3- 氟 -4- 甲氧基苯基,3- 氨基 -6- 甲基苯基,3- 氯 -4- 乙酰氨基苯基或 2,5- 二甲基 -4- 氯苯基。

[0083] Ar 特别优选表示未取代或被 Hal 和 / 或 CN 单、二或三取代的苯基。

[0084] 无论进一步的取代如何, Het 表示例如 2- 或 3- 呋喃基,2- 或 3- 噻吩基,1-,2- 或 3- 吡咯基,1-,2-,4- 或 5- 咪唑基,1-,3-,4- 或 5- 吡唑基,2-,4- 或 5- 噁唑基,3-,4- 或 5- 异噁唑基,2-,4- 或 5- 噻唑基,3-,4- 或 5- 异噻唑基,2-,3- 或 4- 吡啶基,2-,4-,5- 或 6- 嘧啶基,还优选 1,2,3- 三唑 -1-, -4- 或 -5- 基,1,2,4- 三唑 -1-, -3- 或 -5- 基,1- 或 -5- 四唑基,1,2,3- 噁二唑 -4- 或 -5- 基,1,2,4- 噁二唑 -3- 或 -5- 基,1,3,4- 噻二唑 -2- 或 -5- 基,1,2,4- 噻二唑 -3- 或 -5- 基,1,2,3- 噻二唑 -4- 或 -5- 基,3- 或 4- 哒嗪

基,吡嗪基,1-、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡啶基,4- 或 5- 异吡啶基,吡唑基,1-、2-、4- 或 5- 苯并咪唑基,1-、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并吡唑基,2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噁唑基,3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并异噁唑基,2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噻唑基,2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并异噻唑基,4-、5-、6- 或 7- 苯并-2,1,3- 噁二唑基,2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹啉基,1-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 异喹啉基,3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 噌啉基,2-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹唑啉基,5- 或 6- 喹喔啉基,2-、3-、5-、6-、7- 或 8-2H- 苯并-1,4- 噁嗪基,还优选 1,3- 苯并二氧杂环戊烯-5- 基,1,4- 苯并二噁烷-6- 基,2,1,3- 苯并噻二唑-4- 或 -5- 基、2,1,3- 苯并噁二唑-5- 基或者二苯并呋喃基。

[0085] 杂环基还可以是部分或完全氢化的。

[0086] 因此,无论进一步的取代如何,Het、Het¹ 和 Het² 还可以表示例如 2,3- 二氢-2-、-3-、-4- 或 -5- 呋喃基,2,5- 二氢-2-、-3-、-4- 或 -5- 呋喃基,四氢-2- 或 -3- 呋喃基,1,3- 二氧戊环-4- 基,四氢-2- 或 -3- 噻吩基,2,3- 二氢-1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡咯基,2,5- 二氢-1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡咯基,1-、2- 或 3- 吡咯烷基,四氢-1-、-2- 或 -4- 咪唑基,2,3- 二氢-1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡唑基,四氢-1-、-3- 或 -4- 吡唑基,1,4- 二氢-1-、-2-、-3- 或 -4- 吡啶基,1,2,3,4- 四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5- 或 -6- 吡啶基,1-、2-、3- 或 4- 哌啶基,2-、3- 或 4- 吗啉基,四氢-2-、-3- 或 -4- 吡喃基,1,4- 二噁烷基,1,3- 二噁烷-2-、-4- 或 -5- 基,六氢-1-、-3- 或 -4- 哒嗪基,六氢-1-、-2-、-4- 或 -5- 嘧啶基,1-、2- 或 3- 哌嗪基,1,2,3,4- 四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或 -8- 喹啉基,1,2,3,4- 四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或 -8- 异喹啉基,2-、3-、5-、6-、7- 或 8-3,4- 二氢-2H- 苯并-1,4- 噁嗪基,还优选 2,3- 亚甲二氧基苯基,3,4- 亚甲二氧基苯基,2,3- 亚乙二氧基苯基,3,4- 亚乙二氧基苯基,3,4- (二氟亚甲二氧基) 苯基,2,3- 二氢- 苯并呋喃-5- 或 6- 基,2,3- (2- 氧代亚甲二氧基)- 苯基或还有 3,4- 二氢-2H-1,5- 苯并二氧杂环庚三烯-6- 或 -7- 基,还优选 2,3- 二氢苯并呋喃基,2,3- 二氢-2- 氧代呋喃基,3,4- 二氢-2- 氧代-1H- 喹唑啉基,2,3- 二氢苯并噁唑基,2- 氧代-2,3- 二氢苯并噁唑基,2,3- 二氢苯并咪唑基,1,3- 二氢吡啶,2- 氧代-1,3- 二氢吡啶,或 2- 氧代-2,3- 二氢苯并咪唑基。

[0087] Het 特别优选表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环饱和、不饱和或芳族杂环,其可以是未取代的或者被 A 和 / 或 $[C(R^3)_2]_n$ Het¹ 单、二或三取代。

[0088] Het 非常特别优选表示哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、噁唑烷基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、异噁唑基或咪唑烷基,其中所述基团还可以被 A 和 / 或 $[C(R^3)_2]_n$ Het¹ 单或二取代。

[0089] Het¹ 优选表示哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、噁唑烷基或咪唑烷基,其中所述基团还可以被 = O 和 / 或 A 单或二取代。

[0090] 无论进一步的取代如何,D 表示例如噻唑二基、噻吩二基、呋喃二基、吡咯二基、噁唑二基、异噁唑二基、噁二唑二基、吡唑二基、咪唑二基、噻二唑二基、哒嗪二基、吡嗪二基、吡啶二基或嘧啶二基,其中所述基团还可以被 Hal 和 / 或 A 单、二或三取代。

[0091] Hal 优选表示 F、Cl 或 Br,但也可以是 I,特别优选是 F 或 Cl。

[0092] 在本发明通篇中,所有出现一次以上的基团可以相同或不同,即它们是彼此独立的。

[0093] 式 I 化合物可以具有一个或多个手性中心,因此可以以多种立体异构体形式出现。式 I 包括所有这些形式。

[0094] 因此,本发明特别涉及其中所述基团中至少一个具有上述优选含义之一的式 I 化合物。化合物的一些优选的集合可以由以下的亚式 Ia 至 Ij 表示,它们符合式 I 并且其中未更详细指定的基团具有针对式 I 所示的含义,但其中:

[0095] 在 Ia 中, R^1 表示 Ar;

[0096] 在 Ib 中, R^2 表示 H、A、Het、 $-[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ 或 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$;

[0097] 在 Ic 中, Ar 表示被 Hal 和 / 或 CN 单、二或三取代的苯基;

[0098] 在 Id 中, A 表示具有 1-6 个 C 原子的非支链或支链烷基;

[0099] 在 Ie 中, R^4 表示 H;

[0100] 在 If 中, D 表示噻唑二基、噻吩二基、呋喃二基、吡咯二基、**噁**唑二基、异**噁**唑二基、**噁**二唑二基、吡唑二基、咪唑二基、噻二唑二基、哒嗪二基、吡嗪二基、吡啶二基或嘧啶二基;其中所述基团还可以被 Hal 和 / 或 A 单、二或三取代;

[0101] 在 Ig 中, Het 表示具有 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环饱和、不饱和或芳族杂环,其可以是未取代的或者被 A 和 / 或 $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ 单、二或三取代;

[0102] 在 Ih 中, Het 表示哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、**噁**唑烷基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、**噁**唑基、**噁**二唑基、咪唑基、吡咯基、异**噁**唑基或咪唑烷基,其中所述基团还可以被 A 和 / 或 $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ 单或二取代;

[0103] 在 Ii 中, Het^1 表示哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、**噁**唑烷基或咪唑烷基,其中所述基团还可以被 = O 和 / 或 A 单或二取代;

[0104] 在 Ij 中, R^1 表示 Ar,

[0105] R^2 表示 H、A、Het、 $-[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ 或 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$;

[0106] R^3 、 $R^{3'}$ 表示 H 或 A,

[0107] 一起还表示具有 2-5 个 C 原子的亚烷基;

[0108] R^4 表示 H,

[0109] D 表示噻唑二基、噻吩二基、呋喃二基、吡咯二基、**噁**唑二基、异**噁**唑二基、**噁**二唑二基、吡唑二基、咪唑二基、噻二唑二基、哒嗪二基、吡嗪二基、吡啶二基或嘧啶二基,其中所述基团还可以被 Hal 和 / 或 A 单、二或三取代,

[0110] A 表示具有 1-6 个 C 原子的非支链或支链烷基,

[0111] Ar 表示被 Hal 和 / 或 CN 单、二或三取代的苯基,

[0112] Het 表示具有 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环饱和、不饱和或芳族杂环,其可以是未取代的或者被 A 和 / 或 $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ 单、二或三取代,

[0113] Het^1 表示哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、**噁**唑烷基或咪唑烷基,其中所述基团还可以被 = O 和 / 或 A 单或二取代,

[0114] Hal 表示 F、Cl、Br 或 I,

[0115] n 表示 1、2、3 或 4,

[0116] 及其可药用的盐、互变异构体和立体异构体、包括其所有比例的混合物。

[0117] 此外,还通过本身已知的方法如文献(例如在标准著作如 Houben-Weyl, Methoden

der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) 中所述的那些、准确地已在已知的且适合于所述反应的反应条件下制备式 I 化合物以及用于制备它们的原料。在此也可以使用在此未更详细提及的本身已知的变通形式。

[0118] 优选式 I 化合物可以通过使式 II 化合物与式 III 化合物反应而获得。该反应在如对于铃木 (Suzuki) 反应而言本领域技术人员已知的条件下进行。

[0119] 式 II 和 III 的原料化合物通常是已知的。然而, 如果它们是新的, 那么可以通过本身已知的方法制备它们。在式 III 化合物中, X 优选表示

[0120]



[0121] 该反应在铃木 (Suzuki) 偶联的标准条件下进行。根据所用的条件, 反应时间为数分钟至 14 天, 反应温度为约 -30° 至 140° 、通常为 0° 至 100° 、特别是约 60° 至约 90° 。

[0122] 适宜的惰性溶剂例如有: 烃类, 如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯化烃类, 如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇类, 如甲醇、乙醇、异丙醇、正-丙醇、正-丁醇或叔丁醇; 醚类, 如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷; 乙二醇醚类, 如乙二醇单甲醚或单乙醚、乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮类, 如丙酮或丁酮; 酰胺类, 如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈类, 如乙腈; 亚砷类, 如二甲亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 羧酸类, 如甲酸或乙酸; 硝基化合物, 如硝基甲烷或硝基苯; 酯类, 如乙酸乙酯, 或所述溶剂的混合物。特别优选二甲氧基乙烷。

[0123] 而且, 优选式 I 化合物可以通过使式 IV 化合物与式 V 化合物反应而获得。式 IV 和 V 的原料化合物通常是已知的。然而, 如果它们是新的, 那么可以通过本身已知的方法制备它们。根据所用的条件, 反应时间为数分钟至 14 天, 反应温度为约 -30° 至 140° 、通常为 0° 至 100° 、特别是约 60° 至约 90° 。适宜的惰性溶剂例如有: 烃类, 如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯化烃类, 如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇类, 如甲醇、乙醇、异丙醇、正-丙醇、正-丁醇或叔丁醇; 醚类, 如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷; 乙二醇醚类, 如乙二醇单甲醚或单乙醚、乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮类, 如丙酮或丁酮; 酰胺类, 如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈类, 如乙腈; 亚砷类, 如二甲亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 羧酸类, 如甲酸或乙酸; 硝基化合物, 如硝基甲烷或硝基苯; 酯类, 如乙酸乙酯, 或所述溶剂的混合物。特别优选 THF。

[0124] 而且, 优选式 I 化合物可以通过使式 VI 化合物与式 VII 化合物反应而获得。式 VI 和 VII 的原料化合物通常是已知的。然而, 如果它们是新的, 那么可以通过本身已知的方法制备它们。根据所用的条件, 反应时间为数分钟至 14 天, 反应温度为约 -30° 至 140° 、通常为 0° 至 100° 、特别是约 60° 至约 90° 。适宜的惰性溶剂例如有: 烃类, 如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯化烃类, 如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇类, 如甲醇、乙醇、异丙醇、正-丙醇、正-丁醇或叔丁醇; 醚类, 如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷; 乙二醇醚类, 如乙二醇单甲醚或单乙醚、乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮类, 如丙酮或丁酮; 酰胺类, 如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈类, 如乙腈; 亚砷类, 如二甲亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 羧酸类, 如甲酸或乙酸; 硝基化合物, 如硝基甲烷或硝基苯; 酯类, 如乙酸乙酯, 或所述溶剂的混合物。特别优选 THF。

基甲烷或硝基苯；酯类，如乙酸乙酯，或所述溶剂的混合物。

[0125] 还能够通过将基团 R^2 转化成另一种基团 R^2 将式 I 化合物转化成另一种式 I 化合物，例如通过将硝基还原为氨基（例如通过在阮内镍或 Pd/ 碳上在惰性溶剂如甲醇或乙醇中氢化）。

[0126] 而且，可以按照常规方式，使用酰氯或酸酐使游离氨基酰化或者使用未取代或取代的烷基卤使其烷基化，上述反应有利地在惰性溶剂如二氯甲烷或 THF 中和 / 或在碱如三乙胺或吡啶的存在下、在 -60° 至 $+30^{\circ}$ 的温度下进行。

[0127] 式 I 化合物还可以通过经溶剂解、特别是水解或经氢解从其官能衍生物中释放出而获得。

[0128] 优选的用于溶剂解或氢解的原料是含有相应的被保护氨基和 / 或羟基而非一个或多个游离氨基和 / 或羟基的那些，优选是携带氨基保护基而非 H 原子与 N 原子键合的那些，例如符合式 I、但是含有 NHR' 基团（其中 R' 为氨基保护基如 BOC 或 CBZ）而非 NH_2 基团的那些。

[0129] 还优选携带羟基保护基而非羟基的 H 原子的原料，例如符合式 I、但含有 $R''O-$ 苯基（其中 R'' 为羟基保护基）而非羟基 - 苯基的那些。

[0130] 在原料分子中还能够存在多个相同或不同的被保护的氨基和 / 或羟基。如果所存在的保护基彼此不同，那么它们在许多情况中可以被选择性地裂解出。

[0131] 术语“氨基保护基”在通用术语中是已知的，其涉及适于保护（阻断）氨基避免发生化学反应、但是在预期化学反应已经在分子的其它处进行后易于除去的基团。典型的这类基团特别是未取代或取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。由于氨基保护基在预期反应（或反应序列）后被除去，所以其类型和大小并不是关键的；然而，优选具有 1-20 个、特别是 1-8 个碳原子的那些。应当在本发明的方法的最广泛意义上理解术语“酰基”。它包括衍生自脂族、芳脂族、芳族和杂环羧酸或磺酸的酰基以及特别是烷氧羰基、芳氧羰基且尤其是芳烷氧羰基。这类酰基的实例有：烷酰基，如乙酰基、丙酰基和丁酰基；芳烷酰基，如苯基乙酰基；芳酰基，如苯甲酰基和甲苯基；芳氧基烷酰基，如 POA；烷氧羰基，如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、BOC 和 2-碘乙氧羰基；芳烷氧羰基，如 CBZ（“苄氧羰基”）、4-甲氧基苄氧羰基和 FMOC；和芳基磺酰基，如 Mtr、Pbf 和 Pmc。优选的氨基保护基为 BOC 和 Mtr，还有 CBZ、Fmoc、苄基和乙酰基。

[0132] 术语“羟基保护基”同样在通用术语中是已知的，其涉及适于保护羟基避免发生化学反应、但是在预期化学反应已经在分子的其它处进行后易于除去的基团。典型的这类基团有上文述及的未取代或取代的芳基、芳烷基或酰基，此外还有烷基。由于羟基保护基在预期反应或反应序列后再被除去，所以其性质和大小并不是关键的；优选具有 1-20 个、特别是 1-10 个碳原子的那些。羟基保护基的实例尤其有叔丁氧羰基、苄基、对硝基苯甲酰基、对甲苯磺酰基、叔丁基和乙酰基，其中特别优选苄基和叔丁基。天冬氨酸和谷氨酸中的 $COOH$ 基团优选以其叔丁酯的形式被保护（例如 Asp(OBut)）。

[0133] 例如采用强酸、有利地采用 TFA 或高氯酸，但是还可以采用其它无机强酸如盐酸或硫酸、强的有机羧酸如三氯乙酸或磺酸如苯磺酸或对甲苯磺酸，使式 I 化合物从其官能衍生物中释放出（取决于所用的保护基）。存在另外的惰性溶剂是可能的，但并非始终是必需的。适宜的惰性溶剂优选是有机溶剂，例如：羧酸，如乙酸；醚类，如四氢呋喃或二噁烷；

酰胺类,如 DMF;卤代烃类,如二氯甲烷;还有醇类,如甲醇、乙醇或异丙醇;和水。上述溶剂的混合物也是适宜的。优选使用过量的 TFA 并且不添加另外的溶剂,高氯酸优选以乙酸与 70% 高氯酸的比例为 9 : 1 的混合物形式使用。用于裂解的反应温度有利地为约 0° 至约 50°、优选 15° 至 30° (室温)。

[0134] BOC、OBut、Pbf、Pmc 和 Mtr 基团可以例如优选使用 TFA 在二氯甲烷中或使用约 3-5N HCl 在二噁烷中的溶液在 15-30° 裂解出,FMOC 基团可以在 15-30° 使用二甲胺、二乙胺或哌啶在 DMF 中的约 5-50% 溶液裂解出。

[0135] 采用三苯甲基来保护氨基酸组氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和半胱氨酸。使用 TFA/10% 苯硫酚来裂解它们(这取决于所需的终产物),其中三苯甲基从所有所述的氨基酸中被裂解出;当使用 TFA/茴香醚或 TFA/茴香硫醚时,仅 His、Asn 和 Gln 的三苯甲基被裂解出,而在 Cys 侧链上其被保留。采用 Pbf(五甲基苯并呋喃基)来保护 Arg。它通过采用例如 TFA 在二氯甲烷中被裂解出。

[0136] 例如,可通过氢解除去的保护基(如 CBZ 或苄基)可以例如通过用氢在催化剂(例如贵金属催化剂如钯,有利地在载体如碳上)的存在下处理来裂解出。此处适宜的溶剂为上述的那些,特别是例如醇类,如甲醇或乙醇;或酰胺类,如 DMF。氢解通常在约 0-100° 的温度和约 1-200 巴的压力下、优选 20-30° 和 1-10 巴下进行。CBZ 基团的氢解非常成功,例如在 5-10% Pd/C 上、在甲醇中或者采用甲酸铵(而非氢)在 Pd/C 上、在甲醇/DMF 中于 20-30° 下非常成功。

[0137] 药用盐和其它形式

[0138] 本发明所述的化合物可以以其最终的非盐形式使用。另一方面,本发明还包括这些化合物的可药用盐形式的使用,所述可药用盐可以通过本领域已知的操作步骤由各种有机和无机酸和碱衍生得到。式 I 化合物的可药用盐形式大部分是通过常规方法制备的。如果式 I 化合物含有羧基,则其适宜的盐之一可通过使该化合物与适宜的碱反应从而产生相应的碱加成盐来形成。这类碱有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,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,如哌啶、二乙醇胺和 N-甲基-谷氨酰胺。也包括式 I 化合物的铝盐。就某些式 I 化合物而言,可以通过用可药用有机和无机酸处理这些化合物来形成酸加成盐,例如卤化氢,如氯化氢、溴化氢或碘化氢;其它无机酸及其相应的盐,如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等;和烷基-和单芳基-磺酸盐,如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;和其它有机酸及其相应的盐,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 化合物的可药用酸加成盐包括以下盐: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(苯基磺酸盐)、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、富马酸盐、半乳糖二酸盐(得自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、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、扑姆酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、

磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但这不代表限于此。

[0139] 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,但这不代表限于此。在上述盐中,优选铵盐;碱金属盐钠盐和钾盐,以及碱土金属盐钙盐和镁盐。衍生自可药用有机无毒碱的式 I 化合物的盐包括以下物质的盐:伯、仲和叔胺、被取代的胺,还包括天然存在的被取代的胺、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'-二苄基乙二胺(苄星(benzathine))、二环己基胺、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、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟基甲基)甲基胺(氨基丁三醇),但这不代表限于此。

[0140] 可以用诸如以下的物质将含有碱性含氮基团的本发明的化合物季铵化:(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;硫酸二(C₁-C₄)烷基酯,例如硫酸二甲基、二乙基和二戊基酯;(C₁₀-C₁₈)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物;以及芳基(C₁-C₄)烷基卤化物,例如苄基氯和苄基溴。可以用该类盐来制备水溶性和油溶性的本发明的化合物。

[0141] 优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、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、新戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇,但这不代表限于此。

[0142] 特别优选盐酸盐、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。

[0143] 碱性式 I 化合物的酸加成盐是通过将游离碱形式与足够量所需的酸接触、从而以常规方式形成盐来制备的。可以通过将盐形式与碱接触并以常规方式分离出游离碱而再生游离碱。就某些物理性质而言,游离碱形式在某些方面与其相应的盐形式不同,例如在极性溶剂中的溶解度方面;然而,对于本发明的目的而言,盐在其它方面与其各自的游离碱形式相当。

[0144] 如上所述,式 I 化合物的可药用碱加成盐是用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成的。优选的金属有钠、钾、镁和钙。优选的有机胺有 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

[0145] 本发明的酸性化合物的碱加成盐是通过将游离酸形式与足够量所需的碱进行接触、从而以常规方式形成盐来制备的。可以通过将盐形式与酸接触并以常规方式分离出游离酸而再生游离酸。就某些物理性质而言,游离酸形式在某些方面与其相应的盐形式不同,例如在极性溶剂中的溶解度方面;然而,对于本发明的目的而言,盐在其它方面与其各自的游离酸形式相当。

[0146] 如果本发明的化合物含有一个以上能形成这类可药用盐的基团,则本发明还包括多重盐。典型的多重盐形式包括例如酒石酸氢盐、二乙酸盐、二富马酸盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐,但这不代表限于此。

[0147] 就上述内容而言,可以看出,本文中的表述“可药用盐”指包括其盐之一的形式的

式 I 化合物的活性成分,特别是如果与活性成分的游离形式或早期使用的活性成分的任何其它盐形式相比该盐形式赋予了活性成分改进的药动学性质的话。活性成分的可药用盐形式也可以首次为该活性成分提供了之前其不具有的所需的药动学性质,甚至可能在其体内治疗效果方面对该活性成分的药效学具有积极影响。

[0148] 本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物和 / 或其可药用盐和立体异构体、包括其所有比例的混合物以及任选地包含赋形剂和 / 或佐剂的药剂。

[0149] 药物制剂可以以每个剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式进行施用。该类单位可包含例如 0.5mg 至 1g、优选 1mg 至 700mg、特别优选 5mg 至 100mg 本发明的化合物,这取决于所治疗的病症、施用方法以及患者的年龄、体重和情况,或者药物制剂可以以每个剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式进行施用。优选的剂量单位制剂是包含上述日剂量或部分剂量或其相应分数的活性成分的那些。此外,这类药物制剂可以用药理学领域通常已知的方法来制备。

[0150] 药物制剂可适用于经由任何所需的适宜方法进行的施用,例如经口服(包括口含或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口含、舌下或透皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)方法。该类制剂可以用药理学领域中已知的所有方法来制备,例如通过将活性成分与赋形剂或辅剂合并来制备。

[0151] 适于口服施用的药物制剂可以以独立单位的形式进行施用,所述的独立单位例如有胶囊或片剂;粉末或颗粒;在水性或非水性液体中的溶液或混悬液;可食用的泡沫或泡沫食物;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。

[0152] 因此,例如,就以片剂或胶囊形式口服施用而言,可以将活性成分组分与无毒的可药用口服惰性赋形剂例如乙醇、甘油、水等合并。粉末可以通过将化合物粉碎至适当细的大小并将其与以相似方式粉碎的药用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。也可以存在矫味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0153] 胶囊是通过如上所述制备粉末混合物并填充到成型的明胶胶囊壳中来制备的。在进行填充操作前,可以向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂,如高度分散的硅酸、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇。也可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以提高胶囊被使用后药物的利用度。

[0154] 此外,如果需要或必要,也可以向混合物中掺入适宜的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或 β -乳糖、由玉米制得的甜味剂、天然和合成橡胶如阿拉伯胶、西黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡类等。这些剂型中所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。崩解剂非限制性地包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂是通过例如制备粉末混合物、将该混合物制粒或干压、加入润滑剂和崩解剂并将整个混合物压成片剂来制备的。粉末混合物是通过将以适当方式粉碎的化合物与上述稀释剂或基质混合并任选地与粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮、溶出阻滞剂如石蜡、吸收促进剂如季盐和 / 或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合来制备的。可以通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、acacia 胶浆或者纤维素或聚合物材料的溶液润湿并将其过筛而将粉末混合物制粒。作为制粒的一种替换选择,可以使粉末混合物通过压片机,得到形状不均匀的块状物,将其破碎从而形成颗粒。通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油可对颗粒进行润滑以防止

粘附在片剂铸模上。然后,将被润滑的混合物压成片剂。也可以将本发明的化合物与自由流动的情性赋形剂合并,然后在不进行制粒或干压步骤的情况下直接压成片剂。可以存在由虫胶隔离层、糖或聚合物物质层和蜡的光泽层组成的透明或不透明的保护层。可以向这些包衣中加入染料以便能区别不同的剂量单位。

[0155] 口服液体如溶液、糖浆和酞剂可以被制备为剂量单位形式以便给定量包含预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶解于具有适宜矫味剂的水性溶液中来制备,而酞剂是用无毒的醇性媒介物制备的。混悬液可以通过将化合物分散于无毒媒介物中来制备。也可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚类、防腐剂、矫味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人工甜味剂等。

[0156] 如果需要,可以将用于口服施用的剂量单位制剂包封于微囊中。也可以以释放被延长或延迟的形式来制备制剂,如通过将粒状材料用聚合物、蜡等进行包衣或者将其包埋于聚合物、蜡等中来制备制剂。

[0157] 式 I 化合物及其盐也可以以脂质体递送系统如单层小囊泡、单层大囊泡和多层囊泡的形式进行施用。可以由各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱来形成脂质体。

[0158] 式 I 化合物及其盐也可以用单克隆抗体作为独立载体而被递送,其中所述化合物分子与所述单克隆抗体偶联。也可以将化合物偶联到作为靶向药物载体的可溶性聚合物上。该类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯氨基苯酚、聚羟乙基天冬酰氨基苯酚或聚氧化乙烯聚赖氨酸,被棕榈酰基取代。还可以将化合物偶联到一类适于实现药物控释的生物可降解聚合物上,例如聚乳酸、聚- ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯类、聚缩醛类、聚二羟基吡喃类、聚氰基丙烯酸酯类和交联或两亲性嵌段共聚物水凝胶。

[0159] 适于经皮施用的药物制剂可以作为与接受者的表皮长期紧密接触的独立硬膏剂施用。因此,例如,可以用离子电渗疗法使活性成分从硬膏剂中递送,如 Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986) 中的通用术语所述。

[0160] 适于局部施用的药用化合物可以被配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉末、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油。

[0161] 对于眼或其它外部组织例如口和皮肤的治疗,制剂优选地以局部用软膏剂或乳膏剂的形式被应用。在配制软膏剂的情况中,可以将活性成分与石蜡的或水可混溶的乳膏基质一起应用。或者,可以用水包油型乳膏基质或油包水型基质将活性成分配制成乳膏剂。

[0162] 适于局部应用于眼的药物制剂包括滴眼剂,其中活性成分被溶解或混悬于适宜的载体、特别是水性溶剂中。

[0163] 适于在口中局部应用的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0164] 适于直肠施用的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式施用。

[0165] 其中载体物质是固体的适于鼻施用的药物制剂包含具有例如 20-500 微米粒度的粗粉末,其可以以嗅的方式施用,即经由鼻道从靠近鼻的含粉末容器中迅速吸入。以液体作为载体物质、以鼻喷雾剂或滴鼻剂施用的适宜制剂包含活性成分在水或油中的溶液。

[0166] 适于通过吸入施用的药物制剂包含细颗粒粉或雾,所述细颗粒粉或雾可通过各种类型的含气雾剂的加压分配器、喷雾器或吹入器来产生。

[0167] 适于阴道施用的药物制剂可以以阴道栓、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷

雾制剂的形式施用。

[0168] 适于胃肠外施用的药物制剂包括：水性和非水性无菌注射溶液，其包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和由此使得制剂与被治疗接受者的血液等张的溶质；以及水性和非水性的无菌混悬液，其可以包含混悬介质和增稠剂。制剂可以位于单剂量或多剂量容器、例如密封的安瓿和小瓶中施用，以冷冻干燥（冻干）状态储存，以便仅需在临用前加入无菌载体液体例如注射用水。按照处方制备的注射溶液和混悬液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0169] 不言而喻的是，除了上面特定提及的组份外，制剂还可以包含本领域中该特定类型制剂中常用的其它物质；因此，例如，适于口服施用的制剂可以包含矫味剂。

[0170] 式 I 化合物的治疗有效量取决于许多因素，包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的准确疾病情况及其严重程度、制剂的性质和施用方法，最终由主治医师或兽医来决定。然而，本发明化合物用于治疗肿瘤生长例如结肠癌或乳癌的有效量一般为 0.1 至 100mg/kg 接受者（哺乳动物）体重 / 天，特别是通常为 1 至 10mg/kg 体重 / 天。因此，对于体重为 70kg 的成年哺乳动物而言，每天的实际量通常为 70 至 700mg，其中该量可以作为每天单次剂量或者通常以每天一系列部分剂量（如二、三、四、五或六个部分剂量）被施用，从而使得总日剂量相同。可以以本发明化合物本身的有效量分数来确定其盐或溶剂合物或生理学功能衍生物的有效量。可认为相似剂量适用于治疗上述其它病症。

[0171] 本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物和 / 或其可药用盐和立体异构体、包括其所有比例的混合物以及至少一种其它药物活性成分的药剂。

[0172] 本发明还涉及由如下的单独药包组成的套件（药盒）：

[0173] (a) 有效量的式 I 化合物和 / 或其可药用盐和立体异构体、包括其所有比例的混合物；

[0174] (b) 有效量的其它药物活性成分。

[0175] 该套件包含适宜的容器，如盒、单个瓶、袋或安瓿。该套件可以包含例如单独的安瓿，每个安瓿各自包含有效量式 I 化合物和 / 或其可药用盐和立体异构体、包括其所有比例的混合物；和有效量的其它药物活性成分，它们为溶解或冷冻干燥形式。

[0176] 应用

[0177] 本发明的化合物适合于作为哺乳动物、尤其是人用药物活性成分，以治疗酪氨酸激酶诱导的疾病。这些疾病包括肿瘤细胞增殖、促进实体瘤生长的病理性新生血管形成（或血管生成）、眼新生血管形成（糖尿病性视网膜病、年龄诱导的黄斑变性等）和炎症（银屑病、类风湿性关节炎等）。

[0178] 本发明包括式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐在制备用于治疗或预防癌症的药剂中的应用。优选治疗的癌症来源于脑癌、泌尿生殖道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌。另一组癌症的优选形式为单核细胞性白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤和乳癌。

[0179] 还包括本发明的权利要求 1 的化合物和 / 或其生理学可接受的盐在制备用于治疗或预防其中涉及血管生成的疾病的药剂中的应用。

[0180] 这类其中涉及血管生成的疾病为眼病，如视网膜血管化、糖尿病性视网膜病、年龄诱导的黄斑变性等。

[0181] 式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防炎性疾

病的药剂中的应用也属于本发明的范围。这类炎症性疾病的实例包括类风湿性关节炎、银屑病、接触性皮炎、迟发型超敏反应等。

[0182] 还包括式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐在制备用于在哺乳动物中治疗或预防酪氨酸激酶诱导的疾病或酪氨酸激酶诱导的病症的药剂中的应用, 其中就该方法而言, 对需要这类治疗的患病哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物。治疗量根据具体疾病而改变, 可以由本领域技术人员不经过度尝试确定。

[0183] 本发明还包括式 I 化合物和 / 或其生理学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剂中的应用。

[0184] 用于治疗或预防眼病如糖尿病性视网膜病和年龄诱导的黄斑变性的方法同样为本发明的一部分。治疗或预防炎症性疾病如类风湿性关节炎、银屑病、接触性皮炎和迟发型超敏反应的应用以及治疗或预防来自骨肉瘤、骨关节炎和佝偻病的骨病的应用同样属于本发明的范围。

[0185] 表述“酪氨酸激酶诱导的疾病或病症”指依赖于一种或多种酪氨酸激酶活性的病理情况。酪氨酸激酶直接或间接参与各种细胞活动、包括增殖、粘着和迁移以及分化的信号转导路径。与酪氨酸激酶活性相关的疾病包括肿瘤细胞增殖、促进实体瘤生长的病理性新生血管形成、眼新生血管形成(糖尿病性视网膜病、年龄诱导的黄斑变性等)和炎症(银屑病、类风湿性关节炎等)。

[0186] 式 I 化合物可以施用于患者以便治疗癌症, 特别是快速生长的肿瘤。

[0187] 本发明由此涉及式 I 化合物及其可药用盐和立体异构体、包括其所有比例的混合物在制备用于治疗激酶信号转导的抑制、调节和 / 或调控在其中发挥作用的疾病的药剂中的应用。

[0188] 本文优选涉及 Met 激酶。

[0189] 优选式 I 化合物及其可药用盐和立体异构体、包括其所有比例的混合物在制备药剂中的应用, 所述药剂用于治疗受到权利要求 1 的化合物对酪氨酸激酶的抑制的影响的疾病。

[0190] 特别优选制备用于治疗受到权利要求 1 的化合物对 Met 激酶的抑制的影响的疾病的药剂中的应用。尤其优选治疗疾病的应用, 其中所述疾病为实体瘤。

[0191] 实体瘤优选选自肺、鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃和 / 或喉的肿瘤。

[0192] 实体瘤还优选选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、结肠癌和乳癌。

[0193] 还优选治疗血液和免疫系统肿瘤的用途, 优选治疗选自急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病和 / 或慢性淋巴性白血病的肿瘤。

[0194] 可以将所公开的式 I 化合物与其它已知治疗剂、包括抗癌药联用。本文所用的术语“抗癌药”涉及施用于癌症患者、旨在治疗癌症的任意物质。

[0195] 本文定义的抗癌疗法可以作为单一疗法施用, 或除本发明的化合物外, 还可以包括常规的手术或放疗或化疗。这类化疗可以包括如下类别抗肿瘤药中的一种或多种:

[0196] (i) 如用于医学肿瘤学的抗增殖 / 抗肿瘤 / DNA- 损伤剂及其组合, 如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲); 抗代谢物(例如抗叶酸剂, 如氟嘧啶类如 5- 氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲和

吉西他滨);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素,如亚德利亚霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素 D 和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,如长春花新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨和紫杉烷类如泰素(taxol)和泰素帝(taxotere));拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康、伊立替康和喜树碱)和细胞分化剂(例如全反式视黄酸、13-顺式-视黄酸和芬维 a 胺);

[0197] (ii) 细胞抑制剂,如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene(艾多昔芬)、雌激素受体减量调节剂(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)、孕酮类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、vorazole(伏氯唑)和依西美坦)和 5 α -还原酶抑制剂如非那雄胺;

[0198] (iii) 抑制癌细胞侵入的物质(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抑制剂);

[0199] (iv) 生长因子功能抑制剂,例如这类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] 和抗-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,如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼, AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼, OS1-774) 和 6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代基丙氧基)喹唑啉-4-胺(C1 1033));例如血小板衍生生长因子家族抑制剂和例如肝细胞生长因子家族抑制剂;

[0200] (v) 抗血管生成剂,如抑制血管内皮生长因子的那些(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[AvastinTM]、如披露在公布的国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 中的那些化合物)和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合蛋白- α v β 3 功能抑制剂和血管抑素(angiostatin));

[0201] (vi) 血管损伤剂,如考布他汀 A4 和披露在国际专利申请 W099/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434 和 W0 02/08213 中的化合物;

[0202] (vii) 反义疗法,例如涉及上述靶标的那些,如抗-Ras 反义物 ISIS 2503;

[0203] (viii) 基因疗法手段,包括例如替换异常基因如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 的手段;GDEPT(基因导向性酶前药疗法)手段,如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些;和增加患者对化疗或放疗耐受性的手段,如多药抗药性基因疗法;和

[0204] (ix) 免疫疗法手段,包括例如增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内手段,如使用细胞因子如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的转染;减少 T-细胞无反应性的手段;使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的手段;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的手段;和使用抗独特型抗体的手段。

[0205] 来自下表 1 的药物优选但非排他性地与式 I 化合物联用。

[0206]

表 1		
烷化剂	环磷酰胺 白消安 异环磷酰胺 美法仑 六甲蜜胺 塞替派 苯丁酸氮芥 达卡巴嗪 卡莫司汀	洛莫司汀 丙卡巴肼 六甲聚脒胺(Altretamine) 磷酸雌莫司汀 氮芥(mechloroethamine) 链佐星 替莫唑胺 司莫司汀
铂物质	顺铂 奥沙利铂 螺铂 Carboxyphthalatoplatinum 四铂 Ormiplatin (奥马铂) 异丙铂	卡铂 ZD-0473 (AnorMED) 洛铂(Aetema) 沙铂(Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代谢物	氮胞苷 吉西他滨 卡培他滨 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氟脱氧腺苷 6-巯嘌呤 6-硫鸟嘌呤	拓优得 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)

[0207]

	阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 甲氧蝶呤 Idatrexate (依达曲沙)	氟达拉滨(Bioenvision) 伊罗夫文(MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 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-羟喜树碱 托泊替康 Dexrazoxanet(TopoTarget) 匹蒽醌(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(Gimatecan) (Sigma-Tau) 二氟替康(Beaufour-lpsen) 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 (放线菌素) 多柔比星(亚德利亚霉素) doxyrubicin (脱氧柔比星) 戊柔比星 柔红霉素(道诺霉素) 表柔比星 Therarubicin 伊达比星 柔红霉素苯胺(Rubidazon) 普卡霉素(Plicamycin) 泊非霉素	氨茶非特 Azonafide 蒽吡唑(anthrapyrazole) Oxantrazole 洛索蒽醌 硫酸博来霉素(Blenoxan) Bleomycinic acid (博来霉素酸) 博来霉素 A 博来霉素 B 丝裂霉素 C MEN-10755(Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals)

[0208]

	氟基吗啉代多柔比星 米托蒽醌(Novantron)	
抗有丝 分裂剂	紫杉醇 多西他赛 秋水仙碱 长春花碱 长春花新碱 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) 念珠藻环肽 52(Eli Lilly) 长春氟宁(Fabre) Auristatin PE(Teikoku Hormone) BMS 247550(BMS) BMS 184476(BMS) BMS 188797(BMS) Taxoprexin(Protarga)	SB408075(GlaxoSmithKline) E7010(Abbott) PG-TXL(Cell Therapeutics) IDN5109(Bayer) A105972(Abbott) A204197(Abbott) LU 223651(BASF) D24851 (ASTA Medica) ER-86526(Eisai) 考布他汀 A4(BMS) 异高软海绵素-B(PharmaMar) ZD6126(AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992(Asahi) IDN5109(Indena) AVLB(Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B(BMS) BNP-7787(BioNumerik) CA-4-前体药物(OXiGENE) 多拉司他汀-10(NrH) CA-4(OXiGENE)
芳香酶 抑制剂	氨鲁米特 来曲唑	依西美坦 阿他美坦(BioMedicines)

[0209]

	阿那曲唑 福美坦	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(PharmaMar) 葡磷酰胺(Baxter International) 清蛋白+32P(Isotope Solutions) Thymectacin(NewBiotics) 依度曲肽(Novartis)	马磷酰胺(Baxter International) 阿帕齐醌(Spectrum Pharmaceuticals) O6-苄基鸟嘌呤(Paligent)
法尼基 转移酶 抑制剂	Arglabin(NuOncology Labs) lonafarnib(Schering-Plough) BAY-43-9006(Bayer)	替匹法尼(Johnson & Johnson) 紫苏子醇(DOR BioPharma)
泵抑制 剂	CBT-1(CBA Pharma) 他立喹达(Xenova) MS-209(Schering AG)	佐舒喹达三盐酸盐(Eli Lilly) 比立考达二柠檬酸盐(Vertex)
组蛋白 乙酰基 转移酶 抑制剂	他地那兰(Pfizer) SAHA(Aton Pharma) MS-275(Schering AG)	丁酸新戊酰氧基甲基酯(Titan) 缩肽(Fujisawa)
金属蛋 白酶抑	新伐司他(Aeterna Laboratories)	CMT-3(CollaGenex) BMS-275291(Celltech)

[0210]

制剂 核糖核 苷还原 酶抑制 剂	马立马司他(British Biotech) Gallium Maltolate(Titan) Triapin(Vion)	Tezacitabine(Aventis) Didox(Molecules for Health)
TNF- α 激动剂/ 拮抗剂	维鲁利秦(Lorus Therapeutics) CDC-394(Celgene)	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 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) 黑素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS-疫苗(GemVax)	Dexosome Therapy (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

[0211]

激素和 抗激素 药	雌激素 共轭雌激素 乙炔雌二醇 氯烯雌醚 Idenestrol 己酸羟孕酮 甲羟孕酮 睾酮 丙酸睾酮 氟甲睾酮 甲睾酮 己烯雌酚 甲地孕酮 他莫昔芬 Toremofin 地塞米松	泼尼松 甲泼尼龙 泼尼松龙 氯鲁米特 亮丙立德 戈舍瑞林 leuporelin (亮丙瑞林) 比卡鲁胺 氟他胺 奥曲肽 尼鲁米特 米托坦(Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(EntreMed) 阿佐昔芬(Arzoifen)(Eli Lilly)
光动力 活性剂	他拉泊芬(Light Sciences) Theralux(Theratechnologies) 莫特沙芬-钆(Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) 镓-替沙林(Pharmacyclics) 金丝桃素
酪氨酸 激酶抑 制剂	伊马替尼(Novartis) 来氟米特(Sugen/Pharmacia) ZD1839(AstraZeneca) 厄洛替尼(Oncogene Science) Canertjnib(卡纳替尼)(Pfizer) 角鲨胺(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518(Millennium) PKC412(Novartis) Phenoxodiol O 曲妥单抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech)

[0212]

	ZD6474 (AstraZeneca) 伐他拉尼(Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016(GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各种活性剂	SR-27897(CCK-A 抑制剂, Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(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(胃泌素抑制剂, Aphton) 乙法昔罗(氧合器, Allos Therapeutics) P1-88 (类肝素酶(heparanase) 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,	BCX-1777(PNP 抑制剂, BioCryst) 豹蛙酶(核糖核酸酶刺激物, Alfacell) 加柔比星(RNA 合成抑制剂, Dong-A) 替拉扎明(还原剂, SRI International) N-乙酰半胱氨酸(还原剂, Zambon) R-氟比洛芬(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(Eflornithin)(ODC 抑制剂, ILEX Oncology) 米诺膦酸(破骨细胞抑制剂, Yamanouchi) 吲地磺胺(p53 刺激剂, Eisai) Aplidin(PPT 抑制剂, PharmaMar) 利妥昔单抗(CD20-抗体,

[0213]

Maxim) 噻唑呋林(Tiazofurin) (IMPDH 抑制剂, Ribapharm) 西仑吉肽(整联蛋白拮抗剂, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 激动剂, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-激酶抑制 剂, Wyeth) 依昔舒林(PDE-V 抑制剂, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 抑制剂, Cell Pathways) AG-2037 (GART 抑制剂, Pfizer) WX-UK1(纤溶酶原激活物抑 制剂, Wilex) PBI-1402 (PMN 刺激剂, ProMetic LifeSciences) 硼替佐米(蛋白酶体抑制剂, Millennium) SRL-172(T-细胞刺激剂, SR Pharma) TLK-286 (谷胱甘肽-S 转移酶 抑制剂, Telik) PT-100(生长因子激动剂, Point Therapeutics) 米朵妥林(PKC 抑制剂, Novartis) 苔藓抑素-1 (PKC 刺激剂,	Genentech) 吉姆单抗(CD33 抗体, Wyeth Ayerst) PG2(造血促进剂, Pharmagenesis) Immunol™(三氯生漱口剂, Endo) 三乙酰基尿苷(尿苷前药, Wellstat) SN-4071 (肉瘤药, Signature BioScience) TransMID-107™(免疫毒素, KS Biomedix) PCK-3145 (细胞凋亡促进剂, Procyon) 多拉达唑(细胞凋亡促进剂, Pola) CHS-828(细胞毒性剂, Leo) 反式视黄酸(分化剂, NIH) MX6(细胞凋亡促进剂, MAXIA) Apomine(细胞凋亡促进剂, ILEX Oncology) 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)
--	--

[0214]

	GPC Biotech) CDA-II(细胞凋亡促进剂, Everlife) SDX-101(细胞凋亡促进剂, Salmedix) Ceflatonin(细胞凋亡促进剂, ChemGenex)	
烷化剂	环磷酰胺 白消安 异环磷酰胺 美法仑 六甲蜜胺 塞替派 苯丁酸氮芥 达卡巴嗪 卡莫司汀	洛莫司汀 丙卡巴肼 六甲聚脒胺(Altretamine) 磷酸雌莫司汀 氮芥 链佐星 替莫唑胺 司莫司汀
铂物质	顺铂 奥沙利铂 螺铂 Carboxyphthalatoplatinum 四铂 Ormiplatin (奥马铂) 异丙铂	卡铂 ZD-0473 (AnorMED) 洛铂(Aetema) 沙铂(Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代谢物	氮胞苷 吉西他滨 卡培他滨 5-氟尿嘧啶	拓优得 三甲曲沙 脱氧考福霉素 氟达拉滨

[0215]

	氟尿苷 2-氯脱氧腺苷 6-巯嘌呤 6-硫鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 甲氧蝶呤 Idatrexate (依达曲沙)	喷司他丁 雷替曲塞 羟基脲 地西他滨(SuperGen) 氯法拉滨(Bioenvision) 伊罗夫文(MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 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 Dexrazoxanet(TopoTarget) 匹蒽醌(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(Gimatecan) (Sigma-Tau) 二氟替康(Beaufour-lpsen) 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 (放线菌素) 多柔比星(亚德利亚霉素) doxyrubicin (脱氧柔比星) 戊柔比星 柔红霉素(道诺霉素) 表柔比星 Therarubicin	氮芥非特 Azonafide 蒽吡唑(anthrapyrazole) Oxantrazole 洛索蒽醌 硫酸博来霉素(Blenoxan) Bleomycinic acid (博来霉酸)

[0216]

	伊达比星 柔红霉素苯胺(Rubidazon) 普卡霉素(Plicamycin) 泊非霉素 氨基吗啉代多柔比星 米托蒽醌(Novantron)	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 长春花碱 长春花新碱 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) 念珠藻环肽 52(Eli Lilly) 长春氟宁(Fabre) Auristatin PE(Teikoku Hormone) BMS 247550(BMS) BMS 184476(BMS) BMS 188797(BMS)	SB408075(GlaxoSmithKline) E7010(Abbott) PG-TXL(Cell Therapeutics) IDN5109(Bayer) A105972(Abbott) A204197(Abbott) LU 223651(BASF) D24851 (ASTA Medica) ER-86526(Eisai) 考布他汀 A4(BMS) 异高软海绵素-B(PharmaMar) ZD6126(AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992(Asahi) IDN5109(Indena) AVL B(Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B(BMS) BNP-7787(BioNumerik) CA-4-前体药物(OXiGENE) 多拉司他汀-10(NrH) CA-4(OXiGENE)

[0217]

	Taxoprexin(Protarga)	
芳香酶 抑制剂	氨鲁米特 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(PharmaMar) 葡磷酰胺(Baxter International) 清蛋白 + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin(NewBiotics) 依度曲肽(Novartis)	马磷酰胺(Baxter International) 阿帕齐醌(Spectrum Pharmaceuticals) O6-苄基鸟嘌呤(Paligent)
法尼基 转移酶 抑制剂	Arglabin(NuOncology Labs) lonafarnib(Schering-Plough) BAY-43-9006(Bayer)	替匹法尼(Johnson & Johnson) 紫苏子醇(DOR BioPharma)
泵抑制 剂	CBT-1(CBA Pharma) 他立喹达(Xenova) MS-209(Schering AG)	佐舒喹达三盐酸盐(Eli Lilly) 比立考达二柠檬酸盐(Vertex)

[0218]

组蛋白 乙酰基 转移酶 抑制剂	他地那兰(Pfizer) SAHA(Aton Pharma) MS-275(Schering AG)	丁酸新戊酰氧基甲基酯(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) Gallium Maltolate(Titan) Triapin(Vion)	CMT-3(CollaGenex) BMS-275291(Celltech) Tezacitabine(Aventis) Didox(Molecules for Health)
TNF- α 激动剂/ 拮抗剂	维鲁利秦(Lorus Therapeutics) CDC-394(Celgene)	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 Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗(Biomira)	Dexosome Therapy (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen)

[0219]

	CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 疫苗(CTL Immuno) 黑素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS-疫苗(GemVax)	癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素和 抗激素 药	雌激素 共轭雌激素 乙炔雌二醇 氯烯雌醚 Idenestrol 己酸羟孕酮 甲羟孕酮 睾酮 丙酸睾酮 氟甲睾酮 甲睾酮 己烯雌酚 甲地孕酮 他莫昔芬 Toremofin 地塞米松	泼尼松 甲泼尼龙 泼尼松龙 氯鲁米特 亮丙立德 戈舍瑞林 leuporelin (亮丙瑞林) 比卡鲁胺 氟他胺 奥曲肽 尼鲁米特 米托坦(Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(EntreMed) 阿佐昔芬(Arzoifen)(Eli Lilly)
光动力 活性剂	他拉泊芬(Light Sciences) Theralux(Theratechnologies) 莫特沙芬-钆(Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) 镱-替沙林(Pharmacyclics) 金丝桃素

[0220]

酪氨酸 激酶抑 制剂	伊马替尼(Novartis) 来氟米特(Sugen/Pharmacia) ZD1839(AstraZeneca) 厄洛替尼(Oncogene Science) Canertjnib(卡纳替尼) (Pfizer) 角鲨胺(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 伐他拉尼(Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016(GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518(Millennium) PKC412(Novartis) Phenoxodiol O 曲妥单抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各种活 性剂	SR-27897(CCK-A 抑制剂, Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(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)	BCX-1777(PNP 抑制剂, BioCryst) 豹蛙酶(核糖核酸酶刺激物, Alfacell) 加柔比星(RNA 合成抑制剂, Dong-A) 替拉扎明(还原剂, SRI International) N-乙酰半胱氨酸(还原剂, Zambon) R-氟比洛芬(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)

[0221]

G17DT 免疫原(胃泌素抑制剂, Aphton) 乙法昔罗(氧合器, Allos Therapeutics) P1-88 (类肝素酶(heparanase)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) 噻唑呋林(Tiazofurin)(IMPDH 抑制剂, Ribapharm) 西仑吉肽(整联蛋白拮抗剂, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 激动剂, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-激酶抑制剂, Wyeth) 依昔舒林(PDE-V 抑制剂, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 抑制剂, Cell Pathways) AG-2037 (GART 抑制剂, Pfizer) WX-UK1(纤溶酶原激活物抑制剂, Willex) PBI-1402 (PMN 刺激剂, ProMetic LifeSciences) 硼替佐米(蛋白酶体抑制剂, Millennium)	131-I-TM-601 (DNA 拮抗剂, TransMolecular) 依氟鸟氨酸(Eflornithin)(ODC 抑制剂, ILEX Oncology) 米诺膦酸(破骨细胞抑制剂, Yamanouchi) 吲地磺胺(p53 刺激剂, Eisai) Aplidin(PPT 抑制剂, PharmaMar) 利妥昔单抗(CD20-抗体, Genentech) 吉姆单抗(CD33 抗体, Wyeth Ayerst) PG2(造血促进剂, Pharmagenesis) Immunol™(三氯生漱口剂, Endo) 三乙酰基尿苷(尿苷前药, Wellstat) SN-4071 (肉瘤药, Signature BioScience) TransMID-107™(免疫毒素, KS Biomedix) PCK-3145 (细胞凋亡促进剂, Procyon) 多拉达唑(细胞凋亡促进剂, Pola) CHS-828(细胞毒性剂, Leo) 反式视黄酸(分化剂, NIH) MX6(细胞凋亡促进剂, MAXIA) Apomine(细胞凋亡促进剂, ILEX Oncology) Urocidin(细胞凋亡促进剂, Bioniche) Ro-31-7453(细胞凋亡促进剂, La
---	--

[0222]

SRL-172(T-细胞刺激剂, SR Pharma) TLK-286 (谷胱甘肽-S 转移酶抑制剂, Telik) PT-100(生长因子激动剂, Point Therapeutics) 米哚妥林(PKC 抑制剂, Novartis) 苔藓抑素-1 (PKC 刺激剂, GPC Biotech) CDA-II(细胞凋亡促进剂, Everlife) SDX-101(细胞凋亡促进剂, Salmedix) Ceflatonin(细胞凋亡促进剂, ChemGenex)	Roche) Brostallicin(细胞凋亡促进剂, Pharmacia)
---	--

[0223] 该类联合治疗可以借助于同时、连续或单独分配治疗中的各组分来实现。这种类型的组合产品使用了本发明的化合物。

[0224] 测定法

[0225] 通过下文所述的测定法测试实施例中所所述的式 I 化合物,发现它们具有激酶抑制活性。其它测定法由文献已知,且可容易地由本领域技术人员进行(例如参见 Dhanabal 等人, Cancer Res. 59 :189-197 ;Xin 等人, J.Biol.Chem. 274 :9116-9121 ;Sheu 等人, Anticancer Res. 18 :4435-4441 ;Ausprunk 等人, Dev.Biol. 38 :237-248 ;Gimbrone 等人, J.Natl.Cancer Inst. 52 :413-427 ;Nicosia 等人, In Vitro 18 :538-549)。

[0226] Met 激酶活性的测定

[0227] 根据制造商的数据 (Met, 活性, Upstate, 目录号 14-526) 表达 Met 激酶,目的在于在昆虫细胞 (Sf21 ;草地夜蛾 (S. frugiperda)) 中生成蛋白质,随后以杆状病毒表达载体中的“N-末端 6His- 标记的”重组人蛋白质形式进行亲和色谱纯化。

[0228] 可以使用各种可利用的测定系统测定激酶活性。在亲近闪烁分析法 (Sorg 等人, J.of.Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19)、闪板法或滤器结合试验中,使用放射性标记的 ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) 测定作为底物的蛋白质或肽的放射性磷酸化。在存在抑制性化合物的情况下,可以检测到减少的放射性信号或完全没有信号。此外,均匀时间分辨荧光共振能量转移 (HTR-FRET) 和荧光偏振 (FP) 技术可以用作测定方法 (Sills 等人, J.ofBiomolecular Screening, 2002, 191-214)。

[0229] 其它非放射性 ELISA 测定方法使用特异性磷酸-抗体 (Phospho-AB)。该磷酸-抗体仅结合磷酸化底物。可以根据化学发光、使用过氧化物酶缀合的二级抗体检测这种结合

(Ross 等人, 2002, Biochem. J.)。

[0230] 闪板法 (Met 激酶)

[0231] 所用的测试平板为来自珀金埃尔默公司 (Perkin Eimer) 的 96-孔 Flashplate^R 微量培养板 (目录号 SMP200)。将下述激酶反应组分吸移入测定平板。将 Met 激酶和底物聚 Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6 : 2 : 5 : 1) 与放射性标记的 ³³P-ATP 一起在有和无测试物质存在下、在 100 μl 总体积中于室温孵育 3 小时。使用 150 μl 60mM EDTA 溶液终止反应。在室温进一步孵育 30 分钟后, 抽滤上清液, 每次用 200 μl 0.9% NaCl 溶液将各孔洗涤三次。用闪烁测定仪 (Topcount NXT, 珀金埃尔默公司) 测定所结合的放射性。

[0232] 所用的完整值为不含抑制剂的激酶反应。它应大约在 6000-9000cpm 范围。所用的药理学零值为 0.1mM 终浓度的星形孢菌素。使用 RS1_MTS 程序测定抑制值 (IC50)。

[0233] 每个孔中的激酶反应条件:

[0234] 30 μl 测定缓冲液

[0235] 10 μl 含有 10% DMSO 的待测底物在测定缓冲液中的溶液

[0236] 10 μl ATP (终浓度 1 μM 无放射性, 0.35 μCi ³³P-ATP)

[0237] 50 μl Met 激酶 / 底物混合物在测定缓冲液中的溶液;

[0238] (10ng 酶 / 孔, 50ng pAGLT / 孔)

[0239] 所用的溶液:

[0240] - 测定缓冲液:

[0241] 50mM HEPES

[0242] 3mM 氯化镁

[0243] 3 μM 正钒酸钠

[0244] 3mM 氯化锰 (II)

[0245] 1mM 二硫苏糖醇 (DTT)

[0246] pH = 7.5 (使用氢氧化钠设定)

[0247] - 终止溶液:

[0248] 60mM Titriplex III (EDTA)

[0249] - ³³p-ATP; 珀金埃尔默公司;

[0250] - Met 激酶: Upstate, 目录号 14-526, 储备液 1 μg/10 μl; 比活性 954U/mg;

[0251] - 聚 -Ala-Glu-Lys-Tyr, 6 : 2 : 5 : 1; 西格玛 (Sigma) 公司目录号 P1152

[0252] 体内测试

[0253] 实验操作: 雌性 Balb/C 小鼠 (饲养者: Charles River Wiga) 在到达时 5 周龄。使它们适应我们的饲养环境达 7 天。随后给每只小鼠在肾区域皮下注射在 100 μl PBS 中的 4 百万 TPR-Met/NIH3T3 细胞 (不含 Ca⁺⁺ 和 Mg⁺⁺)。5 天后, 将动物随机分为 3 组, 每组 9 只小鼠, 从而使得每组的平均肿瘤体积为 110 μl (范围为 66-165)。给对照组每天施用 100 μl 溶媒 (0.25% 甲基纤维素 / 100mM 醋酸盐缓冲剂 (pH5.5)), 给治疗组每天施用 200mg/kg 溶于溶媒中的 “A56” 或 “A91” (体积同样为 100 μl / 只动物), 每种情况均通过胃管进行。9 天后, 对照组具有 1530 μl 的平均体积, 终止实验。

[0254] 肿瘤体积的测定: 采用游标卡尺测定长度 (L) 和宽度 (B), 由公式 $L \times B \times B / 2$ 计算肿瘤体积。

[0255] 饲养条件:每只笼子 4 或 5 只动物,用市售小鼠粮 (Sniff) 喂养。

[0256] 在上下文中,所有温度均以℃表示。在下列实施例中,“常规后处理”指:如果必要的话,加入水;如果必要的话,将 pH 调整至 2-10,这取决于终产物的构成,用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取混合物,分离各相,经硫酸钠干燥有机相并蒸发,通过硅胶色谱法和 / 或通过结晶纯化残余物。硅胶上的 R_f;洗脱剂:乙酸乙酯 / 甲醇 9 : 1。

[0257] 质谱 (MS):EI (电子碰撞离子化) M⁺

[0258] FAB (快速原子轰击) (M+H)⁺

[0259] ESI (电喷射离子化) (M+H)⁺

[0260] APCI-MS (大气压化学电离 - 质谱) (M+H)⁺。

[0261] HPLC 方法:

[0262] 方法 A:梯度:4.5 分钟 / 流量:3ml/ 分钟 99 : 0.1-0 : 100

[0263] 水 +0.1% (体积) TFA:乙腈 +0.1% (体积) TFA

[0264] 0.0 至 0.5 分钟:99 : 01

[0265] 0.5 至 3.5 分钟:99 : 01 → 0 : 100

[0266] 3.5 至 4.5 分钟:0 : 100

[0267] 柱:Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6

[0268] 波长:220nm

[0269] 方法 B:梯度:4.2 分钟 / 流量:2ml/ 分钟 99 : 0.1-0 : 100

[0270] 水 +0.1% (体积) TFA:乙腈 +0.1% (体积) TFA

[0271] 0.0 至 0.2 分钟:99 : 01

[0272] 0.2 至 3.8 分钟:99 : 01 → 0 : 100

[0273] 3.8 至 4.2 分钟:0 : 100

[0274] 柱:Chromolith Performance RP18e 100mm 长,内径 3mm

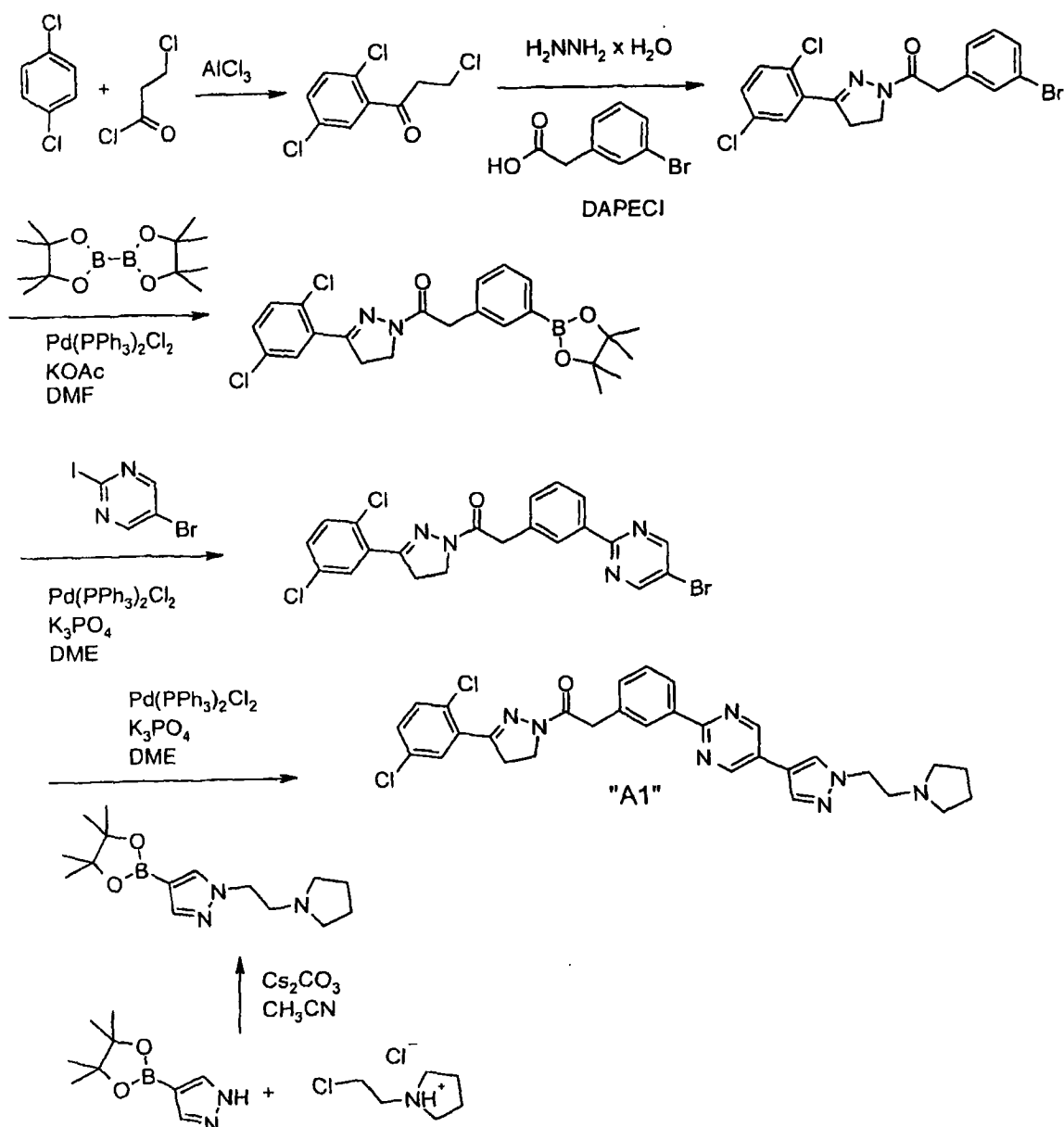
[0275] 波长:220nm

[0276] 保留时间 R_t 以分钟 [min] 表示

[0277] 实施例 1

[0278] 类似于以下流程进行 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-(3-{5-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苯基)乙酮 ("A1") 的制备。

[0279]



[0280] 1.1 将 16.0g(120mmol) 氯化铝分批加入到 14.7g(100mmol) 1,4-二氯苯和 9.62ml(100mmol) 3-氯丙酰氯的于 110℃ 维持的混合物中。将反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释,加入冰。分离出有机相,水相用二氯甲烷萃取多次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,蒸发。将残余物用石油醚/二氯甲烷作为洗脱剂经硅胶柱进行色谱法:3-氯-1-(2,5-二氯苯基)-丙烷-1-酮,为微棕色液体;

[0281] $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: δ [ppm] = 3.50(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.89(t, J = 6.1Hz, 2H), 7.61(m, 2H), 7.80(dd, J_1 = 2.3Hz, J_2 = 0.5Hz, 1H)。

[0282] 1.2 将 4.60g(19.4mmol) 3-氯-(2,5-二氯苯基)-丙烷-1-酮加入到 1.90ml(39.1mmol) 氢氧化钾在 40ml DMF 中的保持在氮气下的溶液中,将混合物于室温搅拌 1 小时。然后依次加入 4.25g(19.4mmol) 3-溴-苯基乙酸和 4.76g(24.8mmol) N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (DAPECI),将所得溶液于室温搅拌 18 小时。向反应混合物中加入水。抽滤出所得沉淀,用水洗涤。将残余物溶于二氯甲烷中,过滤。将滤液用石油醚/叔丁基甲基醚作为洗脱剂在硅胶柱上进行色谱法:2-(3-溴苯基)-1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]乙酮,为微黄色晶体;ESI 413。

[0283] 1.3 将 722mg(7.35mmol) 乙酸钾加入到 1.01g(2.45mmol) 2-(3-溴苯基)-1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基] 乙酮和 796mg(3.06mmol) 双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron) 在 6ml DMF 中的溶液中,将混合物在氮气下加热至 80℃。然后加入 52mg(0.074mmol) 双(三苯膦)氯化钯(11),将混合物于 80℃加热 18 小时。将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。有机相经硫酸钠干燥,蒸发。将残余物用石油醚/叔丁基甲基醚作为洗脱剂经硅胶柱进行色谱法:1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基] 乙酮,为褐色粘稠的油;ESI459。

[0284] 1.4 将 1.08g(5.10mmol) 磷酸三钾三水合物加入到 780mg(1.70mmol) 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基] 乙酮和 508mg(1.78mmol) 2-溴-5-碘嘧啶在 3ml 乙二醇二甲醚中的溶液中,将混合物在氮气下加热至 80℃。然后加入 24mg(0.02mmol) 双(三苯膦)氯化钯(11)和一滴三乙胺,将反应混合物在氮气下于 80℃搅拌 18 小时。将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。蒸发有机相,将残余物用石油醚/叔丁基甲基醚作为洗脱剂经硅胶柱进行色谱法:2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]-1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基] 乙酮,为微黄色晶体;ESI 491。

[0285] 1.5 将 10.0g(50.5mmol) 吡唑-4-硼酸频哪酯的溶液溶于 100ml 乙腈中,加入 17.5g(101mmol) N-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐和 49.4g(152mmol) 碳酸铯。将所得混悬液于室温搅拌 18 小时。将反应混合物抽滤,用乙腈洗涤。将滤液蒸发,在乙酸乙酯和饱和氯化钠溶液之间分配。将有机相经硫酸钠干燥,蒸发:1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑,为浅橙色油;

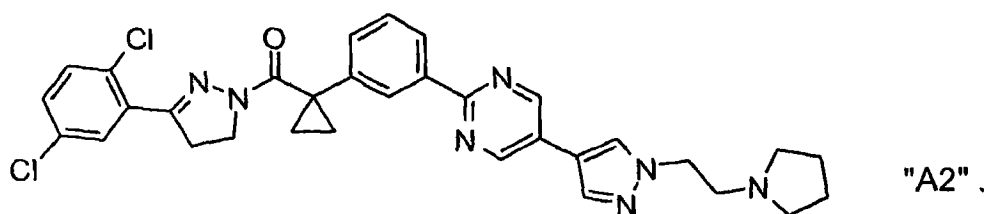
[0286] $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: δ [ppm] = 1.25(s, 12H), 1.65(m, 4H), 2.44(m, 4H), 2.79(t, J = 6.8Hz, 2H), 4.21(t, J = 6.8Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.93(s, 1H)。

[0287] 1.6 将 269mg(0.53mmol) 2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]-1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基] 乙酮、171.2mg(0.59mmol) 1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和 227mg(1.07mmol) 磷酸三钾三水合物在 2ml 1,2-二甲氧基乙烷中的混悬液在氮气下加热至 80℃。然后加入 31.9mg(45 μmol) 双(三苯膦)氯化钯(11)和 10 μl 三乙胺,将混合物于 80℃搅拌 18 小时。将反应混合物冷却,在水和二氯甲烷之间分配。有机相经硫酸钠干燥,蒸发。将残余物用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂经硅胶柱进行色谱法:1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-(3-{5-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苯基) 乙酮("A1"),为无定形固体;ESI 574;

[0288] $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: δ [ppm] = 1.68(m, 4H), 2.89(m, 2H), 3.34(m, 4H), 3.42(t, J = 10Hz, 2H), 3.95(t, J = 10Hz, 2H), 4.12(s, 2H), 4.28(t, J = 6.3Hz, 2H), 7.47(m, 2H), 7.56(dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 2.5Hz, 1H), 7.63(d, J = 9Hz, 1H), 7.80(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.27(d, J = 7Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.45(s, 1H), 9.13(s, 2H)。

[0289] 类似地获得化合物 "A2":

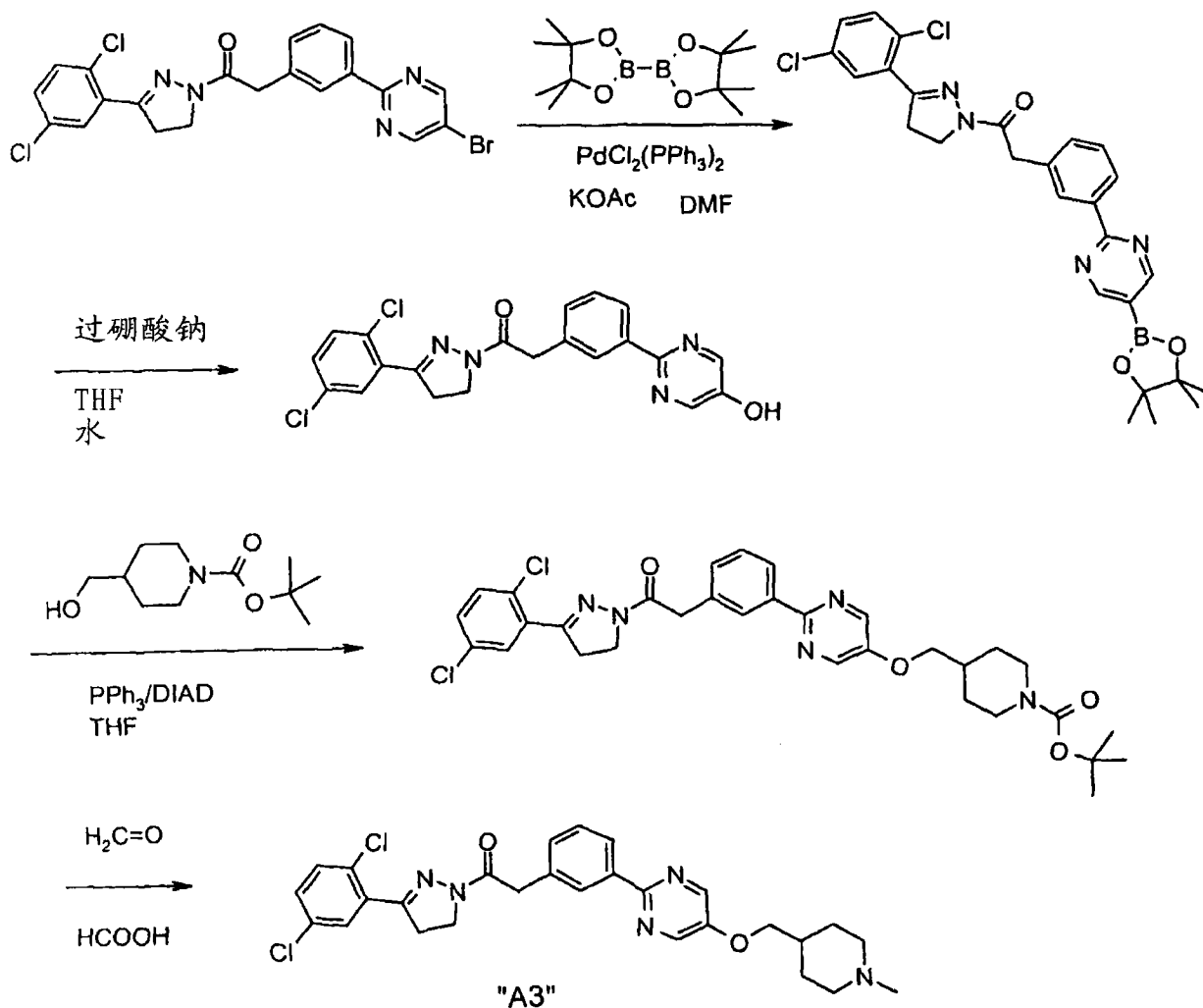
[0290]



[0291] 实施例 2

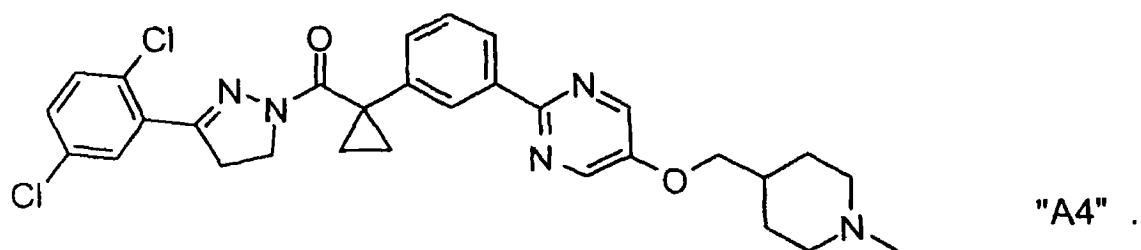
[0292] 类似于以下流程进行 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-[5-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苯基]乙酮 ("A3") 的制备。

[0293]



[0294] 类似地获得化合物 "A4" :

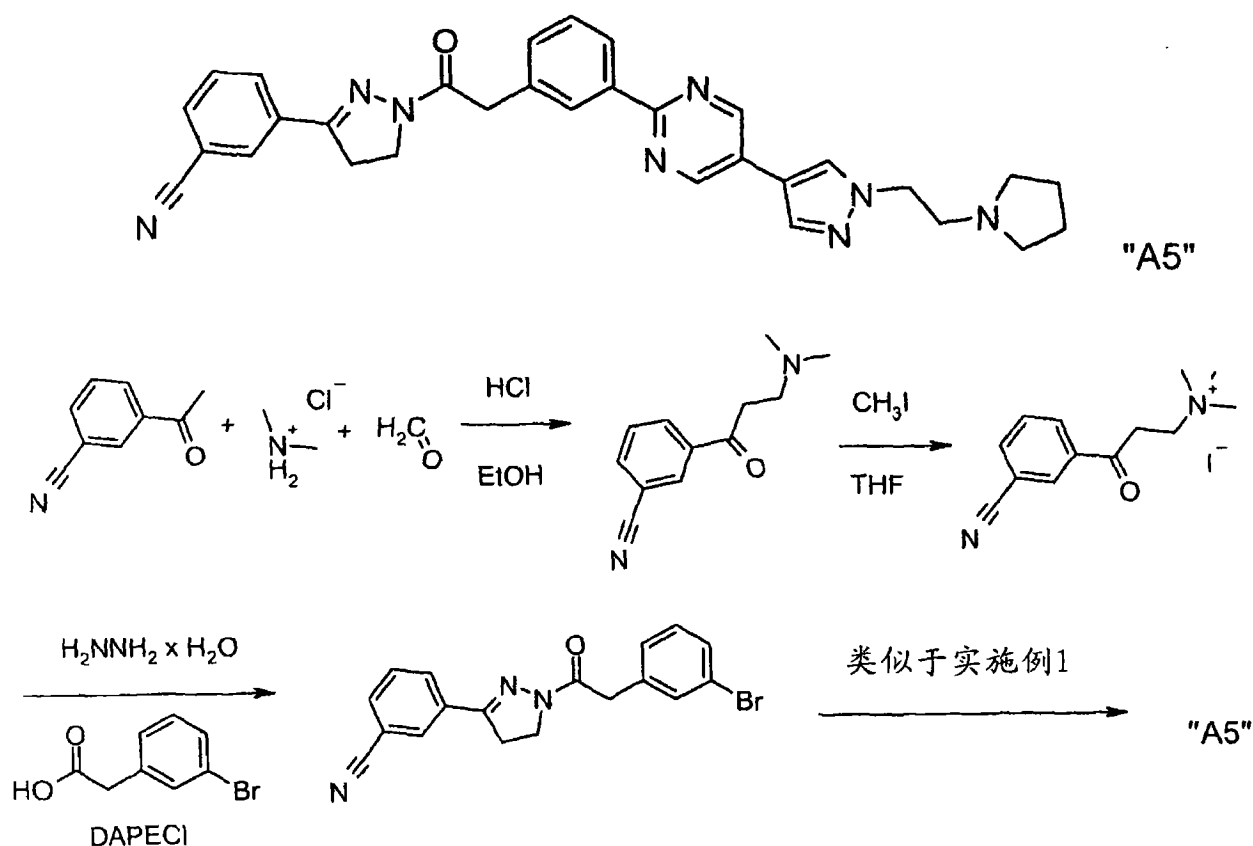
[0295]



[0296] 实施例 3

[0297] 类似于以下流程进行 3-{1-[2-(3-{5-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苯基)乙酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基}-苄腈("A5")的制备:

[0298]



[0299] 3.1 将 9.2 μl 37% 盐酸水溶液加入到 725mg (5.00mmol) 3-乙酰基苄腈、195mg 低聚甲醛和 530mg (6.50mmol) 二甲基氯化铵在 1ml 乙醇中的混悬液中。将反应混合物于 80℃ 搅拌 18 小时。将反应混合物——一种固体团块——冷却至室温，溶于丙酮中，过滤，用少量丙酮洗涤。将残余物溶于水中，用二氯甲烷萃取。用 10ml 1N NaOH 将水相调节至 pH9，用二氯甲烷萃取。将有机相经硫酸钠干燥，蒸发：3-(3-二甲基氨基-丙酰基)-苄腈，为褐色油；ESI 203。

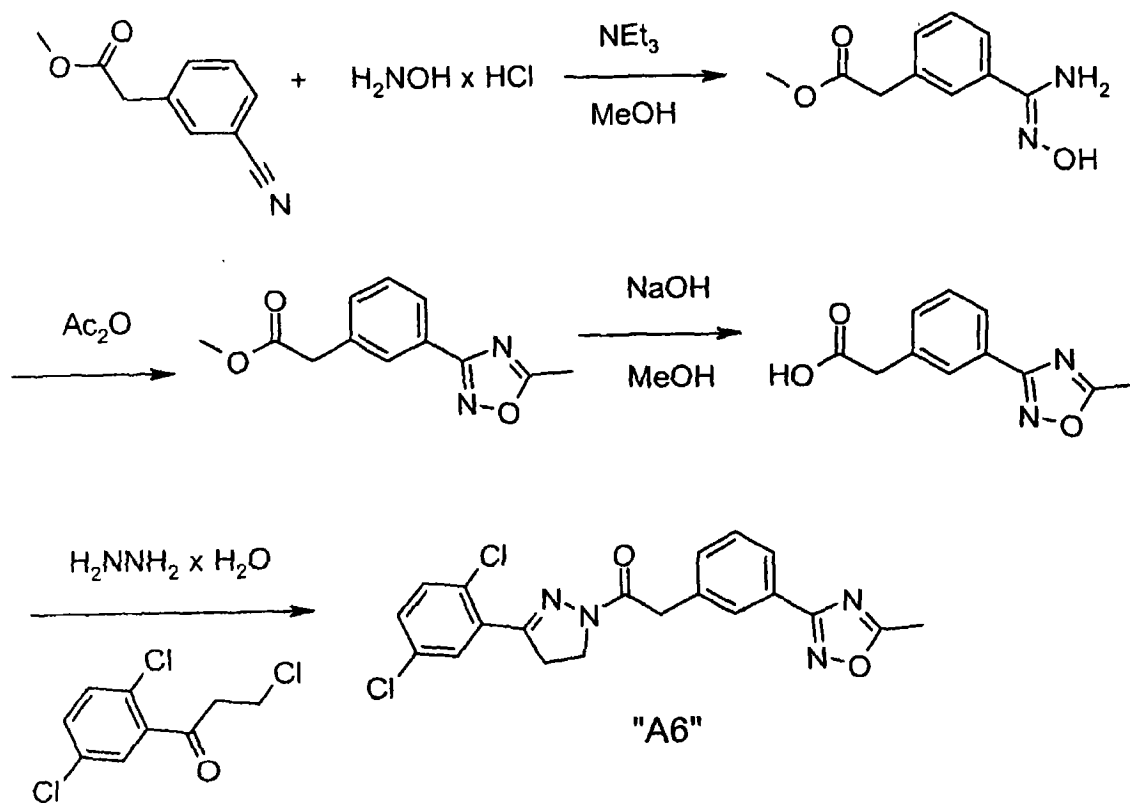
[0300] 3.2 将 1.0ml (17mmol) 碘甲烷加入到 677mg (3.35mmol) 3-(3-二甲基氨基-丙酰基)-苄腈在 5ml THF 中的溶液中，将混合物于室温放置 48 小时。抽滤出所得沉淀，用叔丁基甲基醚洗涤，真空干燥：[3-(3-氰基苯基)-3-氧代-丙基]-三甲基-碘化铵，为驼色晶体；ESI 217。

[0301] 3.3 将 470mg (1.37mmol) [3-(3-氰基苯基)-3-氧代-丙基]-三甲基-碘化铵在 2ml DMF 中的保持在氮气下的溶液温热至 50℃，加入 139 μl (2.87mmol) 氢氧化钾。将反应混合物于 50℃ 搅拌 1 小时，随后冷却至室温。加入 294mg (1.37mmol) 3-溴苯基-乙酸和 340mg (1.78mmol) N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺盐酸盐。将反应混合物于室温搅拌 18 小时，随后在水和二氯甲烷之间分配。分离出有机相，经硫酸钠干燥，蒸发。将残余物用石油醚/叔丁基甲基醚作为洗脱剂经硅胶柱进行色谱法：3-{1-[2-(3-溴苯基)乙酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基}-苄腈，为微黄色固体；ESI 368, 370。

[0302] 实施例 4

[0303] 类似于以下流程进行 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]乙酮 ("A6") 的制备。

[0304]

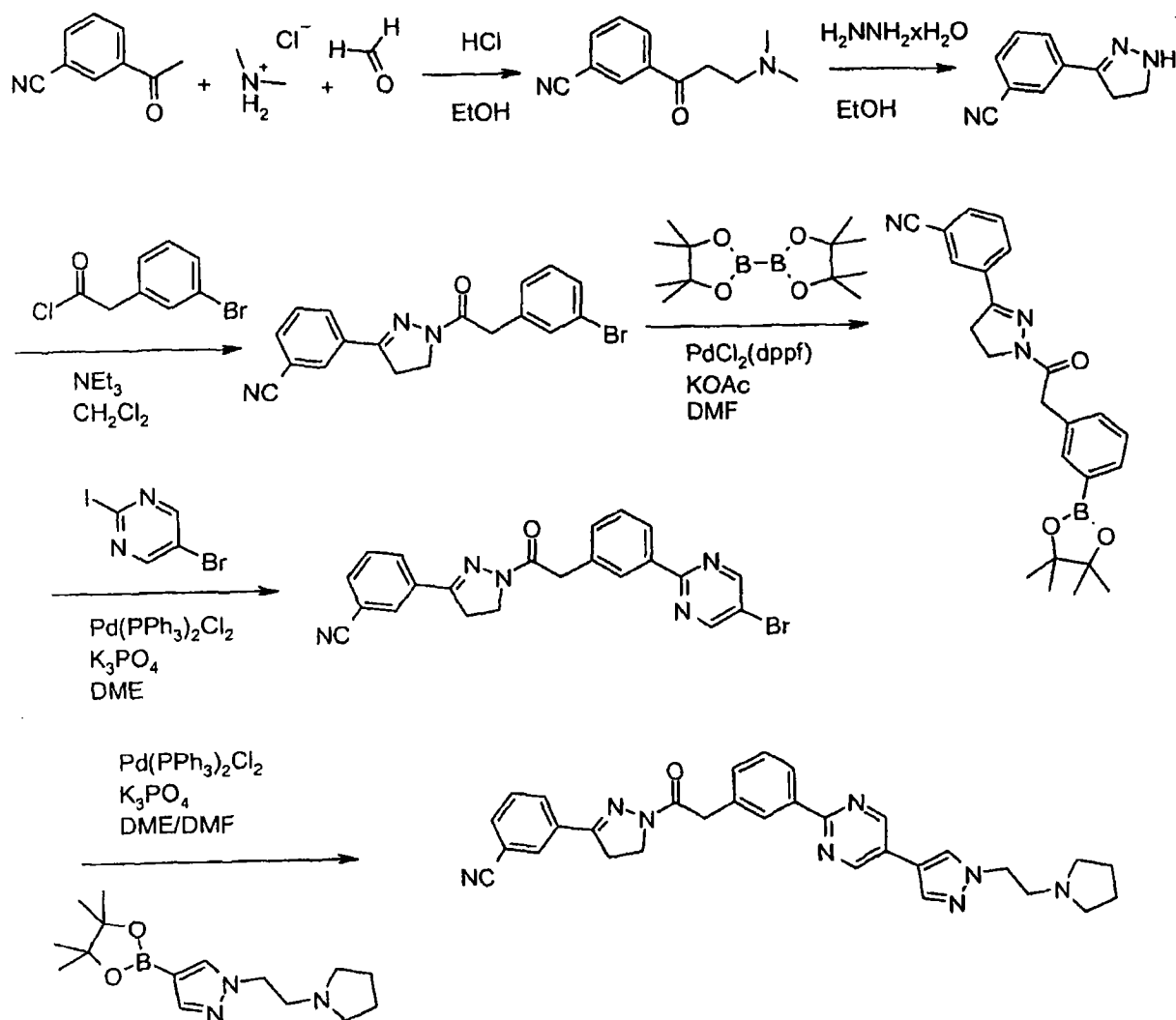


DAPECI

[0305] 实施例 5

[0306] 3-(1-{2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]乙酰基}-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈 ("A7") 和 3-{1-[2-(3-{5-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苯基)乙酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基}-苄腈 ("A5") 的制备：

[0307]



[0308] 5.1 将 1ml 37% 盐酸水溶液加入到 29.6g (200mmol) 3-乙酰基苄腈、7.81m 低聚甲醛和 21.2g (260mmol) 二甲基氯化铵在 32ml 乙醇中的混悬液中。将反应混合物于 80℃ 搅拌 18 小时。将反应混合物——一种固体团块——冷却至室温，溶于丙酮中，过滤，用少量丙酮洗涤。将残余物溶于水，用二氯甲烷萃取。用 1N NaOH 将水相调节至 pH9，用二氯甲烷萃取。将有机相经硫酸钠干燥，蒸发：3-(3-二甲基氨基-丙酰基)-苄腈，为黄橙色油；ESI 203。

[0309] 5.2 将 2.02g (10.0mmol) 3-(3-二甲基氨基-丙酰基)-苄腈和 1.31ml (26.9mmol) 氢氧化钾在 3.5ml 乙醇中的溶液在氮气下沸腾加热 2 小时。将反应混合物蒸发，残余物在水和叔丁基甲基醚之间分配。将有机相经硫酸钠干燥，蒸发：3-(4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈粗品，为粘稠黄色油；ESI 172。将其在氮气下保存，未经进一步纯化用于下一反应。

[0310] 5.3 将 1.60g (约 6.6mmol) 3-(4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈粗品和 1.86g (7.97mmol) (3-溴苯基)-乙酰氯在 13ml 二氯甲烷中的保持在氮气下的溶液冷却至 0℃，加入 1.38ml (9.96mmol) 三乙胺。待混合物已经于室温搅拌 5 小时后，加入 25ml 饱和碳酸钠溶液。将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。有机相经硫酸钠干燥，蒸发。将残余物用石油醚/叔丁基甲基醚作为洗脱剂经硅胶柱进行色谱法：3-[1-[2-(3-溴苯基)乙酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基]-苄腈，为黄色固体；ESI 368, 370。

[0311] 5.4 将 598mg (6.09mmol) 醋酸钾加入到 748mg (2.03mmol) 3-{1-[2-(3-溴苯基)乙酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基}-苄腈和 659mg (2.54mmol) 双(频哪醇合)二硼在 4ml DMF 中的溶液中,将混合物在氮气下加热至 80℃。然后加入 45mg (0.061mmol) 1,1-双(二苯膦)二茂铁-二氯化钯 (11),将混合物于 80℃搅拌 18 小时。将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。将有机相经硫酸钠干燥,蒸发。将残余物用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂在硅胶柱上进行色谱法:3-(1-{2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰基}-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈,为褐色固体;ESI 416。

[0312] 5.5 将 490mg (2.31mmol) 磷酸三钾三水合物加入到 333mg (0.77mmol) 3-(1-{2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰基}-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈和 348mg (1.19mmol) 2-溴-5-碘嘧啶在 1.5ml 乙二醇二甲醚中的混悬液中,将混合物在氮气下加热至 80℃。然后加入 22mg (0.03mmol) 双(三苯膦)-氯化钯 (11) 和一滴三乙胺,将反应混合物在氮气下于 80℃搅拌 18 小时。将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。将有机相蒸发,残余物用石油醚/叔丁基甲基醚作为洗脱剂在硅胶柱上进行色谱法:3-(1-{2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]乙酰基}-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈 ("A7"),为无色晶体;ESI 446,448;

[0313] $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ [ppm] 3.32 (t, J = 10.0Hz, 2H), 3.96 (t, J = 10Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 7.48 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.07 (s, 2H)。

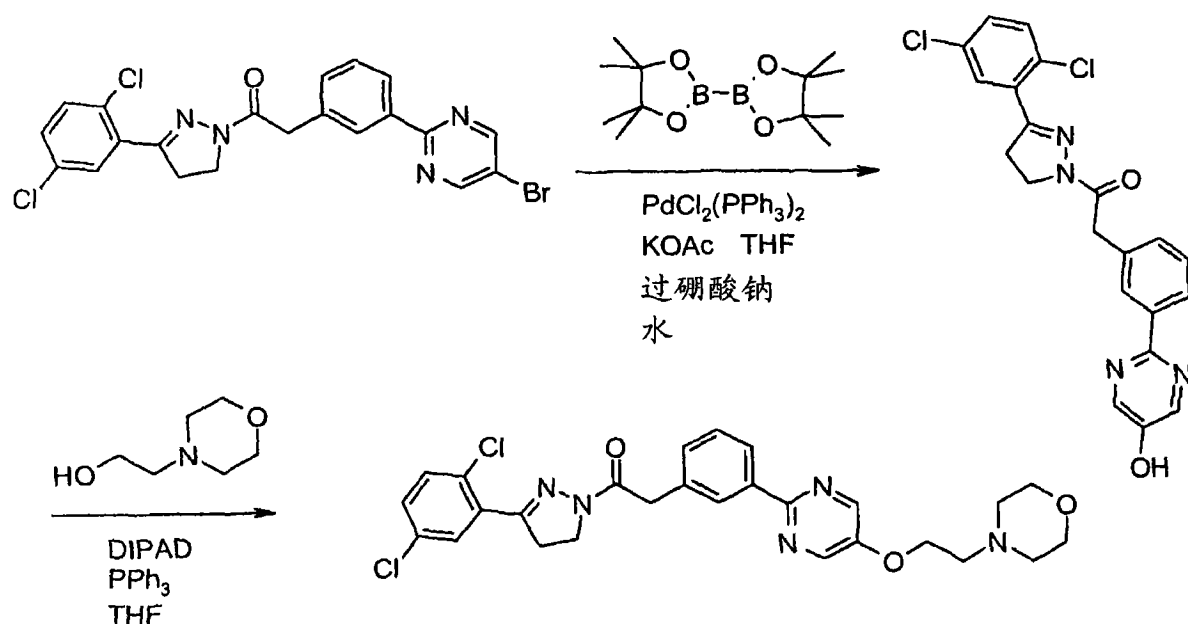
[0314] 5.6 将 153mg (0.32mmol) 3-(1-{2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]乙酰基}-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-苄腈、159mg (0.48mmol) 1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和 136mg (1.07mmol) 磷酸三钾三水合物在 1ml 1,2-二甲氧基乙烷和 1ml 二甲基甲酰胺中的混悬液在氮气下加热至 80℃。加入 22.5mg (32 μmol) 双(三苯膦)-氯化钯 (11) 和一滴三乙胺,将混合物于 80℃搅拌 42 小时。将反应混合物冷却,在水和二氯甲烷之间分配。将有机相经硫酸钠干燥,蒸发。将残余物用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂在硅胶柱上进行色谱法:3-{1-[2-(3-{5-[1-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苯基)乙酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基}-苄腈 ("A5"),为褐色固体;ESI 532;

[0315] $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) : \delta$ [ppm] 1.68 (m, 4H), 2.90 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.33 (m, 6H), 3.97 (t, J = 10Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.3Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.13 (s, 2H)。

[0316] 实施例 6

[0317] 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-[5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)嘧啶-2-基]苯基]乙酮 ("A8") 的制备:

[0318]



[0319] 原料 2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]-1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]乙酮)的制备在实施例1中记载。

[0320] 嘧啶醇(1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-(5-羟基嘧啶-2-基)苯基]乙酮)的制备在实施例2中记载。

[0321] 6.1 将 646mg(1.31mmol) 2-[3-(5-溴嘧啶-2-基)苯基]-1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]乙酮、417mg(1.63mmol) 双(频哪醇合)二硼、383mg(3.90mmol) 醋酸钾和 18.3mg(0.026mmol) 双(三苯膦)-氯化钯(II) 在 5ml THF 中的在氮气下保持的混悬液于 80℃ 加热 18 小时。将反应混合物用 THF 稀释,加入活性炭,将混合物趁热过滤,用 THF 洗涤。将滤液真空蒸发至体积为约 4ml。加入 4ml 水和 195mg 过硼酸钠,将所得混悬液于室温搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至 4℃,抽滤。将残余物用 THF 和水洗涤,真空干燥: 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-(5-羟基嘧啶-2-基)苯基]乙酮,为无色晶体;ESI 457。

[0322] 6.2 将 108mg(0.253mmol) 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-(5-羟基嘧啶-2-基)苯基]乙酮、100mg(0.38mmol) 三苯膦和 64.4 μl 2-吗啉代基乙醇在 0.5ml THF 中的混悬液在冰浴上冷却,缓慢滴加 74 μl (0.38mmol) 偶氮二甲酸二异丙基酯。将反应混合物于室温搅拌 16 小时。将混合物蒸发,将残余物用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂在硅胶柱上进行色谱法: 1-[3-(2,5-二氯苯基)-4,5-二氢吡唑-1-基]-2-[3-[5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)嘧啶-2-基]苯基]乙酮("A8"),为无色晶体;ESI 540;

[0323] $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ [ppm] 2.56(m, 4H), 2.81(m, 2H), 3.48(t, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 3.65(t, $J = 4.2\text{Hz}$, 4H), 4.00(t, $J = 10\text{Hz}$, 2H), 4.16(s, 2H), 4.38(t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 7.48(m, 2H), 7.62(dd, $J_1 = 9\text{Hz}$, $J_2 = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.69(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.86(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.37(s, 1H), 8.71(s, 2H)。

[0324] 药理学数据

[0325] Met 激酶抑制

[0326] 表 1:

[0327]

化合物编号	IC ₅₀ (酶)	IC ₅₀ (细胞)
"A1"	A	A
"A7"	A	A
"A8"	A	A

[0328] IC₅₀: 1nM-0, 1 μM = A

[0329] 0, 1 μM-10 μM = B

[0330] > 10 μM = C

[0331] 实施例 A: 注射小瓶剂

[0332] 使用 2N 盐酸将 100g 式 I 的活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3 升重蒸馏水中的溶液调节至 pH 6.5, 无菌过滤, 转入注射小瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥, 在无菌条件下密封。每支注射小瓶剂含有 5mg 活性成分。

[0333] 实施例 B: 栓剂

[0334] 将 20g 式 I 的活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物熔化, 倾入模具中, 使其冷却。每粒栓剂含有 20mg 活性成分。

[0335] 实施例 C: 溶液剂

[0336] 由 1g 式 I 的活性成分、9.38g NaH₂PO₄ · 2H₂O、28.48g Na₂HPO₄ · 12H₂O 和 0.1g 苯扎氯铵在 940ml 重蒸馏水中制备溶液剂。将 pH 调节至 6.8, 将该溶液补足至 1 升, 通过照射灭菌。该溶液剂可以以滴眼液形式使用。

[0337] 实施例 D: 软膏剂

[0338] 将 500mg 式 I 的活性成分与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

[0339] 实施例 E: 片剂

[0340] 按照常规方式将 1kg 式 I 的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物压制成片剂, 使得每片含有 10mg 活性成分。

[0341] 实施例 F: 糖锭剂

[0342] 按照与实施例 E 类似的方式压制片剂, 随后按照常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和染料的包衣料包衣。

[0343] 实施例 G: 胶囊剂

[0344] 按照常规方式将 2kg 式 I 的活性成分导入硬明胶胶囊, 使得每粒胶囊含有 20mg 活性成分。

[0345] 实施例 H: 安瓿剂

[0346] 将 1kg 式 I 的活性成分在 60 升重蒸馏水中的溶液过滤灭菌, 转入安瓿, 在无菌条件下冷冻干燥, 在无菌条件下密封。每支安瓿剂含有 10mg 活性成分。