



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102341102 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 01

(21) 申请号 201080010571. 3

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(22) 申请日 2010. 03. 05

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(30) 优先权数据

09154507. 9 2009. 03. 06 EP

09166437. 5 2009. 07. 27 EP

(51) Int. Cl.

A61K 31/166 (2006. 01)

A61K 31/4406 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 13/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 09. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/052797 2010. 03. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02010/100248 EN 2010. 09. 10

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 D·法布罗 P·W·曼雷

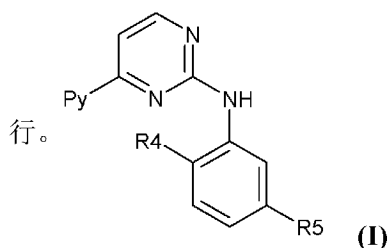
权利要求书 3 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

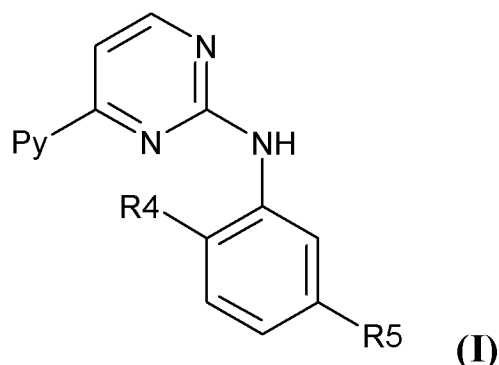
嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物用于治疗由包含亮氨酸拉链和不育 α 基序的激酶 (ZAK) 介导的疾病用途

(57) 摘要

本发明涉及其中基团具有本文所定义的含义的式 (I) 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物或其可药用盐在制备用于治疗由 ZAK 介导的疾病的药物组合物中的用途, 涉及式 (I) 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物或其可药用盐在治疗由 ZAK 介导的疾病中的用途, 以及涉及治疗罹患由 ZAK 介导的疾病的包括人在内的温血动物的方法, 该方法通过给需要此治疗的所述温血动物施用有效剂量的式 (I) 的嘧啶基氨基苯甲酰胺或其可药用盐来进



1. 式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物或其可药用盐在制备治疗由 ZAK 介导的疾病的药物组合物中的用途，



其中，

(a) Py 表示 3-吡啶基，

R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$ ，

R_1 表示氢、低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、酰氧基 - 低级烷基、羧基 - 低级烷基、低级烷氧基羰基 - 低级烷基或苯基 - 低级烷基；

R_2 表示氢、任选地被一个或多个相同或不同的基团 R_3 取代的低级烷基、环烷基、苯并环烷基、杂环基、芳基基团或包含零个、一个、两个或三个环氮原子和零个或一个氧原子和零个或一个硫原子的单环或双环杂芳基基团，在每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的；且

R_3 表示羟基、低级烷氧基、酰氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N- 单取代或 N, N- 二取代的氨基甲酰基、氨基、单取代或二取代的氨基、环烷基、杂环基、芳基基团或包含零个、一个、两个或三个环氮原子和零个或一个氧原子和零个或一个硫原子的单环或双环杂芳基基团，在每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的；

或其中 R_1 和 R_2 一同表示具有 4、5 或 6 个碳原子的亚烷基，其任选地被低级烷基、环烷基、杂环基、苯基、羟基、低级烷氧基、氨基、单取代或二取代的氨基、氧代、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基单取代或二取代；具有 4 或 5 个碳原子的苯并亚烷基；具有 1 个氧原子和 3 或 4 个碳原子的氧杂亚烷基；或具有 1 个氮原子和 3 个或 4 个碳原子的氮杂亚烷基，其中氮是未取代的或被低级烷基、苯基 - 低级烷基、低级烷氧基羰基 - 低级烷基、羧基 - 低级烷基、氨基甲酰基 - 低级烷基、N- 单取代或 N, N- 二取代的氨基甲酰基 - 低级烷基、环烷基、低级烷氧基羰基、羧基、苯基、取代的苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基取代；

R_4 表示氢、低级烷基或卤素；或

(b) Py 表示 5-嘧啶基， R_5 表示 $-N(R_1)-C(O)-R_2$ ，

R_1 是氢， R_2 是 $[[(3S)-3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基] 甲基]-3-(三氟甲基) 苯基$ ，且 R_4 是甲基；

其中前缀“低级”表示具有至多并包括 7 个碳原子的基团。

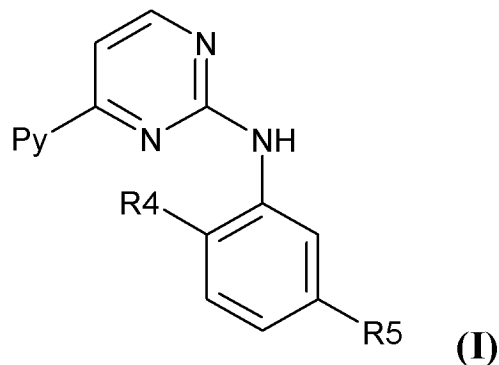
2. 根据权利要求 1 的用途，其中式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物是 4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺。

3. 根据权利要求 2 的用途，其中所述嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物以其盐酸盐一水合物

的形式应用。

4. 根据权利要求 1 的用途, 其中 Py 表示 5- 嘧啶基, R_5 表示 $-N(R_1)-C(O)-R_2$, R_1 是氢, R_2 是 $[[(3S)-3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基] 甲基]-3-(三氟甲基) 苯基$, 且 R_4 是甲基。

5. 治疗或预防由 ZAK 介导的疾病的方法, 该方法包括施用式 (I) 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物



其中,

(a) Py 表示 3- 吡啶基,

R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$,

R_1 表示氢、低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、酰氧基 - 低级烷基、羧基 - 低级烷基、低级烷氧基羰基 - 低级烷基或苯基 - 低级烷基;

R_2 表示氢、任选地被一个或多个相同或不同的基团 R_3 取代的低级烷基、环烷基、苯并环烷基、杂环基、芳基基团或包含 0 个、1 个、2 个或 3 个环氮原子和 0 个或 1 个氧原子和 0 个或 1 个硫原子的单环或双环杂芳基基团, 在每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的; 且

R_3 表示羟基、低级烷氧基、酰氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N- 单取代或 N, N- 二取代的氨基甲酰基、氨基、单取代或二取代的氨基、环烷基、杂环基、芳基基团或包含 0 个、1 个、2 个或 3 个环氮原子和 0 个或 1 个氧原子和 0 个或 1 个硫原子的单环或双环杂芳基基团, 在每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的; 或

R_1 和 R_2 一同表示具有 4、5 或 6 个碳原子的亚烷基, 其任选地被低级烷基、环烷基、杂环基、苯基、羟基、低级烷氧基、氨基、单取代或二取代的氨基、氧代、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基单取代或二取代; 具有 4 或 5 个碳原子的苯并亚烷基; 具有 1 个氧原子和 3 或 4 个碳原子的氧杂亚烷基; 或具有 1 个氮原子和 3 个或 4 个碳原子的氮杂亚烷基, 其中氮是未取代的或被低级烷基、苯基 - 低级烷基、低级烷氧基羰基 - 低级烷基、羧基 - 低级烷基、氨基甲酰基 - 低级烷基、N- 单取代或 N, N- 二取代的氨基甲酰基 - 低级烷基、环烷基、低级烷氧基羰基、羧基、苯基、取代的苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基取代;

R_4 表示氢、低级烷基或卤素; 或

(b) Py 表示 5- 嘧啶基, R_5 表示 $-N(R_1)-C(O)-R_2$,

R_1 是氢, R_2 是 $[[(3S)-3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基] 甲基]-3-(三氟甲基) 苯基$, 且 R_4 是甲基;

或此化合物的可药用盐。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中所述嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物是 4- 甲

基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]-N-[5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺。

7. 根据权利要求5的方法,其中所述嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物以其盐酸盐一水合物的形式应用。

8. 根据权利要求1-4任一项的用途或根据权利要求5-7任一项的方法,其中所述由ZAK介导的疾病选自溶血尿毒症综合征、心脏肥大、心脏纤维化进展以及卵巢癌。

嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物用于治疗由包含亮氨酸拉链和不育 α 基序的激酶 (ZAK) 介导的疾病的用途

[0001] 本发明涉及如下定义的式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物或其可药用盐在制备用于治疗由 ZAK 介导的疾病的药物组合物中的用途, 涉及式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物或其可药用盐在治疗由 ZAK 介导的疾病中的用途, 以及涉及治疗罹患由 ZAK 介导的疾病的温血动物包括人的方法, 该方法通过给需要此治疗的所述动物施用有效剂量的式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物或其可药用盐来进行。

[0002] 包含亮氨酸拉链和不育 α 基序的激酶 (ZAK) 是属于信号转导分子的 MAPKKK 家族的丝氨酸 - 苏氨酸激酶 (Gross, E. A., 等人, J. Biol. Chem. 277 :13873-13882, 2002)。

[0003] 通过检索与酵母不育 -20 (Ste20) 类似的序列, 随后筛选胎盘 cDNA 文库和 5' 端 (5-prime) RACE, Liu 等人克隆了 ZAK (Liu, T.-C., 等人; Biochem. Biophys. Res. Commun. 274 :811-816, 2000)。该推测出的 800-氨基酸蛋白质具有 91kD 的计算分子量。ZAK 含有 N 端激酶催化结构域, 随后是亮氨酸拉链基序和不育 α 基序 (SAM)。RNA 印迹分析在心脏、胎盘、肺、肝和胰中检测到 3.0-kb ZAK 转录物的最高表达。

[0004] Gotoh, I. 等人 (J. Biol. Chem. 276 :4276-4286, 2001.) 克隆了小鼠 Zak 的两种选择性剪切形式, 他们将其分别命名为 Mltk- α 和 Mltk- β 。该推测的 803 个氨基酸和 454 个氨基酸的蛋白质分别具有 91.7 和 51.3kD 的计算分子量。两种蛋白质均含有 N 端激酶结构域, 随后是亮氨酸拉链基序, 且两者均有核输出信号。这 2 种蛋白质在它们的 C 端序列上不同, 其中 Mltk- α 具有 SAM 结构域, 而 Mltk- β 具有与 TAK1 (MAP3K7) 的 C 端区类似的序列。人组织的 RNA 印迹分析在心脏和骨骼肌中检测到最高水平表达的约 7.7kb 的转录物。在心脏和骨骼肌中还检测到约 3.3 和 1.6kb 的小转录物。转染至 COS-7 细胞时, 小鼠 Mltk- α 和 Mltk- β 定位于细胞质中。核输出的抑制增加了两种蛋白质的细胞核蓄积。

[0005] 通过对人 Jurkat T 细胞 cDNA 表达文库筛选 MAPK 级联成员, 以及随后的 5' 端 RACE, Gross, E. A. 等人 (上述引文) 鉴定了 2 种 ZAK 剪切变体, MRK- α 和 MRK- β , 它们在它们的 3' (3-prime) 端不同。该推测的 800 个氨基酸和 456 个氨基酸的蛋白质分别具有 91.1 和 51.5kD 的计算分子量。人 MRK- α 和 MRK- β 具有与小鼠 Mltk- α 和 Mltk- β 相同的蛋白质结构域结构。人 MRK 亚型的共同激酶结构域与 MLK1 (MAP3K9) 和 MLK2 (MAP3K10) 的那些共享 52% 的相似性, 并且其与 TAK1 的共享 47% 的同一性。RNA 印迹分析在所有检测的组织中检测到 7.5kb 的主要转录物, 以及 3.8 和 1.6kb 的较少量的转录物。在骨骼肌和心脏中检测到最高的表达, 以及在大脑和肾中检测到弱表达。转录物特异性探针鉴定 3.8kb 转录物为 MRK- α , 以及 7.5kb 转录物为 MRK- β 。

[0006] 通过被转染的人肝细胞瘤细胞系的免疫沉淀, Liu 等人 (上述引文) 确定了 ZAK 可形成寡聚物。通过体外激酶分析, 他们发现 ZAK 活化 JNK/SAPK1 (MAP18) 和 NF κ B。ZAK 的过表达导致细胞凋亡。

[0007] 应用在 COS-7 细胞中的共转染分析, Gotoh 等 (上述引文) 发现小鼠 Mltk- α 和 Mltk- β 两者均活化 Erk2 (MAPK1)、Jnk、p38 (MAPK14) 和 Erk5 (MAPK7)。两种 Mltk 均通过磷酸化和活化相应的 MAP 激酶激酶从而活化所有测试的 MAP 激酶通路。Mltk- α 和 Mltk- β

还通过响应高渗性介质渗透冲击的自磷酸化从而被活化。小鼠成纤维细胞中 Mltk- α 而非 Mltk- β 的表达导致肌动蛋白应力纤维的破裂以及巨大的形态学改变。Mltk- α 的激酶死亡突变体不会引起这些改变,以及 p38 通路的抑制显著地阻断了 Mltk- α 诱导的应力纤维破裂和形态学改变。

[0008] Gross 等(上述引文)发现在经转染的 COS-1 细胞中表达的 MRK- β 显示出自磷酸化以及针对一般测试底物的激酶活性。关键赖氨酸(lys45)至丙氨酸的突变破坏了这些活性。应用固相蛋白质激酶测试、瞬时转染以及转染的人 MRK- β 对转染的犬肾细胞内源蛋白质影响的分析的组合, Gross 等(上述引文)发现 MRK- β 优先通过 MKK3(MAP2K3)/MKK6(MAP2K6)活化 ERK5/p38- γ , 以及通过 MKK4(MAP2K4)/MKK7(MAP2K7)活化 JNK。MRK 的表达增加了处于细胞周期的 G2/M 期的细胞群,而显性负性 MRK 减弱了由 γ 放射引起的 G2 停滞。此外,细胞暴露于 γ 放射诱导了 MRK 活性。Gross 等(上述引文)推断 MRK 可能介导 γ 放射信号,导致细胞周期停滞,以及 MRK 活性是细胞中细胞周期检查点调节所必需的。

[0009] Yang 发现哺乳动物 ZAK 通过 Mkk7 活化 Jnk。小鼠成纤维细胞中激酶死亡 Zak 的表达破坏肌动蛋白应力纤维并引起形态学改变(Yang, J.-J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 297 :105-110, 2002)。野生型 Zak 的表达增加了处于细胞周期中 G2/M 期的细胞数目。Yang 推断 ZAK 活性可能参与调节肌动蛋白组织以及 G2 停滞。

[0010] 通过共转染的人胚肾细胞的免疫沉淀, Yang 发现表位标记的 ZZAPK(ZNF33A)和 ZAK 之间的直接相互作用(Yang, J.-J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 301 :71-77, 2003)。突变分析表明 ZAK 的 SAM 结构域是与 ZZAPK 结合所需要的。通过在大鼠成纤维细胞系中共表达, Yang 发现 ZZAPK 抵消了 ZAK 对 G2/M 细胞周期停滞的影响。

[0011] Zak 是培养的大鼠心肌细胞中细胞肥大的阳性调节器。Huang 等发现显性负性 Zak 蛋白质的表达抑制了这些培养物中 TGF- β 诱导的心脏肥大的特征,包括增加的细胞大小、升高的心钠素(ANF)的表达以及增加的肌动蛋白纤维的组织(Huang, C.-Y. 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 324 :424-431, 2004)。此外,显性负性 Mkk7 阻断了 Tgf- β 和 Zak 诱导的 Anf 表达。Huang 推断 ZAK 通过 TGF- β -ZAK-MKK7-ANF 信号通路介导 TGF- β 诱导的心脏肥大。

[0012] ZAK 过表达与心脏肥大相关(Huang, 等. BBRC 2004 ;324 :973)。

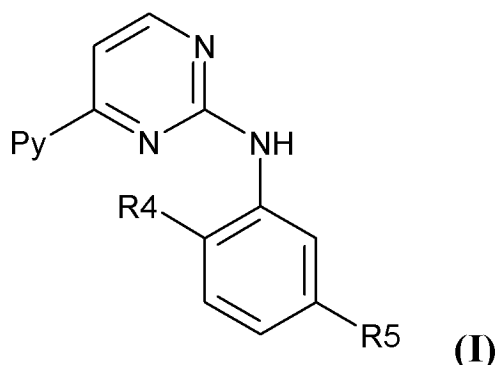
[0013] 已发现 ZAK 信号诱导 MMP-2 活性,并且同时减少 MMP-9 活性。合并考虑, ZAK 活性可能是阻止心脏纤维化进展的合适干预。

[0014] 作为大肠杆菌感染的结果,志贺(shiga)毒性引起溶血尿毒症综合征。涉及激酶活化的志贺毒素的毒性(Korcheva, 等. Am J Pathol 2005 ;166 :323)似乎受到 ZAK 激酶活化的控制(Jandhyala, 等. Cellular Microbiology 2008 ;10 :1468)。

[0015] 出人意料地发现,式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物可用于治疗由 ZAK 介导的疾病,这是由于观察到 ZAK 是式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物的靶点。

[0016] 因此,本发明涉及式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物或其可药用盐单独或者与其它活性化合物组合在制备治疗由 ZAK 介导的疾病的药物组合物中的用途,

[0017]



[0018] 其中，

[0019] (a) Py 表示 3-吡啶基，

[0020] R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$ ，

[0021] R_1 表示氢、低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、酰氧基-低级烷基、羧基-低级烷基、低级烷氧基羰基-低级烷基或苯基-低级烷基；

[0022] R_2 表示氢、任选地被一个或多个相同或不同的基团 R_3 取代的低级烷基、环烷基、苯并环烷基、杂环基、芳基基团或含零个、一个、两个或三个环氮原子和零个或一个氧原子和零个或一个硫原子的单环或双环杂芳基基团，每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的；且

[0023] R_3 表示羟基、低级烷氧基、酰氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-单取代或 N, N-二取代的氨基甲酰基、氨基、单取代或二取代的氨基、环烷基、杂环基、芳基基团或含零个、一个、两个或三个环氮原子和零个或一个氧原子和零个或一个硫原子的单环或双环杂芳基基团，在每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的；

[0024] 或其中 R_1 和 R_2 一同表示具有 4、5 或 6 个碳原子的亚烷基，其任选地被低级烷基、环烷基、杂环基、苯基、羟基、低级烷氧基、氨基、单取代或二取代的氨基、氧代、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基单取代或二取代；具有 4 或 5 个碳原子的苯并亚烷基 (benzalkylene)；具有 1 个氧原子和 3 或 4 个碳原子的氧杂亚烷基；或具有 1 个氮原子和 3 个或 4 个碳原子的氮杂亚烷基，其中氮是未取代的或被低级烷基、苯基-低级烷基、低级烷氧基羰基-低级烷基、羧基-低级烷基、氨基甲酰基-低级烷基、N-单取代或 N, N-二取代的氨基甲酰基-低级烷基、环烷基、低级烷氧基羰基、羧基、苯基、取代的苯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基取代；

[0025] R_4 表示氢、低级烷基或卤素；或

[0026] (b) Py 表示 5-嘧啶基， R_5 表示 $-N(R_1)-C(O)-R_2$ ，

[0027] R_1 是氢， R_2 是 $[(3S)-3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基]甲基$]-3-(三氟甲基)苯基，且 R_4 是甲基。

[0028] 本文所使用的表述“由 ZAK 介导的疾病”包括但不限于溶血尿毒症综合征、心脏肥大、心脏纤维化进展 (cardiac fibrosis progression) 以及卵巢癌，尤其是具有至少一个 ZAK 突变的卵巢癌。

[0029] 术语“治疗”是指预防性或优选治疗性（包括但不限于，缓解、治愈、减轻症状、减少症状、激酶调节和 / 或激酶抑制）治疗本文公开的疾病。

[0030] 在本发明的一个实施方案中，优选的是式 I 的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物，其中 py 是 3-吡啶基， R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$ ，并且其中互相彼此独立的基团具有以下含义：

[0031] R_1 表示氢、低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、酰氧基-低级烷基、羧基-低级烷基、低级烷氧基羰基-低级烷基或苯基-低级烷基；更优选为氢；

[0032] R_2 表示氢、任选地被一个或多个相同或不同的基团 R_3 取代的低级烷基、环烷基、苯并环烷基、杂环基、芳基基团或包含零个、一个、两个或三个环氮原子和零个或一个氧原子和零个或一个硫原子的单环或双环杂芳基基团，每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的；

[0033] R_3 表示羟基、低级烷氧基、酰氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N- 单取代或 N, N- 二取代的氨基甲酰基、氨基、单取代或二取代的氨基、环烷基、杂环基、芳基基团或包含零个、一个、两个或三个环氮原子和零个或一个氧原子和零个或一个硫原子的单环或双环杂芳基基团，在每种情况下该基团是未取代或单取代或多取代的；且

[0034] R_4 表示低级烷基，尤其是甲基。

[0035] 优选的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物是 4- 甲基-3-[[4-(3- 吡啶基)-2- 嘧啶基] 氨基]-N-[5-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基)-3-(三氟甲基) 苯基] 苯甲酰胺，也称为“尼洛替尼”。

[0036] 在本公开文本中，除非另外指明，上下文所用的一般术语优选具有下面含义：

[0037] 前缀“低级”表示具有至多并包括 7 个，特别是至多并包括 4 个碳原子的基团，所涉及的基团为直链的或具有一个或多个分枝的支链的。

[0038] 当复数形式用于化合物、盐等时，其也表示单数的化合物、盐等。

[0039] 低级烷基优选是具有 1 至 7 (并包括 1 和 7) 个、优选具有 1 至 4 (并包括 1 和 4) 个碳原子的烷基，并且其是直链的或支链的；优选地，低级烷基是丁基诸如正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基，丙基诸如正丙基或异丙基，乙基或甲基。低级烷基优选是甲基、丙基或叔丁基。

[0040] 低级酰基优选甲酰基或低级烷基羰基，特别是乙酰基。

[0041] 芳基基团是通过位于基团的芳环碳原子上的键与分子连接的芳族基团。在优选的实施方案中，芳基是具有 6 至 14 个碳原子的芳族基团，尤其是苯基、萘基、四氢萘基、茱萸基或菲基，并且其是未取代的或被一个或多个、优选至多 3 个、尤其是 1 个或 2 个取代基取代，所述的取代基尤其选自氨基、单- 或二取代的氨基、卤素、低级烷基、取代的低级烷基、低级链烯基、低级炔基、苯基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、苯甲酰基、氨基甲酰基、N- 单或 N, N- 二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、磺基、磺基 (sulfo)、低级烷硫基、苯硫基、苯基- 低级烷硫基、低级烷基苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基- 低级烷基亚磺酰基、低级烷基苯基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基- 低级烷基磺酰基、低级烷基苯基磺酰基、卤素- 低级烷基磺基、卤素- 低级烷基磺酰基例如尤其是三氟甲磺酰基、二羟基硼基 ($-B(OH)_2$)、杂环基、单- 或二环杂芳基基团和在环的相邻的 C- 原子上连接的低级亚烷基二氧基例如亚甲二氧基。芳基更优选苯基、萘基或四氢萘基，在各种情况中其是未取代的或独立地被一个或两个选自下列的取代基取代：卤素，尤其是氟、氯或溴；羟基；被低级烷基例如甲基、卤素- 低级烷基例如三氟甲基或苯基醚化的羟基；与两个相邻的 C- 原子连接的低级亚烷基二氧基，例如亚甲二氧基，低级烷基，例如甲基或丙基；卤素- 低级烷基，例如三氟甲基；羟基- 低级烷基，例如羟基甲基或 2- 羟基-2- 丙基；低级烷氧基- 低级烷基，例如甲氧基甲基或 2- 甲氧基乙基；低级烷氧基羰

基-低级烷基,例如甲氧基羰基甲基;低级炔基,例如1-丙炔基;酯化的羧基,尤其是低级烷氧基羰基,例如甲氧基羰基、正丙氧基羰基或异丙氧基羰基;N-单-取代的氨基甲酰基,特别是被低级烷基例如甲基、正丙基或异丙基单取代的氨基甲酰基;氨基;低级烷基氨基,例如甲基氨基;二-低级烷基氨基,例如二甲基氨基或二乙基氨基;低级亚烷基-氨基,例如吡咯烷子基或哌啶子基;低级氧杂亚烷基-氨基,例如吗啉代,低级氮杂亚烷基-氨基,例如哌嗪子基,酰基氨基,例如乙酰基氨基或苯甲酰基氨基;低级烷基磺酰基,例如甲基磺酰基;氨磺酰基;或苯基磺酰基。

[0042] 环烷基基团优选是环丙基、环戊基、环己基或环庚基,并且可以是未取代的或被一个或多个、尤其是一个或两个选自以上在芳基的取代基中定义的取代基取代,最优选被以下基团取代:低级烷基例如甲基,低级烷氧基例如甲氧基或乙氧基,或羟基,并且进一步被氧代取代或与苯环稠合例如苯并环戊基或苯并环己基。

[0043] 取代的烷基是如以上定义的烷基,尤其是低级烷基,优选甲基;其中可以存在一个或多个、尤其是至多三个取代基,所述的取代基主要选自卤素特别是氟、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级烷酰基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基和苯基-低级烷氧基羰基。尤其优选三氟甲基。

[0044] 单-或二取代的氨基尤其是被一个或两个各自独立地选自下列的基团取代的氨基:低级烷基,例如甲基;羟基-低级烷基,例如2-羟基乙基;低级烷氧基低级烷基,例如甲氧基乙基;苯基-低级烷基,例如苄基或2-苯基乙基;低级烷酰基,例如乙酰基;苯甲酰基;取代的苯甲酰基,其中苯基基团尤其被一个或多个、优选一个或两个选自硝基、氨基、卤素、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基和氨基甲酰基的取代基取代;以及苯基-低级烷氧基羰基,其中苯基基团是未取代的或尤其被一个或多个、优选一个或两个选自硝基、氨基、卤素、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基和氨基甲酰基的取代基取代;并且优选是N-低级烷基氨基例如N-甲基氨基、羟基-低级烷基氨基例如2-羟基乙基氨基,或2-羟基丙基、低级烷氧基低级烷基例如甲氧基乙基、苯基-低级烷基氨基例如苄基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-苯基-低级烷基-N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基苯基氨基、低级烷酰基氨基例如乙酰基氨基,或选自苯甲酰基氨基和苯基-低级烷氧基羰基氨基的取代基,其中在各种情况中苯基基团是未取代的或尤其被硝基或氨基取代,或还被卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基、氨基甲酰基或氨基羰基氨基取代。二取代的氨基还是低级亚烷基-氨基,例如吡咯烷子基、2-氧代吡咯烷子基或哌啶子基;低级氧杂亚烷基-氨基,例如吗啉代,或低级氮杂亚烷基-氨基,例如哌嗪子基或N-取代的哌嗪子基,例如N-甲基哌嗪子基或N-甲氧基羰基哌嗪子基。

[0045] 卤素尤其是氟、氯、溴或碘,尤其是氟、氯或溴。

[0046] 醚化的羟基尤其是C₈-C₂₀烷基氧基例如正癸基氧基,低级烷氧基(优选的)例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基或叔丁氧基,苯基-低级烷氧基例如苄基氧基、苯基氧基,卤素-低级烷氧基例如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或1,1,2,2-四氟乙氧基,或被包含一个或两个氮原子的单-或二环杂芳基取代的低级烷氧基,优选被以下基团取代的低级烷氧基:咪唑基例如1H-咪唑-1-基、吡咯基、苯并咪唑基例如1-苯并咪唑基、吡啶基尤其是2-、3-或

4-吡啶基、嘧啶基尤其是 2-嘧啶基、吡嗪基、异喹啉基尤其是 3-异喹啉基、喹啉基、吲哚基或噻唑基。

[0047] 酯化的羟基尤其是低级烷酰基氧基、苯甲酰基氧基、低级烷氧基羰基氧基例如叔丁氧基羰基氧基或苯基-低级烷氧基羰基氧基例如苄基氧基羰基氧基。

[0048] 酯化的羧基尤其是低级烷氧基羰基例如叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，苯基-低级烷氧基羰基或苯基氧基羰基。

[0049] 烷酰基主要是烷基羰基，尤其是低级烷酰基，例如乙酰基。

[0050] N-单-或 N,N-二取代的氨基甲酰基尤其被一个或两个独立地选自下列的取代基取代：低级烷基、苯基-低级烷基和羟基-低级烷基，或低级亚烷基、氧杂-低级亚烷基或在末端氮原子处任选被取代的氮杂-低级亚烷基。

[0051] 包含零个、一个、两个或三个环氮原子和零个或一个氧原子和零个或一个硫原子的单环或二环杂芳基基团，在各种情况中该基团是未取代的或单取代的或多取代的，指的是将杂芳基与式 I 分子的其余部分连接的环是不饱和的杂环基并且优选是环，其中在连接环中，但是也任选在任何捏合环中，至少一个碳原子被选自氮、氧和硫的杂原子代替；其中连接环优选具有 5 至 12、更优选 5 或 6 个环原子；并且其可以是未取代的或被一个或多个、尤其是一个或两个选自以上在芳基的取代基中定义的基团的取代基取代，最优选被低级烷基例如甲基，低级烷氧基例如甲氧基或乙氧基，或羟基取代。单环或二环杂芳基优选选自 2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吲唑基、嘌呤基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹啉基 (quinolinyl)、蝶啶基、吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、异吲哚基、**噁唑基**、异**噁唑基**、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、苯并[d]吡唑基、噻吩基和呋喃基。单环或二环杂芳基更优选选自吡咯基、咪唑基例如 1H-咪唑-1-基、苯并咪唑基例如 1-苯并咪唑基、吲唑基尤其是 5-吲唑基、吡啶基尤其是 2-、3-或 4-吡啶基、嘧啶基尤其是 2-嘧啶基、吡嗪基、异喹啉基尤其是 3-异喹啉基、喹啉基尤其是 4-或 8-喹啉基、吲哚基尤其是 3-吲哚基、噻唑基、苯并[d]吡唑基、噻吩基和呋喃基。在本发明的一个优选的实施方案中，吡啶基在氮原子的邻位被羟基取代并且因此至少部分以相应的互变异构体形式存在，所述互变异构体形式为吡啶-(1H)2-酮。在另外优选的实施方案中，嘧啶基在 2 和 4 位被羟基取代并且因此以多种互变异构体形式存在，例如作为嘧啶-(1H,3H)2,4-二酮。

[0052] 杂环基尤其是具有一个或两个选自氮、氧和硫的杂原子的五、六或七元杂环系统，其可以是不饱和的或完全或部分饱和的，并且是未取代的或尤其被以下基团取代：低级烷基例如甲基，苯基-低级烷基例如苄基，氧代或杂芳基例如 2-哌嗪基；杂环基尤其是 2-或 3-吡咯烷基、2-氧代-5-吡咯烷基、哌啶基、N-苄基-4-哌啶基、N-低级烷基-4-哌啶基、N-低级烷基-哌嗪基、吗啉基例如 2-或 3-吗啉基、2-氧代-1H-氮杂**革**-3-基、2-四氢呋喃基或 2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基。

[0053] 其中 py 是 3-吡啶基且 R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$ 的式 I 范围内的嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物及其制备方法公开在 2004 年 1 月 15 日公开的 W004/005281 中，将其在此引入本申请作为参考。INNO-406 对 ZAK 活性的抑制也由 U. Rix 等, Leukemia (2010) 24, 44-50 报道。应用生物素化的髓鞘碱性蛋白作为底物，INNO-406 以 73nM 的 IC50 抑制 ZAK 活性 (U. Rix, 上述引文, p. 48)。

[0054] 其中 (b)Py 表示 5-嘧啶基, R_5 表示 $-N(R_1)-C(O)-R_2$, R_1 是氢, R_2 是 $[[(3S)-3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基] 甲基]-3-(三氟甲基) 苯基$, 且 R_4 是甲基的式 I 嘧啶基氨基苯甲酰胺也称为 INN0-406。该化合物、其制备以及适于其施用的药物组合物公开于 EP1533304A。

[0055] 其中 py 是 3-吡啶基以及 R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$ 的式 I 嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物的可药用盐尤其是 W02007/015871 中公开的那些。在一个优选的实施方案中, 尼洛替尼以其盐酸盐一水合物的形式应用。W02007/015870 公开了可用于本发明的尼洛替尼的某些多晶型物以及其可药用盐。

[0056] 其中 py 是 3-吡啶基且 R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$ 的式 I 嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物可通过任何途径施用, 包括口服、肠胃外例如腹膜内、静脉内、肌内、皮下、瘤内或直肠或肠内施用。优选地, 其中 py 是 3-吡啶基且 R_5 表示 $-C(O)-NR_1R_2$ 的式 I 嘧啶基氨基苯甲酰胺衍生物通过口服施用, 优选以 50-2000mg 的日剂量施用。尼洛替尼的优选口服日剂量为 200-1200mg, 例如 800mg, 作为单剂量施用, 或分为多个剂量例如一日两次剂量施用。

[0057] INN0-406 可以以 200 至 300mg 例如 240mg 的剂量一日两次地口服施用。

[0058] 通常, 首先施用小剂量, 并且逐步增加剂量, 直到确定被治疗的宿主的最佳剂量。剂量的上限由副作用决定, 并且可通过对所治疗宿主进行试验来确定。

[0059] 由代号、普通名称或商品名确定的活性物质的结构可从现行版本的标准提纲“默克索引 (The Merck Index)”或从数据库, 例如专利国际性组织 (Patents International) (例如 IMS 国际公开 (IMS World Publications)) 中获得。将其相应内容并入本文作为参考。

[0060] 本领域技术人员完全能够选择相关的测试模型以证实在上下文中指明的治疗适应征以及有益效果。药理学活性例如在良好建立的体外和体内测试方法中或在下文实质描述的临床研究中得以证实。