

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380109129.6

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07C 249/00 (2006.01)

C07C 237/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 12 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100567296C

[22] 申请日 2003.12.17

[21] 申请号 200380109129.6

[30] 优先权

[32] 2002.12.18 [33] US [31] 60/435,124

[86] 国际申请 PCT/US2003/039990 2003.12.17

[87] 国际公布 WO2004/058769 英 2004.7.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.22

[73] 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 J·格林 R·小戈雷

A·C·皮尔斯

[56] 参考文献

WO 03074525 A 2003.9.12

WO 02083139 A 2002.10.24

CN1060843A 1992.5.6

CA1026334A 1978.2.14

"2H - pyran - 2 - ones as synthons for (E) -
alpha, beta - didehydroamino acid derivatives".
VRANICAR ET AL. : TETRAHEDRON, Vol. 55 .
1999

" Derivati della 3 - idrazinopiridazina ".
PARRAVICINI ET AL. IL FARMACO, , Vol. 34
No.4. 1979

审查员 雷 琴

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 4 页 说明书 63 页

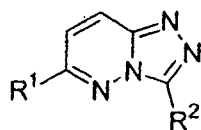
[54] 发明名称

可用作蛋白激酶抑制剂的三唑并吡嗪

[57] 摘要

本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。这些化合物是蛋白激酶的抑制剂，特别是 PIM - 1、CDK - 2、GSK - 3 和 SRC 哺乳动物蛋白激酶的抑制剂。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物，和利用这些化合物和组合物治疗各种蛋白激酶介导的疾病的方法。

1、式 I 化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,

其中 R^1 是 NR^3R^4 ; 其中 R^4 是氢, R^3 是苯基或 C_{3-7} 环烷基;

R^2 是 $-(T)_nAr^1$, 其中 T 是 NR , 其中 R 是氢; n 是 0 或 1; 并且 Ar^1 是可选被 $-(QR^x)_x$ 取代的苯基;

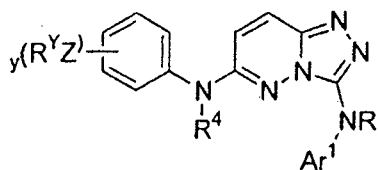
其中 x 是 0、1 或 2, Q 是价键; 每次出现的 R^x 独立地选自卤素、可选被卤素取代的 R' 、 CN 或 OR' ;

其中 R' 为 C_{1-8} 烷基;

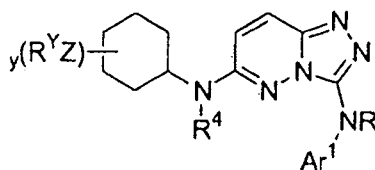
其条件是:

当 R^1 是 $-NH$ (环丙基) 时, 则 R^2 不是在对位被一次出现的 CF_3 取代的苯基。

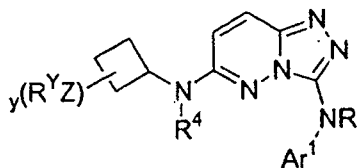
2、权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是氢; R^2 是 $-NR^1Ar^1$, 其中 R 是氢, 所述化合物具有下式之一:



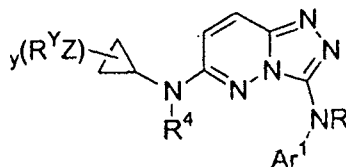
II-A-i



II-A-xxvii



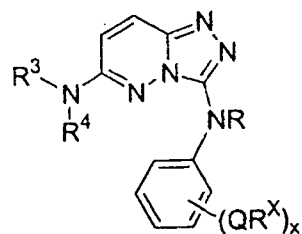
II-A-xxxvi



或 II-A-xxvii,

其中 y 是 0。

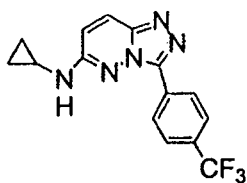
3、权利要求 1 的化合物，其中 R^2 是 NR^1Ar^1 ，其中 R 是氢， Ar^1 是可选被取代的苯基，所述化合物具有下式：



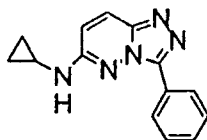
II-A-a,

其中 x 是 0、1 或 2。

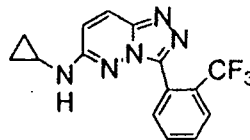
4、权利要求 1 的化合物，具有下列结构之一：



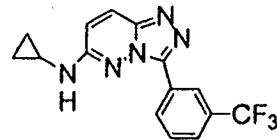
I-5



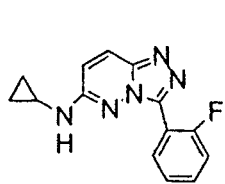
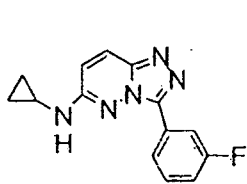
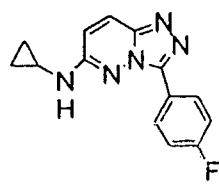
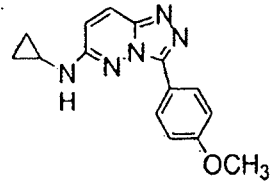
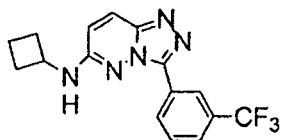
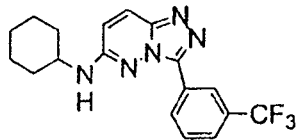
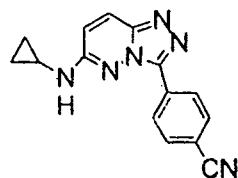
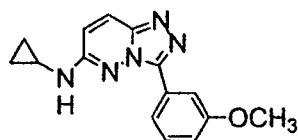
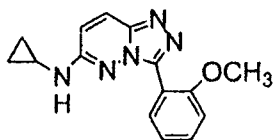
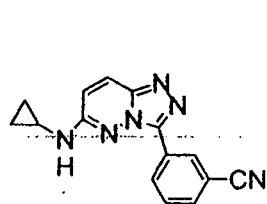
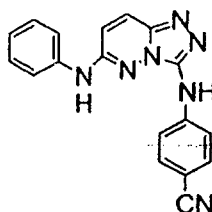
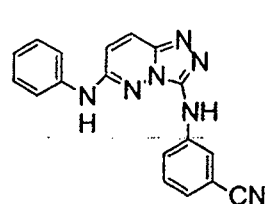
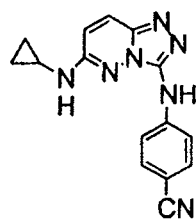
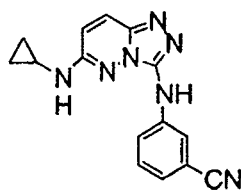
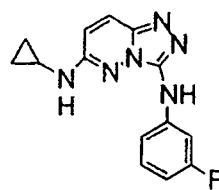
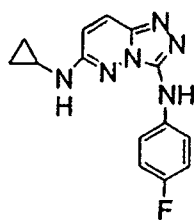
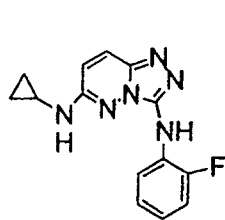
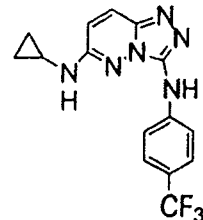
I-15

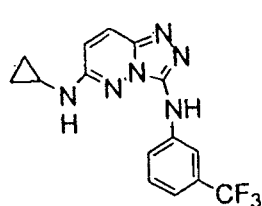


I-17

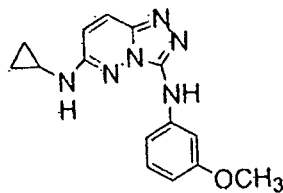


I-18

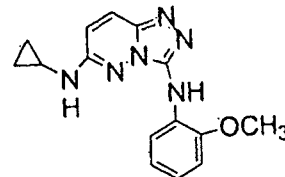
**I-19****I-20****I-21****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-36****I-71****I-73****I-76****I-77****I-78****I-79****I-80****I-81**



I-82



I-83



或 I-84.

5、用于抑制 PIM-1、GSK-3、CDK-2 或 SRC 激酶活性的药物组合物，包含根据权利要求 1-4 任一项的化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

6、根据权利要求 1-4 任一项的化合物在制备用于抑制生物样品中 PIM-1、GSK-3、CDK-2 或 SRC 激酶活性的试剂中的用途。

7、权利要求 6 的用途，其中所述试剂用于抑制 PIM-1 活性。

8、根据权利要求 1-4 任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或病症或者减轻其严重性的药物中的用途，所述疾病或病症选自慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、急性前髓细胞性白血病、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、局部缺血、癌症、肝疾病、心肌梗塞、充血性心力衰竭、牵涉 T 细胞活化的病理性免疫病症和神经变性疾病。

可用作蛋白激酶抑制剂的三唑并吡嗪

有关申请的交叉参考

本申请要求于2002年12月18日提交的,发明名称为“可用作蛋白激酶抑制剂的组合物”的美国临时申请 No. 60/435,124 的优先权,其完整内容引用在此作为参考。

技术领域

本发明涉及蛋白激酶的抑制剂。本发明也提供包含本发明化合物的药物组合物和利用这些组合物治疗各种病症的方法。

背景技术

近年来,更好地理解与疾病有关的酶和其他生物分子的结构,大大有助于寻求新的治疗剂。已经成为广泛研究的主题的一类重要的酶是蛋白激酶。

蛋白激酶构成一大家族在结构上相关的酶,它们负责控制细胞内的多种信号转导过程(参见 Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995)。蛋白激酶被认为从共同的遗传基因进化而来,由于保存了它们的结构和催化功能。几乎所有的激酶都含有相似的 250-300 个氨基酸催化结构功能域。激酶可以根据它们磷酸化的底物分为若干家族(例如蛋白质-酪氨酸、蛋白质-丝氨酸/苏氨酸、脂质等)。已经鉴别了一般对应于每种激酶家族的序列基序(例如参见 Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361)。

一般而言, 蛋白激酶通过影响磷酸基从三磷酸核苷转移至参与信号传递途径的蛋白质受体而介导细胞内信号传递。这些磷酸化事件充当分子开关, 能够调控或调节靶蛋白的生物功能。这些磷酸化事件最终是响应于多种细胞外与其他刺激而被激发的。这类刺激的实例包括环境与化学应激反应信号(例如渗透压休克、热激、紫外辐射、细菌内毒素和 H_2O_2)、细胞因子(例如白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)) 和生长因子(例如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和成纤维细胞生长因子 (FGF))。细胞外刺激可以影响一种或多种细胞应答, 涉及细胞生长、移行、分化、激素分泌、转录因子活化、肌肉收缩、糖代谢、蛋白质合成控制和细胞周期调节。

很多疾病与由上述蛋白激酶介导的事件激发的异常细胞应答有关。这些疾病包括但不限于自体免疫疾病、炎症疾病、骨疾病、代谢疾病、神经病学与神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应与哮喘、阿尔茨海默氏病和激素相关性疾病。因此, 医药化学界一直努力寻找作为治疗剂有效的蛋白激酶抑制剂。

PIM-1 是受鼠白血病毒激活的原癌基因(Moloney 鼠白血病毒的原病毒整合位点) [Cuypers, H. T., et al., Cell 37, 141-150 (1984)]。原癌基因的表达生成 313 个残基的非跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶, 包括由 253 个氨基酸残基组成的激酶结构域。已知有两种同工型是通过交替引发的 (p44 和 p33) [Saris, C. J. M., et al., EMBO J., 10, 655-664 (1991)]。已经描述过两种 PIM-1 同源物 [Baytel, D., Biochim Biophys Acta 1442, 274-85 (1998); Feldman, J., et al., J Biol Chem 273, 16535-16543 (1998)]。在氨基酸水平上, PIM-2 和 PIM-3 分别与 PIM-1 具有 58% 和 69% 的同一性。PIM-1 在造血期间在肝和脾中被高度表达, 表达受到细胞因子的诱导, 例如 GM-CSF、G-CSF、IL-3、IF- α 和 IL-6 [Lilly, M., et al., Oncogene 7, 727-732 (1992); Sato, N., et al., EMBO J. 12, 4181-4189 (1993); Jaster, R., et al., Cell Signal 11, 331-335 (1999); Matikainen, S., et al., Blood 93, 1980-1991 (1999)]。

PIM-1 在淋巴瘤发育中有牵连。受诱导的 PIM-1 表达和原癌基因 c-myc 协同增加淋巴瘤的发生率 [Breuer M., et al., Nature 340, 61-63 (1989); van Lohuizen M., et al., Cell 65, 737-52 (1991)]. PIM-1 在细胞因子信号传递途径中发挥功能, 已经显示在 T 细胞发育中起作用 [Schmidt, T., et al., EMBO J 17, 5349-5359 (1998); Jacobs, H., et al., JEM 190, 1059-1068 (1999)]. gp130 是 IL-6 细胞因子家族受体共有的亚单位, 通过它信号传递激活转录因子 STAT3, 能够引起造血细胞的增殖 [Hirano, T., et al., Oncogene 19, 2548-2556 (2000)]. 激酶活性 PIM-1 似乎是 gp130-介导的 STAT3 增殖信号所必需的。与 c-myc 合作, PIM-1 能够促进 STAT3-介导的细胞周期进展和抗细胞程序死亡 [Shirogane, T., et al., Immunity 11, 709-719 (1999)]. PIM-1 也似乎是 IL-3-刺激的源于骨髓的肥大细胞生长所必要的 [Domen J., et al., Blood 82, 1445-52 (1993)] 和 IL-3 撤除后 FDCP1 细胞存活 [Lilly, M., et al., Oncogene 18, 4022-4031 (1999)].

另外, PIM-1 对细胞增殖和存活的控制可以借助其对完全确定的细胞周期调节剂 cdc25 [Mochizuki, T., et al., J Biol Chem 274, 18659-18666 (1999)] 和/或 p21 (Cip1/WAF1) [Wang, Z., et al., Biochim Biophys Acta 1593, 45-55 (2002)] 的磷酸化作用来实现, 或者借助其对异染色质蛋白 1 的磷酸化作用来实现, 后者是一种参与染色质结构和转录调节的分子 [Koike N., et al., FEBS Lett 467, 17-21 (2000)].

细胞周期蛋白-依赖性激酶 (CDK) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由 β -片状富集的氨基-末端叶和更大的羧基-末端叶组成, 后者主要是 α -螺旋状。CDK 显示有 11 个被所有蛋白激酶共享的亚结构域, 分子量从 33 至 44kD。这个激酶家族包括 CDK1、CDK2、CDK4 和 CDK6, 需要在对应于 CDK-2 Thr160 的残基处磷酸化, 目的是成为全活性的 [Meijer, L., Drug Resistance Updates, 3, 83-88 (2000)].

每种 CDK 复合物是由调节性细胞周期蛋白亚单位 (例如细胞周期

蛋白 A、B1、B2、D1、D2、D3 和 E) 和催化性激酶亚单位 (例如 CDK1、CDK-2、CDK4、CDK5 和 CDK6) 所构成的。每一不同的激酶/细胞周期蛋白对发挥调节细胞周期不同特定阶段的作用, 所述阶段被称为 G1、S、G2 和 M 期[Nigg, E., Nature Reviews, 2, 21-32 (2001); Flatt, P., Pietsenpol, J., Drug Metabolism Reviews, 32, 283-305 (2000)]。

CDK 在细胞增殖性疾病, 特别是癌症中有牵连。细胞增殖是细胞分化周期直接或间接失调的结果, CDK 在这种周期不同阶段的调节中起着决定性作用。例如, 细胞周期蛋白 D1 的过度表达普遍与大量人类癌症有关, 包括乳腺、结肠、肝细胞癌和神经胶质瘤[Flatt, P., Pietsenpol, J., Drug Metabolism Reviews, 32, 283-305 (2000)]。CDK-2/细胞周期蛋白 E 复合物在细胞周期从早期 G1 期进行到 S 期中起着关键性作用, 细胞周期蛋白 E 的过度表达与各种实体肿瘤有关。因此, 细胞周期蛋白 D1、E 或与它们有关的 CDK 的抑制剂是可用于癌症疗法的靶[Kaubisch, A., Schwartz, G., The Cancer Journal, 6, 192-212 (2000)]。

CDK、尤其是 CDK-2 也在细胞程序死亡和 T-细胞发育中起作用。CDK-2 已被鉴别是胸腺细胞程序死亡的关键调节剂[Williams, O., et al, European Journal of Immunology, 709-713 (2000)]。CDK-2 激酶活性的刺激与胸腺细胞响应于特定刺激而细胞程序死亡的进展有关。抑制 CDK-2 激酶活性可阻滞这种细胞程序死亡, 从而保护胸腺细胞。

除了调节细胞周期和细胞程序死亡以外, CDK 还直接参与转录的过程。大量病毒需要 CDK 供它们的复制过程。CDK 抑制剂阻止病毒复制的实例包括人巨细胞病毒、疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒[Meijer, L., Drug Resistance Updates, 3, 83-88 (2000)]。

抑制 CDK 也可用于治疗神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病。与阿尔茨海默氏病有关的成对螺旋丝(PHF)的出现是由 CDK5/p25 对 τ 蛋白的过度磷酸化作用所导致的[Meijer, L., Drug Resistance Updates, 3, 83-88 (2000)]。

糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由 α 和 β 同工型组成, 各自被不同的基因所编码 [Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 在多种疾病中有牵连, 包括糖尿病、阿尔茨海默氏病、CNS 障碍, 例如躁狂-抑郁性精神障碍和神经变性疾病, 和心肌细胞肥大 [PCT 申请 No. WO 99/65897; WO 00/38675; Haq et al., *J. Cell Biol.*, 151, 117-30 (2000)]. 这些疾病与由 GSK-3 在其中起作用的某些细胞信号传递途径的异常操作有关。已经发现 GSK-3 磷酸化和调控大量调节性蛋白质的活性。这些蛋白质包括糖原合成酶 (它是糖原合成所必要的限速酶)、与微管有关的 τ 蛋白、基因转录因子 β -连环蛋白、翻译引发因子 eIF-2B 以及 ATP 柠檬酸裂合酶、虫漆脂、热激因子-1、c-Jun、c-myc、c-myb、CREB 和 CEPB α 。这些不同的蛋白质靶使 GSK-3 在细胞代谢、增殖、分化和发育的很多方面都有牵连。

在与 II 型糖尿病治疗相关的 GSK-3 介导途径中, 胰岛素-诱导的信号传递引起细胞葡萄糖摄取和糖原合成。沿着这种途径, GSK-3 是胰岛素-诱导信号的负性调节剂。正常情况下, 胰岛素的存在导致 GSK-3 介导的糖原合成酶磷酸化与失活作用的抑制。抑制 GSK-3 引起糖原合成和葡萄糖摄取增加 [Klein et al., *PNAS*, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994); Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993); and Massillon et al., *Biochem J.* 299, 123-128 (1994)]. 不过, 在糖尿病患者中, 若胰岛素应答受损, 尽管有相对高的血液胰岛素水平存在, 糖原合成和葡萄糖摄取也不能增加。这引起异常高的血液葡萄糖水平, 其急性和长期效应可以最终导致心血管疾病、肾衰竭和失明。在这类患者中, 正常的胰岛素-诱导的 GSK-3 抑制不能发生。也有报道在 II 型糖尿病患者中 GSK-3 被过度表达 [参见 PCT 申请: WO 00/38675]。GSK-3 的治疗性抑制剂因此有可能用于治疗患有胰岛素应答减低的糖尿病患者。

GSK-3 活性也与阿尔茨海默氏病有关。这种疾病是以熟知的 β -淀

粉样肽和细胞内神经原纤维缠结物的形成为特征的。A β 肽是从淀粉样前体蛋白 (APP) 衍生的, 先是天冬氨酰蛋白酶 BACE2 催化的连续蛋白水解作用, 继之以早老素-依赖性 γ -分泌酶裂解作用。已经证明, 抗 β -淀粉样蛋白斑抗体能够延缓阿尔茨海默氏病患者的认知减退 (Hock et al., *Neuron*, 2003, 38, 547-554), 因而其他 β -淀粉样-降低策略 (例如开发能够抑制 β -淀粉样肽的药物) 将可用于治疗阿尔茨海默氏病和其他精神性与神经变性疾病。另外, 神经原纤维缠结物含有过度磷酸化的 τ 蛋白, 其中 τ 在异常位点上被磷酸化, 因而能够抑制 τ 蛋白过度磷酸化的药物将可用于治疗阿尔茨海默氏病和其他精神性与神经变性疾病。

已知 GSK-3 磷酸化细胞和动物模型中的这些异常位点。此外, 已经显示 GSK-3 可防止细胞中 τ 的过度磷酸化 [Lovestone et al., *Current Biology* 1994, 4, 1077-86; and Brownlee et al., *Neuroreport* 1997, 8, 3251-55]。因此, GSK-3 活性促进神经原纤维缠结物的生成和阿尔茨海默氏病的进展。也已经显示 GSK-3 促进 APP 的加工, GSK-3 抑制剂 (锂) 通过抑制 GSK-3 而抑制 A β 肽的生成 (Phiel et al. *Nature* 2003, 423, 435-439)。因而, 开发 GSK-3 抑制剂将可用于减少淀粉样蛋白斑和神经原纤维缠结物的形成, 它们是阿尔茨海默氏病的病理性标志, 也将可用于治疗其他精神性与神经变性疾病。

另一种 GSK-3 底物是 β -连环蛋白, 它在磷酸化之后被 GSK-3 降解。 β -连环蛋白水平降低已经见于精神分裂症患者的报道, 还与其他涉及神经元细胞死亡增加的疾病有关 [Zhong et al., *Nature*, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., *PNAS*, 90, 7789-93 (1993); and Pei et al., *J. Neurobiol.*, 56, 70-78 (1997)]。

GSK-3 活性也与中风有关 [Wang et al., *Brain Res*, 859, 381-5 (2000); Sasaki et al., *Neurol Res*, 23, 588-92 (2001); Hashimoto et al., *J. Biol. Chem*, 2002, 277, 32985-32991]。另一种特别有关的蛋白激酶家族是 Src 家族激酶。这些激酶在癌症、免疫系统功能障碍和骨再造疾病中都有牵连。关于一般性评论, 参见 Thomas and

Brugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* (1997) 13, 513; Lawrence and Niu, *Pharmacol. Ther.* (1998) 77, 81; Tatosyan and Mizenina, *Biochemistry (Moscow)* (2000) 65, 49; Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717, (2000).

在哺乳动物中, Src 家族成员包括下列八种激酶: Src、Fyn、Yes、Fgr、Lyn、Hck、Lck 和 Blk。它们是无受体的蛋白激酶, 分子量从 52 至 62kD。全部都是以共有的结构组织化为特征的, 它由六种不同的功能结构域组成: Src 同源性结构域 4 (SH4)、一种独特的结构域、SH3 结构域、SH2 结构域、一种催化性结构域 (SH1) 和 C-末端调节性区域。Tatosyan et al. *Biochemistry (Moscow)* 65, 49-58 (2000)。

基于已发表的研究, Src 激酶被视为多种人类疾病的潜在治疗靶。缺乏 Src 的小鼠发展为骨硬化病或骨形成, 因为破骨细胞使骨吸收受抑制。这提示了抑制 Src 能够治疗由异常高的骨吸收所致的骨质疏松。Soriano et al., *Cell*, 69, 551 (1992) and Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991)。

借助 CSK 在类风湿性滑膜细胞和破骨细胞中的过度表达已经实现了对关节炎症骨破坏的抑制。Takayanagi et al., *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999)。CSK 或 C-末端 Src 激酶磷酸化、由此抑制 Src 的催化活性。这暗示了抑制 Src 可以防止类风湿性关节炎患者所特有的关节破坏。Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717, (2000)。

Src 也在乙型肝炎病毒的复制中起作用。在病毒繁殖所需的一个步骤中, 病毒编码的转录因子 HBx 激活 Src。Klein et al., *EMBO J.*, 18, 5019, (1999) and Klein et al., *Mol. Cell. Biol.*, 17, 6427 (1997)。

大量研究已经把 Src 表达与癌症联系起来, 例如结肠、乳腺、肝与胰腺癌、某些 B-细胞性白血病和淋巴瘤。Talamonti et al., *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz et al., *Biochem. Biophys. Res.* 243, 503 (1998); Rosen et al., *J. Biol. Chem.*, 261, 13754 (1986);

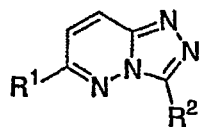
Bolen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki et al., Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi et al., Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch et al., Leukemia, 7, 1416 (1993)。此外, 已经显示在卵巢和结肠肿瘤细胞中表达的反义 Src 可抑制肿瘤生长。Wiener et al., Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley et al., Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)。

其他 Src 家族激酶也是潜在的治疗靶。Lck 在 T-细胞信号传递中起作用。缺乏 Lck 基因的小鼠具有较差的胸腺细胞发育能力。Lck 作为 T-细胞信号传递的正性激活物的功能提示了 Lck 抑制剂可以用于治疗自体免疫疾病, 例如类风湿性关节炎。Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)。Hck、Fgr 和 Lyn 已被鉴别是骨髓白细胞中整联蛋白信号传递的重要介质。Lowell et al., J. Leukoc. Biol., 65, 313 (1999)。抑制这些激酶介质因此可以用于治疗炎症。Boschelli et al., Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717, (2000)。

因此, 鉴于目前可用的大多数下述病症的治疗尚不充分, 对开发 PIM-1、CDK-2、SRC 和 GSK-3 蛋白激酶抑制剂存在巨大的需求, 所述抑制剂可用于治疗各种与 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 活化有关的疾病或病症。

发明内容

现已发现, 本发明化合物及其药学上可接受的组合物作为 PIM-1、CDK-2、SRC 和 GSK-3 蛋白激酶的抑制剂是有效的。在某些其他实施方式中, 这些化合物作为 PIM-1 蛋白激酶的抑制剂是有效的。这些化合物具有通式 I:



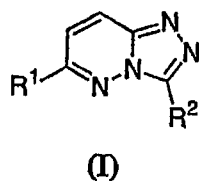
或其药学上可接受的衍生物, 其中 R^1 和 R^2 是如下所定义的。

这些化合物及其药物组合物可用于治疗或预防多种病症，包括但不限于心脏病、糖尿病、阿尔茨海默氏病、免疫缺陷性疾病、炎症性疾病、变应性疾病、自体免疫疾病、破坏性骨病（例如骨质疏松）、增殖性疾病、感染性疾病、免疫学-介导的疾病和病毒性疾病。组合物也可用在预防细胞死亡和增生的方法中，因此可以用于治疗或预防中风中的再灌注/局部缺血、心脏病发作和器官缺氧。组合物也可用在预防凝血酶-诱导的血小板聚集的方法中。组合物尤其可用于这样的病症，例如慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、局部缺血、癌症、肝疾病（包括肝缺血）、心脏病（例如心肌梗塞和充血性心力衰竭）、牵涉 T 细胞活化的病理性免疫病症和神经变性疾病。

发明的详细说明

1. 本发明化合物的一般说明：

本发明涉及式 I 化合物：



或其药学上可接受的盐，

其中 R^1 是 OR^3 、 SR^3 或 NR^3R^4 ；其中 R^3 和 R^4 的每次出现独立地是 (U) R' ，其中 U 是可选被取代的 C_{1-6} 亚烷基链，其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-CONR-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 或 $-NRSO_2-$ 所代替；m 是 0 或 1；或者其中 R^3 和 R^4 与氮一起构成可选被取代的具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-8 元杂环基或杂芳基环；

R 的每次出现独立地选自氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团， R' 的每次出现独立地选自氢或可选被取代的基团，所述基团选自 C_{1-8} 脂族基

团、 C_{6-10} 芳基、具有5-10个环原子的杂芳基环或者具有3-10个环原子的杂环基环，或者其中R和R'一起、或在相同或不同取代基上两次出现的R'一起构成具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-8元杂环基或杂芳基环；

R^2 是 $-(T)_nAr^1$ ，其中T是NR；n是0或1； Ar^1 是3-7元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有0-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的单环，或者8-10元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有0-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的二环环系。

在某些实施方式中，式I化合物排除一种或多种或者全部下列化合物：

- 1) 若 R^2 是可选被取代的1,3,5-三嗪，则 R^1 不是N-吗啉代基；
- 2) 若 R^2 是硝基取代的吡唑基、呋喃基或噻吩，则 R^1 不是 NR^3R^4 ；
- 3) 若 R^2 是呋喃基，则 R^2 不是 NH_2 ；
- 4) 若 R^2 是可选被取代的吡啶基或苯基，则 R^1 不是 OR^3 ，其中 R^3 是卤素取代的烷基；
- 5) 若 R^2 是被卤代烷基或卤代烷氧基取代的苯基，则 R^1 不是 NHC_{1-4} 烷基或 $O(CH_2)_2N(Me)_2$ ；
- 6) 式I化合物排除：
 - a. 丁酸，2-(苄氨基)-3-[(3-苯基-1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)亚胍基]-甲基酯；
 - b. 苯甲酰胺，N-[2,5-二氢-3-甲基-5-氧代-1-(3-苯基-1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-4-基]；和
 - c. 2-丙烯酸，2-(苄氨基)-3-[3,5-二甲基-1-(3-苯基-1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-4-基]；
- 7) 若 R^2 是被一次或多次出现的OMe、Me、 NO_2 、Cl或 CF_3 取代的苯基，则 R^1 不是可选被取代的吗啉代基或哌嗪基；
- 8) 若 R^2 是苯基或氟取代的苯基，则 R^1 不是 $-O-CH_2-(三唑基)$ ；
- 9) 若 R^1 是 $-NH$ (环丙基)，则 R^2 不是在对位被一次出现的 CF_3 取代的苯基；

10) 若 R^2 是未取代的苯基, 则 R^1 不是 $-SR^3$, 其中 R^3 是在间位被 CF_3 取代的苯基、被两次出现的 OCH_3 、 $(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)COOCH_2CH_3$ 取代的苯基或者在对位被一次出现的 Cl 取代的苯基; 或者

11) 若 R^2 是未取代的苯基, 则 R^1 不是 $NH(CH)=NOH$ 。

2. 化合物和定义:

本发明化合物包括如上一般性描述的那些, 进一步阐述为本文所公开的大类、小类和品种。除非另外指出, 将适用以下定义。出于本发明的目的, 化学元素将根据元素周期表 CAS 版 Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed 进行识别。另外, 有机化学的一般原理描述在 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 和 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中, 其完整内容引用在此作为参考。

正如本文所述, 本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代, 例如上面概述所阐述的, 或者如本发明的特定大类、小类和品种所例证的。应当理解, 措辞“可选被取代的”与措辞“取代或未取代的”是可互换使用的。一般而言, 术语“取代”无论前面有无术语“可选”, 都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团所代替。除非另有指示, 可选被取代的基团可以在该基团每一可取代的位置上具有取代基, 若任意给定结构中一个以上位置可以被一个以上选自指定组的取代基所取代, 则取代基可以在每个位置上是相同或不同的。本发明所关注的取代基组合优选地是能形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。本文所用的术语“稳定的”表示在受到用于它们制备、检测、优选回收、纯化的条件和用于一种或多种本文所公开的目的时基本上不变的化合物。在有些实施方式中, 稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应性条件的存在下、在 $40^\circ C$ 或以下的温度下保持至少一周而基本上不发生变化的化合物。

本文所用的术语“脂族”或“脂族基团”表示直链(即未分支)或支链的取代或未取代的烃链, 它是完全饱和的或者含有一个或多个

不饱和单元，或者表示单环烃或二环烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的（本文也称之为“碳环”、“环脂族”或“环烷基”），它具有单一的与分子其余部分连接的点。除非另有说明，脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在有些实施方式中，脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子，在其他实施方式中，脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。在有些实施方式中，“环脂族”（或者“碳环”或“环烷基”）表示单环 C_3-C_8 烃或二环 C_8-C_{12} 烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但不是芳族的，它具有单一的与分子其余部分连接的点，其中所述二环环系中任意单一的环是 3-7 元环。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合物，例如（环烷基）烷基、（环烯基）烷基或（环烷基）烯基。

本文所用的术语“杂脂族”表示其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个氧、硫、氮、磷或硅代替的脂族基团。杂脂族基团可以是取代或未取代的、直链或支链的、环状或无环的，包括“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团。

本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系，其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在有些实施方式中，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员，其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子，该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。

术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅（包括氮、硫、磷或硅的任意氧化形式；任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式，例如 N（如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或 NR^+ （如在 N-取代的吡咯烷基中））。

本文所用的术语“不饱和的”意味着该部分具有一个或多个不饱和单元。

本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基通过氧（“烷氧基”）或硫（“硫代烷基”）原子与主体碳链连接。

术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的烷基、烯基或烷氧基，视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统中至少一个环是芳族的，并且其中该系统中每个环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”也表示如下所定义的杂芳基环系。

单独或者作为更大部分“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统中至少一个环是芳族的，该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子，并且其中该系统中每个环含有3至7个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。

芳基（包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等）或杂芳基（包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等）可以含有一个或多个取代基，因而可以是“可选被取代的”。在上面和本发明中，除非另外定义，芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基一般选自卤素、 $-R^\circ$ 、 $-OR^\circ$ 、 $-SR^\circ$ 、可选被 R° 取代的苯基 (Ph)、可选被 R° 取代的 $-O(Ph)$ 、可选被 R° 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、可选被 R° 取代的 $-CH=CH(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ C(O)R^\circ$ 、 $-NR^\circ C(S)R^\circ$ 、 $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ CO_2R^\circ$ 、 $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ 、 $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$ 、 $-C(O)C(O)R^\circ$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ 、 $-CO_2R^\circ$ 、 $-C(O)R^\circ$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-C(O)N(R^\circ)_2$ 、 $-C(S)N(R^\circ)_2$ 、 $-OC(O)N(R^\circ)_2$ 、 $-OC(O)R^\circ$ 、 $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-CN(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-S(O)_2R^\circ$ 、 $-S(O)_3R^\circ$ 、 $-SO_2N(R^\circ)_2$ 、 $-S(O)R^\circ$ 、 $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ 、 $-NR^\circ SO_2R^\circ$ 、 $-N(OR^\circ)R^\circ$ 、 $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ 、 $-P(O)_2R^\circ$ 、 $-PO(R^\circ)_2$ 、 $-OPO(R^\circ)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$ 、

可选被 R^0 取代的苯基 (Ph)、可选被 R^0 取代的 $-O(Ph)$ 、可选被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、或者可选被 R^0 取代的 $-CH=CH(Ph)$ ；其中每次独立出现的 R^0 选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、未取代的 5-6 元杂芳基或杂环、苯基 (Ph)、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$ ，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R^0 与每个 R^0 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的、具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的单环或二环。

R^0 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂族基团})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂族基团})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 OH 、 $O-(C_{1-4} \text{脂族基团})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂族基团})$ 、 $-O(\text{卤代 } C_{1-4} \text{脂族基团})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基团，其中 R^0 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以含有一个或多个取代基，因而可以是“可选被取代的”。除非上文和本文另有定义，脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上面关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些，并且另外包括下列基团： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(\text{烷基})$ 、 $=NNHSO_2(\text{烷基})$ 或 $=NR^*$ ，其中每个 R^* 独立地选自氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团。

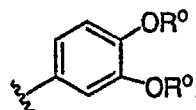
除非上文和本文另有定义，非芳族杂环氮上可选的取代基一般选自 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$ ；其中 R^+ 是氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、可选被取代的苯基 (Ph)、可选被取代的 $-O(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH_2(Ph)$ 、可选被取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH=CH(Ph)$ 、或未取代的具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子的 5-6 元杂芳基或杂环，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R^+ 与每个 R^+ 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的单环或二环。

R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_{1-4} 脂族基团)、 $-N$ (C_{1-4} 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 $-OH$ 、 $-O-$ (C_{1-4} 脂族基团)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_{1-4} 脂族基团)、 $-O$ (卤代 C_{1-4} 脂族基团) 或卤代 C_{1-4} 脂族基团, 其中 R^+ 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

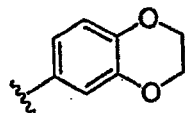
术语“亚烷基链”表示直链或支链碳链, 它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元, 并且具有两个与分子其余部分连接的点。

如上所述, 在有些实施方式中, 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的变量) 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的单环或二环。

两次 (个) 独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的可变因素) 与每一可变因素所键合的原子一起所构成的示范性环包括但不限于下列: a) 两个独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的可变因素) 键合于同一原子, 并且与该原子一起构成一个环, 例如 $N(R^0)_2$, 其中出现的两个 R^0 与氮原子一起构成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基; 和 b) 两个独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任何其他在本文中有类似定义的可变因素) 键合于不同原子, 并且与这些原子一起构成一个环, 例如



其中苯基被两次出现的 OR^0 取代, 这两次出现的 R^0 与它们所键合的氧原子一起构成稠合的 6-元含氧环:



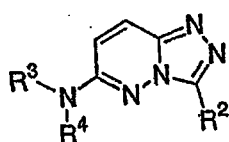
应当理解, 两次独立出现的 R^0 (或者 R^+ 、 R 、 R' 或任意其他在本文中有类似定义的可变因素) 与每一变量所键合的原子一起可以构成多种其他环, 上述详细实例不打算限制性的。除非另有规定, 本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构 (例如对映异构、非对映异构和几何异构 (或构象异构)) 形式; 例如每一不对称中心的 R 与 S 构型, (Z) 与 (E) 双键异构体, 和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此, 这些

化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构（或构象异构）混合物都属于本发明的范围。

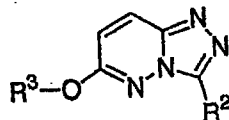
除非另有规定，本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外，除非另有规定，本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

3. 示范性化合物的说明：

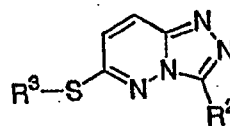
正如上文所一般描述的，在某些实施方式中， R^1 是 NR^3R^4 、 OR^3 或 SR^3 ，化合物具有下列通式 II、III 或 IV 之一：



II

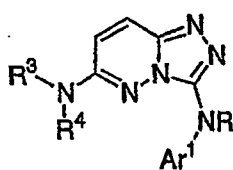


III

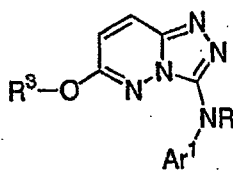


IV

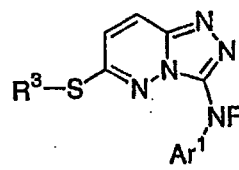
在优选的实施方式中， n 是 1， T 是 NR ， R^2 是 $-\text{NR}^1\text{Ar}^1$ ，化合物具有通式 IIA、IIIA 或 IVA 之一：



IIA

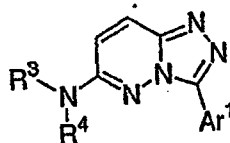


IIIA

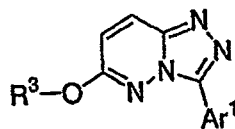


IVA

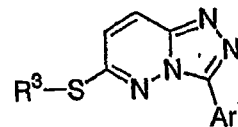
在某些其他优选的实施方式中， m 是 0， R^2 是 $-\text{Ar}^1$ ，化合物具有通式 IIB、IIIB 或 IVB 之一：



IIB



IIIB

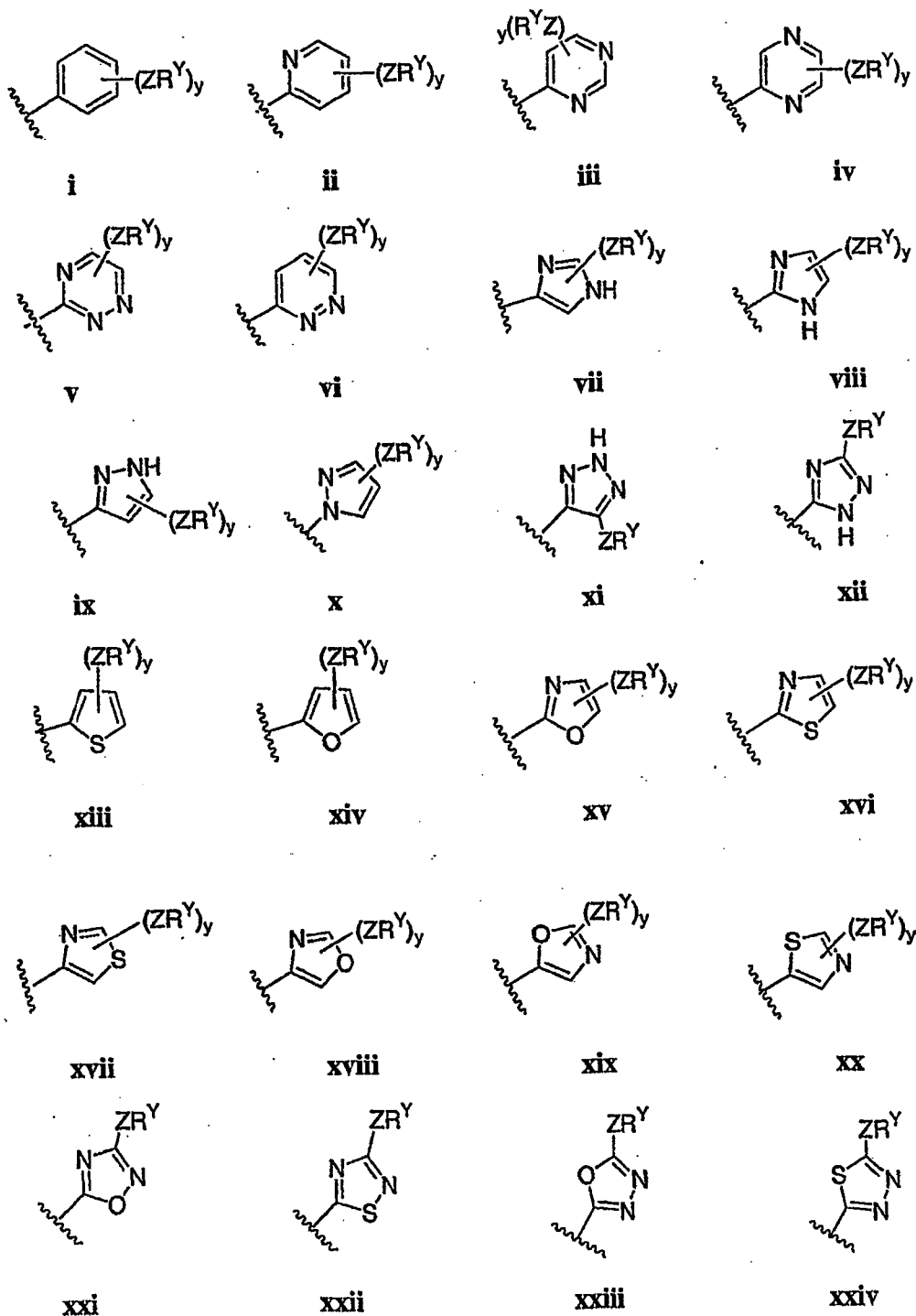


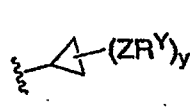
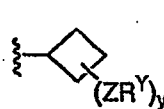
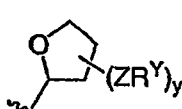
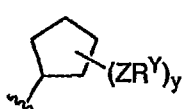
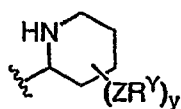
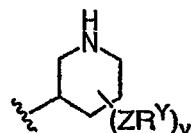
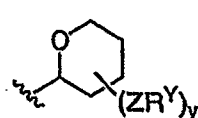
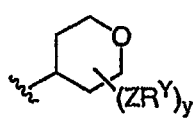
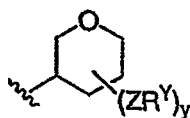
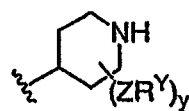
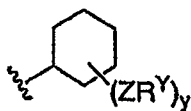
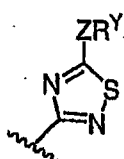
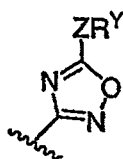
IVB

在某些实施方式中， R^4 是氢或可选被取代的 C_{1-4} 烷基， R^3 是可选被

取代的芳基、杂芳基、环脂族或杂环脂族基团。在某些其他实施方式中， R^3 是可选被取代的 5-或 6-元芳基或杂芳基。在其他实施方式中， R^3 是可选被取代的 3-7 元环脂族或杂环脂族基团。

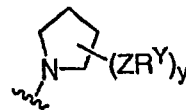
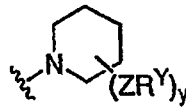
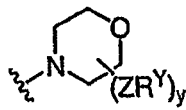
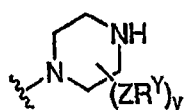
在某些实施方式中， R^1 是氢或可选被取代的 C_{1-4} 烷基， R^3 是可选被取代的环状基团，选自：



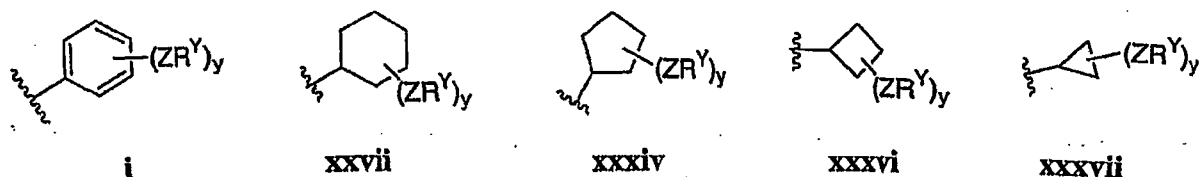


其中任意可取代的碳或氮原子是可选被取代的，其中 y 是 0-5，Z 是价键或 C₁₋₆ 亚烷基链，其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元可选地被 CO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S 或 NR 所代替；R' 的每次出现独立地选自 R'、卤素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、C(O)C(O)R' 或 C(O)CH₂C(O)R'。

在某些其他实施方式中， R^3 和 R^4 与氮原子一起构成一个基团，选自：



在更优选的实施方式中，R³选自下列基团之一：

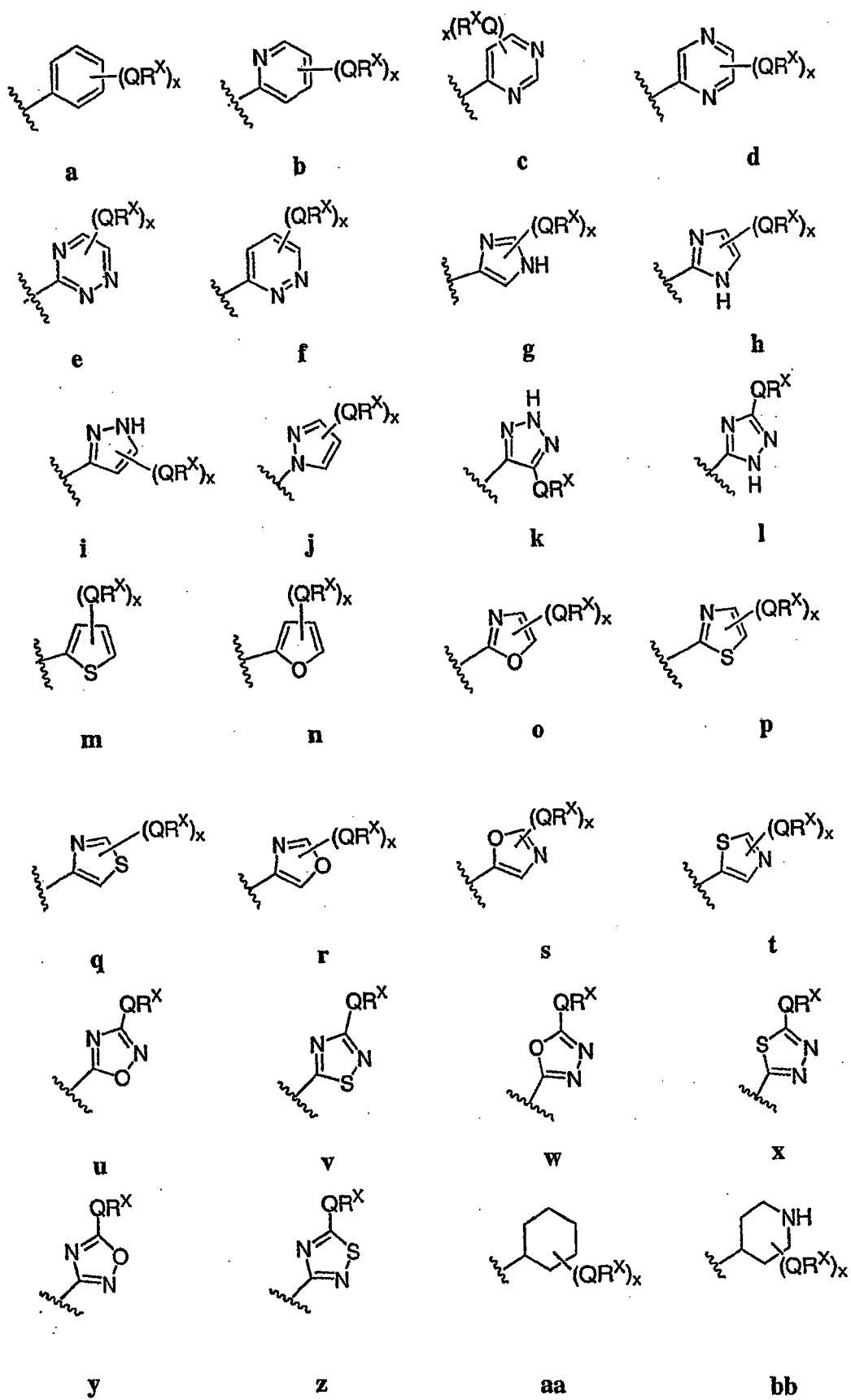


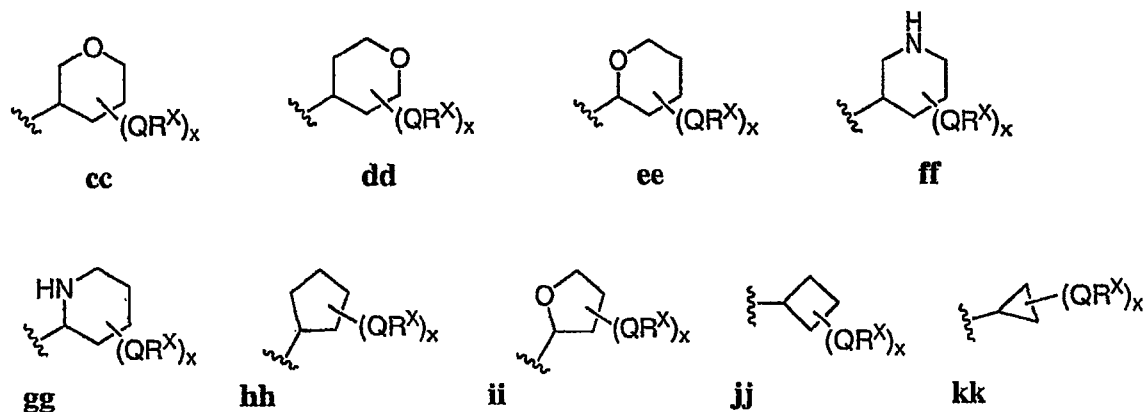
在某些优选的实施方式中, y 是 0-3, R^3 被 0-3 次出现的 ZR^Y 取代。在某些其他优选的实施方式中, y 是 1 或 2。在其他优选的实施方式中, y 是 0, R^3 是未取代的。

在优选的实施方式中, ZR^Y 的每次出现独立地是卤素、CN、NO₂ 或者可选被取代的基团, 选自 C₁₋₄ 烷基、芳基、芳烷基、-N(R')₂、CH₂N(R')₂、-OR'、CH₂OR'、-SR'、CH₂SR'、COOR' 或 -S(O)₂N(R')₂。在更优选的实施方式中, ZR^Y 的每次出现独立地是 Cl、Br、F、CN、CF₃、COOH、-N(CH₃)₂、-OH、CH₂OH 或者可选被取代的基团, 选自 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。最优选的 ZR^Y 基团包括如下表 1 所示的那些。

在其他实施方式中, R^4 是氢或可选被取代的 C₁₋₄ 烷基, R^3 是 (U)_mR', 其中 m 是 1, U 是可选被取代的 C₁₋₆ 亚烷基链, 其中该链的至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 -C(O)-、-C(O)C(O)-、-CONR-、-CONRNR-、-CO₂-、-OC(O)-、-NRCO₂-、-O-、-NRCONR-、-O(CO)NR'-、-NRNR-、-NRCO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR-、-SO₂NR- 或 -NRSO₂- 所代替。在某些优选的实施方式中, U 是可选被取代的 C₁₋₄ 亚烷基链, 其中该链的一个亚甲基单元可选地被 -C(O)-、-CONR-、-CO₂-、-OC(O)-、-O- 或 -NRCO- 所代替。在更优选的实施方式中, U 是 -CH₂(C=O)NH-、-CH₂(C=O)O-、-(CH₂)₂O- 或 -CH=NO-, 其中 R' 的每次出现独立地是氢或 C₁₋₄ 烷基。

正如上文所一般描述的, R^2 是 (T)_nAr¹, 其中 n 是 0 或 1, T 是 NR。优选的 Ar¹ 基团包括可选被取代的环状基团, 选自:





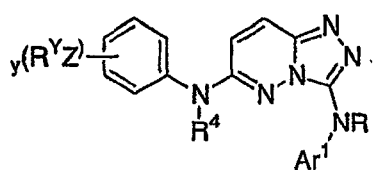
其中任意可取代的碳或氮原子是可选被取代的，其中 x 是 0-5，Q 是价键或 C₁₋₆ 亚烷基链，其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元可选地被 CO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S 或 NR 所代替；R^x 的每次出现独立地选自 R'、卤素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、C(O)C(O)R' 或 C(O)CH₂C(O)R'。

在某些优选的实施方式中， x 是 0-3， R^2 被 0-3 次出现的 QR^x 取代。在某些其他优选的实施方式中， x 是 1 或 2。在其他优选的实施方式中， x 是 0， R^2 是未取代的。

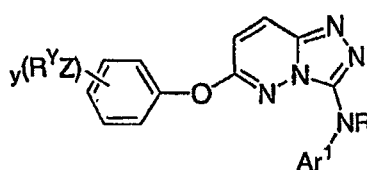
在优选的实施方式中, QR^x 的每次出现独立地是卤素、CN、 NO_2 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 CH_2OR' 、 $-SR'$ 、 CH_2SR' 、 $COOR'$ 或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。在更优选的实施

方式中, QR^x 的每次出现独立地是 Cl 、 Br 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 CH_2OH 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。最优选的 QR^x 基团包括如下表 1 所示的那些。

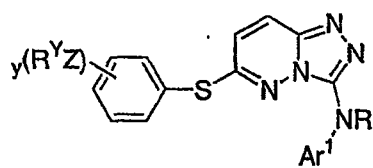
将被领会到的是, 就上述化合物而言, 某些其他化合物是特别有关的。例如, 在某些示范性实施方式中, 就上述通式 IIA、IIIA 和 IVA 化合物而言, 特别有关的化合物包括这些, 其中 R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基; R^3 是可选被取代的苯基; R^2 是 $-NRAr^1$, 这些化合物具有下式之一:



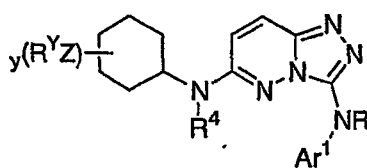
II-A-i



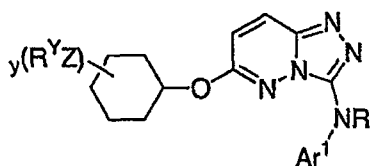
III-A-i



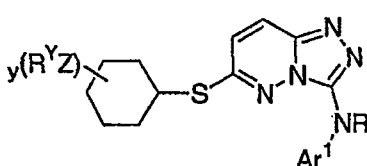
IV-A-i



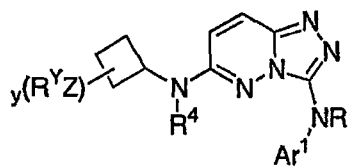
II-A-xxvii



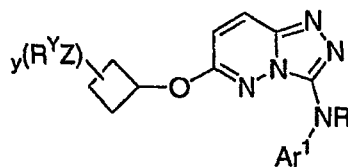
III-A-xxvii



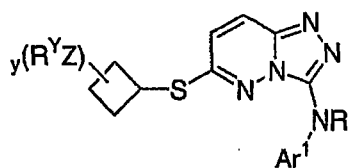
IV-A-xxvii



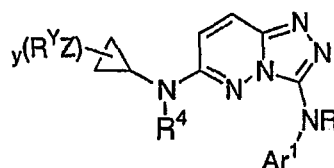
II-A-xxxvi



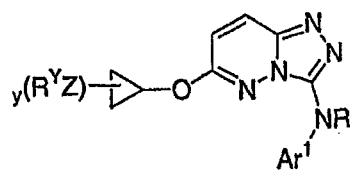
III-A-xxxvi



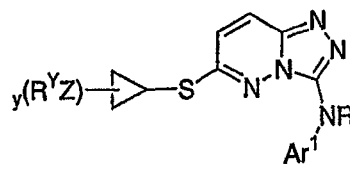
IV-A-xxxvi



II-A-xxvii

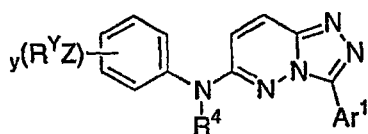


III-A-xxvii

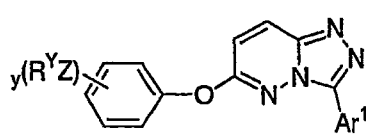


IV-A-xxvii

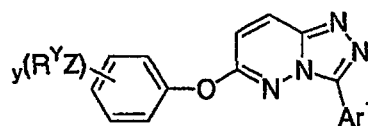
在某些其他优选的实施方式中， R^2 是 $-Ar^1$ ，这些化合物具有下列通式之一：



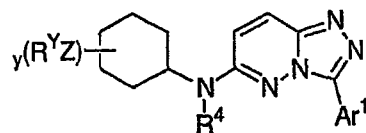
II-B-i



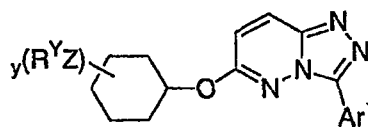
III-B-i



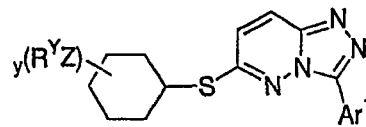
IV-B-i



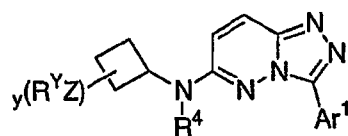
II-B-xxvii



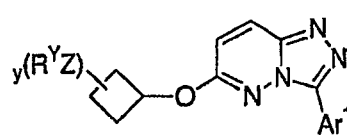
III-B-xxvii



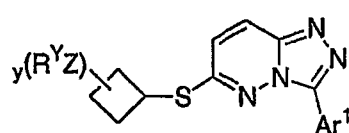
IV-B-xxvii



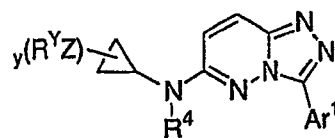
II-B-xxxvi



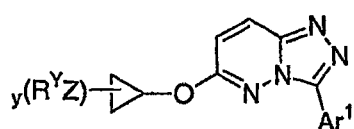
III-B-xxxvi



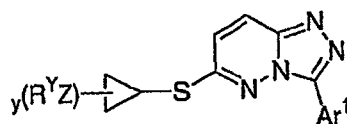
IV-B-xxxvi



II-B-xxvii

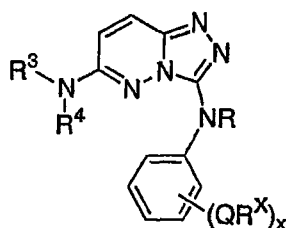


III-B-xxvii

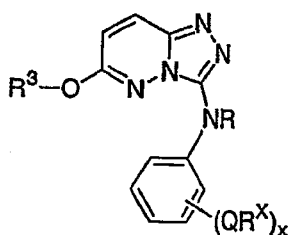


IV-B-xxvii

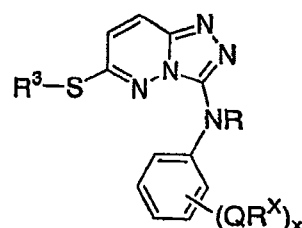
在某些其他示范性实施方式中，就上述通式 II、III 和 IV 化合物而言， R^2 是 NR^1 ， Ar^1 是可选被取代的苯基，这些化合物具有下式之一：



II-A-a

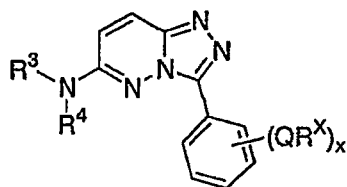


III-A-a

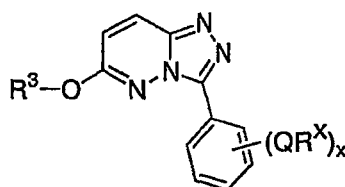


IV-A-a

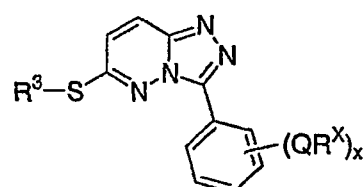
在某些其他优选的实施方式中， R^2 是 Ar^1 ，其中 Ar^1 是可选被取代的苯基，这些化合物具有下式之一：



II-B-a



III-B-a

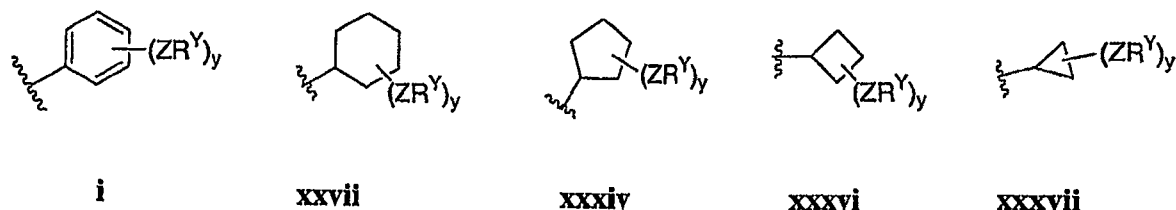


IV-B-a

将被领会到的是，上述化合物的某些小类是特别有关的。

例如，在某些优选的实施方式中，如上式 II-A-a、III-A-a、IV-A-a、II-B-a、III-B-a 和 IV-B-a 所一般描述的化合物的某些取代基是如下定义的：

- R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基；
- 若 n 是 1， T 是 NR ，则 R 是氢或 C_{1-4} 烷基；
- R^3 选自



其中 y 是 $0-3$, Z 是价键或 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元可选地被 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCONR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRCO$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCONR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、 O 、 S 或 NR 所代替; R^Y 的每次出现独立地选自 R' 、卤素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$;

d. x 是 $0-3$, Q 是价键或 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元可选地被 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCONR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRCO$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCONR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、 O 、 S 或 NR 所代替; R^X 的每次出现独立地选自 R' 、卤素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$ 。

在某些优选的实施方式中, 就上述化合物而言, y 是 $0-3$, R^3 被 $0-3$ 次出现的 ZR^Y 取代。在某些其他优选的实施方式中, y 是 1 或 2 。在其他优选的实施方式中, y 是 0 , R^3 是未取代的。

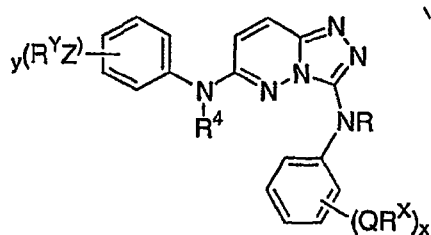
在优选的实施方式中, ZR^Y 的每次出现独立地是卤素、 CN 、 NO_2 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 CH_2OR' 、 $-SR'$ 、 CH_2SR' 、 $COOR'$ 或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。在更优选的实施方式中, ZR^Y 的每次出现独立地是 Cl 、 Br 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 CH_2OH 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。最优选的 ZR^Y 基团包括如下表 1 所示的那些。

在某些优选的实施方式中, 就上述化合物而言, x 是 $0-3$, R^2 被 $0-3$ 次出现的 QR^X 取代。在某些其他优选的实施方式中, x 是 1 或 2 。

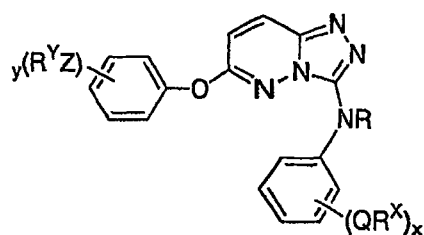
在其他优选的实施方式中, x 是 0, R^2 是未取代的。

在优选的实施方式中, QR^x 的每次出现独立地是卤素、CN、 NO_2 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 CH_2OR' 、 $-SR'$ 、 CH_2SR' 、 $COOR'$ 或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。在更优选的实施方式中, QR^x 的每次出现独立地是 Cl、Br、F、CN、 CF_3 、 $COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 CH_2OH 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。最优选的 QR^x 基团包括如下表 1 所示那些。

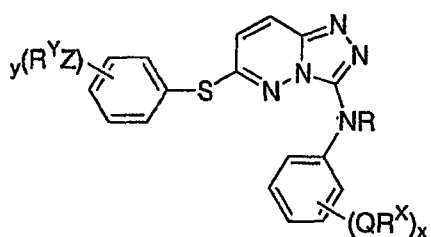
在其他示范性实施方式中, 就通式 II、III 或 IV 化合物而言, R^3 是可选被取代的基团, 选自苯基、环己基、环丁基或环丙基, R^2 是 $NRAr^1$, 其中 Ar^1 是可选被取代的苯基, 这些化合物具有下式之一:



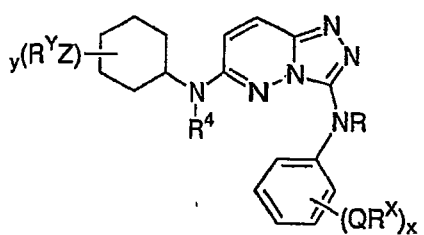
II-A-i-a



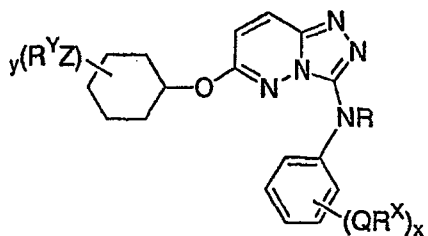
III-A-i-a



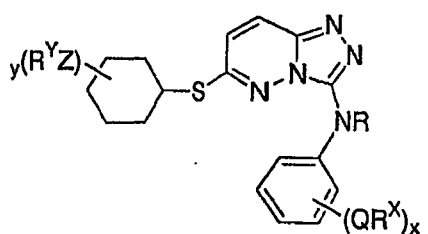
IV-A-i-a



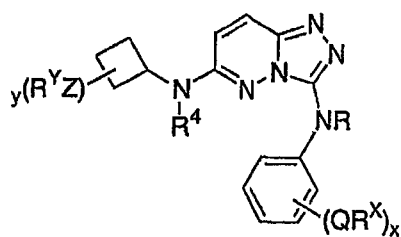
II-A-xxvii-a



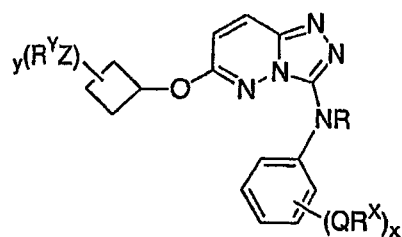
III-A-xxvii-a



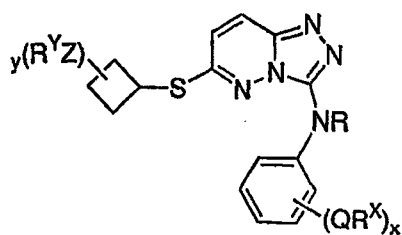
IV-A-xxvii-a



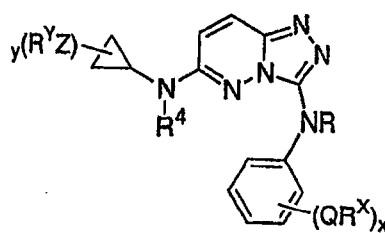
II-A-xxxvi-a



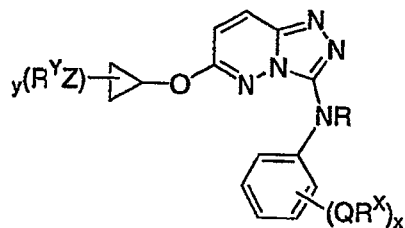
III-A-xxxvi-a



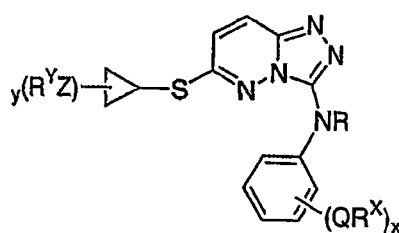
IV-A-xxxvi-a



II-A-xxvii-a

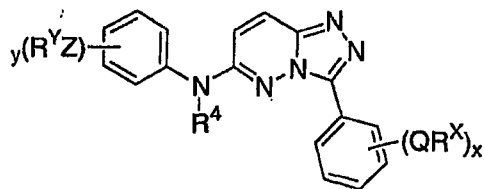


III-A-xxvii-a

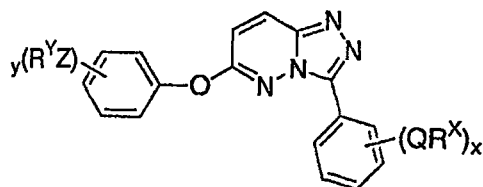


IV-A-xxvii-a

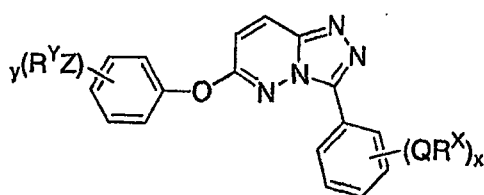
在其他示范性实施方式中，就通式 II、III 或 IV 化合物而言， R^3 是可选被取代的基团，选自苯基、环己基、环丁基或环丙基， R^2 是 Ar^1 ，其中 Ar^1 是可选被取代的苯基，这些化合物具有下式之一：



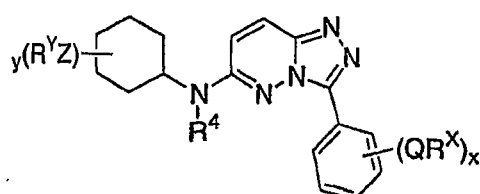
II-B-i-a



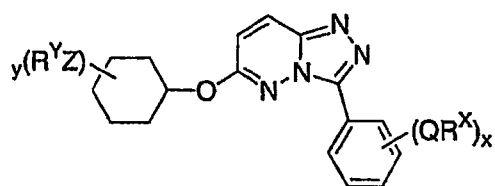
III-B-i-a



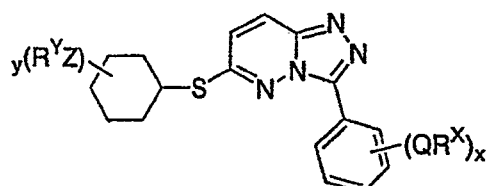
IV-B-i-a



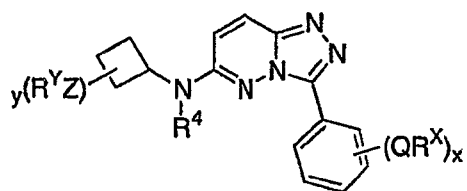
II-B-xxvii-a



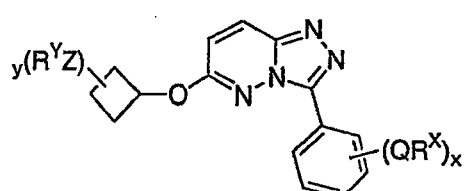
III-B-xxvii-a



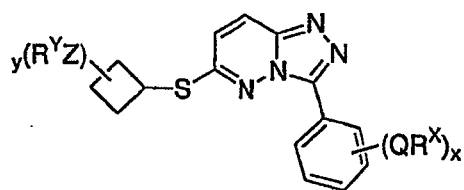
IV-B-xxvii-a



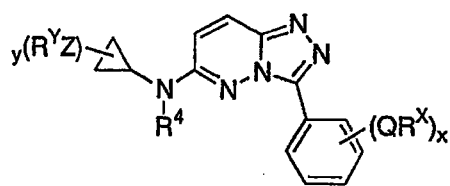
II-B-xxxvi-a



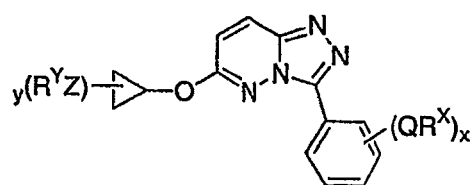
III-B-xxxvi-a



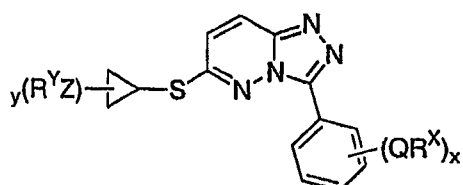
IV-B-xxxvi-a



II-B-xxvii-a



III-B-xxvii-a



IV-B-xxvii-a

将被领会到的是，上述化合物的某些小类是特别有关的。

例如，在某些优选的实施方式中，上述化合物的某些取代基是如下定义的：

a. R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基；

- b. 若 n 是 1, T 是 NR , 则 R 是氢或 C_{1-4} 烷基;
- c. y 是 0-3, Z 是价键或 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元可选地被 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCONR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNR$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCONR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、 O 、 S 或 NR 所代替; R^y 的每次出现独立地选自 R' 、卤素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$;
- d. x 是 0-3, Q 是价键或 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元可选地被 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCONR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNR$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCONR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、 O 、 S 或 NR 所代替; R^x 的每次出现独立地选自 R' 、卤素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$ 。

在某些优选的实施方式中, 就上述化合物而言, y 是 0-3, R^3 被 0-3 次出现的 ZR^y 取代。在某些其他优选的实施方式中, y 是 1 或 2。在其他优选的实施方式中, y 是 0, R^3 是未取代的。

在优选的实施方式中, ZR^y 的每次出现独立地是卤素、 CN 、 NO_2 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 CH_2OR' 、 $-SR'$ 、 CH_2SR' 、 $COOR'$ 或 $-S(O)_2N(R')_2$ 。在更优选的实施方式中, ZR^y 的每次出现独立地是 Cl 、 Br 、 F 、 CN 、 CF_3 、 $COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 CH_2OH 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。最优选的 ZR^y 基团包括如下表 1 所示的那些。

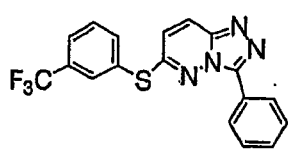
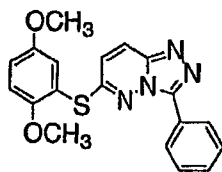
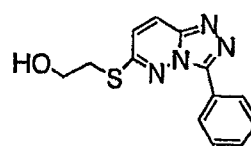
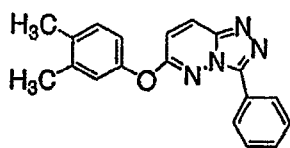
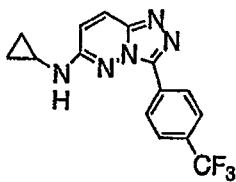
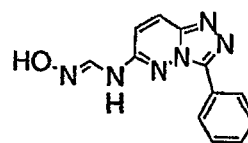
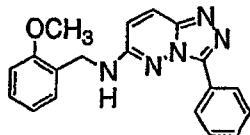
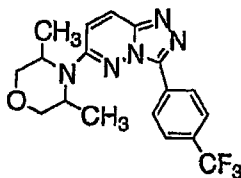
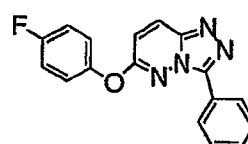
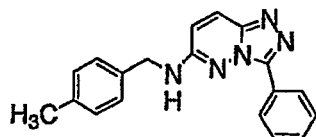
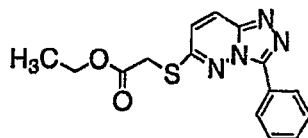
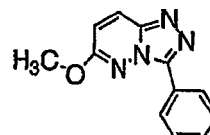
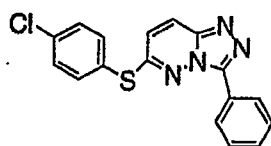
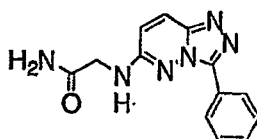
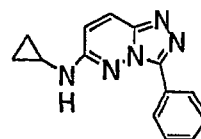
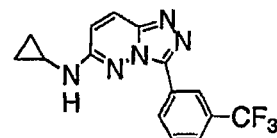
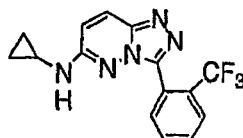
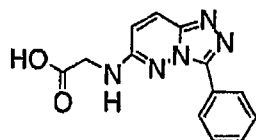
在某些优选的实施方式中, 就上述化合物而言, x 是 0-3, R^2 被 0-3 次出现的 QR^x 取代。在某些其他优选的实施方式中, x 是 1 或 2。在其他优选的实施方式中, x 是 0, R^2 是未取代的。

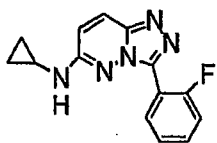
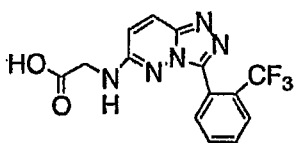
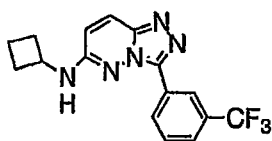
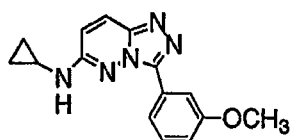
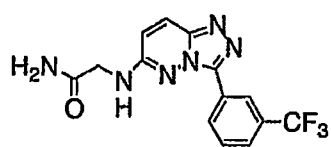
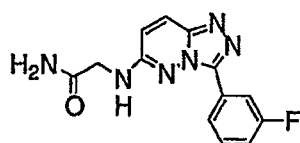
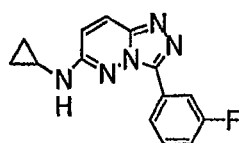
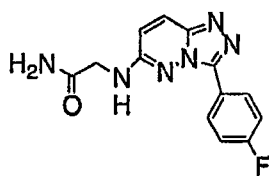
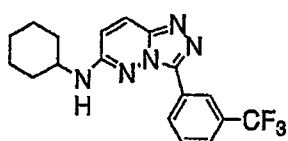
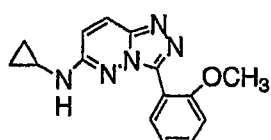
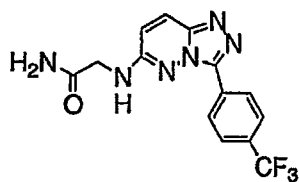
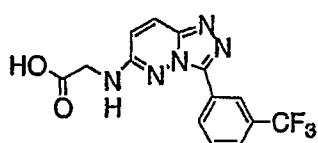
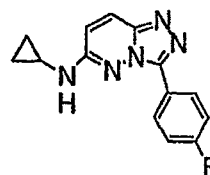
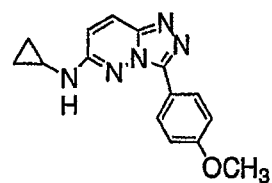
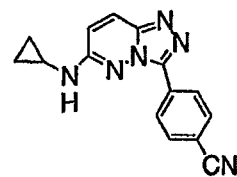
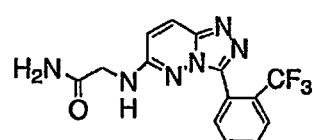
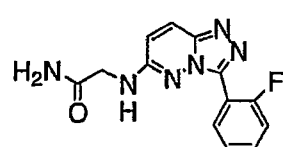
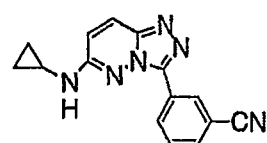
在优选的实施方式中, QR^x 的每次出现独立地是卤素、 CN 、 NO_2 或者可选被取代的基团, 选自 C_{1-4} 烷基、芳基、芳烷基、 $-N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、

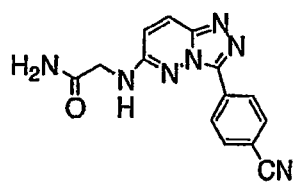
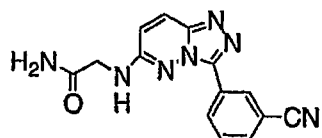
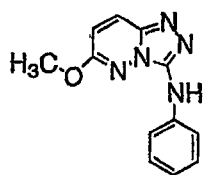
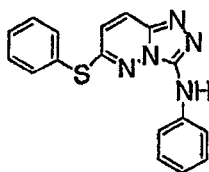
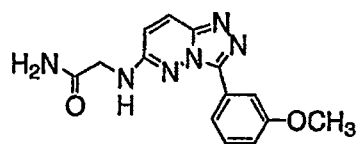
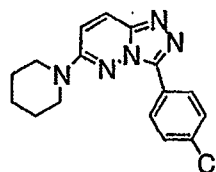
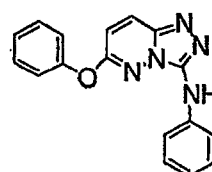
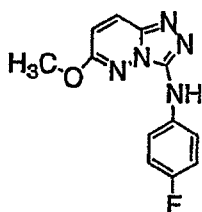
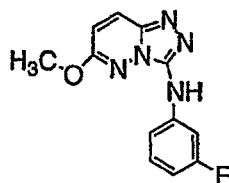
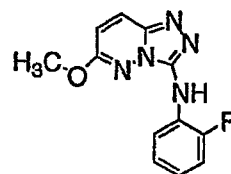
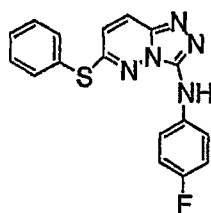
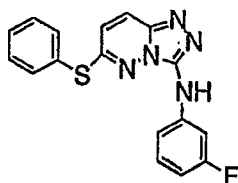
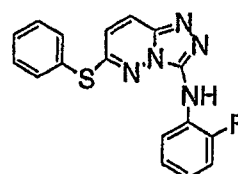
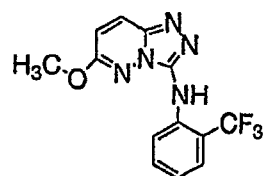
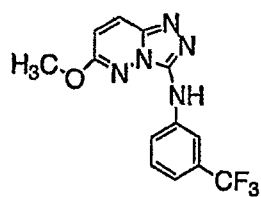
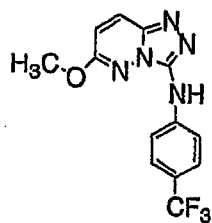
$-\text{OR}'$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 COOR' 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 。在更优选的实施方式中， QR^x 的每次出现独立地是 Cl、Br、F、CN、 CF_3 、 COOH 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 CH_2OH 或者可选被取代的基团，选自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。最优选的 QR^x 基团包括如下表 1 所示的那些。

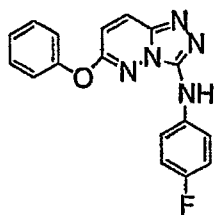
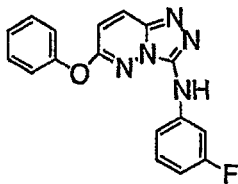
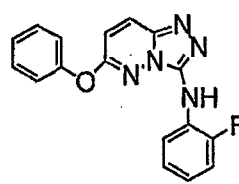
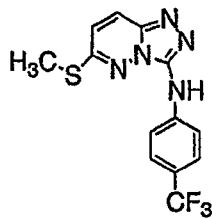
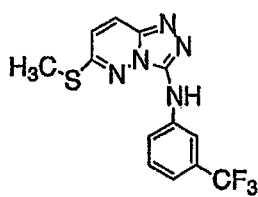
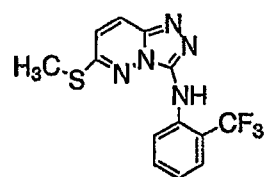
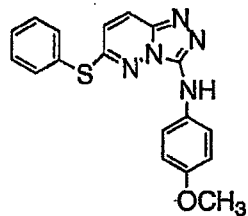
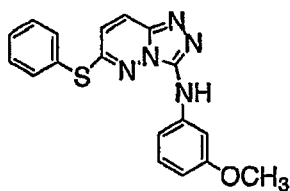
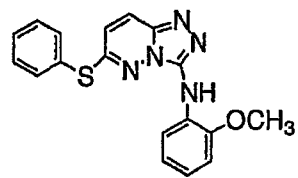
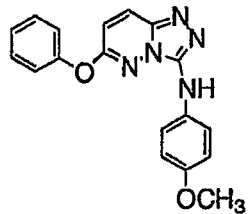
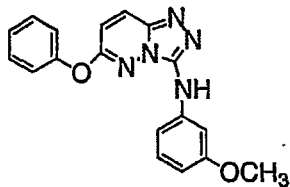
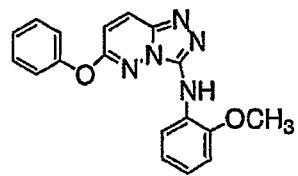
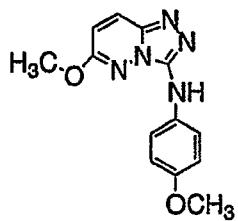
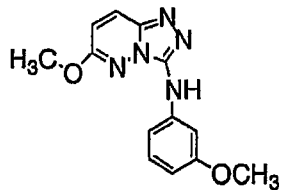
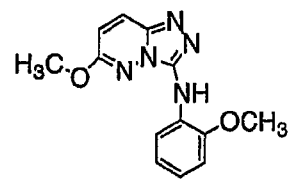
式 I 化合物的代表性实例如下表 1 所述。

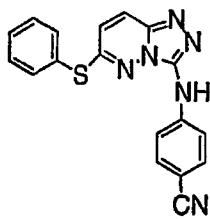
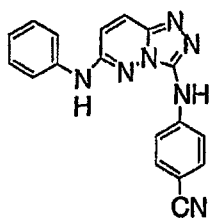
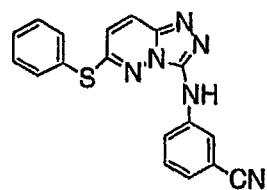
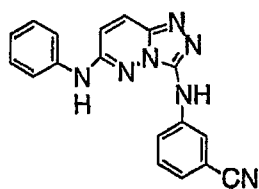
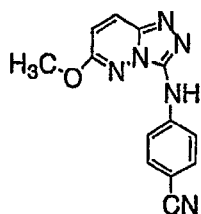
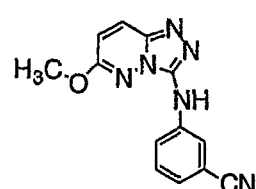
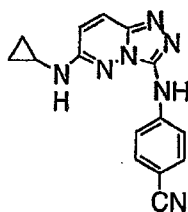
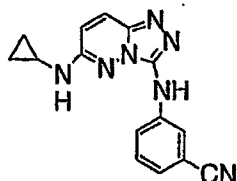
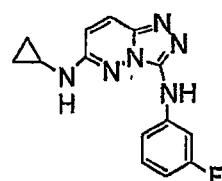
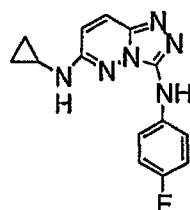
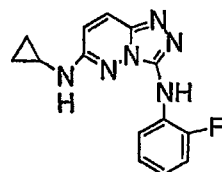
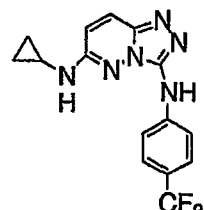
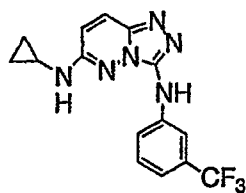
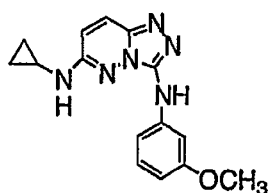
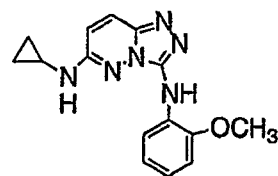
表 1: 式 I 化合物的实例

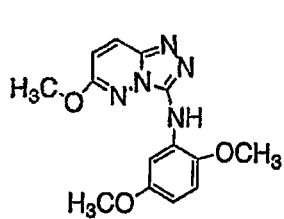
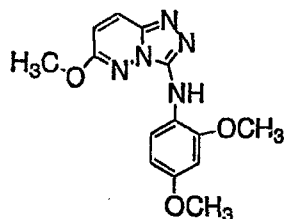
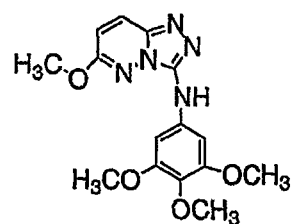
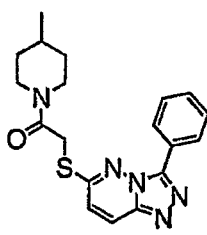
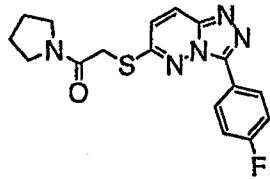
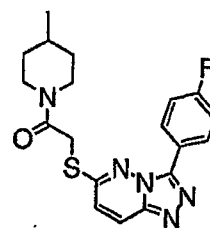
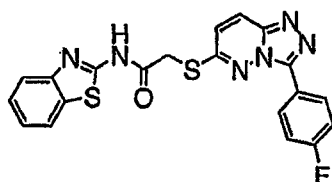
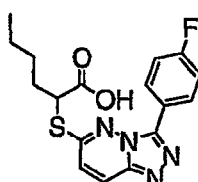
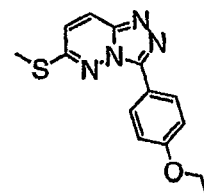
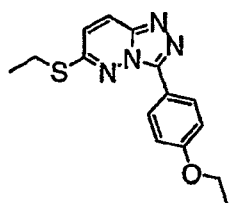
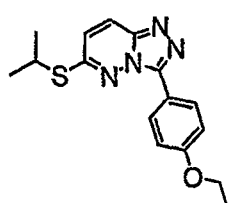
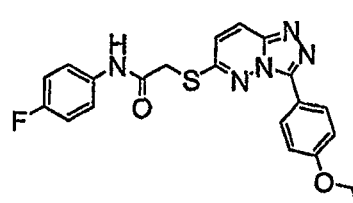
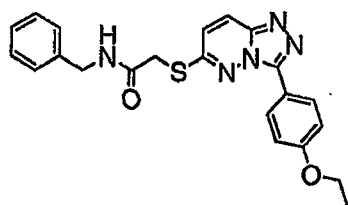
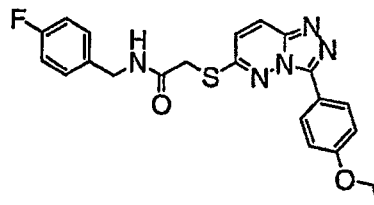
**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15**

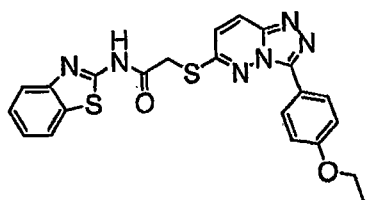
I-16**I-19****I-22****I-25****I-28****I-31****I-17****I-20****I-23****I-26****I-29****I-32****I-18****I-21****I-24****I-27****I-30****I-33**

I-34**I-37****I-40****I-43****I-44****I-36****I-39****I-41****I-45****I-46****I-47****I-48****I-49****I-50****I-51**

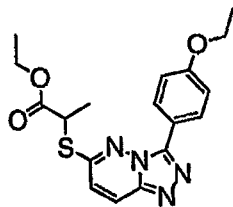
I-52**I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64****I-65****I-66****I-67****I-68****I-69**

**I-70****I-71****I-72****I-73****I-74****I-75****I-76****I-77****I-78****I-79****I-80****I-81****I-82****I-83****I-84**

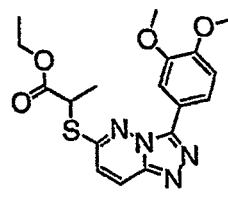
**I-85****I-86****I-87****I-88****I-89****I-90****I-91****I-92****I-93****I-94****I-95****I-96****I-97****I-98**



I-99



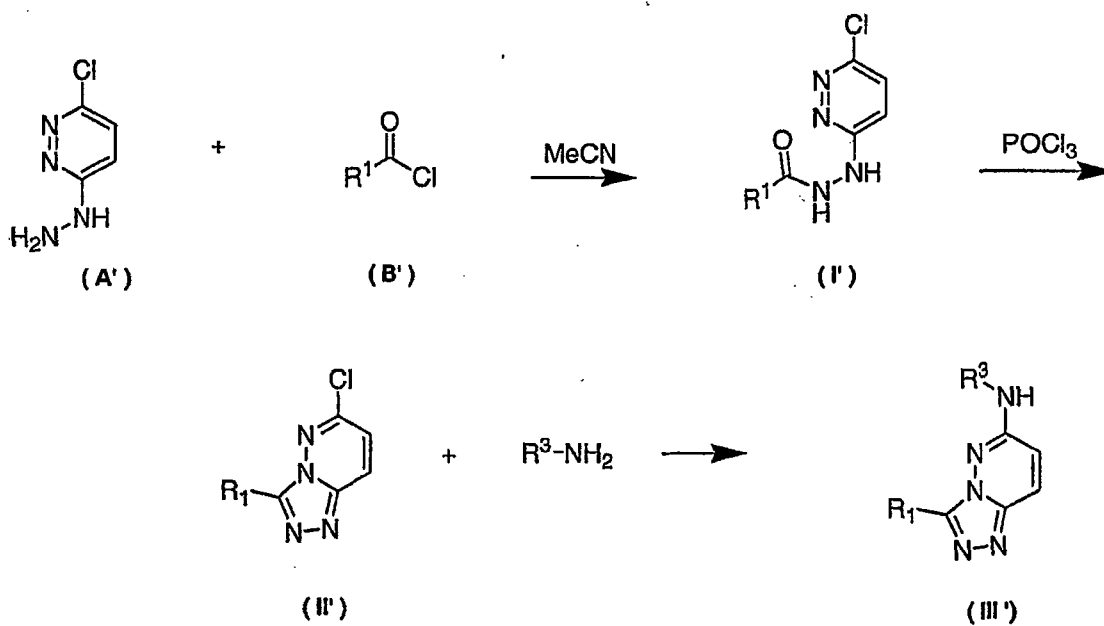
I-100



I-101

4. 一般合成方法:

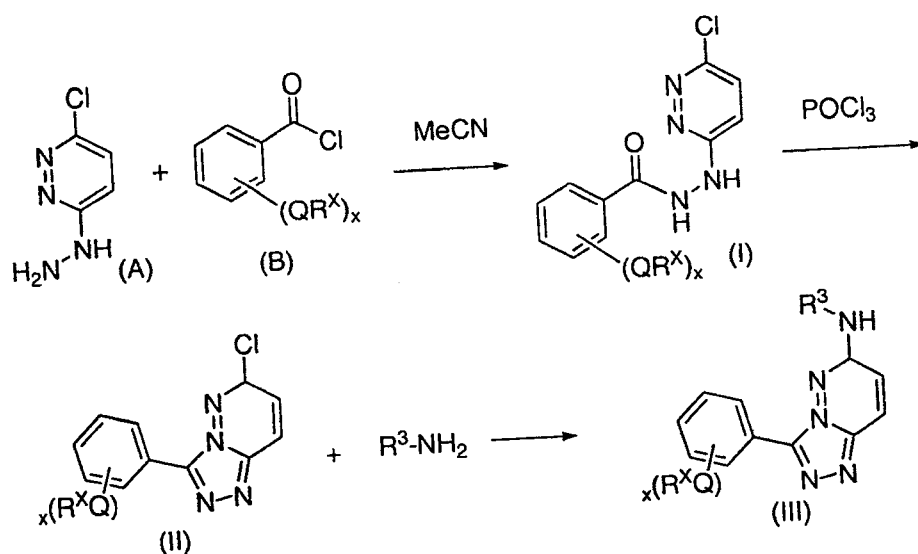
本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知的用于制备类似化合物的方法加以制备, 如下一般流程和后面的制备例所述。



流程 1

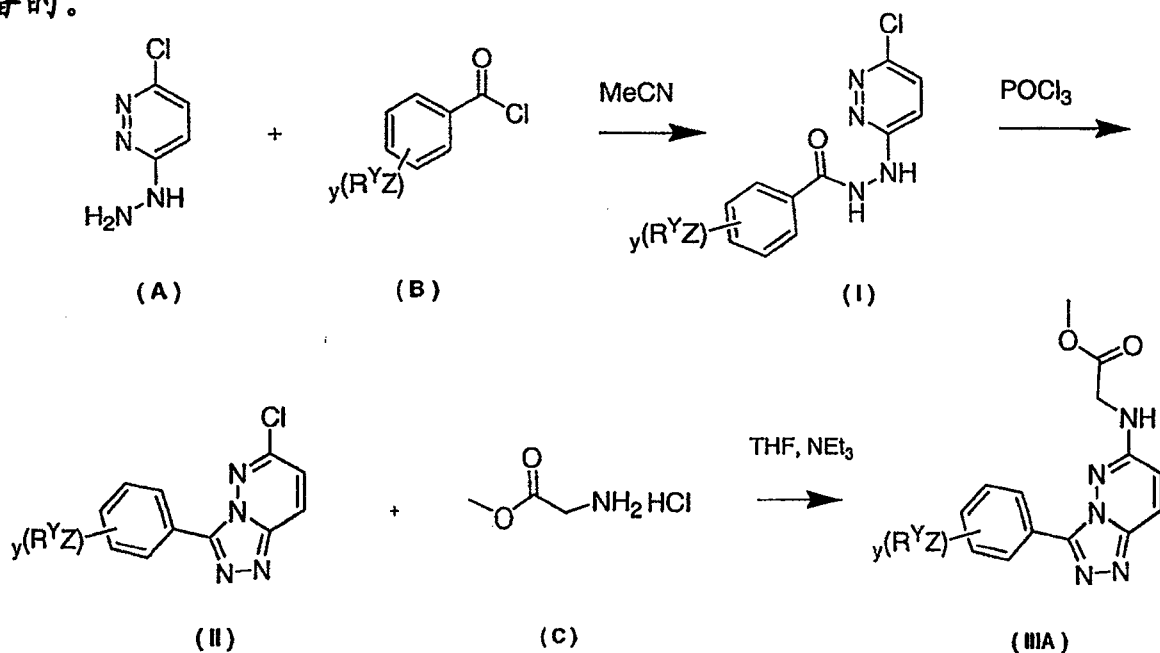
上述流程 1 显示制备式 III' 化合物的一般方法。例如, 本发明化合物可以这样制备, 使原料 (A) 与 POCl_3 反应, 得到氯化物 (II')。 (II') 与适当的胺反应, 得到所需的通式 (III') 化合物。

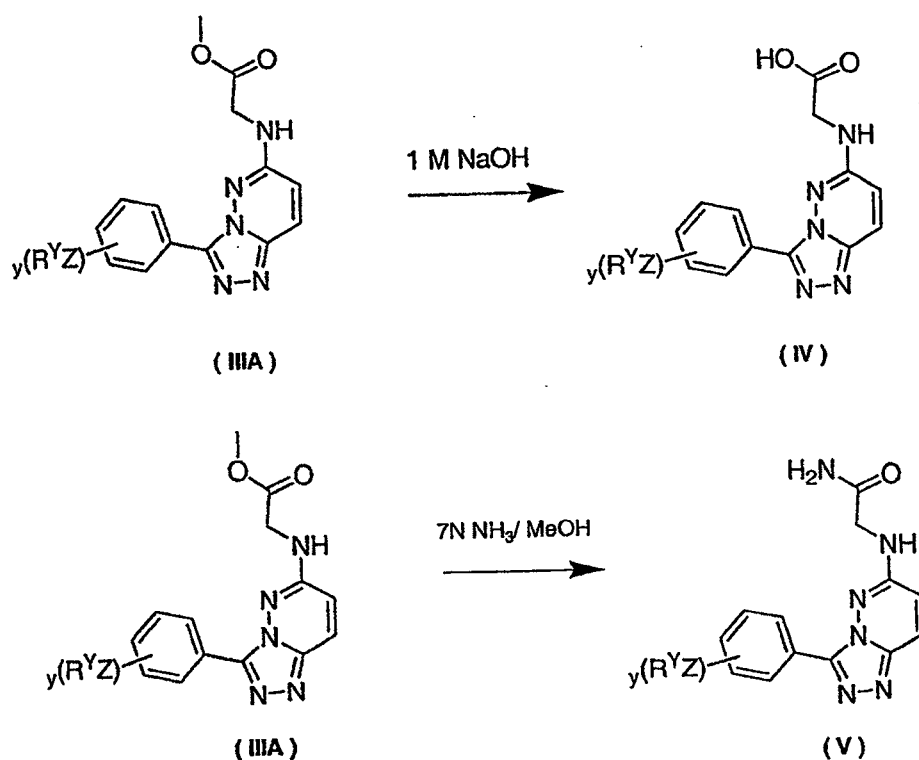
下列流程 2 描绘某些示范性化合物的合成, 其中 R^2 是苯基, 这些化合物也是按照上述一般工艺制备的。



流程 2

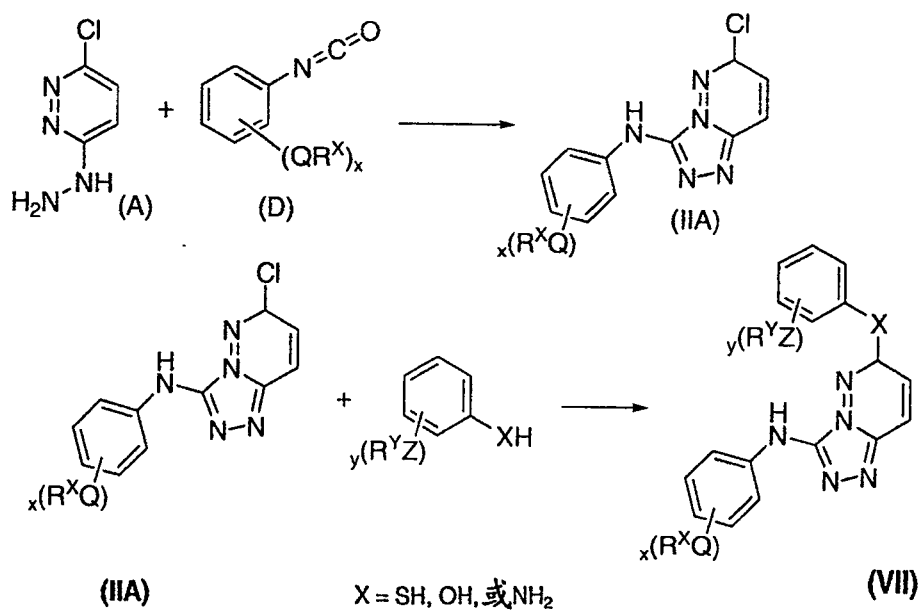
下列流程 3 描绘某些示范性化合物的合成, 其中 R^2 是苯基, R^1 是 NHR^3 , 其中 R^3 是 $(\text{CH}_2)(\text{C}=\text{O})\text{OH}$, 这些化合物也是按照上述一般工艺制备的。

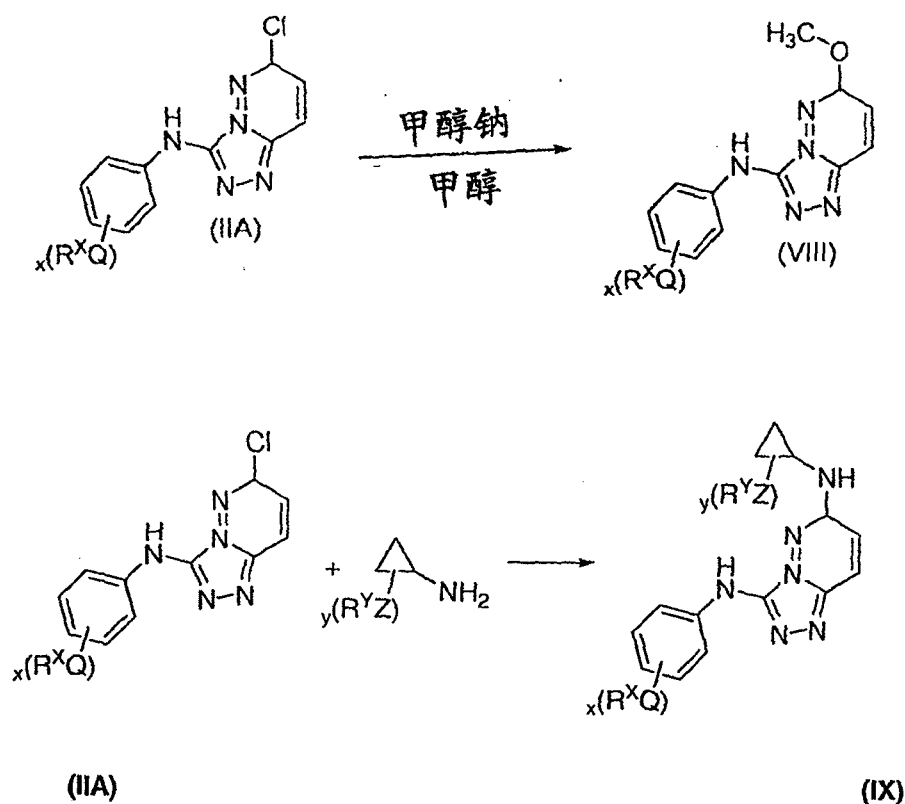




流程 3

下列流程 4 描绘某些示范性化合物的合成，其中 R^2 是 $(T)_n\text{Ar}^1$ ， n 是 1， T 是 NH ， Ar^1 是可选被取代的苯基，这些化合物也是按照上述一般工艺制备的。





流程 4

尽管上文和本文描绘和描述了某些示范性实施方式，不过将被领会到的是，本发明化合物可以使用适当的原料、按照上文一般描述的方法加以制备。

5. 用途、制剂和给药：

药学上可接受的组合物

正如上文所讨论的，本发明提供这样的化合物，它们是蛋白激酶的抑制剂，因而这些化合物可用于治疗疾病、障碍和病症，包括但不限于增殖性疾病、心脏病、神经变性疾病、精神障碍、自体免疫性疾病、与器官移植有关的病症、炎症性疾病、免疫学介导的疾病、病毒性

疾病、或者骨病。在优选的实施方式中，化合物可用于治疗变态反应、哮喘、糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、与 AIDS 有关的痴呆、肌萎缩性侧索硬化 (AML, Lou Gehrig 氏病)、多发性硬化 (MS)、精神分裂症、心肌细胞肥大、再灌注/局部缺血 (例如中风)、脱发、癌症、肝肿大、心血管疾病 (包括心肥大)、囊性纤维变性、病毒疾病、自体免疫疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、牛皮癣、炎症、高血压、心绞痛、脑血管收缩、外周循环障碍、早产、动脉硬化、血管痉挛 (脑血管痉挛、冠状血管痉挛)、视网膜病、勃起功能障碍 (ED)、AIDS、骨质疏松、克罗恩氏病与结肠炎、轴突赘疣和雷诺氏病。在优选的实施方式中，该疾病、病症或障碍是动脉粥样硬化、高血压、勃起功能障碍 (ED)、再灌注/缺血 (例如中风) 或血管痉挛 (脑血管痉挛和冠状血管痉挛)。

因此，在本发明的另一方面，提供药学上可接受的组合物，其中这些组合物包含任意如本文所述的化合物，可选地包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。在某些实施方式中，这些组合物可选地进一步包含一种或多种其他治疗剂。

也将被领会到的是，某些本发明化合物能够以游离形式存在供治疗，或者酌情为其药学上可接受的衍生物。按照本发明，药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的前体药物、盐、酯、这类酯的盐、或者任意其他加合物或衍生物，一旦对需要的患者给药即能够直接或间接提供如本文所述的化合物或者其代谢产物或残余物。本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐，在合理的医学判断范围内，它们适合用于与人体和低等动物组织接触，没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等，与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐，一旦对接受者给药，即能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。本文所用的术语“其抑制活性代谢产物或残余物”意味着其代谢产物或残余物也是 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 的抑制剂。

药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，S. M. Berge 等在 J.

Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐, 引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐, 无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸, 有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸, 或者利用本领域所用的其他方法, 例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油或可分散在水或油中的产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。当适当的时候, 其他药学上可接受的盐包括无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐, 利用抗衡离子生成, 例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

如上所述, 本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂, 正如本发明中所述, 它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)

公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外，例如产生任何不可取的生物学效应或者以有害方式相互作用于药学上可接受的组合物的任何其他组分，它的使用涵盖在本发明的范围内。能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂；氧化铝；硬脂酸铝；卵磷脂；血清蛋白质，例如血清白蛋白；缓冲物质，例如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸或山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物；水；盐或电解质，例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐；胶体二氧化硅；三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮；聚丙烯酸酯；蜡类；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；羊毛脂；糖类，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉碎的黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如可可脂和栓剂用蜡；油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，例如丙二醇或聚乙二醇；酯类，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；以及其他无毒的可相容的润滑剂，例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁；根据制剂人员的判断，在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

化合物和药学上可接受的组合物的用途

另一方面，提供治疗增殖性疾病、心脏病、神经变性疾病、精神障碍、自体免疫性疾病、与器官移植有关的病症、炎性疾病、免疫学介导的疾病、病毒疾病或骨病或者减轻其严重性的方法，包括对需要这种治疗的患者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。在本发明的某些实施方式中，化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是就治疗增殖性疾病、心脏病、神经变性疾病、精神障碍、自体免疫性疾病、与器官移植有关的病症、炎性疾病、免疫学介导的疾病、病毒疾病或骨病或者减轻其严重性而言有效的量。根

据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗增殖性疾病、心脏病、神经变性疾病、精神障碍、自体免疫性疾病、与器官移植有关的病症、炎症性疾病、免疫学介导的疾病、病毒疾病或骨病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径加以给药。所需确切的量将因受治疗者而异，取决于受治疗者的种类、年龄与一般状态、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。本发明化合物优选地被配制成剂量单元形式，有易于给药和剂量的一致性。本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元，对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是，本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重性；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率；治疗的持续时间；与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物；和医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”表示动物，优选哺乳动物，最优选人。

本发明的药学上可接受的组合物可以对人和其他动物口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（以粉剂、软膏剂或滴剂）、颊、以口用或鼻用喷雾剂等方式给药，这依赖于所治疗感染的严重性。在某些实施方式中，本发明化合物可以被口服或肠胃外给药，剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg、优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受治疗者体重，一天一次或多次，以获得所需的治疗效果。

口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外，液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苕醇、苯甲酸苕基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯，和它们的混合物。除了惰性稀释剂以

外，口服组合物还可以包括助剂，例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂，可以按照已知技术配制可注射制剂，例如无菌可注射的水性或油性悬液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬液或乳液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任何温和的固定油，包括合成的单-或二-甘油酯。另外，在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸，例如油酸。

可注射制剂可以这样进行灭菌，例如通过细菌截留性滤器过滤，或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂，可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

为了延长本发明化合物的作用，经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率，后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。作为替代选择，将化合物溶解或悬浮在油类载体中，实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的，在生物可降解的聚合物中，例如聚交酯-聚乙醇酸交酯，生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性，可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包合在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂，它们可以这样制备，将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合，例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡，它们在环境温度下是固体，但是在体温下是液体，因此在直肠或阴道腔中融化，释放出活性化合物。

口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的

赋形剂或载体混合，例如柠檬酸钠或磷酸二钙，和/或 a) 填充剂或增容剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸，b) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 润湿剂，例如甘油，d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶解延迟剂，例如石蜡，f) 吸收促进剂，例如季铵化合物，g) 湿润剂，例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯，h) 吸收剂，例如高岭土和膨润土，和 i) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，所述剂型还可以包含缓冲剂。

也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂，胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳，例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以可选地含有遮光剂，也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物，可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂，胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

活性化合物也可以是微囊包封的形式，其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳，例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中，可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合，例如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下，这类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质，例如压片润滑剂和其他压片助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂，也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物，可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、

洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合，根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外，本发明涵盖透皮贴剂的使用，它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

正如上文一般性描述的，本发明化合物可用作蛋白激酶的抑制剂。在一种实施方式中，本发明化合物和组合物是一种或多种 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 的抑制剂，因而不希望受任意特定理论所限，化合物和组合物特别可用于治疗这样一种疾病、病症或障碍或者减轻其严重性，其中一种或多种 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 的活化在该疾病、病症或障碍中有牵连。当 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 的活化在特定疾病、病症或障碍中有牵连时，该疾病、病症或障碍也可以被称为“PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3-介导的疾病”或疾病症状。因此，在另一方面，本发明提供治疗这样一种疾病、病症或病症或者减轻其严重性的方法，其中一种或多种 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 的活化在该疾病状态中有牵连。

在本发明中用作 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 抑制剂的化合物的活性可以在体外、体内或细胞系中加以测定。体外测定法包括测定对活化 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 的磷酸化活性或 ATP 酶活性的抑制作用。选择性的体外测定法可定量测定抑制剂与 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 结合的能力。抑制剂的结合可以这样测量，在结合之前放射性标记抑制剂，分离抑制剂/PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 复合物，再测定所结合的放射性标记的量。或者，抑制剂的结合可以这样测定，在竞争实验中，将新抑制剂和与已知放射性配体结合的 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 一起温育。

本文所用的术语“可测量地抑制”表示在包含所述组合物和

PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 激酶的样品与包含 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 而没有所述组合物存在的等同样品之间 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 活性有可测量的改变。

本文所用的术语“PIM-介导的疾病”表示已知 PIM 家族激酶在其中起作用的任意疾病或其他有害病症。这类病症非限制性地包括癌症，特别是淋巴瘤；炎性疾病，包括哮喘、变态反应和克罗恩氏病；和免疫抑制，包括移植排斥和自体免疫疾病。

本文所用的术语“CDK-2-介导的疾病”表示已知 CDK-2 在其中起作用的任意疾病或有害病症。因此，这些化合物可用于治疗已知受 CDK-2 激酶活性影响的疾病或病症。这类疾病或病症包括癌症、阿尔茨海默氏病、再狭窄、血管生成、肾小球性肾炎、巨细胞病毒、HIV、疱疹、牛皮癣、动脉粥样硬化、脱发和自体免疫疾病，例如类风湿性关节炎、病毒感染、神经变性疾病、与胸腺细胞程序死亡有关的疾病、或者由细胞周期失调、尤其从 G1 期进行到 S 期所导致的增殖性疾病。

本文所用的术语“GSK-3-介导的疾病”表示已知 GSK-3 在其中起作用的任意疾病或其他有害病症。这类疾病或病症非限制性地包括自体免疫疾病、炎性疾病、代谢性、神经性与神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、基底神经节运动障碍、舞蹈病、张力障碍、威尔逊氏病、皮克氏病、额叶变性、进行性核上性麻痹(PSP)、克-雅氏病(Greutzfeldt-Jakob Disease)、 τ 病理和皮质基底变性(CBD)）、精神障碍（例如精神分裂症、与 AIDS 有关的痴呆、抑郁、两极性精神障碍和焦虑症）、心血管疾病、变态反应、哮喘、糖尿病、肌萎缩性侧索硬化(AML, Lou Gehrig 氏病)、多发性硬化(MS)、心肌肥大、再灌注/局部缺血、中风和脱发。

本文所用的术语“Src-介导的疾病”表示 Src 激酶在其中起作用的任意疾病或其他有害病症。这类疾病或病症非限制性地包括癌症，例如结肠、乳腺、肝和胰腺癌；自体免疫疾病，例如移植排斥、变态反应、类风湿性关节炎、白血病；骨再造疾病，例如骨质疏松；和病毒性疾病，例如乙型肝炎感染。

在其他实施方式中,本发明涉及在需要的患者中增强糖原合成和/或降低血液葡萄糖水平的方法,包含对所述患者给予治疗有效量的包含式 I 化合物的组合物。本方法尤其可用于糖尿病患者。

在另一种实施方式中,本发明涉及在需要的患者中抑制过度磷酸化 τ 蛋白产生的方法,包含对所述患者给予治疗有效量的包含式 I 化合物的组合物。本方法尤其可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。

在另一种实施方式中,本发明涉及在需要的患者中抑制 β -连环蛋白磷酸化的方法,包含对所述患者给予治疗有效量的包含式 I 化合物的组合物。本方法尤其可用于治疗精神分裂症。

在替代的实施方式中,采用不含有另外的治疗剂的组合物的本发明方法包含单独对所述患者给予另外的治疗剂的附加步骤。当这些另外的治疗剂被单独给药时,它们可以在本发明组合物的给药之前、同时或之后对患者给药。

也将理解,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用在联合疗法中,也就是说,化合物和药学上可接受的组合物可以在一种或多种其他所需治疗剂或医药程序同时、之前或随后给药。用在联合方案中的特定疗法组合(治疗剂或程序)将考虑所需治疗剂和/或程序与所要达到的所需治疗效果的可相容性。也将理解的是,所用疗法可以对同一病症达到所需效果(例如,本发明化合物可以与另一种用于治疗同一病症的药物同时给药),或者它们可以达到不同的效果(例如控制任何副作用)。正如本文所用的,在正常情况下给药以治疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗剂被称为“就所治疗的疾病或病症而言是适当的”。

例如,化疗剂或其他抗增殖剂可以与本发明化合物相联合治疗增殖性疾病和癌症。其他可以用于与本发明抗癌剂组合的疗法或抗癌剂包括手术、放射疗法(一些实例有 γ -照射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近程疗法和系统性放射性同位素,仅举数例)、内分泌疗法、生物应答改性剂(干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF),仅举数例)、高温与冷冻疗法、减弱任何副作用的药物(例如止吐剂)

和其他经过批准的化疗药，包括但不限于烷基化药（氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、异环磷酰胺）、抗代谢产物（甲氧蝶呤）、嘌呤拮抗剂与嘧啶拮抗剂（6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨）、纺锤体抑制剂（长春花碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇）、鬼臼毒素（依托泊苷、伊立替康、托泊替康）、抗生素（阿霉素、博来霉素、丝裂霉素）、亚硝基脲（亚硝基氮芥、环己亚硝基脲）、无机离子（顺铂、卡铂）、酶（天冬酰胺酶）、激素（他莫昔芬、醋酸亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮）、GleevecTM、阿霉素、地塞米松和环磷酰胺。关于最新癌症疗法的更全面讨论，参见 <http://www.nci.nih.gov/>、FDA 批准的肿瘤药物列表 <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> 和 The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999，其完整内容引用在此作为参考。

其他也可以与本发明抑制剂联合的药物实例非限制性地包括：阿尔茨海默式病的治疗剂，例如 Aricept[®] 和 Exelon[®]；帕金森氏病的治疗剂，例如左旋多巴/卡比多巴、恩他卡朋、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、培高利特、苯海索和金刚烷胺；治疗多发性硬化 (MS) 的药物，例如 β -干扰素（例如 Avonex[®] 和 Rebif[®]）、Copaxone[®] 和米托蒽醌；哮喘的治疗剂，例如沙丁胺醇和 Singulair[®]；治疗精神分裂症的药物，例如再普乐、维思通、思瑞康和氟哌啶醇；抗炎剂，例如皮质甾类、TNF 阻滞剂、IL-1 RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶；免疫调控与免疫抑制剂，例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、霉酚酸吗乙基麦考酚酯、干扰素、皮质甾类、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶；神经营养因子，例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森剂；治疗心血管疾病的药物，例如 β -阻滞剂、ACE 抑制剂、利尿剂、硝酸酯、钙通道阻滞剂和他汀类；治疗肝疾病的药物，例如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒剂；治疗血液病的药物，例如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子；和治疗免疫缺陷性疾病的药物，例如 γ -球蛋白。

另外的治疗剂在本发明组合物中的含量将不超过在包含该治疗剂

作为唯一活性成分的组合中通常的给药量。优选地，另外的治疗剂在目前所公开的组合中的量将是通常的包含该药物作为唯一治疗活性成分的组合中的含量的约 50%至 100%。

本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可以引入到涂覆可植入医药装置的组合中，例如假肢、人工瓣膜、脉管移植物、斯坦特氏印模（支架）和导管。因此，本发明在另一方面包括涂覆可植入装置的组合，其包含如上一般性描述和在本文的大类与小类中所述的本发明化合物，和适合于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面，本发明包括涂有组合物的可植入装置，所述组合物包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物，和适合于涂覆所述可植入装置的载体。

脉管斯坦特氏印模（支架）例如已经用于克服再狭窄（损伤后血管壁的再狭窄）。不过，使用斯坦特氏印模或其他可植入装置的患者面临凝块生成或血小板活化的危险。通过将该装置预先涂覆包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物，可以防止或减轻这些所不希望的效果。适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料，例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表层所覆盖，以赋予组合物的控释特征。

本发明的另一方面涉及在生物样品或患者中抑制 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 活性，该方法包含对患者给予或者使所述生物样品接触式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物及其提取物；从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料；和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或其提取物。

在生物样品中抑制 PIM-1、CDK-2、SRC 或 GSK-3 激酶活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于输血、

器官移植、生物样本贮存和生物学测定。

为了可以更充分地理解本文所述发明，提供下列实施例。应当理解，这些实施例仅供阐述目的，不被解释为以任意方式限制本发明。

实施例

实施例 1：示范性本发明化合物的合成

按照如下一般工艺制备某些如流程 2 所示的示范性化合物：

将原料(A)溶于 0.5M MeCN 溶液，在室温下搅拌 2 小时。HPLC 和质谱确认(I)的生成。向同一溶液加入与现有乙腈体积相等量的磷酰氯。使反应在 80°C 下进行过夜。反应完全后，将混合物倒在冰上，搅拌 1 小时。在水处理和用乙酸乙酯萃取后，将有机层用硫酸镁干燥，过滤，浓缩至干。粗产物经过硅胶柱色谱纯化。

将 40 - 400mg (II)溶于 0.5 至 1.0mL 环烷基胺，加热至 70°C 达 4 小时。将反应物浓缩至干，经过反相制备型 HPLC 纯化。

按照下列一般工艺制备某些如流程 3 所示的示范性化合物：

将原料(A)溶于 0.5M MeCN 溶液，在室温下搅拌 2 小时。HPLC 和质谱确认(I)的生成。向同一溶液加入与现有乙腈体积相等量的磷酰氯。使反应在 80°C 下进行过夜。反应完全后，将混合物倒在冰上，搅拌 1 小时。在水处理和用乙酸乙酯萃取后，将有机层用硫酸镁干燥，过滤，浓缩至干。粗产物经过硅胶柱色谱纯化。

将(II)溶于 1M THF 溶液，继之以加入 5 当量甘氨酸甲酯盐酸盐和 5 当量三乙胺。将反应试管密封，加热至 130°C 达 48 小时。将反应物浓缩至干，用乙酸乙酯和水萃取，经 $MgSO_4$ 干燥，将溶液浓缩至干。产物经过反相制备型 HPLC 纯化。

将(IIIA)溶于 1M NaOH 水溶液，加热至回流达 2 小时。将粗反应物浓缩至干。产物(IV)经过反相制备型 HPLC 纯化。

将(IIIA)溶于 7N NH_3 的 MeOH 溶液，加热至回流达 4 小时。将粗反应物浓缩至干。产物(V)经过反相制备型 HPLC 纯化。

按照下列一般工艺制备某些如流程 4 所示的示范性化合物：

原料 A 和 I 是商业上可得到的, 中间体 IIA 的制备描述在 "A Mild Approach to 1,3,4-Oxadiazoles and Fused 1,2,4-Triazoles. Diazenes as Intermediates?" Janez Kosmrlj, Marijan Kocevar, Slovenko Polanc, Synlett, 7, 652 (1996) 中。

一般实验:

(VII): 将原料 (IIA) 溶于 1M N-甲基吡咯烷酮溶液, 继之以加入 (VI), 加热至 100°C 过夜。反应经过 HPLC 和 MS+ 检查是完全的, 然后浓缩至干。产物经过制备型反相 HPLC 纯化。

(VIII): 将原料 (IIA) 溶于含有 5 当量甲醇钠的甲醇。将反应物加热至回流达 4 小时。粗产物经过制备型反相 HPLC 纯化。

(IX): 将原料 (IIA) 溶于 500 μ l 环丙胺。将试管密封, 加热至 70°C 达 4 小时。一旦反应完全后, 将反应物浓缩至干, 然后经过制备型反相 HPLC 纯化。

下表 2 描绘某些本发明化合物的示范性数据:

化合物 编 号	<u>MSpos</u>	<u>NMR</u>
I-5	320.2	DMSO-d6: 8.80 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.75 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)
I-14	269.2	DMSO-d6: 8.52 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.89 (d, 2H)
I-15	252.2	MeOH-d4: 8.55 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)
I-16	270.1	MeOH-d4: 8.45 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.95 (s, 2H)
I-17	320.1	MeOH-d4: 7.97 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)
I-18	320.2	DMSO-d6: 9.15 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)
I-19	270.1	DMSO-d6: 8.05 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 2.59 (m, 1H), 0.72 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)
I-20	270.1	DMSO-d6: 8.48 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-21	270.1	DMSO-d6: 8.62 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 2.69 (m, 1H), .085 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)

I-22	338.2	MeOH-d4: 7.86 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.70 (m, 2H)
I-23	287.2	DMSO-d6: 8.52 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.89 (d, 2H)
I-24	282.5	MeOH-d4: 8.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)
I-25	334.2	MeOH-d4: 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)
I-26	362.4	DMSO-d6: 8.97 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.30 (m, 5H)
I-27	277.2	DMSO-d6: 8.79 (d, 2H), 8.06 (d, 3H), 7.91 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)
I-28	282.3	DMSO-d6: 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)
I-29	282.2	MeOH-d4: 8.32 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-30	337.2	DMSO-d6: 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 3.68 (m, 2H)
I-31	337.2	DMSO-d6: 8.83 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.91 (d, 2H)
I-32	337.2	DMSO-d6: 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (d, 2H)

I-33	287.2	DMSO-d6: 8.02 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.77 (d, 2H)
I-34	287.2	DMSO-d6: 8.35 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (d, 2H)
I-35	338.1	DMSO-d6: 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.05 (d, 2H)
I-36	277.2	DMSO-d6: 9.13 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)
I-37	294.2	DMSO-d6: 8.65 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (d, 2H)
I-38	299.2	DMSO-d6: 8.40 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.84 (s, 3H)
I-39	299.2	DMSO-d6: 8.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.87 (s, 3H)
I-40	294.2	DMSO-d6: 8.80 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.92 (d, 2H)
I-42	242	DMSO-d6: 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.30 (t, 1H), 3.93 (s, 3H)
I-43	319.97	DMSO-d6: 9.50 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.69 (d, 1H)
I-44	304.02	DMSO-d6: 9.17 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (t, 1H)
I-45	260.01	MeOH-d4: 7.90 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.1 (s, 3H)

I-46	260	MeOH-d ₄ : 7.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 4.1 (s, 3H)
I-47	260.01	DMSO-d ₆ : 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 3H)
I-48	337.97	DMSO-d ₆ : 9.60 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.18 (t, 2H), 6.68 (d, 1H)
I-49	337.95	DMSO-d ₆ : 9.83 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.70 (d, 1H)
I-50	337.97	DMSO-d ₆ : 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, 1H)
I-51	309.99	DMSO-d ₆ : 9.59 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)
I-52	309.99	DMSO-d ₆ : 9.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.10 (s, 3H)
I-53	309.98	DMSO-d ₆ : 8.19 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.90 (s, 3H)
I-54	322.02	DMSO-d ₆ : 9.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.05 (d, 1H)
I-55	322.01	DMSO-d ₆ : 9.55 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.451 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (t, 1H)
I-56	322.04	DMSO-d ₆ : 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.33-7.11 (m, 6H), 7.01 (m, 1H)
I-57	388.05	DMSO-d ₆ : 10.07 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 6.75 (d, 1H)

I-58	388.04	DMSO-d6: 10.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 6.71 (d, 1H)
I-59	388.05	DMSO-d6: 8.17 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.14 (d, 1H)
I-60	350	DMSO-d6: 9.26 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 3.75 (s, 3H)
I-63	334.02	DMSO-d6: 9.05 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H)
I-61	349.99	DMSO-d6: 9.55 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
I-64	334.03	DMSO-d6: 9.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 6H), 7.05 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
I-62	350	DMSO-d6: 8.20 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)
I-66	272.03	DMSO-d6: 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)
I-67	272.04	DMSO-d6: 9.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)
I-68	272.04	DMSO-d6: 8.21 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)
I-69	344.9	DMSO-d6: 10.2 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 6.75 (d, 1H)
I-70	328.04	DMSO-d6: 9.65 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.00 (m, 2H)

I-71	344.9	DMSO-d6: 10.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 6.75 (d, 1H)
I-72	329	DMSO-d6: 9.71 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.45-7.22 (m, 7H), 7.09 (d, 1H)
I-73	267.04	DMSO-d6: 9.70 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)
I-74	267.04	DMSO-d6: 9.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)
I-75	292	DMSO-d6: 9.45 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)
I-76	292	DMSO-d6: 9.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 2.82 (m, 1H), 0.79 (m, 2H), 0.51 (m, 2H)
I-77	285	MeOH-d4: 7.89 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 2.94 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 2H)
I-78	285	MeOH-d4: 7.81 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-79	285	MeOH-d4: 7.81 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 2.82 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-80	335	MeOH-d4: 7.85 (m, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-81	335	MeOH-d4: 8.07 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 2.93 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.61 (m, 2H)
I-82	297	MeOH-d4: 7.83 (d, 1H), 7.33-7.10 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)

I-83	297	MeOH-d4: 7.86 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)
I-84	302	DMSO-d6: 8.15 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)
I-85	302	DMSO-d6: 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)
I-86	332	DMSO-d6: 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.67 (s, 3H)

实施例 2: PIM-1 的抑制

利用标准偶联酶测定法 (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) 针对其抑制 PIM-1 的能力筛选化合物。反应是在 100mM HEPES pH 7.5、10mM MgCl₂, 25mM NaCl、1mM DTT、20μg/ml BSA 和 1.5% DMSO 中进行的。在测定中最终底物浓度为 120μM ATP (Sigma Chemicals) 和 200μM 肽 (American Peptide, Sunnyvale, CA)。测定是在 30°C 和 50nM PIM-1 下进行的。偶联酶系统的组分最终浓度为 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、350μM NADH、30μg/ml 丙酮酸激酶和 10μg/ml 乳酸脱氢酶。

制备测定储备缓冲溶液, 其中含有全部上列试剂, PIM-1、DTT、BSA 和有关供试化合物除外。将 56μl 供试反应物置于 384 孔平板中, 继之加入含有供试化合物 (最终化合物浓度 30μM) 的 1μl 2mM DMSO 储备溶液。将平板在 30°C 下预温育约 10 分钟, 加入 10μl 含有酶的 DTT 和 BSA 引发反应 (最终浓度: 50nM PIM-1、1mM DTT 和 20μg/ml BSA)。在 30°C 下历经 5 分钟读取时间利用 BioRad Ultramark 平板读数器 (Hercules, CA) 获得反应速率。相对于含有 DMSO 而无化合物的标准孔而言, 滴定显示 >50% 抑制的化合物, 利用相似的方案测定 IC₅₀。

利用上述测定方法显示本发明化合物抑制 PIM-1。在某些实施方式中, 下列化合物对 PIM-1 显示小于 1.0μM 的 IC₅₀ 或 K_i 值: I-5、I-18、I-20、I-21、I-24、I-25、I-26 和 I-28。

实施例 3: GSK-3 的抑制

利用标准偶联酶测定法 (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) 针对其抑制 GSK-3 β (AA 1-420) 的能力筛选化合物。反应是在溶液中进行的, 其中含有 100mM HEPES pH 7.5、10mM MgCl₂, 25mM NaCl、300 μ M NADH、1mM DTT 和 1.5% DMSO。在测定中最终底物浓度为 20 μ M ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) 和 300 μ M 肽 (American Peptide, Sunnyvale, CA)。测定是在 30°C 和 20nM GSK-3 β 下进行的。偶联酶系统的组分最终浓度为 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、300 μ M NADH、30 μ g/ml 丙酮酸激酶和 10 μ g/ml 乳酸脱氢酶。

制备测定储备缓冲溶液, 其中含有全部上列试剂, ATP 和有关供试化合物除外。将测定储备缓冲溶液 (175 μ l) 在 96 孔平板中与最终浓度从 0.002 μ M 至 30 μ M 不等的 5 μ l 有关供试化合物在 30°C 下温育 10 分钟。通常, 在子板中用供试化合物的 DMSO 制备系列稀释液 (从 10mM 化合物储备溶液开始), 进行 12 点滴定。加入 20 μ l ATP 引发反应 (最终浓度: 20 μ M)。在 30°C 下历经 10 分钟利用 Molecular Devices Spectramax 平板读数器 (Sunnyvale, CA) 获得反应速率。从作为抑制剂浓度的函数的速率数据测定 K_i 值。

利用上述测定方法显示本发明化合物抑制 GSK-3。在某些实施方式中, 下列化合物对 GSK-3 显示小于 2.0 μ M 的 K_i 值: I-18、I-21、I-37、I-38、I-39、I-40、I-62、I-66、I-85 和 I-86。

实施例 4: CDK-2 的抑制

利用标准偶联酶测定法 (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) 针对其抑制 CDK-2/细胞周期蛋白 A 的能力筛选化合物。反应是在 100mM HEPES pH 7.5、10mM MgCl₂, 25mM NaCl、1mM DTT 和 1.5% DMSO 中进行的。在测定中最终底物浓度为 100 μ M ATP (Sigma Chemicals) 和 100 μ M 肽 (American Peptide, Sunnyvale, CA)。测定是在 30°C 和 25nM CDK-2/细胞周期蛋白 A 下进行的。偶联酶系统的组分最终浓度为 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、350 μ M NADH、30 μ g/ml 丙酮酸激酶和 10 μ g/ml 乳酸脱氢酶。

制备测定储备缓冲溶液，其中含有全部上列试剂，CDK-2/细胞周期蛋白 A、DTT 和有关供试化合物除外。将 56 μ l 供试反应物置于 384 孔平板中，继之加入含有供试化合物（最终化合物浓度 30 μ M）的 1 μ l 2mM DMSO 储备溶液。将平板在 30 $^{\circ}$ C 下预温育约 10 分钟，加入 10 μ l 酶引发反应（最终浓度：25nM）。在 30 $^{\circ}$ C 下历经 5 分钟读取时间利用 BioRad Ultramark 平板读数器(Hercules, CA)获得反应速率。按照标准方法测定 K_i 值。

利用上述测定方法显示本发明化合物抑制 CDK-2。在某些实施方式中，下列化合物对 CDK-2 显示小于 2.0 μ M 的 K_i 值：I-68 和 I-73。

实施例 5：SRC 的抑制

利用基于放射性的测定法或分光光度测定法评价化合物是否为人 Src 激酶抑制剂。

Src 抑制作用测定法 A：基于放射性的测定法

测定化合物是在杆状病毒细胞中表达和纯化的全长重组人 Src 激酶(来自 Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117)的抑制剂。在 33 P 从 ATP 掺入组成为 Glu:Tyr = 4:1 的随机聚 Glu-Tyr 聚合物底物(Sigma, cat. no. P-0275)的酪氨酸之后，监测 Src 激酶活性。下面是测定组分的最终浓度：0.05M HEPES, pH 7.6, 10mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25mg/ml BSA, 10 μ M ATP (1-2 μ Ci 33 P-ATP 每次反应), 5mg/ml 聚 Glu-Tyr 和 1-2 单位重组人 Src 激酶。在典型的测定法中，将除 ATP 以外的全部反应组分预混合，等量分配到测定平板小孔中。向小孔加入抑制剂的 DMSO 溶液，得到最终 DMSO 浓度为 2.5%。将测定平板在 30 $^{\circ}$ C 下温育 10 分钟，然后用 33 P-ATP 引发反应。反应 20 分钟后，用含有 20mM Na₃PO₄ 的 150 μ l 10%三氯乙酸(TCA)猝灭反应。然后将经过猝灭的样品转移至 96 孔过滤平板(Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310)中，后者安装在过滤平板真空歧管上。将过滤平板用含有 20mM Na₃PO₄ 的 10% TCA 洗涤四次，然后用甲醇洗涤四次。然后向每孔加入 200 μ l 闪烁流体。将平板密封，在 TopCount 闪烁计数器上量化与滤器缔合的放射性量。将所掺入的放射性对抑制剂浓度作图。

将数据带入竞争性抑制作用动力学模型中，得到化合物的 K_i 。

Src 抑制作用测定法 B: 分光光度测定法

利用偶联酶测定法(Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249)量化由人重组 Src 激酶-催化的聚 Glu-Tyr 底物磷酸化作用而从 ATP 产生的 ADP。在本测定法中，就在激酶反应中所生成的每分子 ADP 而言，一分子 NADH 被氧化为 NAD。NADH 的消失适宜在 340nm 下观测。

下面是测定组分的最终浓度：0.025M HEPES, pH 7.6, 10mM MgCl₂, 2mM DTT, 0.25mg/ml 聚 Glu-Tyr 和 25nM 重组人 Src 激酶。偶联酶系统的组分最终浓度为 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、200 μ M NADH、30 μ g/ml 丙酮酸激酶和 10 μ g/ml 乳酸脱氢酶。

在典型的测定法中，将除 ATP 以外的全部反应组分预混合，等量分配在测定平板小孔中。向小孔加入抑制剂的 DMSO 溶液，得到最终 DMSO 浓度为 2.5%。将测定平板在 30°C 下温育 10 分钟，然后用 100 μ M ATP 引发反应。在分子装置平板读数器上监测 340nm 下吸光度随时间的变化，即反应的速率。将作为抑制剂浓度的函数的速率数据带入竞争性抑制作用动力学模型中，得到化合物的 K_i 。

利用上述测定方法显示本发明化合物抑制 SRC。在某些实施方式中，下列化合物对 SRC 显示小于 5.0 μ M 的 K_i 值：I-25、I-26、I-28 和 I-29。