



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101627027 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 19

(21) 申请号 200880007328. 9

C07D 487/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 01. 04

A61K 31/5365 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 45/06 (2006. 01)

60/883, 601 2007. 01. 05 US

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009. 09. 07

CN 1681508 A, 2005. 10. 12, 全文.

CN 1351498 A, 2002. 05. 29, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

审查员 赵永江

PCT/US2008/050157 2008. 01. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02008/086128 EN 2008. 07. 17

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 马科·多迪尔 克劳德·奎斯内尔

安妮·马里尼尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

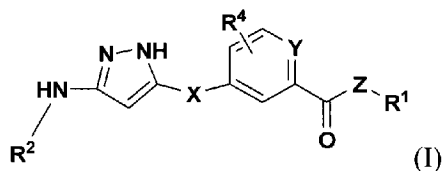
权利要求书3页 说明书29页

(54) 发明名称

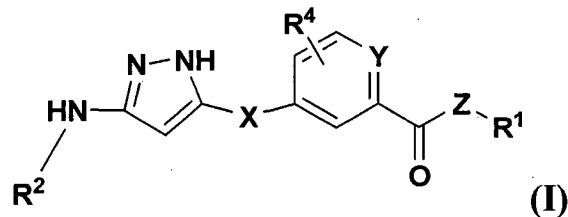
氨基吡唑激酶抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了式(I)的化合物以及其药用盐。式(I)的化合物抑制酪氨酸激酶活性, 从而使其用作抗癌药。



1. 式 I 的化合物或其药用盐或立体异构体,



其中

X 为 -O- 或 -S- ;

Y 为 -CH- ;

Z 为 -NH- 或 -O- ;

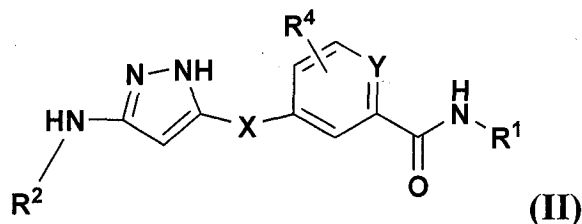
R¹ 为 H、C₁-C₆ 烷基、在环中含有 1 个氮原子的 4 元单环杂环基,并且所述基团中的每一个任选被 1 至 3 个基团取代,所述基团选自 -C(=O)OR³、-SO₂R³、具有 1-7 个碳原子的取代的烷基,其中所述取代的烷基被 1-4 个选自咪唑基的取代基取代;

R² 为杂芳基;所述杂芳基选自吡啶基和吡咯并三嗪基;

R³ 为氢、C₁-C₄ 烷基、苯基、取代的苯基,其中所述取代的苯基被 1-4 个选自卤素的取代基取代;以及

R⁴ 为氢。

2. 式 II 的化合物或其药用盐或立体异构体,



其中

X 为 -O- 或 -S- ;

Y 为 -CH- ;

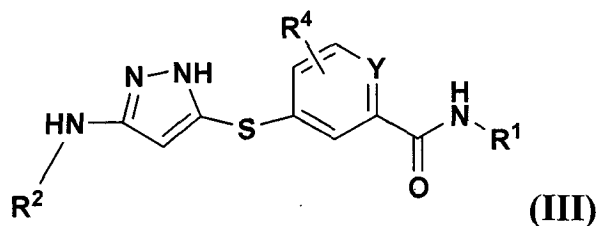
R¹ 为 H、C₁-C₆ 烷基、在环中含有 1 个氮原子的 4 元单环杂环基,并且所述基团中的每一个任选被 1 至 3 个基团取代,所述基团选自 -C(=O)OR³、-SO₂R³、具有 1-7 个碳原子的取代的烷基,其中所述取代的烷基被 1-4 个选自咪唑基的取代基取代;

R² 为杂芳基;所述杂芳基选自吡啶基和吡咯并三嗪基;

R³ 为氢或 C₁-C₄ 烷基、苯基、取代的苯基,其中所述取代的苯基被 1-4 个选自卤素的取代基取代;以及

R⁴ 为氢。

3. 式 III 的化合物或其药用盐或立体异构体,



其中

Y 为 -CH-；

R¹ 为 H、C₁-C₆ 烷基、在环中含有 1 个氮原子的 4 元单环杂环基，并且所述基团中的每一个任选被 1 至 3 个基团取代，所述基团选自 -C(=O)OR³、-SO₂R³、具有 1-7 个碳原子的取代的烷基，其中所述取代的烷基被 1-4 个选自咪唑基的取代基取代；

R² 为杂芳基；所述杂芳基选自吡啶基和吡咯并三嗪基；

R³ 为氢或 C₁-C₄ 烷基、苯基、取代的苯基，其中所述取代的苯基被 1-4 个选自卤素的取代基取代；以及

R⁴ 为氢。

4. 选自下述的化合物：

3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酸乙酯；

3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酸；

N-(1-(苯磺酰基) 氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰胺；

3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰胺；

3-(3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰氨基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯；

N-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰胺；

N-(1-(4-氟苯磺酰基) 氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰胺；

N-(2-(1H-咪唑-4-基) 乙基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰胺；

N-(1-(苯磺酰基) 氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰胺；

N-(1-(4-氟苯磺酰基) 氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡啶基-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酰胺；

3-(3-(3-硝基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基) 苯甲酸乙酯；以及

3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基氧基) 苯甲酸乙酯，或其药用盐。

5. 一种药物组合物，其包括权利要求 1 的一种或多种化合物和药用载体。

6. 一种药物组合物，其包括权利要求 2 的一种或多种化合物和药用载体。

7. 一种药物组合物，其包括权利要求 3 的一种或多种化合物和药用载体。

8. 一种药物组合物,其包括权利要求 4 的一种或多种化合物和药用载体。
9. 一种药物组合物,其包括权利要求 1 的一种或多种化合物,以及结合有药用载体和一种或多种其它的抗癌药或细胞毒性药物。
10. 权利要求 1 的一种或多种化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。
11. 权利要求 10 的用途,其中所述增殖性疾病选自癌症、牛皮癣以及类风湿性关节炎。
12. 权利要求 11 的用途,其中所述增殖性疾病为癌症。
13. 权利要求 12 的用途,其中癌症选自前列腺癌、胰管肾上腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、甲状腺癌、脑癌、头颈癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤以及黑素瘤、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病。
14. 权利要求 13 的用途,其进一步包括将治疗有效量的一种或多种其它抗癌药或细胞毒性药物与权利要求 1 的一种多种化合物联合给予需要所述治疗的温血动物。
15. 权利要求 1 的一种或多种化合物在制备用于调节受体酪氨酸激酶活性的药物中的用途。

氨基吡唑激酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用作抗癌药的新颖的氨基吡唑化合物。本发明也涉及使用所述化合物治疗增殖性疾病例如癌症的方法和包含所述化合物的药物组合物。

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、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 (Plowman, G. D. ;Ullrich, A. ;Shawver, L. K. ;Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Drug Intervention. DN&P (1994) 7 :334-339)。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、HER-2、IGF-1R、IR、LCK、MET、PDGF、Src 以及 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。

发明内容

[0004] 本发明涉及式 I 的化合物,其抑制酪氨酸激酶,从而使其用于治疗癌症:

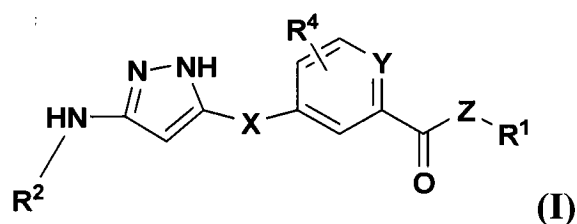
[0005] 此外,本发明涉及治疗与一种或多种酪氨酸激酶抑制剂有关的病症的方法,所述方法包括将治疗有效量的式 I 的化合物以及任选一种或多种其它的抗癌药给予需要所述治疗的哺乳动物。

[0006] 本发明也提供了单独使用本发明的化合物或者将本发明化合物与一种或多种其它抗癌药一起使用来治疗癌症的方法。

[0007] 本发明提供了式 I 的化合物,采用了所述化合物的药物组合物以及使用所述化合物的方法。

[0008] 依照本发明,其披露了式 I 的化合物或其药用盐或立体异构体,

[0009]



[0010] 其中这些符号具有以下含义,并且每次出现时是独立选择的:

[0011] X 为 -O- 或 -S-;

[0012] Y 为 -N- 或 -CH-;

[0013] Z 为 -NH- 或 -O-;

[0014] R^1 为 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_9 - C_{14} 二环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{13} 杂芳基、 C_4 - C_{12} 杂环基、3 至 8 元的杂环烷基,并且所述基团中的每一个任选被 1 至 3 个基团取代,所述基团选自卤素、-OH、-C(=O)OR³、-S(=O)NHR³、-SO₂NHR³、-SO₂R³、烷基、取代的烷基、-CN、-NHR³、-CONHR³、-OCONHR³、-CONHSO₂R³、-NHCONHR³、-CH₂OR³、-CH₂CH₂OH、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基以及取代的杂芳基;

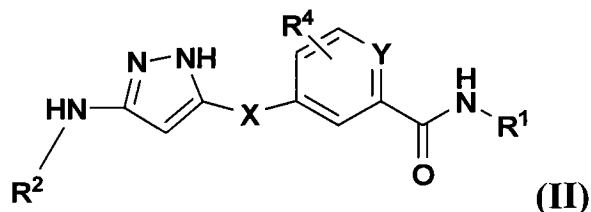
[0015] 其中 R^3 为氢或 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、取代的芳基、芳基 C_1 - C_5 烷基、杂芳基、杂环基、芳基氧基、取代的芳基氧基、-CF₃ 或 -OCF₃;

[0016] R^2 为任选取代的芳基或杂芳基;在取代的芳基或取代的杂芳基上的所述取代基选自下列基团中的一个或多个:氢、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、羟基、羟基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、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、取代的酰胺基以及氨基甲酸酯基;以及

[0017] R^4 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、氰基或卤素。

[0018] 在另一个实施方案中,本发明包括式 II 的化合物或其药用盐或立体异构体,

[0019]



[0020] 其中

[0021] X 为 -O- 或 -S-;

[0022] Y 为 -N- 或 -CH-;

[0023] R^1 为 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_9 - C_{14} 二环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{13} 杂芳基、 C_4 - C_{12} 杂烷基、3 至 8 元的杂环烷基,并且所述基团中的每一个任选被 1 至 3 个基团取代,所述基团选自卤素、-OH、-C(=O)OR³、-S(=O)NHR³、-SO₂NHR³、-SO₂R³、烷基、取代的烷基、-CN、-NHR³、-CONHR³、-OCONHR³、-CONHSO₂R³、-NHCONHR³、-CH₂OR³、-CH₂CH₂OH、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基以及取代的杂芳基;

[0024] 其中 R^3 为氢或 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、取代的芳基、芳基 C_1 - C_5 烷基、杂芳基、杂环基、芳基氧基、取代的芳基氧基、-CF₃ 或 -OCF₃;

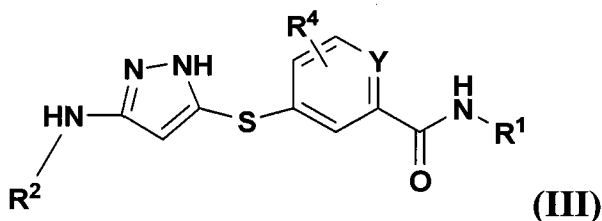
[0025] R^2 为任选取代的芳基或杂芳基;在取代的芳基或取代的杂芳基上的所述取代基选自下列基团中的一个或多个:氢、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、羟基、羟

基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、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、取代的酰胺基以及氨基甲酸酯基；以及

[0026] R^4 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、氰基或卤素。

[0027] 在另一个实施方案中，本发明包括式 III 的化合物或其药用盐或立体异构体，

[0028]



[0029] 其中

[0030] Y 为 -N- 或 -CH-；

[0031] R^1 为 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_9 - C_{14} 二环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{13} 杂芳基、 C_4 - C_{12} 杂环基、3 至 8 元的杂环烷基，并且所述基团中的每一个任选被 1 至 3 个基团取代，所述基团选自卤素、-OH、-C(=O)OR³、-S(=O)NHR³、-SO₂NHR³、-SO₂R³、烷基、取代的烷基、-CN、-NHR³、-CONHR³、-OCONHR³、-CONHSO₂R³、-NHCONHR³、-CH₂OR³、-CH₂CH₂OH、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基以及取代的杂芳基；

[0032] 其中 R^3 为氢或 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、取代的芳基、芳基 C_1 - C_5 烷基、杂芳基、杂环基、芳基氧基、取代的芳基氧基、-CF₃ 或及 -OCF₃；

[0033] R^2 为任选取代的芳基或杂芳基；在取代的芳基或取代的杂芳基上的所述取代基选自下列基团中的一个或多个：氢、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、羟基、羟基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、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、取代的酰胺基以及氨基甲酸酯基；以及

[0034] R^4 为氢、烷基、取代的烷基、羟基、氰基或卤素。

[0035] 代表性的本发明化合物包括以下化合物或其药用盐：

[0036] 3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯；

[0037] 3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸；

[0038] N-(1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺；

[0039] 3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺；

[0040] 3-(3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯；

[0041] N-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺；

[0042] N-(1-(4-氟苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺；

[0043] N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-3-(3-(吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺；

基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺;

[0044] N-(1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺;

[0045] N-(1-(4-氟苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺;

[0046] 3-(3-(3-硝基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯;以及

[0047] 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基氧基)苯甲酸乙酯。

[0048] 以下是在说明书中可能用到的术语的定义。除非另有说明,在此对于基团或术语所提供的初始定义适用于说明书通篇单独或作为其它基团的一部分使用的该基团或术语。

[0049] 术语“烷基”是指具有 1-20 个碳原子,优选 1-7 个碳原子的直链或支链未取代的烃基。表达“低级烷烃”是指具有 1-4 个碳原子的未取代的烷基。

[0050] 术语“取代的烷基”是指被例如 1-4 个取代基取代的烷基,所述取代基诸如卤素、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基(alkanoyl)、芳基氧基、烷酰基氧基(alkanoyloxy)、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、其中 2 个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基的二取代的氨基;烷酰基氨基(alkanoylamino)、芳酰基氨基(aroylamino)、芳烷酰基氨基(aralkanoylamino)、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、巯基(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、氨磺酰基例如 SO_2NH_2 、取代的氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基例如 CONH_2 、取代的氨基甲酰基(例如 CONH 烷基、 CONH 芳基、 CONH 芳基烷基,或者当所述氮原子上存在两个取代基时,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(homopiperazinyl)等等),以及取代的杂环基。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。

[0051] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0052] 术语“芳基”是指环部分具有 6-12 个碳原子的单环或二环芳族烃基,诸如苯基、萘基、联苯基以及二苯基,每个所述基团都可被取代。

[0053] 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”是指分别连接在氧、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、烯基或烷基磺酰基上的芳基或取代的芳基。

[0054] 术语“芳基磺酰基氨基羰基”是指连接在氨基羰基上的芳基磺酰基。

[0055] 术语“芳基氧基烷基”、“芳基氧基羰基”或“芳基氧基芳基”是指分别连接在烷基或取代的烷基、羰基、芳基或取代的芳基上的芳基氧基。

[0056] 术语“芳基烷基”是指下述的烷基或取代的烷基,其中与至少一个碳原子连接的至少一个氢原子被芳基或取代的芳基所替代。典型的芳基烷基包括但不限于,例如,苄基、2-苄基乙-1-基、2-苄基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘

并苄基以及 2- 萘并苯乙 -1- 基。

[0057] 术语“芳基烷基氧基”是指通过氧键连接的芳基烷基 (-O- 芳基烷基)。

[0058] 术语“取代的芳基”是指被例如 1-4 个取代基取代的芳基,所述取代基诸如烷基、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、巯基、烷基巯基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、烷氧基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基磺酰基氨基、磺酸、烷基磺酰基、氨磺酰基、芳基氧基等等。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。

[0059] 术语“杂芳基”是指任选取代的芳族基团,例如其为 4-7 元单环环系,7-11 元二环环系,或是 10-15 元三环环系,所述基团具有至少一个杂原子和至少一个含碳原子的环,例如吡啶、四氮唑、呋唑。

[0060] 术语“烯基”是指具有 1-4 个双键,由 2-20 个碳原子,优选 2-15 个碳原子,最优选 2-8 个碳原子组成的直链或支链烃基。

[0061] 术语“取代的烯基”是指被例如 1-2 个取代基取代的烯基,所述取代基诸如卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷基巯基、烷基硫羰基、烷基磺酰基、氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、胍基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等等。

[0062] 术语“炔基”是指具有 1-4 个三键、由 2-20 个碳原子,优选 2-15 个碳原子,最优选 2-8 个碳原子组成的直链或直链烃基。

[0063] 术语“取代的炔基”是指被例如以下的取代基取代的炔基:卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷基巯基、烷基硫羰基、烷基磺酰基、氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、胍基和杂环基(例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基)等等。

[0064] “亚烷基”是指由至少 2 个碳原子和至少 1 个碳-碳双键组成的亚烷基。

[0065] 术语“环烷基”是指任选取代的饱和环烃环系,其优选含有 1-3 个环并且每个环含有 3-7 个碳,所述环可以进一步与不饱和的 C_3-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、环十二烷基以及金刚烷基。示例性的取代基包括一个或多个如上所述的烷基,或一个或多个上文就烷基取代基所述的基团。

[0066] 术语“二环烷基”表示具有 8-14 个碳原子和至少一个饱和环烷基环的二环烃环系。代表性的 (C_8-C_{14}) 二环烷基包括 - 茚满基、-1,2,3,4- 四氢萘基、-5,6,7,8- 四氢萘基、- 全氢化萘基等等。

[0067] 术语“杂环”、“杂环的”以及“杂环基”是指任选取代的、全饱和或不饱和、芳族或非芳族环状基团,例如,其为 4-7 元单环环系,7-11 元二环环系、10-15 元三环环系,所述基团在至少一个含碳原子的环中具有至少 1 个杂原子。含有杂原子的杂环基的每个环可以具有 1、2 或 3 个杂原子,所述杂原子选自氮原子、氧原子和硫原子,其中氮原子和硫原子可以任选被氧化,并且氮原子还可以任选被季铵化。杂环基可以连接在任意杂原子或碳原子处。

[0068] 示例性的单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻

二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、高哌嗪基、2-氧代高哌嗪基、2-氧代吡咯烷基、2-氧杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、吡啶基、N-氧代-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、S-氧代硫吗啉基 (thiamorpholinylsulfoxide)、S,S-二氧代硫吗啉基 (thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧戊环基以及四氢-1,1-二氧代噻吩基、二氧杂环己烷基、异噻唑烷基、硫杂环丁烷基、硫杂丙环基、三嗪基和三唑基等等。

[0069] 示例性的二环杂环基团包括 2,3-二氢-2-氧代-1H-吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、N-氧化-喹啉基 (quinolinyl-N-oxide)、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹噁啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (例如呋喃并 [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)、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基 (例如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、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、异苯并二氢吡喃基、异二氢吲哚基、1,5-二氮杂萘基、酞嗪基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并三嗪基、喹唑啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基等等。

[0070] 示例性的取代基包括一个或多个如上所述的烷基或芳基烷基, 或一个或多个上文就烷基取代基所述的基团。

[0071] 还包括较小的杂环基, 例如环氧基团和氮丙啶基团。

[0072] 术语“杂环烷基”是指连接在烷基或取代的烷基上的杂环基。

[0073] 术语“碳环”或“碳环基”是指含有 3-12 个原子的稳定的, 饱和、部分饱和或不饱和的, 单环或双环烃环。特别地, 所述基团包括含有 5 或 6 个原子的单环或含有 9-10 个原子的双环。适当的值包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二氢茛基以及四氢萘基。本申请中提及“碳环”或“碳环基”时, 术语“任选取代的”表明所述碳环可以在一个或多个环上可取代的环位置被一个或多个基团取代, 所述基团独立选自烷基 (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、烷基氨基 (优选低级烷基氨基)、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) 以及芳基 (优选苯基), 所述芳基任选被卤素、低级烷基以及低级烷氧基取代。

[0074] 术语“杂原子”包括氧、硫和氮。

[0075] 术语“烷基砷”是指 $-R^kS(=O)_2R^k$, 其中 R^k 为烷基或取代的烷基。

[0076] 术语“氧代”是指二价基团 $=O$ 。

[0077] 术语“氨基甲酸酯基”是指基团 $-OC(=O)NH_2$ 。

[0078] 术语“酰胺基”是指基团 $-C(=O)NH_2$ 。

[0079] 术语“氨磺酰基”是指基团 $-SO_2NH_2$ 。

[0080] 术语“取代的酰胺基”或“取代的氨磺酰基”或“取代的氨基甲酸酯基”分别是指至

少一个氢原子被以下基团取代的酰胺基、氨磺酰基或者氨基甲酸酯基,所述基团选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基以及取代的环烷基。

[0081] 取代的酰胺,例如,是指基团 $-C(=O)NR^mR^n$,其中 R^m 和 R^n 独立选自 H、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基以及取代的环烷基,条件是 R^m 或 R^n 中至少一个是取代的部分。

[0082] 取代的氨磺酰基,例如,是指基团 $-SO_2NR^oR^p$,其中 R^o 和 R^p 独立选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基以及取代的环烷基,条件是 R^o 或 R^p 中至少一个是取代的部分。

[0083] 取代的氨基甲酸酯基,例如,是指基团 $-OC(=O)NR^qR^r$,其 R^q 和 R^r 独立选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基以及取代的环烷基,条件是 R^q 或 R^r 中至少一个是取代的部分。

[0084] 术语“脲基”是指基团 $-NHC(=O)NH_2$ 。

[0085] 术语“氰基”是指基团 $-CN$ 。

[0086] 术语“环烷基烷基”或“环烷基烷氧基”分别是指连接在烷基或取代的烷基或烷氧基上的环烷基或取代的环烷基。

[0087] 术语“硝基”是指基团 $-N(O)_2$ 。

[0088] 术语“巯基”是指基团 $-SH$ 。

[0089] 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。

[0090] 术语“硫代烷基”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。

[0091] 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。

[0092] 术语“烷基亚磺酰基”是指基团 $-S(=O)R^v$,其中 R^v 为烷基、取代的烷基、环烷基或取代的环烷基。

[0093] 术语“羧基”是指基团 $-C(=O)OH$ 。

[0094] 术语“羧基烷氧基”或“烷氧基羰基烷氧基”分别是指连接在烷氧基上的羧基或烷氧基羰基。

[0095] 术语“烷氧基羰基”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。

[0096] 术语“芳基烷氧基羰基”是指连接在烷氧基羰基上的芳基或取代的芳基。

[0097] 术语“烷基羰基氧基”或“芳基羰基氧基”是指基团 $-OC(=O)R^x$,其中 R^x 分别为烷基或取代的烷基,或芳基或芳基取代的芳基。

[0098] 术语“氨基甲酰基”是指基团 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^y$,和 / 或 $-OC(=O)NR^yR^z$,其中 R^y 和 R^z 为独立选自烷基和取代的烷基。

[0099] 术语“羰基”是指 $C(=O)$ 。

[0100] 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”分别是指连接在羰基上的烷基或取代的烷基、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。

[0101] 术语“氨基羰基芳基”或“氨基羰基烷基”分别是指连接在芳基或取代的芳基上,

或烷基或取代的烷基上的氨基羰基。

[0102] 术语“磺酰基”是指基团 $S(=O)_2$ 。

[0103] 术语“亚磺酰基”是指 $S(=O)$ 。

[0104] 术语“羧基烷基”是指连接在羧基上的烷基或取代的烷基。

[0105] 本申请中单术语“羟基”单独或作为其它基团的一部分使用时是指 $-OH$ 。

[0106] 式 I 的化合物可形成也包括在本发明范围内的盐。药用（即无毒的、生理上可接受的）盐是优选的，但是其它盐也用于例如分离或纯化本发明的化合物。

[0107] 式 I 的化合物可能与碱金属例如钠、钾和锂，碱土金属例如钙和镁，有机碱诸如二环己胺、三丁基胺、吡啶，以及氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸等等成盐。可如本领域技术人员已知的那样来形成这些盐。

[0108] 式 (I) 的化合物可与多种有机和无机酸形成盐。所述盐包括与氯化氢、溴化氢、甲磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、马来酸、苯磺酸、甲苯磺酸所形成的盐以及各种其它盐（例如，硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐等等）。可如本领域技术人员已知的那样来形成这些盐。

[0109] 另外，可形成两性离子（“内盐”）。

[0110] 本发明包括呈混合物形式或呈纯或基本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涵盖所有可能的立体异构体及其混合物；其还特别地涵盖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拆分，所述物理方法例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进行结晶，从外消旋体得到单独的光学异构体。

[0111] 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、氨基或巯基基团。前药的实例包括，但不限于本发明化合物中醇官能团和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯衍生物。

[0112] 前药的各种形式在本领域是公知的。对于所述前药衍生物的实例，参见：

[0113] a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)；

[0114] b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs,” by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991)；以及

[0115] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)。

[0116] 还应该理解的是,式 I 的化合物的溶剂化物(例如水合物)也包括在本发明的范围内。溶剂化的方法通常是本领域中已知的。

[0117] 根据本发明另一方面,其提供了式 I 化合物或其药用盐在制备用于在温血动物如人类中产生抗增殖作用的药物中的用途。

[0118] 根据本发明另一个特征,其提供了用于在需要所述治疗的温血动物如人类中产生抗增殖作用的方法,所述方法包括将如上文所定义的有效量的式 I 的化合物或其药用盐给药于所述动物。

[0119] 上文所定义的抗增殖性疗法可应用为单独疗法,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(包括照射)联用。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允许剂量范围内的其它药物活性成分或治疗。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和治疗(包括照射)顺序使用。

[0120] 术语“抗癌”药物包括用于治疗癌症的任何已知药物,包括以下药物:17 α -炔雌醇(17 α -ethinylestradiol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾酮(testosterone)、泼尼松(prednisone)、氟甲睾酮(flouxymesterone)、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)、甲孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、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,例如抗-VEGF 抗体(**Avastin**[®])以及小分子例如 Brivanib、ZD6474 和 SU6668;Vatalanib、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632、以及 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;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**[®]和达沙替尼(dasatinib)、**Casodex**[®](比卡鲁胺,Astra Zeneca)、他莫昔芬;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),其使雄激素依赖性肿瘤不再增殖;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(tubulinacting 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)、7-0-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-4-0-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、伊沙匹隆(Ixabepilone)、

[0121] [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)。

[0122] 额外的细胞毒性药物包括环磷酰胺(cyclophosphamide)、多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、米托蒽醌(mitoxanthrone)、美法仑(melphalan)、六甲密胺(hexamethyl melamine)、塞替派(thiotepa)、阿糖胞苷(cytarabin)、idatrexate、三甲曲沙(trimetrexate)、达卡巴嗪(dacarbazine)、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、吡啶并苯并咪唑衍生物、干扰素(interferon)以及白细胞介素(interleukins)。

[0123] 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:

[0124] (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));

[0125] (ii) 细胞抑制药,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 5α -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**[®](贝伐单抗)和**Erbix**[®](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

[0126] (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、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[®] (紫杉醇)、Taxotere[®] (多西紫杉醇) 和更新的微管药如埃坡霉素 (epothilone) 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[®] (硼替佐米 (bortezomib))。

[0127] 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。

[0128] 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:

[0129] - 癌瘤, 包括前列腺癌、胰管肾上腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma)、乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌和甲状腺癌;

[0130] - 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);

[0131] - 其它肿瘤, 包括黑素瘤和多发性骨髓瘤。

[0132] 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。

[0133] 式 I 的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, 乳腺肿瘤、前列腺肿瘤、结肠直肠肿瘤、脑肿瘤、头颈肿瘤、甲状腺肿瘤、肺肿瘤和胰腺肿瘤。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。

[0134] 式 I 的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- 酪氨酸激酶-3)、Tie-2、CDK2、VEGFR、FGFR 以及 IGF1R 激酶运转。

[0135] 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, 或酏剂。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。

[0136] 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。

[0137] 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)、等张氯化钠溶液。

[0138] 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,然后处理形成微乳剂。

[0139] 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,以所述方式给药溶液剂或微乳剂,从而维持本发明化合物的恒定循环浓度。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。

[0140] 药物组合物可以呈无菌可注射水性溶液剂或油状混悬剂,用于肌肉和皮下给药。所述悬浊液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。

[0141] 当将本发明化合物给予人类受试者时,日常剂量通常由开处方的医师决定,剂量通常根据个体患者的年龄、体重、性别和反应,以及患者病症的严重程度而变化。

[0142] 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允许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(或多种抗癌药或细胞毒性药物)之前或之后给药。

[0143] 若配制为固定剂量,则组合产品可使用例如在上述剂量范围内的式 I 化合物以及在已知抗癌药/治疗的允许剂量范围内的另一种抗癌药/治疗。当组合制剂不适当时,式 I 化合物和另一种抗癌药/治疗可例如同时或先后给药。若先后给药,本发明不受任何具体的给药顺序的限制。例如式 I 化合物可在给药已知的抗癌药/治疗之前或之后给药。

[0144] 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。

具体实施方式

[0145] 生物测定

[0146] A. CDK 2/细胞周期蛋白 E 激酶测定

[0147] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入 15 μ l 酶和底物(荧光化 CDK2E 底物肽以及 ATP)于测定缓冲液(100mM HEPES pH7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT)中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液(100mM HEPES pH 7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT)中的溶液来制备。通过将细菌表达的 CDK2E 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 μ l 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,30 μ M;FL-肽,1.5 μ M;CDK2E,0.2nM;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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜(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。

[0148] B. FLT3

[0149] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 $30\ \mu\text{L}$,其通过加入 $15\ \mu\text{L}$ 酶和底物(荧光化 FLT3 底物肽以及 ATP)于测定缓冲液(100mM HEPES pH7.2、 10mM MgCl_2 、 0.015% Brij35 和 4mM DTT)中的溶液和 $15\ \mu\text{L}$ 测试化合物于测定缓冲液(100mM HEPES pH 7.2、 10mM MgCl_2 、 0.015% Brij35 和 4mM DTT)中的溶液来制备。通过将 FLT3 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 $30\ \mu\text{L}$ 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 CaliperLabChip 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, $200\ \mu\text{M}$; FL-肽, $1.5\ \mu\text{M}$; FLT3, 4.5nM ; 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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜(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。

[0150] C. GSK3- β

[0151] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 $30\ \mu\text{L}$,其通过加入 $15\ \mu\text{L}$ 酶和底物(荧光化 FL-GSK 底物以及 ATP)于测定缓冲液(100mM HEPES pH7.2、 10mM MgCl_2 、 0.015% Brij35、 25mM β -甘油磷酸酯和 4mM DTT)中的溶液和 $15\ \mu\text{L}$ 测试化合物于测定缓冲液(100mM HEPES pH 7.2、 10mM MgCl_2 、 0.015% Brij35、 25mM β -甘油磷酸酯和 4mM DTT)中的溶液来制备。通过将 GSK3- β 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 $30\ \mu\text{L}$ 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, $30\ \mu\text{M}$; FL-GSK 底物, $1.5\ \mu\text{M}$; His-GSK3 β , 2.4nM ; 以及 DMSO, 1.6% 。

[0152] D. IGF1-受体酪氨酸激酶测定

[0153] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 $30\ \mu\text{L}$,其通过加入 $15\ \mu\text{L}$ 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)中的溶液和 $15\ \mu\text{L}$ 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)中的溶液来制备。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 $30\ \mu\text{L}$ 135mM 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, $30\ \mu\text{M}$; FL-肽, $1.5\ \mu\text{M}$; 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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜(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。

[0154] 在以上测定中测试了本申请所述的化合物。得到如下结果:

[0155]

实施例 #	IGF-1R IC ₅₀ (μ M)
3	0.0124
10	0.0151
5	0.295
8	3.191
4	4.468
1	> 25

[0156] E. 胰岛素受体酪氨酸激酶测定

[0157] 在U形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入 15 μ l 酶和底物 (荧光化 InsR 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.4、10mM MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mMDTT) 中的溶液来制备。通过将胰岛素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 μ l 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 μ M; FL-肽, 1.5 μ M; 胰岛素受体, 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 (IC₅₀)。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (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 IC₅₀ 值。

[0158] F. JAK2

[0159] 在U形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入 15 μ l 酶和底物 (荧光化 FL-JAK2 底物以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.2、10mM MgCl₂、0.015% Brij35、25mM β-甘油磷酸酯和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015% Brij35、25mM β-甘油磷酸酯和 4mM DTT) 中的溶液来制备。通过将 JAK2 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 μ l 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, 30 μ M; FL-JAK2 肽, 1.5 μ M; His-CDK5/p25, 2.6nM; 以及 DMSO, 1.6%。

[0160] G. LCK 激酶测定

[0161] 在U形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μ l,其通过加入 15 μ l 酶和底物 (荧光化 LCK 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.4、10mM MnCl₂、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、

10mM MnCl_2 、0.015% Brij35 和 4mMDTT) 中的溶液来制备。通过将 LCK 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 μL 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 CaliperLabChip 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,3 μM ;FL-肽,1.5 μM ;Lck,1nM;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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (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。

[0162] H. MapKapK2

[0163] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μL ,其通过加入 15 μL 酶和底物 (荧光化 MK2 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μL 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mMDTT) 中的溶液来制备。通过将 MapKapK2 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 μL 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 CaliperLabChip 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,1 μM ;FL-肽,1.5 μM ;MapKapK2,0.08nM;Brij35,0.015%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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (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。

[0164] I. Met 激酶测定

[0165] 激酶反应混合物由 0.75ng 杆状病毒 (baculovirus) 表达的 GST-Met、3 μg 聚 (Glu/Tyr) (Sigma)、0.12 μCi ^{33}P γ -ATP、1 μM MATP 于 30 μL 激酶缓冲液 (20mM TRIS-Cl, 5mM MnCl_2 , 0.1mg/ml BSA, 0.5mM DTT) 中的溶液组成。将反应混合物在 30°C 下孵育 1h,然后将冷的三氟乙酸 (TCA) 加至 8% 的最终浓度来停止。用 Filtermate 通用采集器将 TCA 沉淀物收集到 GF/C unifilter 板上,过滤物通过 TopCount 96 孔液体闪烁计数器进行定量。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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 7 个浓度下进行评估,每个浓度一式三份。

[0166] J. p38 α 测定

[0167] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μL ,其通过加入 15 μL 酶和底物 (荧光化 p38 α 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.2、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μL 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl_2 、0.015% Brij35 和 4mMDTT) 中的溶液来制备。通过将 p38 α 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 μL 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 CaliperLabChip 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,20 μM ;FL-肽,1.5 μM ;p38 α ,6nM;Brij35,0.015%,DMSO,1.6%。

[0168] K. p38 β 测定

[0169] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μ l, 其通过加入 15 μ l 酶和底物 (荧光化 p38 β 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mMDTT) 中的溶液来制备。通过将 p38 β 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 μ l 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 CaliperLabChip 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, 20 μ M; FL- 肽, 1.5 μ M; p38 β , 1nM; 以及 DMSO, 1.6%。

[0170] L. 蛋白激酶 A

[0171] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μ l, 其通过加入 15 μ l 酶和底物 (荧光化 PKA 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.2、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mMDTT) 中的溶液来制备。通过将蛋白激酶 A 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 μ l 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, 20 μ M; FL- 肽, 1.5 μ M; 蛋白激酶 A, 1nM; 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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (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。

[0172] M. 蛋白激酶 C- α

[0173] 在 U 形底 384 孔板上进行测定。最终测定体积是 30 μ l, 其通过加入 15 μ l 酶和底物 (荧光化 PKC α 底物肽以及 ATP) 于测定缓冲液 (100mM HEPES pH7.4、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mM DTT) 中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液 (100mM HEPES pH 7.4、10mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij35 和 4mMDTT) 中的溶液来制备。通过将蛋白激酶 C- α 与脂类、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 μ l 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, 1 μ M; FL- 肽, 1.5 μ M; 蛋白激酶 C- α , 1nM; 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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (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。

[0174] N. TrkA 激酶测定

[0175] 激酶反应混合物由 0.12ng 杆状病毒表达的 His-TrkA、3 μ g 聚 (Glu/Tyr) (Sigma)、0.24 μ Ci ^{33}P γ -ATP、30 μ M ATP 于 30 μ l 激酶缓冲液 (20mM MOPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% β -巯基乙醇) 中的溶液组成。将反应混合物在 30 $^{\circ}$ C 下孵育 1h, 然后通过将冷的三氟乙酸 (TCA) 加至 8% 的最终浓度来停止。用 Filtermate

通用采集器将 TCA 沉淀物收集到 GF/C unifilter 板上,过滤物通过 TopCount 96 孔液体闪烁计数器进行定量。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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 7 个浓度下进行评估,每个浓度一式三份。

[0176] 0. TrkB 激酶测定

[0177] 激酶反应混合物由 0.75ng 杆状病毒表达的 His-TrkB、3 μ g 聚 (Glu/Tyr) (Sigma)、0.24 μ Ci ^{33}P γ -ATP、30 μ M ATP 于 30 μ l 激酶缓冲液 (20mM MOPS, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 0.0025% β -巯基乙醇) 中的溶液组成。将反应混合物在 30°C 下孵育 1h, 然后通过将冷的三氟乙酸 (TCA) 加至 8% 的最终浓度来停止。用 Filtermate 通用采集器将 TCA 沉淀物收集到 GF/C unifilter 板上,过滤物通过 TopCount 96 孔液体闪烁计数器进行定量。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})。将化合物溶于 10mM 的二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后在 7 个浓度下进行评估,每个浓度一式三份。

[0178] 制备方法

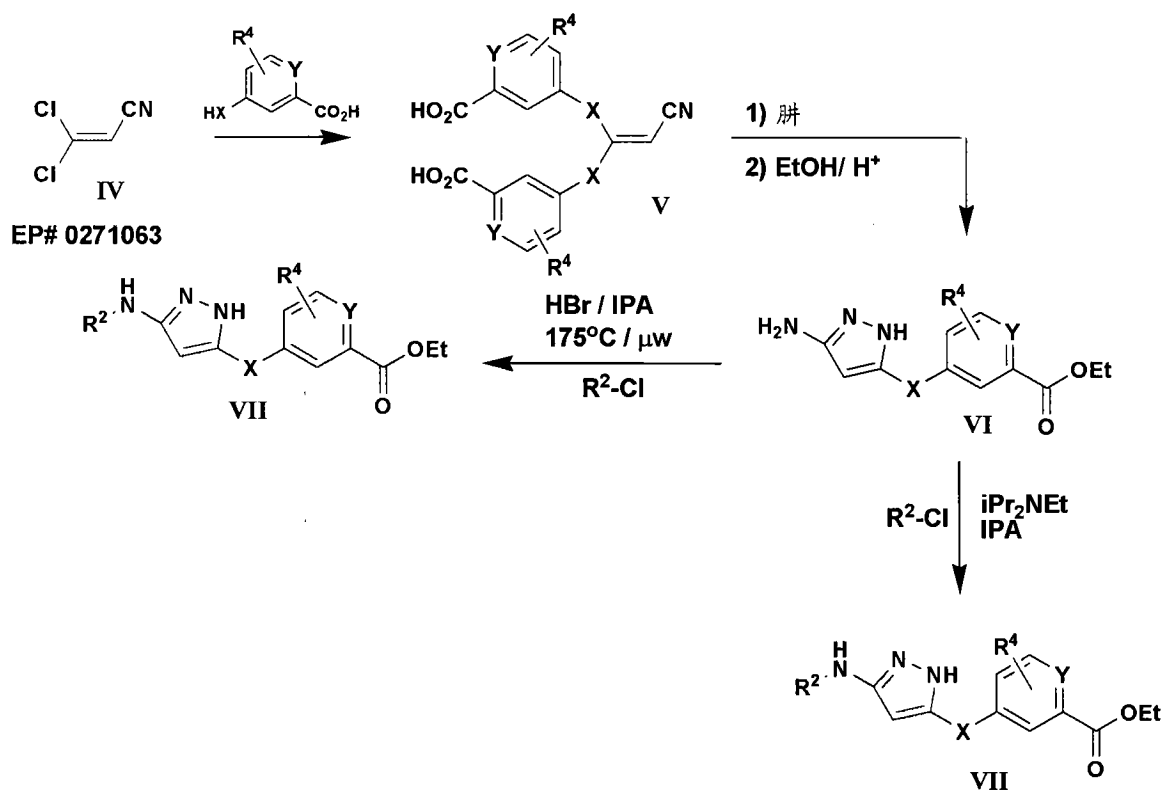
[0179] 通常根据方案 1 和方案 2 和本领域技术人员知识制备式 (I) 的化合物。

[0180] 3,3-二氯丙烯腈 IV [描述于 S. Yodoyama, T. Sato, K. Kimura, N. Furutachi, O. Takahashi. EP 0271063 中] 可用作合成 S- 以及 O- 连接的中间体 VI 的起始原料。化合物 IV 可用各种 3- 巯基苯甲酸、3- 羟基苯甲酸、或 4- 巯基 - 吡啶 -2- 甲酸在碱 (例如氢氧化钠或氢氧化钾等等) 的存在下,在溶剂中 (例如四氢呋喃) 中处理,得到 V 型中间体。随后与腈一起加热可得到相应的氨基吡啶类化合物,然后将该类化合物在酸 (例如硫酸、盐酸等等) 存在下在乙醇或甲醇中进行酯化,得到中间体 VI。

[0181] 对氨基吡啶进行取代从而得到中间体 VII 可通过在酸 (例如氢溴酸) 存在下在异丙醇中加热各种取代的卤代芳基化合物或卤代杂芳基化合物来实现。微波加热可用于有利地加速反应。可选择地,反应可在碱 (例如二异丙基乙胺或三乙胺等等) 存在下,在回流的异丙醇中进行。

[0182] 方案 1

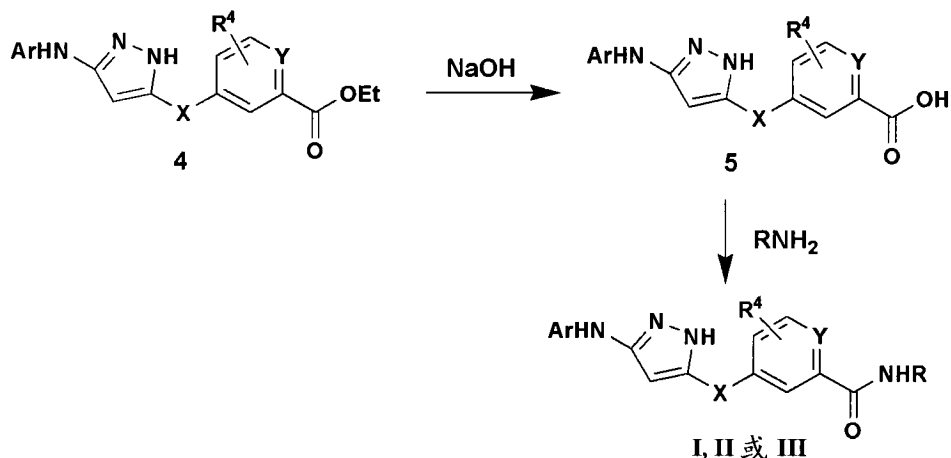
[0183]



[0184] 然后在本领域技术人员已知的条件下,将 VII 型中间体皂化得到相应的酸。然后在 EDAC(1-[3-二甲基氨基丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)、羟基苯并三唑以及碱(例如二异丙基乙胺、三乙胺等等)存在下,将得到的酸与期望的胺偶联可得到 I、II 或 III 型化合物。应该理解的是,本领域已知的任何其它方法也可用于得到化合物 I、II 或 III。

[0185] 方案 2

[0186]



[0187] 此外,可使用本领域技术人员普遍已知的操作制备式 I 的其它化合物。具体地,以下实施例提供了用于制备本发明化合物额外的方法。

[0188] 实施例

[0189] 现在通过以下操作实施例来进一步描述本发明,所述实施例是本发明优选的实施方案。除非另有说明,所有温度表示为摄氏度(°C)。所有的反应都在氩气气氛下在持续的磁力搅拌下进行。所有的蒸发和浓缩都是在减压下,在旋转蒸发仪上进行。市售的试剂

不经额外纯化原样使用。溶剂是市售无水级的,不经进一步干燥或纯化就使用。使用硅胶 (EMerck Kieselgel 60, 0.040-0.060mm) 进行快速色谱。

[0190] 本申请可采用以下缩写: CDCl_3 : 氘代氯仿, DMSO-d_6 : 氘代二甲基亚砜, CD_3OD : 氘代甲醇, NH_4OAc : 乙酸铵, TFA: 三氟乙酸, min.: 分钟, h 或 hr(s): 小时, mL: 毫升, μL : 微升, g: 克, mg: 毫克 (s), mol.: 摩尔, mmol: 毫摩尔, nM: 纳米, ret. time.: HPLC 保留时间 (分钟), sat.: 饱和的, aq.: 水溶液, conc.: 浓缩的, HPLC: 高效液相色谱, Prep HPLC: 制备性反相 HPLC, LC/MS: 高效液相色谱 / 质谱, HRMS: 高分辨质谱, NMR: 核磁共振, MeCN: 乙腈。

[0191] 在以下条件下可得到分析性 HPLC:

[0192] A: Primesphere C18, 4.6×30mm, 2 分钟, 梯度, 0 % B 至 100 % B, 溶剂 A: 10 % MeCN-90 % 水 -0.1 % TFA, 溶剂 B: 90 % MeCN-10 % 水 -0.1 % TFA, 4mL/min., 220nm。

[0193] B: ZorbaxSB C18, 4.6×75mm, 8 分钟, 梯度, 0 % B 至 100 % B, 溶剂 A: 10 % MeCN-90 % 水 -0.1 % TFA, 溶剂 B: 90 % MeCN-10 % 水 -0.1 % TFA, 2.5mL/min., 220nm。

[0194] C: Primesphere C18, 4.6×30mm, 2 分钟, 梯度, 0 % B 至 100 % B, 溶剂 A: 10 % MeCN-90 % 水 -0.1 % TFA, 溶剂 B: 90 % MeCN-10 % 水 -0.1 % TFA, 4mL/min., 254nm。

[0195] NMR 光谱是在 Bruker 400MHz 仪器上获得的。这些实施例是说明性的, 而并非限制性的, 并且应该理解的是, 可以存在落入附加的权利要求所定义的本发明的精神和范围中的其它实施方案。

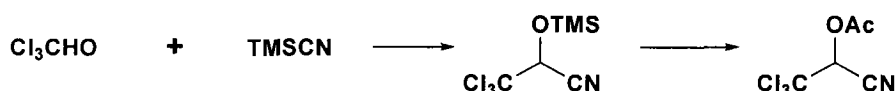
[0196] 中间体的合成

[0197] A. 3,3-二氯丙烯腈的制备

[0198] 该中间体的合成是根据经过改良的已知文献操作 [S. Yodoyama, T. Sato, K. Kimura, N. Furutachi, O. Takahashi. EP 0271063] 来进行的。

[0199] 1) 乙酸 2,2,2-三氯-1-氰基乙基酯的制备

[0200]

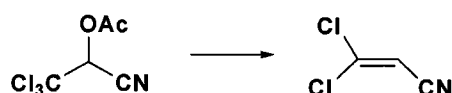


[0201] 将碘化锌 (3.0g, 9.7mmol) 加入到三氯乙醛 (15.0g, 101.7mmol) 于二氯甲烷溶液 (100mL) 中的溶液, 将该反应混合物搅拌 15 分钟。然后将反应混合物冷却至约 10℃, 历时 30 分滴加氰化三甲基甲硅烷 (13.0mL, 97.0mmol)。然后将混合物在室温搅拌 3.5 小时。经过滤除去固体, 将滤液浓缩至干, 得到液体 (约 25g), 该液体原样用于下一步反应。

[0202] 将该液体溶于二氯甲烷 (15mL) 与乙酸酐 (60mL) 中, 然后将反应混合物回流 24 小时。冷却至室温后, 对反应混合物进行过滤以除去固体, 然后浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱 (30 % 己烷 / 二氯甲烷) 纯化, 得到标题物质 (18.2g, 87 %), 其为油状物。 ^1H NMR 400MHz CDCl_3 δ (ppm): 2.32 (3H, s), 6.11 (1H, s)。

[0203] 2) 3,3-二氯丙烯腈的制备

[0204]



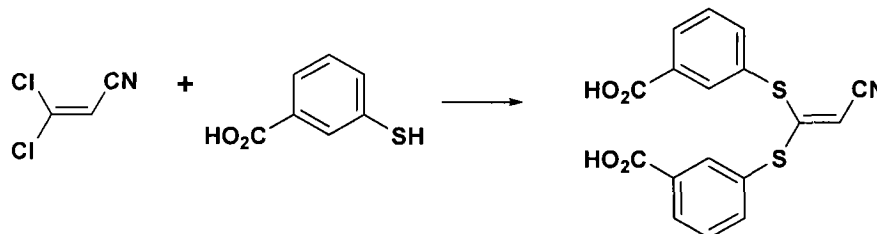
[0205] 将乙酸 2,2,2-三氯-1-氰基乙基酯 (18.2g, 84.0mmol) 于四氢呋喃 (50mL) 中的溶液回流, 然后将锌粉 (6.05g, 92.5mmol) 缓慢地加到该沸腾溶液中。将反应混合物回流搅

拌 3 小时。然后浓缩反应混合物,残余物经硅胶柱色谱(30% 己烷 / 二氯甲烷)纯化,得到标题物质(8.30g,81%),其为油状物。¹H NMR 400MHz CDCl₃ δ (ppm):5.90(1H, s)。

[0206] B. 3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯的制备

[0207] 1) 3,3-二-(3-硫基-苯甲酸)丙烯腈的制备

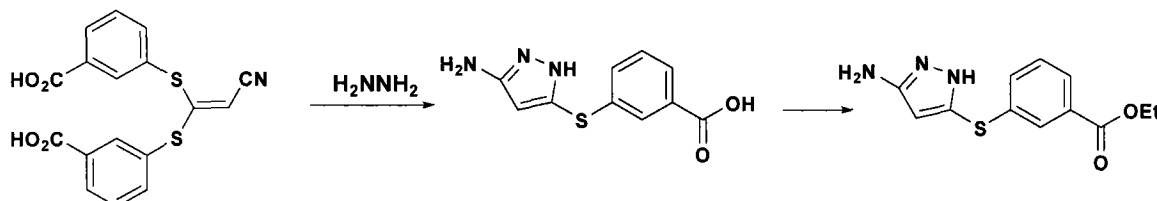
[0208]



[0209] 在 0℃向搅拌的 3-硫基苯甲酸(5.3g,34.4mmol)和氢氧化钠(2.75g,68.9mmol)于水(100mL)中的溶液中加入 3,3-二氯丙烯腈(2.0g,16.4mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液。使反应混合物达到室温,然后搅拌过夜。然后用浓盐酸将混合物酸化,用乙酸乙酯萃取,经无水硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩。残余物在乙酸乙酯中结晶,得到标题物质(3.2g,55%),其为伴随着不纯物质(3.0g)的固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm):5.75(1H, s), 7.52-7.63(3H, m), 7.67-7.72(1H, m), 7.74-7.80(1H, m), 7.82-7.88(1H, m), 7.96-8.02(2H, m), 13.28(2H, s)。

[0210] 2) 3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯的制备

[0211]

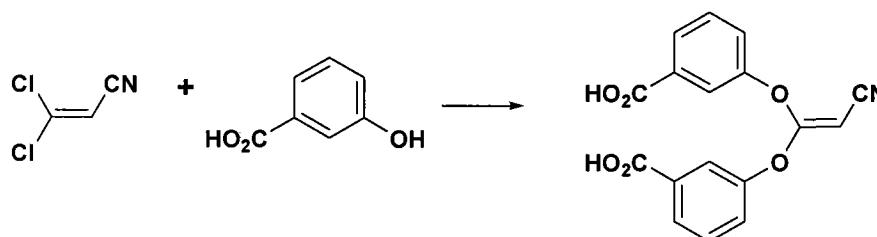


[0212] 将 3,3-二-(3-硫基-苯甲酸)丙烯腈(0.5g,1.4mmol)在水合肼(4mL)中回流约 0.5 形式。将反应混合物浓缩得到糖浆,其原样用于下一步反应。将糖浆溶于乙醇(10mL)中,然后用浓硫酸(1mL)处理。将该混合物回流过夜,然后过滤。浓缩滤液,用乙酸乙酯和四氢呋喃稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,然后浓缩。残余物在 Biotage(50% 己烷 / 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯)上纯化,得到标题物质(0.119g,32%),其为油状物。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm):1.30(3H, t, J = 7.07Hz), 4.29(2H, q, J = 7.07Hz), 5.23(2H, s), 5.37(1H, s), 7.38-7.53(2H, m), 7.66-7.79(2H, m), 11.96(1H, s)。

[0213] C. 3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基氧基)苯甲酸乙酯的制备

[0214] 1) 3,3-二-(3-氧基-苯甲酸)丙烯腈

[0215]

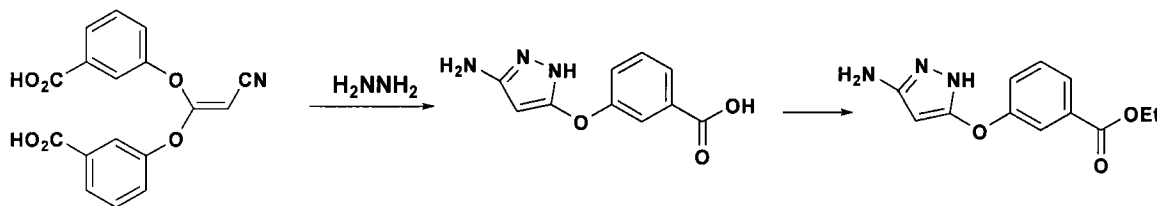


[0216] 向 3,3-二氯丙烯腈(1.0g,8.2mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中缓慢加入 3-羟

基-苯甲酸 (2.38g, 17.2mmol)、氢氧化钠 (1.35g, 33.6mmol) 于水 (75mL) 中的溶液。将该混合物在室温搅拌 2 小时, 然后加热至 75℃ 并保持过夜。然后将反应混合物冷却, 用浓盐酸酸化, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到标题物质, 其为固体, 并原样用于下一步反应。少量 (60mg) 产物经制备性 HPLC (乙酸铵 / 水 / 乙腈) 纯化。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm) : 4.30 (1H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.69-7.86 (3H, m), 7.90 (2H, br s)。LCMS (ESI, M-H⁺) m/z 324。

[0217] 2) 3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基氧基) 苯甲酸乙酯的制备

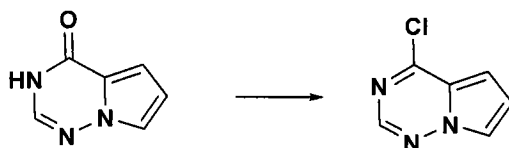
[0218]



[0219] 将 3,3'-二-(3-氧基-苯甲酸) 丙烯腈 (约 2.67g, 约 8.2mmol, 粗品) 以及水合肼 (8mL) 的混合物在 50℃ 加热 30 分钟。然后将反应混合物浓缩至干, 将残余物溶解于乙醇和硫酸 (10mL) 中。该反应混合物在温和回流下搅拌 2 小时, 然后浓缩。将残余物稀释在乙酸乙酯中, 用饱和碳酸钠洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。残余物在 Biotage (50-100% 己烷 / 乙酸乙酯) 上纯化, 得到标题物质 (0.264g, 13%), 其为胶状物。¹H NMR 400MHz CDCl₃ δ (ppm) : 1.40 (3H, t, J = 7.20Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.07Hz), 5.11 (1H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.71Hz), 7.78-7.85 (2H, m)。HPLC (220nm) : 91%。LCMS (ESI, M+H⁺) m/z 248。(ESI, M-H⁺) m/z 246。

[0220] D. 4-氯吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪的制备

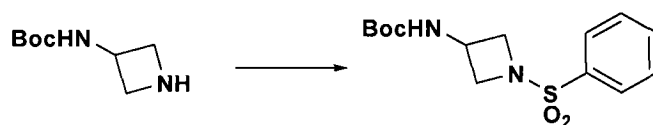
[0221]



[0222] 向吡咯并 [1,2-f] [1,2,4] 三嗪-4(3H)-酮 [如 S. A. Patil, B. A. Otter and R. S. Klein, J. Het. Chem., 31, 781-786 (1994) 中所述而制备] (450mg, 3.3mmol) 于甲苯 (12mL) 中的溶液中加入二异丙基乙胺 (0.6mL, 3.3mmol) 以及三氯化磷 (0.80mL, 4.95mmol)。将反应混合物加热至 120℃ 并保持过夜, 然后冷却至室温, 倒入饱和碳酸氢钠 / 冰 (1 : 1) 中, 然后搅拌 30 分钟。该混合物用甲苯 (1×100mL) 萃取, 有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。残余物在 Biotage (二氯甲烷) 上纯化得到标题物质 (405mg, 80%)。¹H NMR 400MHz CD₃OD δ (ppm) : 7.03 (2H, s), 8.00 (1H, br s), 8.22 (1H, s)。

[0223] E. 1-(苯磺酰基) 氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0224]

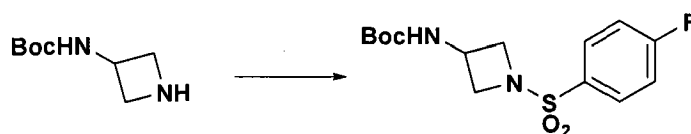


[0225] 向搅拌的氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (4.61g, 混有二苯基甲烷 1 : 1, 约

13.39mmol) 于二氯甲烷 (150mL) 中的混悬液中加入三乙胺 (3.73mL, 26.77mmol) 以及苯磺酰氯 (2.57mL, 20.08mmol)。将反应混合物在室温搅拌约 4 小时, 其变成溶液。将饱和氯化铵溶液加至该混合物中, 水相用二氯甲烷 (3×) 萃取。合并的有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后浓缩。残余物从二氯甲烷/己烷 1:1 中沉淀, 得到标题物质 (1.073g, 约 26%), 其为固体。将母液浓缩, 残余物在 Biotage (0 至 20% 乙腈/二氯甲烷) 上纯化, 得到标题物质 (2.46g, 约 58%)。¹H NMR 400MHz CDCl₃ δ (ppm): 1.42 (9H, s), 3.60 (2H, br s), 4.06 (2H, dd, J = 8.7 和 7.7Hz), 4.35 (1H, br s), 4.70 (1H, br s), 7.60-7.64 (2H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.86-7.88 (2H, m)。

[0226] F. 1-(4-氟苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0227]

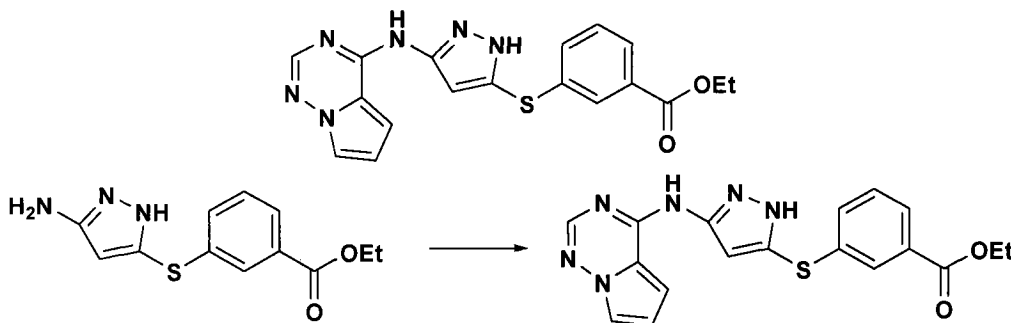


[0228] 该合成依照实施例 E 中所述的制备 1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯的方法进行。¹H NMR 400MHz CDCl₃ δ (ppm): 1.43 (9H, s), 3.62 (2H, br t, J = 7.3Hz), 4.05 (2H, dd, J = 8.6 和 7.7Hz), 4.36 (1H, br s), 4.74 (1H, br s), 7.26-7.32 (2H, m), 7.87-7.91 (2H, m)。

[0229] 实施例 1

[0230] 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯

[0231]

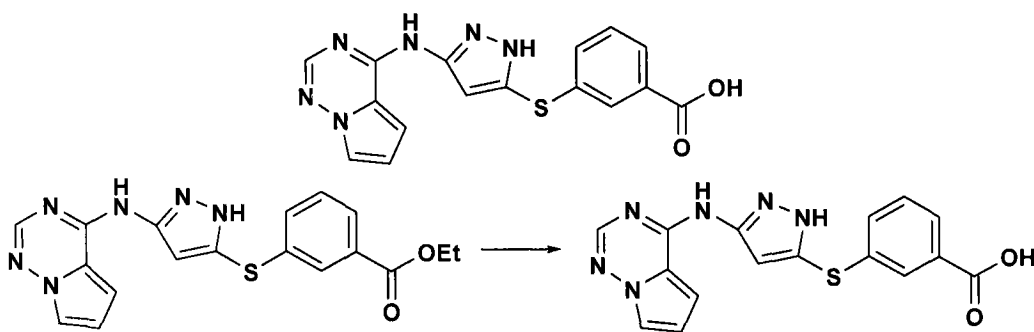


[0232] 将 4-氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪 (100mg, 0.65mmol)、3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯 (171mg, 0.65mmol)、二异丙基乙胺 (347 μL, 1.95mmol) 于异丙醇 (2mL) 中的混合物溶液在密封管中在 95℃ 加热 3 天。将反应混合物冷却至室温, 然后过滤。滤液经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/0.1% TFA) 纯化, 得到标题物质 (142mg, 44%), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 1.29 (3H, t, J = 7.20Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.07Hz), 6.74 (1H, dd, J = 4.29, 2.53Hz), 7.00 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 5.05Hz), 7.72-7.87 (3H, m), 8.03 (1H, s), 10.89 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 4.797 分钟; 86%。LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 381。

[0233] 实施例 2

[0234] 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸

[0235]

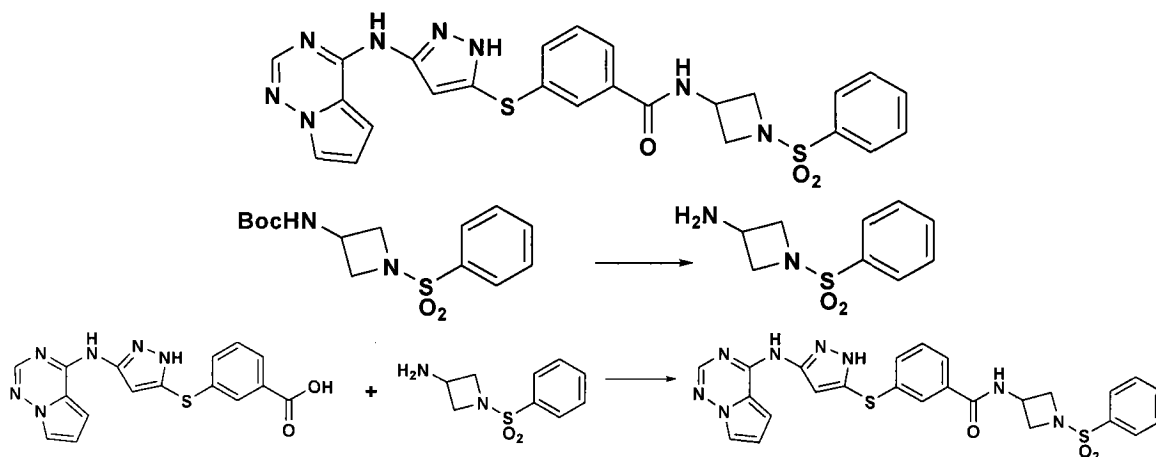


[0236] 向 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯 (130mg, 0.26mmol) 于乙醇 (5mL) 中的溶液中加入 20% 氢氧化钠水溶液 (3mL), 将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩至干, 并将胶状残余物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺和水中, 并用乙酸酸化。将所得沉淀物过滤, 然后真空干燥, 得到标题物质 (87mg, 95%), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 6.73 (1H, s), 7.25 (2H, s), 7.44-7.55 (3H, m), 7.67-7.84 (3H, m), 8.02 (1H, s), 10.82 (1H, s), 13.29 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 C): 1.320 分钟; 98%。LCMS (ESI, M+H⁺) m/z 353。

[0237] 实施例 3

[0238] N-(1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺

[0239]



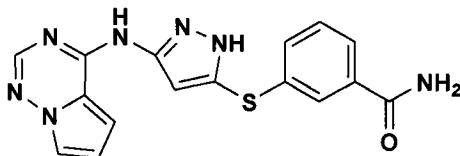
[0240] 在室温将搅拌的 1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (34mg, 0.109mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液用三氟乙酸 (1mL) 处理。15 分钟后, 将反应混合物浓缩至干, 然后将残余物溶解于 N-甲基吡咯烷酮 (1mL) 中。向该混合物中加入 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸 (35mg, 0.099mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (25mg, 0.129mmol)、羟基苯并三唑 (13mg, 0.099mmol) 以及二异丙基乙胺 (0.088mL, 0.495mmol), 然后将反应混合物在室温搅拌约 4 小时。再次加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (10mg, 0.05mmol), 然后将反应混合物再搅拌 1 小时。然后用浓盐酸中和混合物, 经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/5mM NH₄OAc) 纯化, 得到标题物质 (35mg, 65%), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 3.73 (2H, dd, J = 8.46, 6.44Hz), 3.99 (2H, t, J = 8.21Hz), 4.33-4.47 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J = 4.04, 2.78Hz), 7.19-7.28 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.43 (1H, t, J

= 7.83Hz), 7.57-7.81 (7H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.96 (1H, d, $J = 6.06\text{Hz}$), 10.82 (1H, s), 13.32 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 4.553 分钟; 94%。LCMS ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 547; ($^-\text{ESI}, \text{M}-\text{H}^+$) m/z 545, HRMS: 计算值 547.1335, 观测值 547.1328。

[0241] 实施例 4

[0242] 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺

[0243]



[0244]

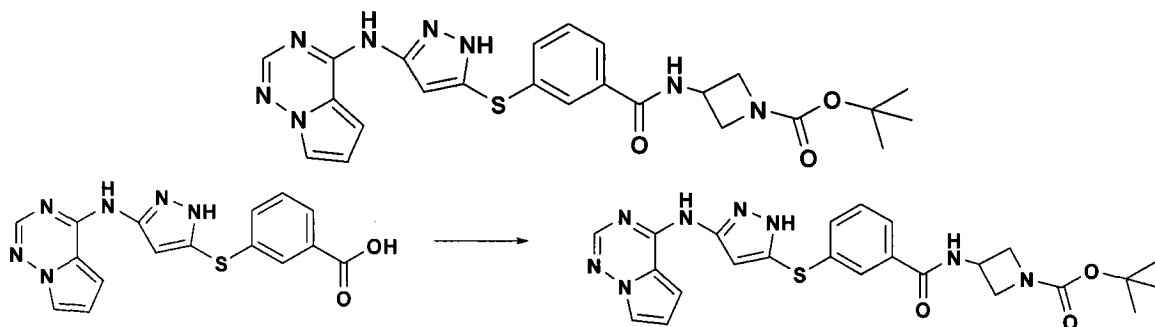


[0245] 将 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸 (0.090g, 0.25mmol)、2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物 (2-chloro-1-methylpyridinium iodide) (0.078g, 0.30mmol)、氯化铵 (0.067g, 1.25mmol) 以及二异丙基乙胺 (0.135mL, 0.75mmol) 于 N-甲基吡咯烷酮 (4mL) 中的溶液在室温搅拌 30 分钟。然后反应混合物经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/5mM NH₄OAc) 纯化得到标题物质 (0.054g, 60%), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 6.65-6.77 (1H, m, $J = 2.02\text{Hz}$), 7.24 (2H, s), 7.31-7.54 (3H, m), 7.66-7.81 (3H, m), 7.94-8.10 (2H, m), 10.80 (1H, s), 13.31 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 3.085 分钟; 96%。LCMS ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 352, ($^-\text{ESI}, \text{M}-\text{H}^+$) m/z 350, HRMS: 计算值 352.0981, 观测值 352.0996。

[0246] 实施例 5

[0247] 3-(3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0248]



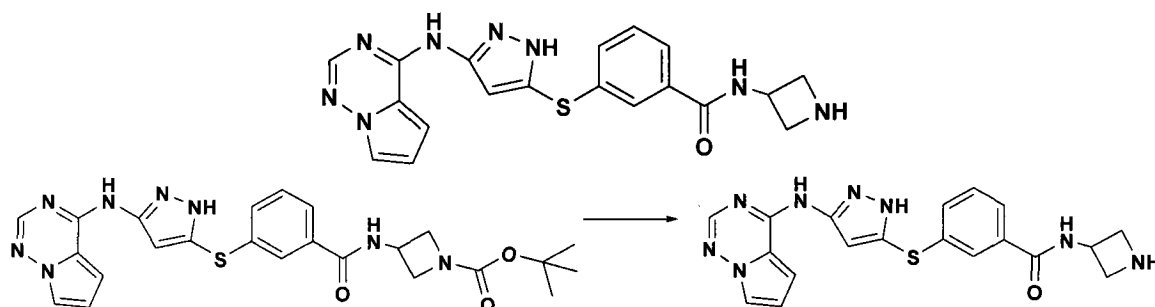
[0249] 向 3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.048g, 0.28mmol) 于 N-甲基吡咯烷酮 (3mL) 中的混合物中加入 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸 (0.090g, 0.26mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.073g, 0.38mmol)、羟基苯并三唑 (0.035g, 0.26mmol) 以及二异丙基乙胺 (0.227mL,

1.28mmol), 将反应混合物在室温搅拌过夜。然后用浓盐酸中和反应混合物, 并经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/5mM NH₄OAc) 纯化, 得到标题物质 (0.069g, 52%), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 1.39 (9H, s), 3.78-3.91 (2H, m), 4.03-4.19 (2H, m), 4.55-4.69 (1H, m), 6.68-6.77 (1H, m, J = 1.77Hz), 7.05-7.41 (3H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.83Hz), 7.67-7.84 (3H, m), 8.01 (1H, s), 9.06 (1H, d, J = 7.07Hz), 10.80 (1H, s), 13.31 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 4.577 分钟; 98%。LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 507; (ESI M-H⁺) m/z 505, HRMS: 计算值 507.1927, 观测值 507.1946。

[0250] 实施例 6

[0251] N-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺

[0252]

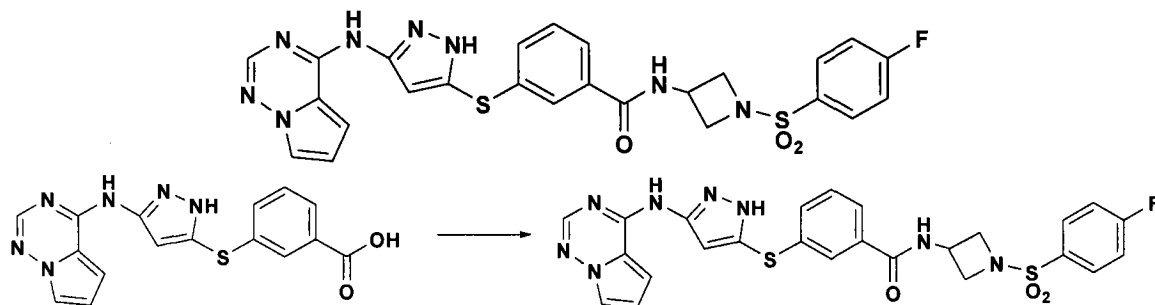


[0253] 将 3-(3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (0.040g, 0.08mmol) 溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 然后用三氟乙酸 (4mL) 处理, 将反应混合物在室温搅拌 2 小时。然后将反应混合物浓缩至干, 残余物经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/5mMNH₄OAc) 纯化, 得到标题物质 (0.031g, 83%, 乙酸盐), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 1.89 (2H, s), 3.59-3.75 (4H, m), 4.60-4.76 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J = 4.42, 2.65Hz), 6.97 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 3.28Hz), 7.32-7.39 (1H, m, J = 8.84Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.83Hz), 7.65-7.79 (3H, m), 8.01 (1H, s), 9.02 (1H, d, J = 6.82Hz)。HPLC 保留时间 (条件 B): 2.861 分钟; 100%。LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 407。HRMS: 计算值 407.1403, 观测值 407.1386。

[0254] 实施例 7

[0255] N-(1-(4-氟苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺

[0256]



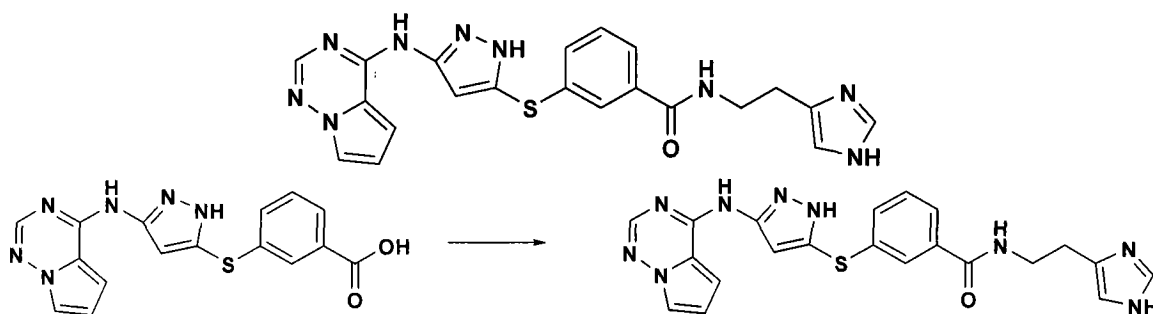
[0257] 如实施例 3 中所述对 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸 (0.090g, 0.26mmol)、1-(4-氟-苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氨基

甲酸叔丁酯 (0.101g, 0.31mmol) 进行处理, 不同的是混合物经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/0.1% TFA) 纯化。该操作得到标题物质 (0.084g, 48%, 三氟乙酸盐), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 3.72 (2H, dd, J = 8.46, 6.44Hz), 4.00 (2H, t, J = 8.08Hz), 4.33-4.51 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 4.29, 2.53Hz), 6.96 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.32-7.39 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.71Hz), 7.49-7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.83Hz), 7.66 (1H, s), 7.75-7.80 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 6.06Hz), 10.86 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 4.730 分钟; 100%。LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 565。HRMS: 计算值 565.1240, 观测值 565.1224。

[0258] 实施例 8

[0259] N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺

[0260]



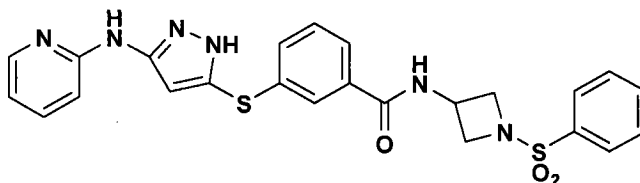
[0261] 如实施例 5 中所述对 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸 (0.090g, 0.26mmol)、2-(1H-咪唑-4-基)乙胺二盐酸盐 (0.061g, 0.33mmol) 进行处理, 不同的是混合物经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/0.1% TFA) 纯化。该方法得到标题物质 (0.066g, 45%, 三氟乙酸盐), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 2.89 (2H, t, J = 6.69Hz), 3.54 (2H, q, J = 6.57Hz), 6.73 (1H, dd, J = 4.29, 2.78Hz), 6.99 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.32-7.39 (1H, m), 7.41-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.83Hz), 7.68-7.73 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 5.68Hz), 8.98-9.03 (1H, m, J = 1.01Hz), 10.85 (1H, s), 14.03 (1H, s), 14.27 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 2.913 分钟; 97%。LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 446。HRMS:

[0262] 计算值 446.1512, 观测值 446.1512。

[0263] 实施例 9

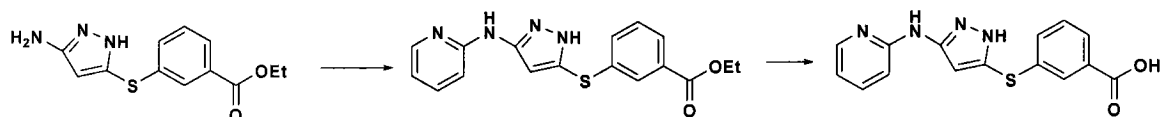
[0264] N-(1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺

[0265]



[0266] a) 3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑基-5-基硫基)苯甲酸的制备

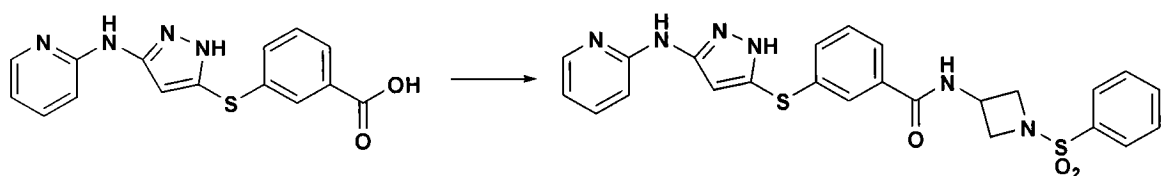
[0267]



[0268] 将搅拌的 3-(3-(3-氨基-1H-吡唑基)-5-基硫基)苯甲酸乙酯 (0.150g, 0.57mmol)、2-氯吡啶 (0.130g, 1.14mmol) 于异丙醇 (2mL) 中的溶液用氢溴酸 (0.150mL) 处理, 并且在微波炉中在 175℃ 加热 30 分钟。然后用水 (1.5mL) 稀释反应混合物, 并且用氢氧化钠处理 (1 片)。反应混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩至干。将残余物溶解于甲醇中, 用浓盐酸酸化, 并经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/5mM NH₄OAc) 纯化, 得到标题物质 (0.113g, 62%), 其为固体。该化合物原样用于下一步反应。

[0269] b) N-(1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺的制备

[0270]

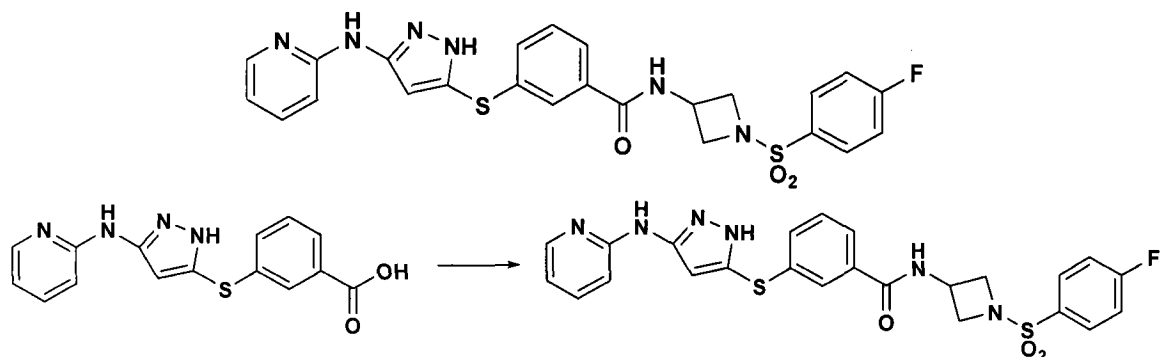


[0271] 如实施例 3 中所述对 3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑基)-5-基硫基)苯甲酸 (0.060g, 0.192mmol) 以及 1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (0.060g, 0.192mmol) 进行处理, 不同的是纯化在制备性 HPLC (MeCN/H₂O/0.1% TFA) 上进行。该操作得到标题物质 (0.049g, 41%, 三氟乙酸盐), 其为固体。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆ δ (ppm): 3.73 (2H, dd, J = 8.72, 6.44Hz), 3.99 (2H, t, J = 8.21Hz), 4.32-4.46 (1H, m), 6.43 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 6.19Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.59Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.59-7.74 (4H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 7.82-7.95 (3H, m), 8.21 (1H, d, J = 4.55Hz), 8.98 (1H, d, J = 6.06Hz), 10.76 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 3.950 分钟; 85%。LCMS (⁺ESI, M+H⁺) m/z 507, (ESI M-H⁺) m/z 505, HRMS: 计算值 507.1273, 观测值 507.1264。

[0272] 实施例 10

[0273] N-(1-(4-氟苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(吡啶基-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酰胺

[0274]



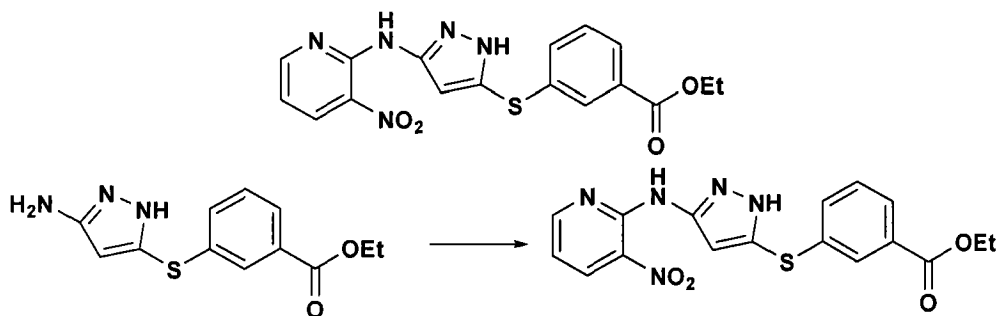
[0275] 如实施例 3 中所述对 3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑基)-5-基硫基)苯甲酸 (0.050g, 0.160mmol) 以及 1-(4-氟-苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (0.063g, 0.19mmol) 进行处理, 不同的是混合物经制备性 HPLC (MeCN/H₂O/0.1% TFA)

纯化。该方法得到标题物质 (0.031g, 30%, 三氟乙酸盐), 其为固体。 ^1H NMR 400MHz DMSO- d_6 δ (ppm): 3.72 (2H, dd, $J = 8.46, 6.44\text{Hz}$), 4.00 (2H, t, $J = 8.08\text{Hz}$), 4.35-4.52 (1H, m), 6.43 (1H, s), 6.91-7.03 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.08\text{Hz}$), 7.34-7.40 (1H, m), 7.44 (1H, t, $J = 7.71\text{Hz}$), 7.50-7.59 (2H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.82-7.98 (3H, m), 8.20 (1H, d, $J = 4.55\text{Hz}$), 8.96 (1H, d, $J = 6.06\text{Hz}$), 10.62 (1H, br. s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 4.125 分钟; 91%。LCMS ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 525。HRMS: 计算值 525.1179, 观测值 525.1191。

[0276] 实施例 11

[0277] 3-(3-(3-硝基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯

[0278]

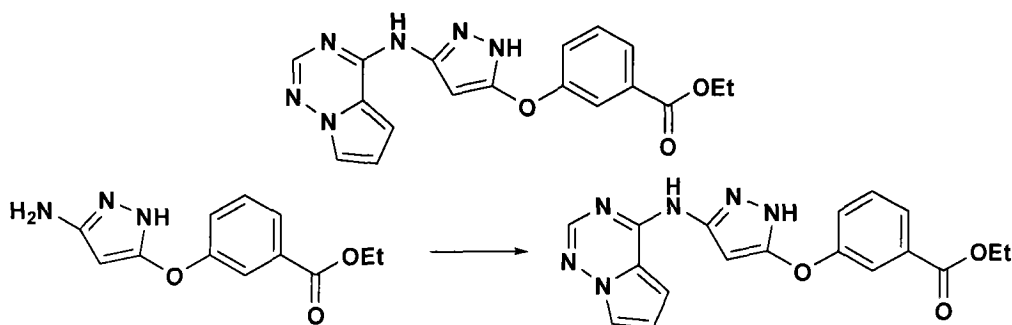


[0279] 将 3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基硫基)苯甲酸乙酯 (0.015g, 0.057mmol)、2-氯-3-硝基-吡啶 (0.009g, 0.057mmol) 以及二异丙基乙胺 (0.015mL, 0.086mmol) 于异丙醇 (1mL) 中的混合物在 75°C 加热 2 天。冷却反应混合物, 并经制备性 HPLC (MeCN/ H_2O /5mM NH_4OAc) 纯化, 得到标题物质 (0.008, 36%), 其为固体。 ^1H NMR 400MHz DMSO- d_6 δ (ppm): 1.40 (3H, t, $J = 7.20\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J = 7.16\text{Hz}$), 6.48 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 8.34, 4.80\text{Hz}$), 7.37 (1H, t, $J = 7.83\text{Hz}$), 7.47-7.58 (1H, m), 7.84-7.95 (1H, m), 8.06 (1H, t, $J = 1.64\text{Hz}$), 8.52-8.69 (2H, m), 10.49 (1H, s), 11.51 (1H, br. s)。HPLC 保留时间 (条件 B): 6.300 分钟; 100%。LCMS ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 386, ($^-\text{ESI}, \text{M}-\text{H}^+$) m/z 384。

[0280] 实施例 12

[0281] 3-(3-(吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基氧基)苯甲酸乙酯

[0282]



[0283] 如实施例 1 中所述使 3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基氧基)苯甲酸乙酯 (0.087g, 0.35mmol) 以及 4-氯吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪 (0.054g, 0.35mmol) 进行反应, 得到标题物质 (0.037g, 22%, 三氟乙酸盐), 其为固体。 ^1H NMR 400MHz DMSO- d_6 δ (ppm): 1.31 (3H, t, $J = 7.07\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J = 7.07\text{Hz}$), 5.92 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 4.42, 2.65\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.42-7.48 (1H, m), 7.56 (1H, t, $J = 7.96\text{Hz}$), 7.65-7.67 (1H, m),

7.71-7.76 (1H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 2.27, 1.52\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 10.85 (1H, s)。HPLC 保留时间 (条件 A): 1.670 分钟; 100%。LCMS ($^+\text{ESI}, \text{M}+\text{H}^+$) m/z 365。