

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680051191.8

[51] Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 4 日

[11] 公开号 CN 101360740A

[22] 申请日 2006.11.16

[21] 申请号 200680051191.8

[30] 优先权

[32] 2005.11.16 [33] US [31] 60/737,064

[86] 国际申请 PCT/US2006/044636 2006.11.16

[87] 国际公布 WO2007/059299 英 2007.5.24

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.16

[71] 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 D·弗雷斯 A·米勒 D·鲁滨逊
J·平德

[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 任宗华

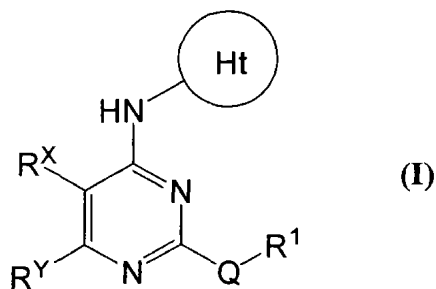
权利要求书 8 页 说明书 53 页

[54] 发明名称

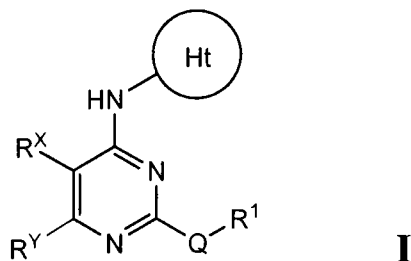
可用作激酶抑制剂的氨基嘧啶

[57] 摘要

本发明涉及尤其是在癌症治疗中可用作蛋白激酶抑制剂的式 I 化合物，其中 Ht 是噻唑或吡唑。



1. 式 I 化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

Ht 是噻唑或吡唑; Ht 可选地和独立地被 R^2 和 $R^{2'}$ 取代;

Q 是 -O-、-NR'-、-S-、-C(R')₂- 或 -(C=O)-;

R^X 是 H、C₁₋₆ 脂族基、NO₂、CN、卤代基、NH₂、N(C₁₋₄ 脂族基)、N(C₁₋₄ 脂族基)₂、O(C₁₋₄ 脂族基)、OH 或 -N(C=O)(C₁₋₄ 脂族基); 其中所述脂族基可选地被 1-3 个氟取代;

R^Y 是 -Z-R¹⁰;

R^1 是 T-(环 D);

环 D 是 4-7 元单环杂环基或碳环基环, 其中所述杂环基具有 1-4 个选自 O、N 和 S 的环杂原子; 环 D 可选地稠合于环 D';

环 D' 是 5-8 元部分饱和或完全不饱和的单环, 含有 0-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子;

环 D 和环 D' 各自独立地和可选地被 0-4 次出现的氧代基或 -Z-R⁵ 取代;

每个 T 独立地是 C₁₋₄ 亚烷基链或者不存在;

R^2 和 $R^{2'}$ 独立地是 -R、-W-R⁶ 或 R⁸; 或者 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们的中间原子一起构成稠合的、5-8 元不饱和或部分不饱和的环, 具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子; 其中该 5-8 元环独立地被卤代基、氧代基、-CN、-NO₂、-R⁷ 或 -Y-R⁶ 取代;

每个 Z、Y 和 W 独立地是价键或 C₁₋₁₀ 亚烷基链, 其中该亚烷基

链的至多六个亚甲基单元可选地被 V 代替;

每个 V 选自 -O-、-C(=O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-或-N(R⁴)-;

每个 R³ 和 R⁵ 独立地是 -R、-卤代基、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁₋₆脂族基)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R 或 -OC(=O)N(R⁷)₂;

每个 R 是氢、C₁₋₆脂族基团、C₆₋₁₀芳基环、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或者具有 4-10 个环原子的杂环基环; 其中所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子; R 可选地被 0-6 个 R⁹ 取代;

每个 R⁴ 是 -R⁷、-COR⁷、-CO₂R⁷、-CON(R⁷)₂ 或 -SO₂R⁷;

每个 R⁶ 独立地是氢或可选被取代的 C₁₋₆脂族基团; 或者相同氮原子上的两个 R⁶ 基团与该氮原子一起构成可选被取代的 4-6 元杂环基或杂芳基环;

每个 R⁷ 独立地是氢或可选被取代的 C₁₋₆脂族基团; 或者相同氮上的两个 R⁷ 与该氮一起构成可选被取代的 4-8 元杂环基或杂芳基环, 含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子;

每个 R⁸ 是卤素、-CN 或 -NO₂;

每个 R⁹ 是 -R'、-卤代基、-OR'、-C(=O)R'、-CO₂R'、-COCOR'、COCH₂COR'、-NO₂、-CN、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-SR'、-N(R')₂、-CON(R')₂、-SO₂N(R')₂、-OC(=O)R'、-N(R')COR'、-N(R')CO₂(C₁₋₆脂族基)、-N(R')N(R')₂、-N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂N(R')₂、-N(R')SO₂R'、-OC(=O)N(R')₂、=NN(R')₂、=N-OR' 或 =O;

每个 R¹⁰ 是 4-元杂环的环, 含有 1 个选自 O、NR¹¹ 和 S 的杂原子; 每个 R¹⁰ 可选地被 0-6 次出现的 J 取代;

每个 J 独立地是 R、-卤代基、-OR、氧代基、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁₋₆

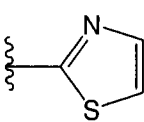
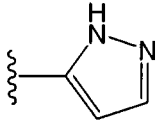
脂族基)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $=NN(R^4)_2$ 、 $=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 或 $-OP(=O)(OR'')_2$;
或者

相同原子或不同原子上的 2 个 J 基团与它们所键合的原子一起构成 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和的环, 具有 0-2 个选自 O、N 或 S 的杂原子; 其中由 2 个 J 基团构成的环上的 1-4 个氢原子可选地被卤代基、 C_{1-3} 烷基或 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 代替; 或者该环上的两个氢原子可选地被氧代基或螺环连接的 C_{3-4} 环烷基代替; 其中所述 C_{1-3} 烷基可选地被 1-3 个氟取代;

每个 R^{11} 是 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 或 $-SO_2R^7$;

每个 R' 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团, 可选地被 0-4 次出现的 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $O(\text{卤代 } C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基取代; 或者两个 R' 与它们所连接的原子一起构成可选被取代的 3-6 元碳环基或杂环基; 和

每个 R'' 独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ht 是  或 , 其中 Ht 可选地和独立地被 R^2 和 $R^{2'}$ 取代。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Q 是 $-S-$ 。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Q 是 $-O-$ 。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Q 是 $-C(=O)-$ 。

6. 权利要求 1-5 任意一项的化合物, 其中环 D 是可选被取代的 4-7 元单环, 选自杂环基或碳环基环, 其中所述杂环的环具有 1-2

个选自 O、N 和 S 的杂原子。

7. 权利要求 6 的化合物，其中环 D 是 4-7 元碳环基。

8. 权利要求 6 的化合物，其中环 D 是 4-7 元杂环基。

9. 权利要求 8 的化合物，其中环 D 是可选被取代的哌啶基或吡咯烷基。

10. 权利要求 1-9 任意一项的化合物，其中 T 不存在。

11. 权利要求 1-10 任意一项的化合物，其中 R^2 是 H 或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基。

12. 权利要求 1-11 任意一项的化合物，其中 R^x 是 H 或 F。

13. 权利要求 1-12 任意一项的化合物，其中 R^y 是 $-Z-R^{10}$ 。

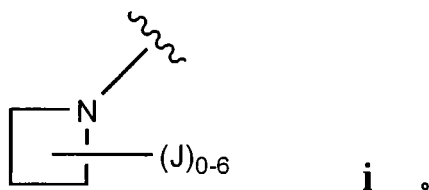
14. 权利要求 13 的化合物，其中 Z 不存在。

15. 权利要求 13 的化合物，其中 Z 是 C_{1-6} 亚烷基链，其中 Z 的 1-2 个亚甲基单元可选地被 O、 $-N(R^6)-$ 或 S 代替。

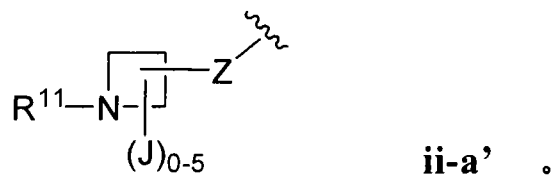
16. 权利要求 15 的化合物，其中 Z 是 C_{1-4} 亚烷基链。

17. 权利要求 13-16 任意一项的化合物，其中 R^{10} 是可选被取代的氮杂环丁烷。

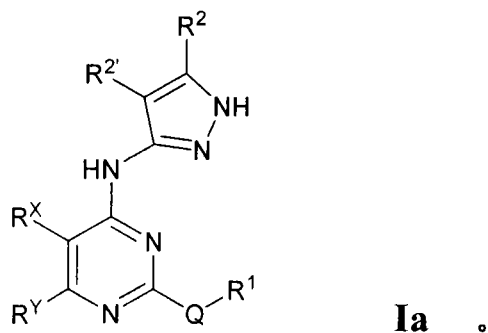
18. 权利要求 17 的化合物，其中 R^{10} 是由式 i 代表的：



19. 权利要求 1 - 16 任意一项的化合物, 其中 R^Y 是由式 ii-a' 代表的:



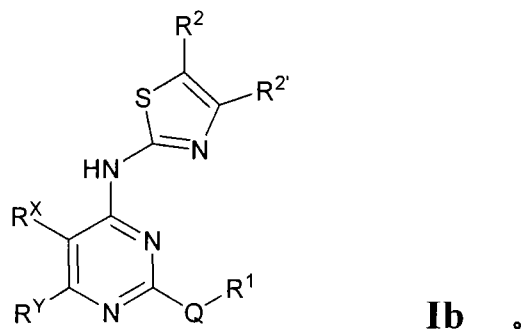
20. 权利要求 1 - 19 任意一项的化合物, 是由式 Ia 代表的:



21. 权利要求 20 的化合物, 其中 Q 是 O。

22. 权利要求 20 的化合物, 其中 Q 是 S。

23. 权利要求 1 - 19 任意一项的化合物, 是由式 Ib 代表的:



24. 权利要求 23 的化合物，其中 Q 是 O。

25. 权利要求 23 的化合物，其中 Q 是 S。

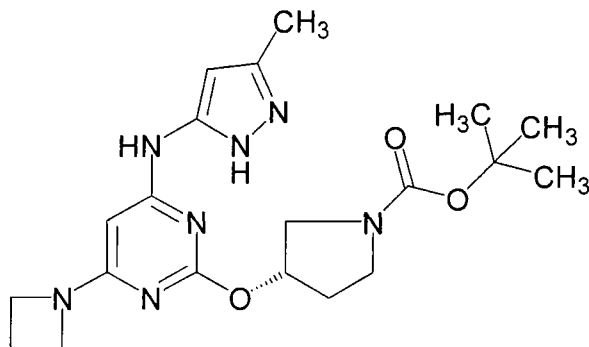
26. 权利要求 20 - 25 任意一项的化合物，其中 $R^{2'}$ 是 H 或可选被取代的 C_{1-3} 脂族基。

27. 权利要求 26 的化合物，其中 $R^{2'}$ 是 H。

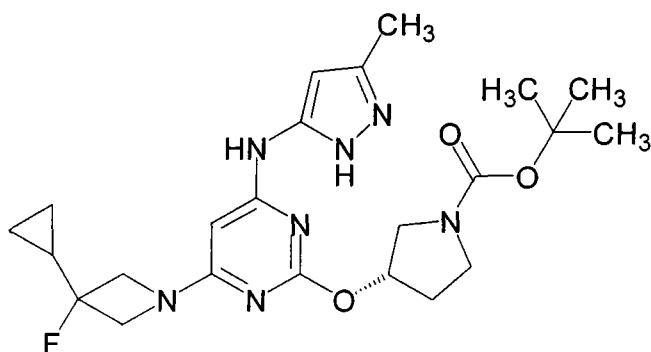
28. 权利要求 20 - 27 任意一项的化合物，其中 R^2 是 H 或可选被取代的 C_{1-3} 脂族基。

29. 权利要求 20 - 27 任意一项的化合物，其中 R^5 是可选被取代的基团，选自 C_{1-6} 脂族基或苯基。

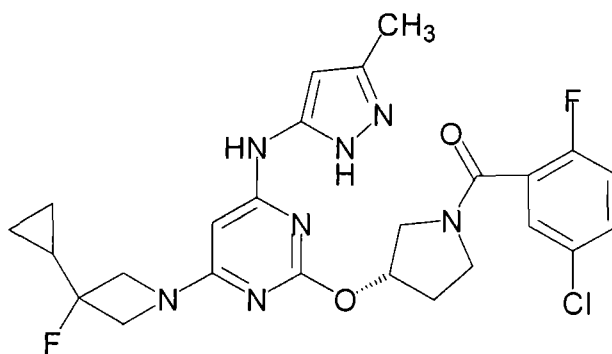
30. 下列化合物：



I-1



I-2



I-3

31. 组合物，包含权利要求 1 - 30 任意一项的化合物和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

32. 在生物样品中抑制 Aurora 蛋白激酶活性的方法，包括使所述生物样品与权利要求 1 - 30 任意一项的化合物接触。

33. 在患者中治疗增殖疾患的方法，包含对所述患者给予权利要求 1 - 30 任意一项的化合物的步骤。

34. 根据权利要求 33 的方法，其中所述增殖疾患选自黑素瘤、骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、成神经细胞瘤、或者癌症，选自结肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、中枢神经系统(CNS)癌、肾癌(renal)、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、脑癌(神经胶质瘤)、头颈癌、肾癌(kidney)、肝癌、黑素瘤、肉瘤或甲状腺癌，其中所述方法包含对所述患者给予权利要求 1 - 30 任意一项的化合物。

35. 在有此需要的受治疗者中治疗癌症的方法，包含先后或共同给予权利要求 1 - 30 任意一项的化合物或其药学上可接受的盐和另一种治疗剂。

36. 根据权利要求 35 的方法，其中所述治疗剂选自紫杉烷、bcr-abl 抑制剂、EGFR 抑制剂、DNA 损伤剂和抗代谢产物。

37. 根据权利要求 35 的方法，其中所述治疗剂选自紫杉醇(Paclitaxel)、格列卫、达沙替尼、尼洛替尼、特罗凯、易瑞沙、顺铂、奥沙利铂、卡铂、蒽环类、AraC 和 5-FU。

38. 根据权利要求 35 的方法，其中所述治疗剂选自喜树碱、阿霉素、伊达比星、顺铂、紫杉醇(taxol)、泰索帝、长春新碱、特罗凯、MEK 抑制剂、U0126、KSP 抑制剂、扶林司他、格列卫、达沙替尼和尼洛替尼。

可用作激酶抑制剂的氨基嘧啶

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作激酶抑制剂的化合物。本发明也涉及包含本发明化合物的药学上可接受的组合物、在各种疾患的治疗中使用这些化合物和组合物的方法和制备这些化合物的方法。

背景技术

[0002] 近年来,更好地理解与靶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。

[0003] 蛋白激酶是治疗一些人类疾病的新治疗剂的诱人的和经过证实的目标,激酶抑制剂的实例包括 Gleevec®和 Tarceva®。

[0004] 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。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。

[0005] 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。

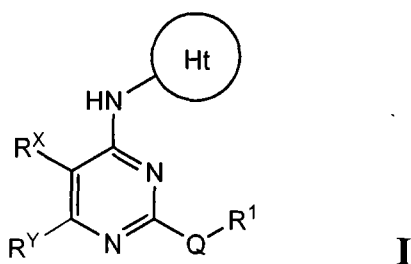
[0006] 这些磷酸化事件最终是响应于多种细胞外与其他刺激而被激发的。这类刺激的实例包括环境与化学应激反应信号(例如渗透压休克、热激、紫外辐射、细菌内毒素和 H₂O₂)、细胞因子(例如白介素-1 (IL-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α))和生长因子(例如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和成纤维细胞生长因子(FGF))。细胞外刺激可以影响一种或多种细胞应答,涉及细胞生长、移行、分化、激素分

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。

[0007] 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。这些疾病包括自体免疫疾病、炎症性疾病、骨疾病、代谢疾病、神经与神经变性疾病、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。不过，鉴于大多数与蛋白激酶有关的病症目前缺乏可用的治疗选项，仍然迫切需要新的抑制这些蛋白质靶的治疗剂。

发明简要内容

[0008] 本发明提供化合物和其药学上可接受的组合物，它们可用作蛋白激酶的抑制剂。这些化合物是由式 I 代表的：

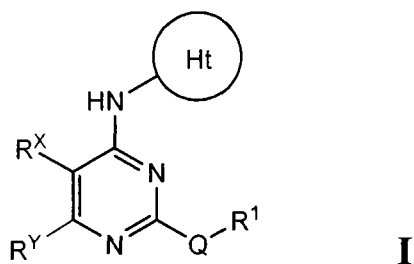


或其药学上可接受的盐，其中 R¹、R^X、R^Y、Q 和 Ht 是如本文所定义的。

[0009] 这些化合物和其药学上可接受的组合物可用于体外、体内和来自体内的体外地(ex vivo)抑制激酶。这类用途包括治疗或预防多种疾病、疾患或病症，包括但不限于自体免疫疾病、炎症性疾病、骨疾病、代谢疾病、神经与神经变性疾病、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。其他用途包括生物与病理现象中的激酶研究；由这类激酶介导的细胞内信号转导途径的研究；和新激酶抑制剂的对比评价。

发明详细内容

[0010] 本发明提供式 I 化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

Ht 是噻唑或吡唑，其中每个环可选地和独立地被 R^2 和 $R^{2'}$ 取代；

Q 是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R')_2-$ 或 $-(C=O)-$ ；

R^X 是 T^1-R^3 或 $L-Z-R^3$ ；

R^Y 是 T^2-R^{10} 或 $L-Z-R^{10}$ ；

R^1 是 T^3 -(环 D)；

环 D 是 4-7 元单环或 8-10 元二环，选自杂环基或碳环基环，所述杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 的每个可取代的环碳独立地被氧代基、 T^4-R^5 或 $V-Z-R^5$ 取代，环 D 的每个可取代的环氮独立地被 $-R^4$ 取代；

每个 T、 T^1 、 T^2 、 T^3 和 T^4 独立地是 C_{1-4} 亚烷基链或者不存在；

Z 是 C_{1-4} 亚烷基链或者不存在；

L 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 或 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ；

R^2 和 $R^{2'}$ 独立地是 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ 或 R^8 ，或者 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们的中间原子一起构成稠合的、5-8 元不饱和或部分不饱和的环，具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中所述由 R^2 和 $R^{2'}$ 构成的稠合环的

每个可取代的环碳独立地被卤代基、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$ 或 $-\text{V}-\text{R}^6$ 取代,所述由 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 构成的环的每个可取代的环氮独立地被 R^4 取代;

每个 R^3 和 R^5 独立地是 $-\text{R}$ 、 $-\text{卤代基}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 COCH_2COR 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{脂族基})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

每个 R 是氢、 C_{1-6} 脂族基团、 C_{6-10} 芳基环、具有5-10个环原子的杂芳基环或者具有4-10个环原子的杂环基环,该杂芳基或杂环基环具有1-4个选自氮、氧或硫的环杂原子,该脂族基团和每个 R 环可选地被 R^9 取代;

每个 R^4 是 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (可选被取代的 C_{1-6} 脂族基)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

V 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

W 是 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

每个 R^6 独立地是氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团,或者相同氮原子上的两个 R^6 基团与该氮原子一起构成可选被取代的4-6元杂环基或杂芳基环;和

每个 R^7 独立地是氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团, 或者相同氮上的两个 R^7 与该氮一起构成可选被取代的 5-8 元杂环基或杂芳基环;

每个 R^8 是卤素、-CN 或 $-NO_2$;

每个 R^9 是 $-R'$ 、-卤代基、 $-OR'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-COCOR'$ 、 $COCH_2COR'$ 、 $-NO_2$ 、-CN、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-N(R')COR'$ 、 $-N(R')CO_2(C_{1-6}$ 脂族基)、 $-N(R')N(R')_2$ 、 $-C=NN(R')_2$ 、 $-C=N-OR'$ 、 $-N(R')CON(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 或 $-OC(=O)N(R')_2$;

每个 R^{10} 是 4-元杂环的环, 含有 1-2 个选自 O、 NR^{11} 和 S 的杂原子; 每个 R^{10} 可选地被 0-3 次出现的 J 取代;

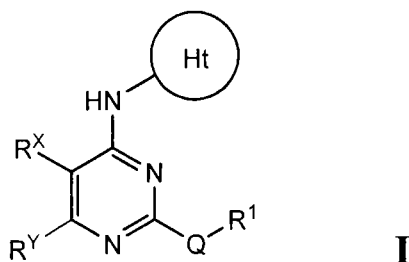
每个 J 独立地是 -卤代基、 $-OR$ 、氧代基、 C_{1-6} 脂族基、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、-CN、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$ 脂族基)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $=NN(R^4)_2$ 、 $=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 或 $-OC(=O)N(R^7)_2$;
或者

相同原子或不同原子上的 2 个 J 基团与它们所键合的原子一起构成 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和的环, 具有 0-2 个选自 O、N 或 S 的杂原子;

每个 R^{11} 是 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (可选被取代的 C_{1-6} 脂族基)、 $-CON(R^7)_2$ 或 $-SO_2R^7$;

每个 R' 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团, 可选地被 0-4 次出现的 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、OH、 $O(C_{1-4}$ 脂族基)、 NO_2 、CN、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族基)、O(卤代 C_{1-4} 脂族基)或卤代 C_{1-4} 脂族基取代; 或者两个 R' 与它们所连接的原子一起构成可选被取代的 3-6 元碳环基或杂环基。

[0011] 在有些实施方案中, 本发明提供式 I 化合物:



或其药学上可接受的盐，其中：

Ht 是噻唑或吡唑；Ht 可选地和独立地被 R^2 和 $R^{2'}$ 取代；

Q 是 -O-、-NR'-、-S-、-C(R')₂- 或 -(C=O)-；

R^X 是 H、C₁₋₆ 脂族基、NO₂、CN、卤代基、NH₂、N(C₁₋₄ 脂族基)、N(C₁₋₄ 脂族基)₂、O(C₁₋₄ 脂族基)、OH 或 -N(C=O)(C₁₋₄ 脂族基)；其中所述脂族基可选地被 1 - 3 个氟取代；

R^Y 是 -Z-R¹⁰；

R^1 是 T-(环 D)；

环 D 是 4 - 7 元单环杂环基或碳环基环，其中所述杂环基具有 1 - 4 个选自 O、N 和 S 的环杂原子；环 D 可选地稠合于环 D'；

环 D' 是 5 - 8 元部分饱和或完全不饱和的单环，含有 0 - 4 个选自氮、氧或硫的环杂原子；

环 D 和环 D' 各自独立地和可选地被 0 - 4 次出现的氧代基或 -Z-R⁵ 取代；

每个 T 独立地是 C₁₋₄ 亚烷基链或者不存在；

R^2 和 $R^{2'}$ 独立地是 -R、-W-R⁶ 或 R⁸；或者 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们的中间原子一起构成稠合的、5 - 8 元不饱和或部分不饱和的环，具有 0 - 3 个选自氮、氧或硫的环杂原子；其中该 5 - 8 元环独立地被卤代基、氧代基、-CN、-NO₂、-R⁷ 或 -Y-R⁶ 取代；

每个 Z、Y 和 W 独立地是价键或 C₁₋₁₀ 亚烷基链，其中该亚烷基链的至多六个亚甲基单元可选地被 V 代替；

每个 V 选自 -O-、-C(=O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S- 或 -N(R⁴)-；

每个 R^3 和 R^5 独立地是 -R、-卤代基、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、

$-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ 脂族基)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

每个 R 是氢、 C_{1-6} 脂族基团、 C_{6-10} 芳基环、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或者具有 4-10 个环原子的杂环基环; 其中所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子; R 可选地被 0-6 个 R^9 取代;

每个 R^4 是 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

每个 R^6 独立地是氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团; 或者相同氮原子上的两个 R^6 基团与该氮原子一起构成可选被取代的 4-6 元杂环基或杂芳基环;

每个 R^7 独立地是氢或可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团; 或者相同氮上的两个 R^7 与该氮一起构成可选被取代的 4-8 元杂环基或杂芳基环, 含有 1-4 个选自氮、氧或硫的杂原子;

每个 R^8 是卤素、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$;

每个 R^9 是 $-\text{R}'$ 、-卤代基、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{COCOR}'$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{COR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ 脂族基)、 $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $=\text{NN}(\text{R}')_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 或 $=\text{O}$;

每个 R^{10} 是 4-元杂环的环, 含有 1 个选自 O 、 NR^{11} 和 S 的杂原子; 每个 R^{10} 可选地被 0-6 次出现的 J 取代;

每个 J 独立地是 R 、-卤代基、 $-\text{OR}$ 、氧代基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ 脂族基)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 或 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}'')_2$; 或者

相同原子或不同原子上的 2 个 J 基团与它们所键合的原子一起构

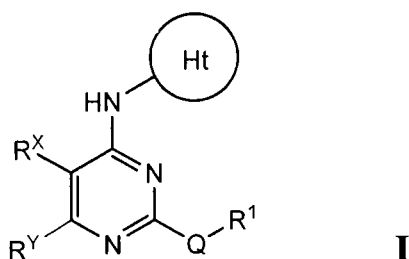
成 3-8 元饱和、部分饱和或不饱和的环, 具有 0-2 个选自 O、N 或 S 的杂原子; 其中由 2 个 J 基团构成的环上的 1-4 个氢原子可选地被卤代基、 C_{1-3} 烷基或 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 代替; 或者该环上的两个氢原子可选地被氧代基或螺环连接的 C_{3-4} 环烷基代替; 其中所述 C_{1-3} 烷基可选地被 1-3 个氟取代;

每个 R^{11} 是 $-R^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2R^7$ 、 $-\text{CON}(R^7)_2$ 或 $-\text{SO}_2R^7$;

每个 R' 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团, 可选地被 0-4 次出现的 NH_2 、 $\text{NH}(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $\text{N}(C_{1-4} \text{ 脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $\text{O}(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $\text{O}(\text{卤代 } C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基取代; 或者两个 R' 与它们所连接的原子一起构成可选被取代的 3-6 元碳环基或杂环基;

每个 R'' 独立地是 H 或 C_{1-2} 烷基。

[0012] 在有些实施方案中, 本发明提供式 I 化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

Ht 是噻唑或吡唑, 其中每个环可选地和独立地被 R^2 和 $R^{2'}$ 取代;

Q 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{C}(R')_2-$;

R^X 是 H、 C_{1-6} 脂族基、 NO_2 、 CN 、卤代基、 NH_2 、 $\text{N}(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 $\text{N}(C_{1-4} \text{ 脂族基})_2$ 、 $\text{O}(C_{1-4} \text{ 脂族基})$ 、 OH 或 $-\text{N}(\text{C}=\text{O})(C_{1-4} \text{ 脂族基})$; 其中所述脂族基可选地被 1-3 个氟取代;

R^Y 是 $\text{T}^2\text{-R}^{10}$ 或 L-Z-R^{10} ;

R^1 是 $\text{T}^3\text{-(环 D)}$;

环 D 是 4-7 元单环杂环基或碳环基环, 其中所述杂环基具有 1-4 个选自 O、N 和 S 的环杂原子; 环 D 可选地稠合于环 D';

环 D' 是 5-8 元芳族的、部分饱和或完全不饱和的环, 含有 0-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子;

环 D 和环 D' 各自独立地和可选地被 0-4 次出现的氧代基、 T^4-R^5 或 $V-Z-R^5$ 取代;

每个 T、 T^3 和 T^4 独立地是 C_{1-4} 亚烷基链或者不存在;

Z 是 C_{1-4} 亚烷基链或者不存在;

L 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 或 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

T^2 独立地不存在或者是 C_{1-10} 亚烷基链, 其中该亚烷基链的至多六个 C 单元可选地被 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^4)-$ 代替;
 T^2 可选地被 0-6 个 J^T 基团取代;

R^2 和 $R^{2'}$ 独立地是 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ 或 R^8 , 或者 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们的中间原子一起构成稠合的、5-8 元不饱和或部分不饱和的环, 具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子, 其中所述由 R^2 和 $R^{2'}$ 构成的稠合环的每个可取代的环碳独立地被卤代基、氧代基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 或 $-V-R^6$ 取代, 所述由 R^2 和 $R^{2'}$ 构成的环的每个可取代的环氮独立地被 R^4 取代;

R^5 是 $-R$ 、 $-$ 卤代基、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ 脂族基})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 或 $-OC(=O)N(R^7)_2$;

每个 R 是氢、 C_{1-10} 脂族基团、 C_{6-10} 芳基环、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或者具有 4-10 个环原子的杂环基环, 该杂芳基或杂环基

环具有 1 - 4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，该脂族基团和每个 R 可选地被 0 - 6 个 R⁹ 取代；

每个 R⁴ 是 -R⁷、-COR⁷、-CO₂R⁷、-CON(R⁷)₂ 或 -SO₂R⁷；

V 是 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- 或 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-；

W 是 -C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)₂OC(O)-、-C(R⁶)₂OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-或 -CON(R⁶)-；

每个 R⁶ 独立地是氢或者 C₁₋₆ 脂族基，可选地被 0 - 3 个 J⁶ 取代；或者相同氮原子上的两个 R⁶ 基团与该氮原子一起构成 4 - 8 元杂环基或杂芳基环；其中所述杂环基或杂芳基环可选地被 0 - 4 个 J⁶ 取代；

每个 R⁷ 独立地是氢；C₁₋₆ 脂族基；5-元杂芳基，含有 0 - 4 个选自 O、N 或 S 的杂原子；或者苯基；每个 R⁷ 可选地被 0 - 3 个 J⁷ 取代；或者相同氮上的两个 R⁷ 与该氮一起构成可选被取代的 4 - 8 元杂环基或杂芳基环；其中所述杂环基或杂芳基环可选地被 0 - 4 个 J⁷ 取代；

每个 R⁸ 是卤素、-CN 或 -NO₂；

每个 R⁹ 是 -R'、-卤代基、-OR'、-C(=O)R'、-CO₂R'、-COCOR'、COCH₂COR'、-NO₂、-CN、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-SR'、-N(R')₂、-CON(R')₂、-SO₂N(R')₂、-OC(=O)R'、-N(R')COR'、-N(R')CO₂(C₁₋₆ 脂族基)、-N(R')N(R')₂、-N(R')CON(R')₂、-N(R')SO₂N(R')₂、-N(R')SO₂R'、-OC(=O)N(R')₂、=NN(R')₂、=N-OR'、=NR' 或 =O；

每个 R^{10} 是 4-元杂环的环, 含有 1 个选自 O、 NR^{11} 和 S 的杂原子;
每个 R^{10} 可选地被 0 - 6 次出现的 J 取代;

每个 J 和 J^T 独立地是 R、-卤代基、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁₋₆脂族基)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、=NN(R⁴)₂、=N-OR、=NR'、=O、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、-OC(=O)N(R⁷)₂ 或 -OP(=O)(OR'')₂; 或者

每个 J^6 和 J^7 独立地是 NH₂、NH(C₁₋₄脂族基)、N(C₁₋₄脂族基)₂、卤素、C₁₋₄脂族基、OH、O(C₁₋₄脂族基)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族基)、O(卤代 C₁₋₄脂族基)或卤代 C₁₋₄脂族基;

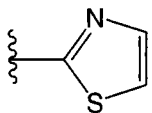
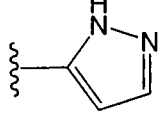
相同或不同原子上的 2 个 J 或 J^T 基团与每组 J 或 J^T 原子所键合的原子一起构成 3 - 8 元饱和、部分饱和或不饱和的环, 具有 0 - 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子; 其中由 2 个 J 或 J^T 基团构成的环上的 1 - 4 个氢原子可选地被卤代基、C₁₋₃烷基或-O(C₁₋₃烷基)代替; 其中所述 C₁₋₃烷基可选地被 1 - 3 个氟取代; 或者

由 2 个 J 或 J^T 基团构成的环中相同原子上的两个氢原子可选地被氧代基代替;

每个 R^{11} 是 -R⁷、-COR⁷、-CO₂R⁷、-CON(R⁷)₂ 或 -SO₂R⁷;

每个 R' 独立地是氢或者 C₁₋₆脂族基团, 可选地被 0 - 4 次出现的 NH₂、NH(C₁₋₄脂族基)、N(C₁₋₄脂族基)₂、卤素、C₁₋₄脂族基、OH、O(C₁₋₄脂族基)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄脂族基)、CONH₂、CONH(C₁₋₄脂族基)、CON(C₁₋₄脂族基)₂、O(卤代 C₁₋₄脂族基)或卤代 C₁₋₄脂族基取代; 或者两个 R' 与它们所连接的原子一起构成=O、可选被取代的 3 - 6 元碳环基或杂环基;

每个 R'' 独立地是 H 或 C₁₋₂烷基。

[0013] 在有些实施方案中, Ht 是  或 , 其中每个环可选地和独立地被 R² 和 R^{2'} 取代。

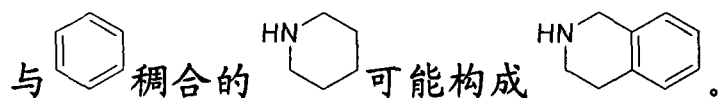
[0014] 在有些实施方案中, Q 是 $-C(=O)-$ 。在其他实施方案中, Q 是选自 $-O-$ 、 $-NR'-$ 或 $-S-$ 的杂原子。在有些实施方案中, Q 是 $-NR'-$ 或 $-S-$ 。在有些实施方案中, Q 是 $-NR'-$ 或 $-O-$ 。在有些实施方案中, Q 是 $-S-$ 。在其他实施方案中是 $-O-$ 。在其他实施方案中, Q 是 $-NR'-$ 。

[0015] 在有些实施方案中, R^1 是 T-(环 D)。在有些实施方案中, T 不存在。

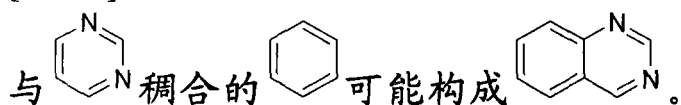
[0016] 在有些实施方案中, 环 D 是可选被取代的 4-7 元单环, 选自杂环基或碳环基环。在有些实施方案中, 所述杂环基具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子。在有些实施方案中, 所述杂环基具有 1-2 个选自 O、N 和 S 的杂原子。在有些实施方案中, 所述杂环基是哌啶基、吡咯烷基或吗啉基。在一种实施方案中, 所述杂环基是哌啶基。在另一种实施方案中, 所述杂环基是吡咯烷基。

[0017] 在有些实施方案中, 环 D' 是苯基。

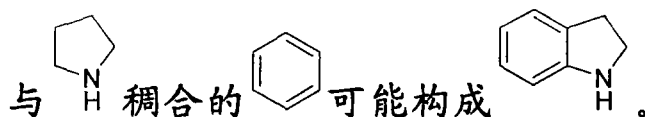
[0018] 正如技术人员将理解到的, 当两个环稠合时, 这两个环共享两个相邻的原子以及该相邻原子之间的价键。例如, 与苯基稠合的哌啶可能构成四氢异喹啉。



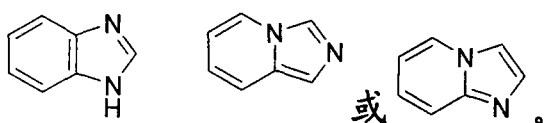
[0019] 与嘧啶稠合的苯基可能构成喹啉。



[0020] 与吡咯烷稠合的苯基可能构成二氢吲哚。



[0021] 稠合环能够在任意化学上稳定的方向上旋转。例如, 与咪唑稠合的苯基可能构成三种可能的化合物之一:



[0022] 在有些实施方案中, 环 D 在 4-位被 T^4-R^5 或 $V-Z-R^5$ 单取代。在有些实施方案中, 环 D 可选地在 4-位被 $V-Z-R^5$ 取代。

[0023] 在有些实施方案中，V 是 $-N(R^6)CO-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 或 $-N(R^6)SO_2-$ 。在其他实施方案中，V 是 $-N(R^6)CO-$ 或 $-C(O)N(R^6)-$ 。

[0024] 在有些实施方案中，环 D 被 $-V-Z-R^5$ 取代。在有些实施方案中，V 是 $-CO-$ 或 $-CO_2-$ 。在有些实施方案中，Z 不存在。在有些实施方案中， R^5 是 R。在有些实施方案中， R^5 是 C_{1-6} 脂族基或苯基，可选地被卤代基取代。在有些实施方案中，环 D 被 $-CO_2(C_{1-6} \text{ 脂族基})$ 或 $-CO(\text{苯基})$ 取代。

[0025] 除非另有指示，术语“不存在”在表示与两个其他取代基连接的取代基时，与术语“价键”是同义的。在两者情况下，该变量被定义为将其所键合的其他两个取代基连接在一起的价键。例如，如果取代基是 $-V-Z-R^5$ ，并且 Z 是“价键”或者 Z “不存在”，那么该取代基成为 $-V-R^5$ 。Z 成为连接 V 和 R^5 的价键。

[0026] 在其他实施方案中，环 D 被 $-Z-R^5$ 取代。

[0027] 在有些实施方案中，Z 是 C_{1-10} 亚烷基链，其中该亚烷基链的至多六个亚甲基单元可选地被 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^6)-$ 代替。在有些实施方案中，Z 的亚甲基单元被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 或 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 代替。

[0028] 在其他实施方案中，Z 不存在。

[0029] 在有些实施方案中， T^3 不存在。

[0030] 在其他实施方案中， T^3 是 C_{1-4} 亚烷基链。

[0031] 在某些实施方案中， R^6 和 R^7 中的取代基独立地选自 R^9 。

[0032] 在另一种实施方案中， R^6 的可选被取代的脂族基团是 C_{1-4}

脂族基团。

[0033] 在有些实施方案中, R^7 是可选被取代的基团, 选自 C_{1-6} 脂族基、 C_{6-10} 芳基或具有 5-10 个环原子的杂芳基环。在有些实施方案中, R^7 是可选被取代的基团, 选自 C_{1-6} 脂族基或苯基。在有些实施方案中, 所述苯基可选地被卤代基取代。

[0034] 在另一种实施方案中, R^2 是 H 或 C_{1-6} 脂族基(它在某些实施方案中是未取代的)。

[0035] 在另一种实施方案中, R^2 是 H 或 C_{1-3} 脂族基(它在某些实施方案中是未取代的)。

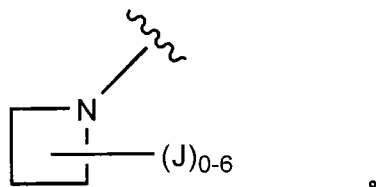
[0036] 在另一种实施方案中, $R^{2'}$ 是 H 或 C_{1-3} 脂族基(它在某些实施方案中是未取代的)。

[0037] 在有些实施方案中, R^2 是 C_{1-6} 脂族基, $R^{2'}$ 是 H。

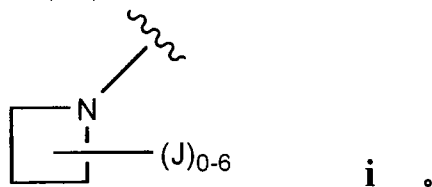
[0038] 在一种实施方案中, R^X 是 -R、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 或 $-\text{SR}$ 。在另一种实施方案中, R^X 是 H 或 F。

[0039] 在一种实施方案中, R^Y 是 $\text{T}^2\text{-R}^{10}$ 。在有些实施方案中, T^2 不存在。在另一种实施方案中, R^Y 是 $-\text{Z-R}^{10}$ 。在有些实施方案中, Z 不存在。在其他实施方案中, Z 是 C_{1-6} 亚烷基链, 其中 Z 的 1-2 个亚甲基单元可选地被 O、 $-\text{N}(\text{R}^6)$ -或 S 代替。在其他实施方案中, Z 是 C_{1-4} 亚烷基链。

[0040] 在其他实施方案中, R^{10} 是 4-元杂环的环, 含有 1 个杂原子。在有些实施方案中, R^{10} 是氮杂环丁烷。在其他实施方案中, R^{10} 是

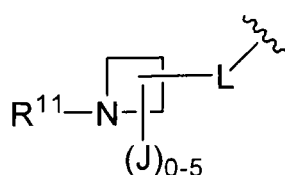


[0041] 在有些实施方案中, R^Y 是由式 i 代表的:

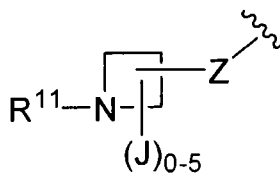


[0042] 在有些实施方案中, J 是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 烷基 $O(C_{1-34}$ 烷基)、OH、CN 或 F。在其他实施方案中, J 是 CH_3 、 OCH_3 、 $O(CH_2CH_3)$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、OH、CN 或 F。在其他实施方案中, J 是 F 或环丙基。

[0043] 在另一种实施方案中, R^Y 是 $L-Z-R^{10}$ 。在有些实施方案中, L 是 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 或 $-S-$ 。在有些实施方案中, Z 是 C_{1-4} 亚烷基链。在其他实施方案中, Z 不存在。在有些实施方案中, R^Y 是由式 ii-a 或 ii-a' 代表的:

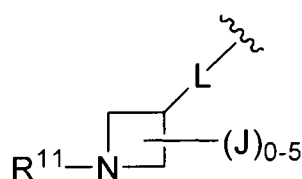


ii-a

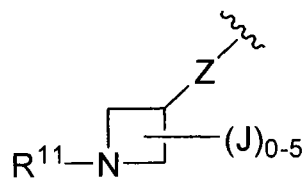


ii-a'

[0044] 在其他实施方案中, R^Y 是由式 ii-b 或 ii-b' 代表的:



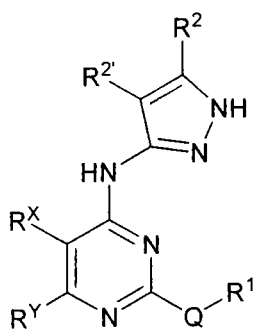
ii-b



ii-b'

[0045] 在有些实施方案中, R^{11} 是 H。在其他实施方案中, R^{11} 是可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团。在其他实施方案中, R^{11} 是 $-COR^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 或 $-SO_2R^7$ 。

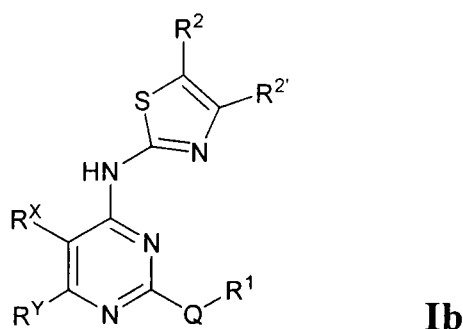
[0046] 在一种实施方案中, 本发明化合物是由式 Ia 代表的:



Ia

其中各变量是如本文任意实施方案所定义的。在有些实施方案中，Q 是 S 或 O。在有些实施方案中，Q 是 S。在其他实施方案中，Q 是 O。

[0047] 在另一种实施方案中，本发明化合物是由式 Ib 代表的：



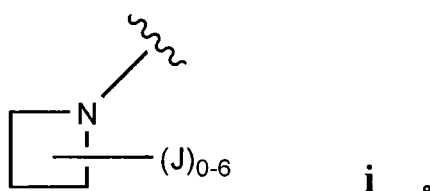
其中各变量是如本文任意实施方案所定义的。

[0048] 在有些实施方案中，Q 是 S 或 O。在有些实施方案中，Q 是 S。在其他实施方案中，Q 是 O。

[0049] 在有些实施方案中，R^{2'} 是 H 或可选被取代的 C₁₋₃ 脂族基。在其他实施方案中，R^{2'} 是 H。在其他实施方案中，R² 是 H 或可选被取代的 C₁₋₃ 脂族基。

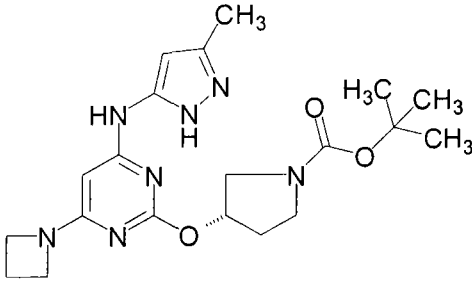
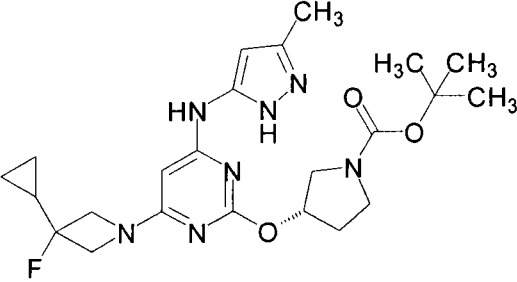
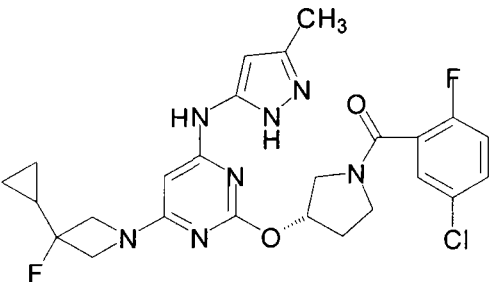
[0050] 在另一种实施方案中，R⁵ 是可选被取代的基团，选自 C₁₋₆ 脂族基或苯基。

[0051] 如上所述，式 Ia 和 Ib 的变量是如本文任意实施方案所定义的。为了避免疑问，这些实施方案包括但不限于这样的化合物，其中 R^y 是 -Z-R¹⁰；其中如果 Z 不存在，R¹⁰ 是 4-元杂环的环，含有 1 个选自 O、NR¹¹ 和 S 的杂原子。应当理解，当杂环的环经由氮原子连接时(如下式 i 所示)，R¹¹ 不存在。



[0052] 在另一种实施方案中,本发明包括选自表 1 的化合物(或其药学上可接受的盐):

表 1

 I-1	 I-2
 I-3	

[0053] 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。

[0054] 正如本文所述,所指定的原子数量范围包括其中的任意整数。例如,具有 1-4 个原子的基团可能具有 1、2、3 或 4 个原子。

[0055] 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,例如上文概述所阐述的,或者如本发明的特定大类、小类和种类所例证的。将被领会到,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个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。

[0056] 本文所用的术语“稳定”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。在有些实施方案中，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°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。

[0057] 本文所用的术语“脂族基”或“脂族基团”等表示未分支或分支的、直链或环状的、取代或未取代的烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，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。在有些实施方案中，脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方案中，脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方案中，脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子，在其他实施方案中，脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。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、烯基或炔基。具体实例包括但不限于甲基、乙基、异丙基、正丙基、仲丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基和叔丁基。

[0058] 术语“环脂族基”(或者“碳环”或“碳环基”或“环烷基”等)表示单环 C₃-C₈ 烃或二环 C₈-C₁₂ 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，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个别的环具有 3-7 个成员。适合的环脂族基团包括但不限于环烷基和环烯基。具体实例包括但不限于环己基、环丙烯基和环丁基。

[0059] 在本发明的化合物中，环包括线性稠合的、桥连的或螺环的环。桥连环脂族基团的实例包括但不限于二环[3.3.2]癸烷、二环[3.1.1]

庚烷和二环[3.2.2]壬烷。

[0061] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族基”或“杂环的”等表示非芳族的单环、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。在有些实施方案中，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族基”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，系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。桥连杂环的实例包括但不限于 7-氮杂-二环[2.2.1]庚烷和 3-氮杂-二环[3.2.2]壬烷。

[0062] 适合的杂环包括但不限于 3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉代基、3-吗啉代基、4-吗啉代基、2-硫吗啉代基、3-硫吗啉代基、4-硫吗啉代基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-四氢哌嗪基、2-四氢哌嗪基、3-四氢哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、二氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并硫杂环戊烷、苯并二噻烷和 1,3-二氢-咪唑-2-酮。

[0063] 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))。

[0064] 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。

[0065] 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。

[0066] 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。

[0067] 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一环含有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”也表示如下定义的杂芳基环系。

[0068] 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一环含有3至7个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族基”互换使用。适合的杂芳基环包括但不限于2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(例如3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(例如2-吲哚基)、吡唑基(例如2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)和异喹啉基(例如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)。

[0069] 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”。除非上文和本文另有定义，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； $-R^o$ ； $-OR^o$ ； $-SR^o$ ；可选被 R^o 取代的苯基(Ph)；可选被 R^o 取代的 $-O(Ph)$ ； $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ，可选地被 R^o 取代； $-CH=CH(Ph)$ ，可选地被 R^o 取代；4-6元杂芳基或杂环的

环, 可选地被 R° 取代; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})R^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{S})\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{CO}_2R^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ-$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{CO}_2R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{CO}_2R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{S})R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{OC}(\text{O})R^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)R^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)R^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_3R^\circ$; $-\text{SO}_2\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{S}(\text{O})R^\circ$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2R^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)R^\circ$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(R^\circ)_2$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OR}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})_2R^\circ$; $-\text{PO}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OPO}(\text{R}^\circ)_2$; 或者 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})R^\circ$; 其中每次独立出现的 R° 选自氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基、未取代的 4-6 元杂芳基或杂环的环、苯基、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 或 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, 或者尽管有如上定义, 在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R° 与每一 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单环或二环的环, 具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0070] R° 的脂族基团上可选的取代基选自 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $\text{O}(\text{卤代 } \text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 或卤代 C_{1-4} 脂族基, 其中 R° 的每一上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0071] 脂族基团或非芳族杂环的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: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2(\text{烷基})$ 、 $=\text{NNHSO}_2(\text{烷基})$ 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $=\text{N}-(\text{OR}^*)$ 或 $=\text{NR}^*$, 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。

[0072] 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 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 或 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$; 其中 R^+ 是氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族

基、可选被取代的苯基、可选被取代的 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ 、可选被取代的 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ 或者未取代的4-6元杂芳基或杂环的环，具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上两次独立出现的 R^+ 与每一 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单环或二环的环，具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0073] R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ 或卤代 $(\text{C}_{1-4}\text{脂族基})$ ，其中 R^+ 的每一上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0074] 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。

[0075] 本文所用的术语“保护基团”表示用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需反应性位置的成分。在某些实施方案中，保护基团具有下列特征中的一个或多个或者优选全部：a)以良好的收率选择性反应，得到被保护的底物，它对发生在一个或多个其他反应性位置的反应而言是稳定的；和b)以良好的收率被不攻击所再生的官能团的试剂所选择性除去。示范性保护基团参见 Greene, T.W., Wuts, P. G, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 和本书的其他版本，其完整内容引用在此作为参考。本文所用的术语“氮保护基团”表示用于暂时封闭多官能化合物中一个或多个所需氮反应性位置的成分。优选的氮保护基团也具备上述特征，某些示范性氮保护基团也参见 Greene, T.W., Wuts, P. G, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 的第7章，其完整内容引用在此作为参考。

[0076] 在有些实施方案中，两次独立出现的基团与它们所键合的原子一起构成一个环。该环是可选被取代的3-12元饱和、部分不饱

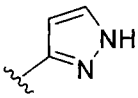
和或完全不饱和单环或二环的环,具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

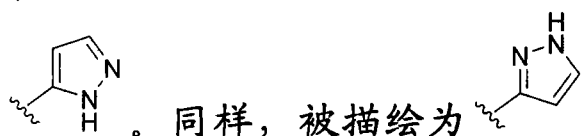
[0077] 这类环的实例包括但不限于如下:哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基。

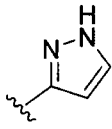
[0078] 在有些实施方案中,烷基、亚烷基或脂族链的碳单元(或 C 单元)可选地被另一原子或基团代替。这类原子或基团的实例将包括但不限于-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRSO₂NR-、-SO-或-SO₂-,其中 R 是如本文定义的。C 单元的实例包括-CH₂-和=CH-。除非另有指定,可选的代替生成化学上稳定的化合物。可选的代替可以发生在链内,也可以发生在链的末端;也就是在连接点和/或也在末端。两个可选的代替也可以在链内彼此相邻,只要导致化学上稳定的化合物。除非另有指定,如果代替发生在末端,代替原子键合于末端上的 H。例如,如果-CH₂CH₂CH₃的 C 单元可选地被-O-代替,所得化合物可能是-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃或-CH₂CH₂OH。

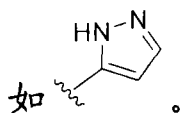
[0079] 除非另有规定,本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式;例如每一不对称中心的 R 与 S 构型,(Z)与(E)双键异构体,和(Z)与(E)构象异构体。因此,这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构)混合物都属于本发明的范围。

[0080] 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。

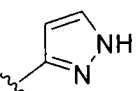
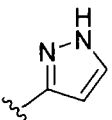
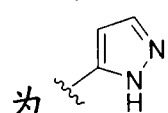
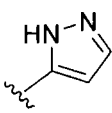
[0081] 正如将为技术人员所理解的,吡唑基团能够以多种方式代表。例如,被描绘为  的结构也代表其他可能的互变体,例如

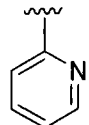
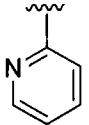


。同样,被描绘为  的结构也代表其他可能的互变体,例



[0082] 除非另有指示，取代基能够自由地围绕任意可旋转的价键

旋转。例如，被描绘为  的取代基也代表 。同样，被描绘为  的取代基也代表 。

[0083] 被描绘为  的取代基也代表 。

[0084] 除非另有指示，两条价键连接在两个不同末端的基团是经由第一条所描绘的价键连接的。例如，如果 J 被 -A-X 取代，其中 -A- 是 -C(=O)O-，X 是 H，那么 J 被 -C(=O)OH 取代。

[0085] 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。

通用合成方法

[0086] 本发明化合物可以一般借助本领域技术人员已知的方法制备。这些化合物可以借助已知方法分析，包括但不限于 LCMS(液相色谱质谱)和 NMR(核磁共振)。

[0087] 应当理解到，下文所示具体条件仅为实例，不打算限制能够用于制备本发明化合物的条件的范围。相反，本发明也包括鉴于本说明书将为本领域技术人员显而易见的、用于制备本发明化合物的条件。所示原料是可商购的或者能够容易从本领域技术人员已知的方法获得。除非另有指示，下列方案中的所有变量都是如本文所定义的。

[0088] 使用下列缩写：

DIPEA 是二异丙基乙基胺

DMF 是二甲基甲酰胺

i-PrOH 是异丙醇

n-BuOH 是正丁醇

t-BuOH 是叔丁醇

EtOH 是乙醇

MeOH 是甲醇

EtOAc 是乙酸乙酯

TFA 是三氟乙酸

DMSO 是二甲基亚砷

Rt 是保留时间

DCM 是二氯甲烷

MeCN 是乙腈

THF 是四氢呋喃

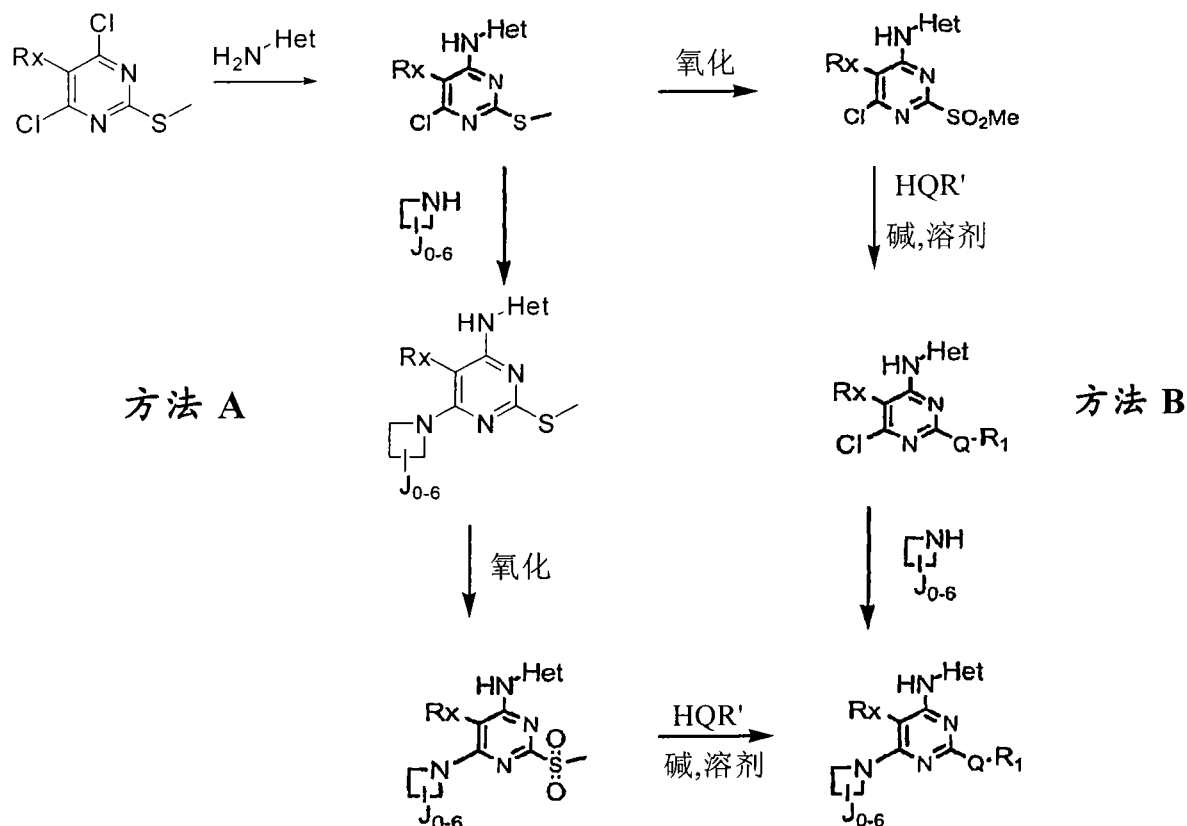
TBTU 是 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐

HPLC 是高效液相色谱

LCMS 是液相色谱质谱

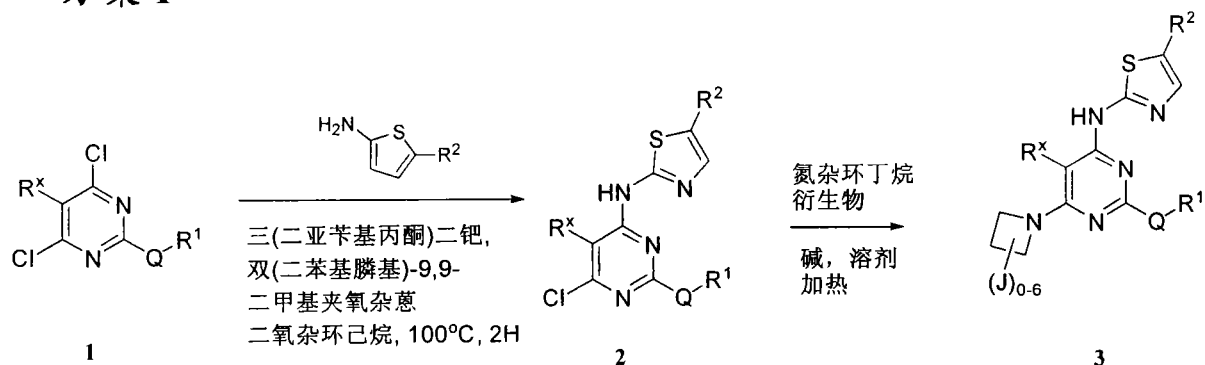
¹H NMR 是核磁共振

通用方案



[0089] 上述通用方案显示一些制备本发明化合物的方法，其中氮杂环丁烷是直接经由氮原子连接的。

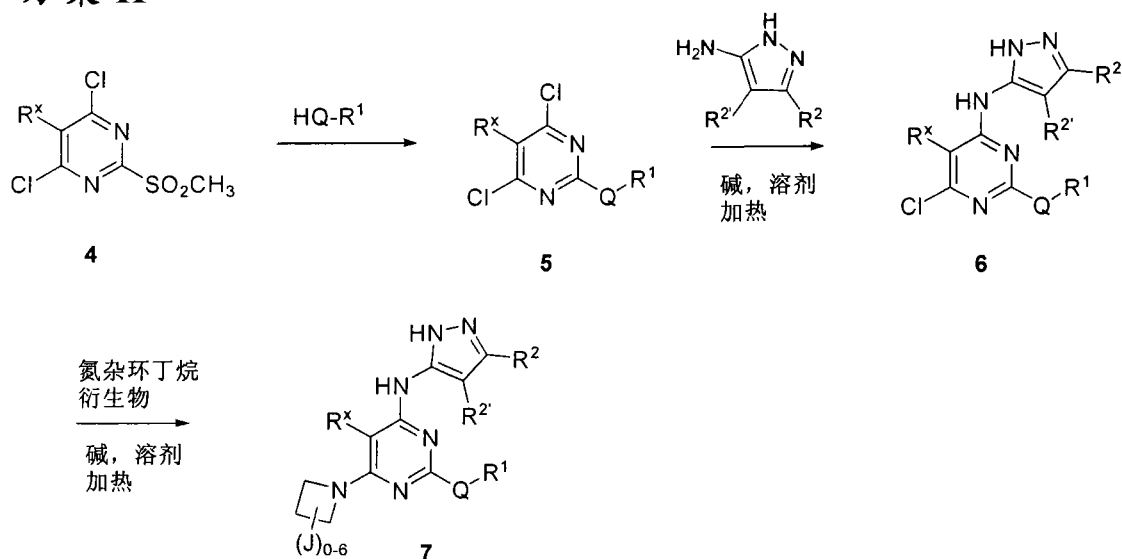
方案 I



[0090] 上述方案 I 显示式 3 化合物的通用制备途径，其中 R^X 、 R^1 、 R^2 和 J 是如本文所定义的， Q 是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 或 $-S-$ 。如上所示，在适合的钯催化剂和适合的溶剂(例如二氧杂环己烷)的存在下加热式 1

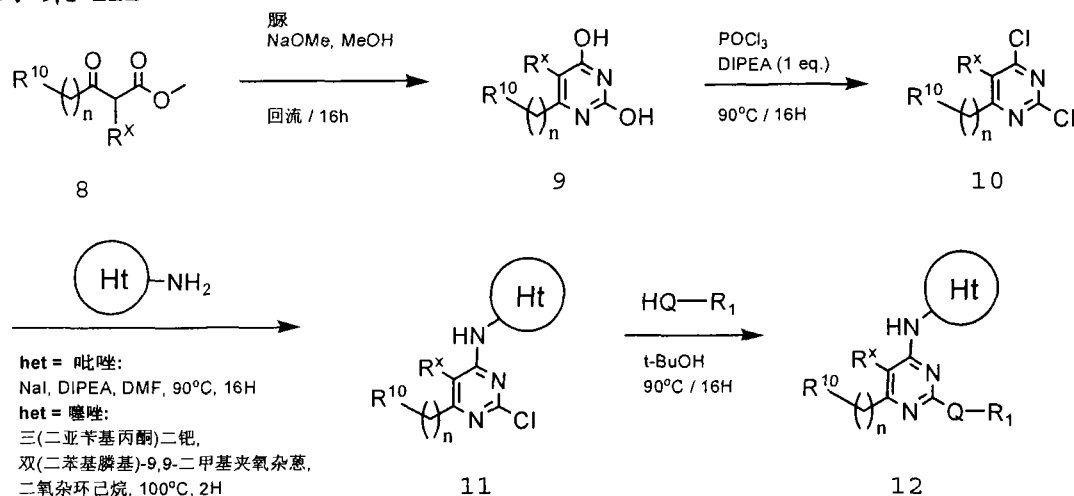
的二氯代嘧啶与可选被取代的氨基噻唑，生成式 2 化合物。作为替代选择，可以在适合的碱(例如 NaI/DIPEA)和适合的溶剂(例如 DMF)的存在下加热式 1 的二氯代嘧啶与可选被取代的氨基噻唑，生成式 2 化合物。然后在适合的碱(例如 DIPEA/NaI)和适合的溶剂(例如 n-BuOH)的存在下加热式 2 化合物与氮杂环丁烷衍生物，生成式 3 化合物。

方案 II



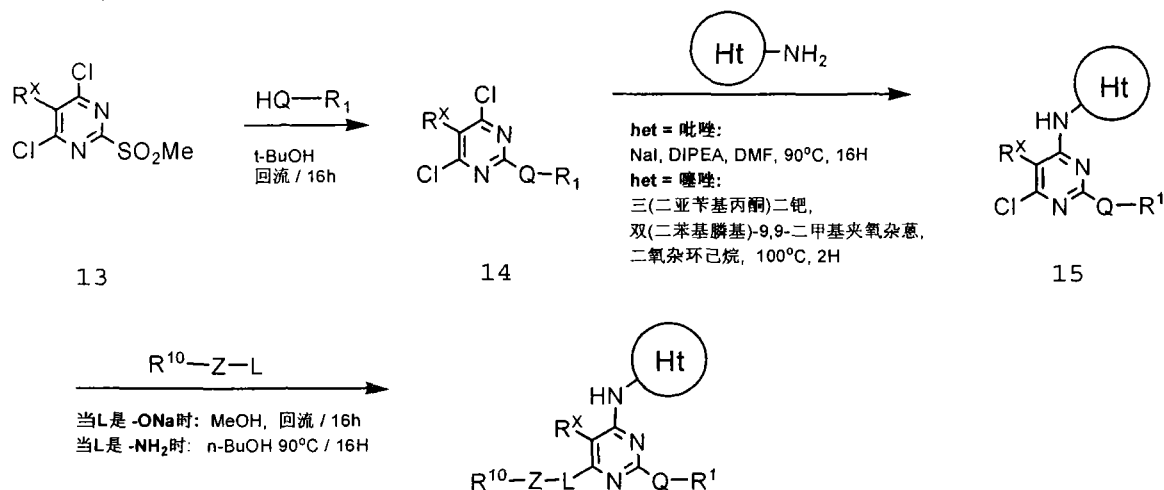
[0091] 上述方案 II 显示式 7 化合物的通用制备途径，其中 R^x 、 R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 和 J 是如本文所定义的，Q 是 -O-、-NR'-或 -S-。结合式 4 的二氯代嘧啶与 HQ-R¹，生成式 5 化合物。在有些实施方案中，将这两种化合物在适合的溶剂(例如 t-BuOH)的存在下加热 16 小时。在其他实施方案中，将这两种化合物在 0°C 下、在乙腈与三乙胺的存在下混合 1 小时。然后在适合的溶剂(例如 DMF)和适合的碱(例如 DIPEA/NaI)的存在下加热式 5 化合物与可选被取代的氨基吡唑，生成式 6 化合物，在氮杂环丁烷衍生物的存在下、在适合的溶剂(例如 n-BuOH)的存在下加热所述式 6 化合物，生成式 7 化合物。

方案 III

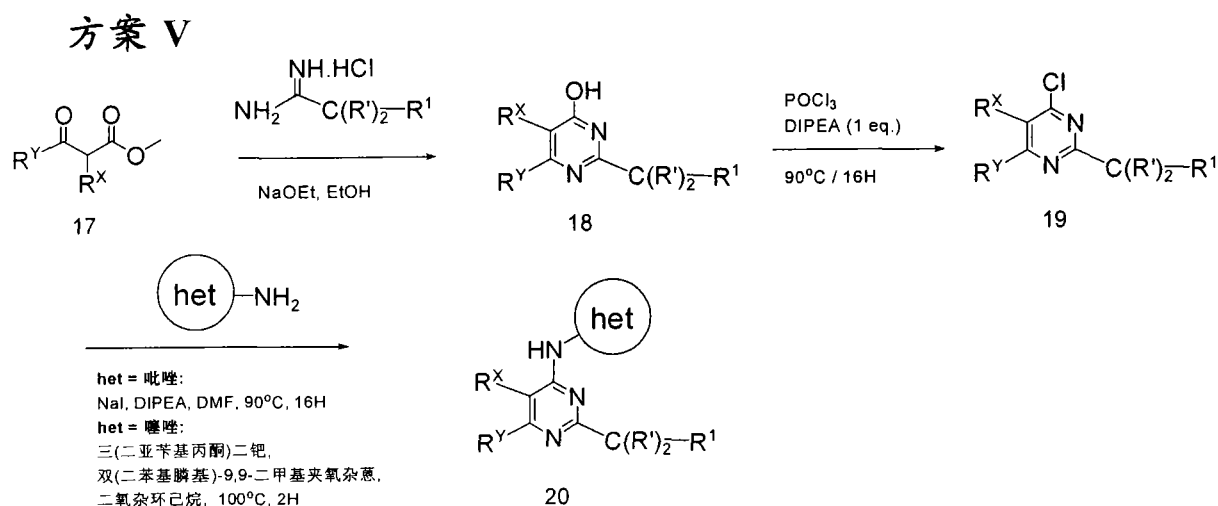


[0092] 上述方案 III 显示式 12 化合物的通用制备途径, 其中 R^X 、 R^1 、 R^{10} 和 Ht 是如本文所定义的, Q 是 -O-、-NR'-或-S-。在脲、适合的溶剂(例如 MeOH、EtOH)和适合的碱(例如 NaOMe)的存在下环化式 8 的酮基酯, 生成式 9 的二羟基嘧啶。然后在适合的氯化条件下氯化式 9 化合物, 例如在 $POCl_3$ 和 DIPEA 的存在下加热, 生成式 10 的二氯嘧啶。然后在适当的氨基-杂芳基的存在下、在本领域技术人员已知的适合的条件下加热二氯嘧啶(例如参见方案), 生成式 11 化合物, 随后在适合的溶剂(例如 t-BuOH)的存在下加热式 11 化合物与 $HQ-R^1$, 生成式 12 化合物。

方案 IV

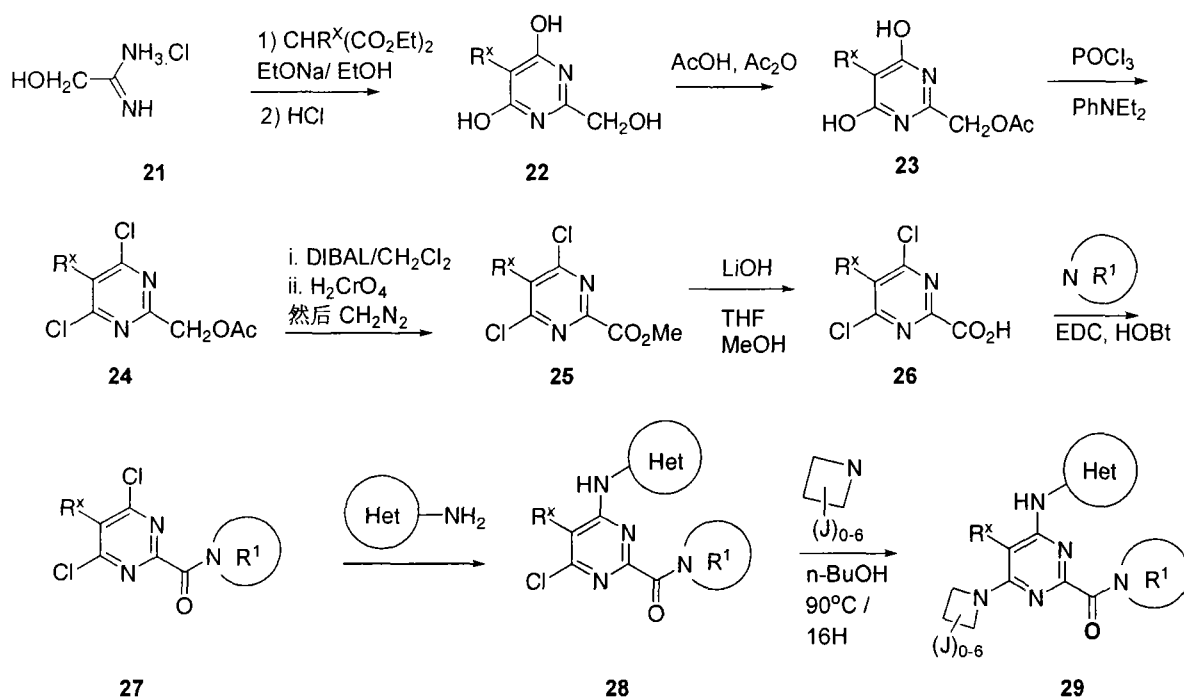


[0093] 上述方案 IV 显示式 16 化合物的通用制备途径, 其中 L 是适当的亲核试剂(例如 N、O 或 S), Q 是 -O-、-NR'-或-S-, Z、R¹、R¹⁰ 和 Ht 是如本文所定义的。在 HQ-R¹ 的存在下加热式 13 的二氯嘧啶, 生成式 14 的取代的二氯嘧啶。然后在适当的氨基-杂芳基的存在下、在本领域技术人员已知的适合的条件下加热式 14 化合物(例如参见方案), 生成式 15 化合物, 加热式 15 化合物与 R¹⁰-Z-L, 其中 L 是适当的亲核试剂(例如 N、O 或 S), Z 和 R¹⁰ 是如本文所定义的, 生成式 16 化合物。



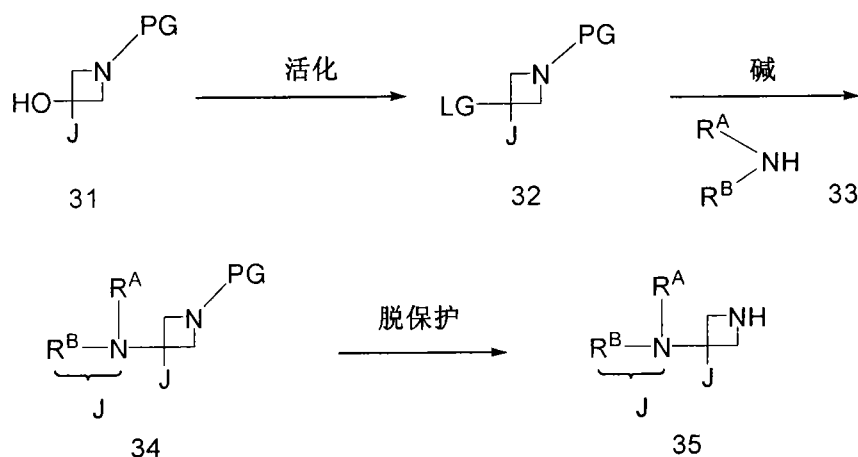
[0094] 上述方案 V 显示式 20 化合物的通用制备途径, 其中 R¹、R^X、R^Y、R' 和 Ht 是如本文所定义的。式 17 的酮基酯以及取代的脒环化生成式 18 的羟基嘧啶。然后在本领域技术人员已知的适合的氯化条件下(例如 POCl₃/DIPEA)氯化式 18 化合物, 生成式 19 的氯代嘧啶。然后在适当的氨基-杂芳基的存在下、在本领域技术人员已知的适合的条件下加热氯代嘧啶(例如参见方案), 生成式 20 化合物。

方案 VI



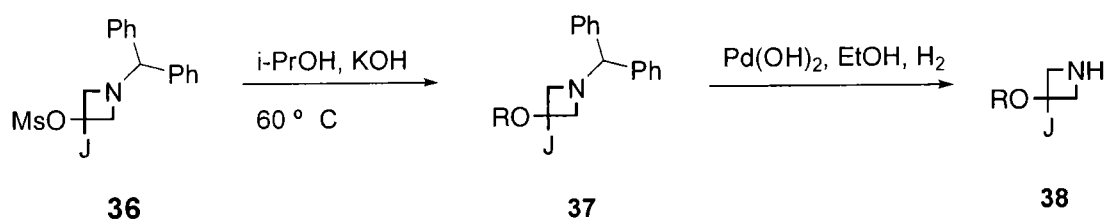
[0095] 上述方案 VI 显示式 29 化合物的通用制备途径，其中 R^X 、Het 和 J 是如本文所定义的，Q 是 $-(C=O)-$ ， R^1 是可选被取代的杂环基。在碱的存在下环化式 21 的脒与丙二酸酯，生成所需的式 22 的二羟基嘧啶。然后在适合的条件(例如 AcOH、 Ac_2O)乙酰化式 22 化合物，生成式 23 化合物。然后按照本领域技术人员已知的方法氯化式 23 化合物(例如 $POCl_3$)，生成式 24 的二氯嘧啶。然后在适合的还原与氧化剂的存在下还原和然后氧化式 24 化合物(例如参见方案)，生成所得羧酸酯(式 25)，然后在适合的水解条件下(例如 LiOH、THF、MeOH)水解为羧酸(式 26)。然后在适合的肽偶联条件下(例如 EDC、HOBt)偶联式 26 的酸与适当的胺，生成式 27 的酰胺。然后结合式 27 的酰胺与所需的杂芳基-胺，生成式 28 化合物。在有些实施方案中，当杂芳基是吡唑时，条件为 NaI、DIPEA、DMF、 $90^\circ C$ 和 16h。在其他实施方案中，当杂芳基是噻唑时，条件为三(二亚苄基丙酮)二钨、双(二苯基磷基)-9,9-二甲基夹氧杂蒽、二氧杂环己烷、 $100^\circ C$ 和 2h。然后加热式 28 化合物与可选被取代的氮杂环丁烷，生成式 29 化合物。

方案 A



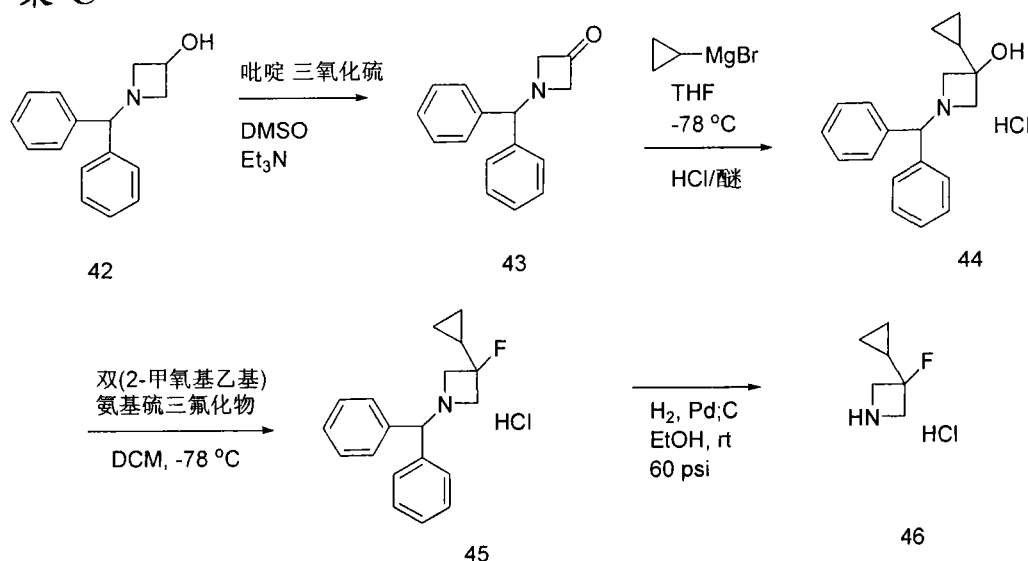
[0096] 上述方案 A 显示 N-取代的氮杂环丁烷的通用制备途径，其中至少一个 J 基团经由氮原子键合于氮杂环丁烷。在适合条件下用适合的离去基团活化被保护的氮杂环丁烷 31，生成氮杂环丁烷 32，在碱性条件下用 $\text{NHR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 处理后，生成胺-取代的氮杂环丁烷 34。然后在适合的氮脱保护条件下脱保护氮杂环丁烷 34，生成化合物 35。

方案 B



[0097] 上述方案 B 显示 O-取代的氮杂环丁烷的通用制备途径，其中至少一个 J 基团是 OR，其中 R 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

方案 C



[0098] 方案 C 描绘环丙基-氟代-氮杂环丁烷的通用制备途径。在适合的条件下氧化化合物 42，生成化合物 43，在适合的格氏条件下与环丙基-MgBr 结合，生成环丙基-取代的氮杂环丁烷 44。然后在适合的氟化条件下氟化化合物 44，生成 45，在 Pd/C 条件下氢化 45，生成脱保护的游离氮杂环丁烷 46。

[0099] 因此，本发明涉及制备本发明化合物的方法。

[00100] 本发明的一个方面涉及在患者中治疗因蛋白激酶抑制剂治疗而减轻的疾病状态的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给予治疗有效量的式 I 化合物(本文包括 Ia 和 Ib)。该方法特别可用于治疗因激酶抑制剂的使用而减轻的疾病状态，例如极光(Aurora)激酶(Aurora A, Aurora B, Aurora C)、FLT-3、JAK-2、JAK-3、ITK、Src、Abl、Abl(T315I)、Arg、FGFR1、MELK、MLK1、MuSK、Ret、TrkA、PLK4、Tie-2 和 TrkA。

[00101] 蛋白激酶抑制剂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激酶的激酶活性或 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蛋白激酶结合的能力。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/激酶复合物，再测定所结合的放射性标记的量。作为替代选择，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激酶一起温育。

[00102] 本发明的另一方面涉及在有此需要的受治疗者中治疗癌症的方法，包含先后或共同给予本发明化合物或其药学上可接受的盐和另一种治疗剂。在有些实施方案中，所述附加治疗剂选自抗癌剂、抗增殖剂或化疗剂。

[00103] 在有些实施方案中，所述附加治疗剂选自喜树碱；MEK抑制剂：U0126、KSP(驱动蛋白纺锤体蛋白)抑制剂、阿霉素、干扰素；和铂衍生物，例如顺铂。

[00104] 在其他实施方案中，所述附加治疗剂选自紫杉烷；bcr-abl抑制剂(例如格列卫(Gleevec)，达沙替尼(dasatinib)和尼洛替尼(nilotinib))；EGFR抑制剂(例如特罗凯(Tarceva)和易瑞沙(Iressa))；DNA损伤剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、拓扑异构酶抑制剂和蒽环类)；和抗代谢产物(例如AraC和5-FU)。

[00105] 在其他实施方案中，所述附加治疗剂选自喜树碱、阿霉素、伊达比星、顺铂、紫杉醇(taxol)、泰索帝(taxotere)、长春新碱、特罗凯、MEK抑制剂、U0126、KSP抑制剂、扶林司他(vorinostat)、格列卫、达沙替尼和尼洛替尼。

[00106] 在另一种实施方案中，所述附加治疗剂选自Her-2抑制剂(例如赫赛汀(Herceptin))；HDAC抑制剂(例如扶林司他)、VEGFR抑制剂(例如阿瓦斯丁(Avastin))、c-KIT与FLT-3抑制剂(例如舒尼替尼(sunitinib))、BRAF抑制剂(例如Bayer's BAY 43-9006)、MEK抑制剂(例如Pfizer's PD0325901)；和纺锤体蛋白(例如埃坡霉素(Epothilones)和紫杉醇(paclitaxel)蛋白-键合性粒子(例如Abraxane®)。

[00107] 其他可以与本发明成分联合使用的疗法或抗癌剂包括手术、放射疗法(一些实例有 γ -放射、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(甲氨蝶呤)、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)、纺锤体毒素(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。

[00108] 本发明化合物也可以与下列治疗剂联合用于治疗癌症: 阿巴瑞克(Plenaxis depot®)、阿地白介素(Prokine®)、阿地白介素(Proleukin®)、阿仑珠单抗(Campath®)、阿利维 A 酸(Panretin®)、别嘌醇(Zyloprim®)、六甲蜜胺(Hexalen®)、氨磷汀(Ethyol®)、阿那曲唑(Arimidex®)、三氧化二砷(Trisenox®)、门冬酰胺酶(Elspar®)、阿扎胞苷(Vidaza®)、贝伐珠单抗(Avastin®)、贝沙罗汀胶囊(Targretin®)、贝沙罗汀凝胶(Targretin®)、博来霉素(Blenoxane®)、硼替佐米(Velcade®)、白消安 静脉内(Busulfex®)、白消安 口服(Myleran®)、卡鲁唑酮(thosarb®)、卡培他滨(Xeloda®)、卡铂(Paraplatin®)、卡莫司汀(BCNU®, BiCNU®)、卡莫司汀(Gliadel®)、卡莫司汀与聚苯丙生 20 植入物(Gliadel Wafer®)、塞来考昔(Celebrex®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、施铂锭(Platinol®)、克拉屈滨(Leustatin®, 2-CdA®)、氯法拉滨(Clolar®)、环磷酰胺(Cytosan®, Neosar®)、环磷酰胺(Cytosan Injection®)、环磷酰胺(Cytosan Tablet®)、阿糖胞苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂质体(DepoCyt®)、达卡巴嗪(DTIC-Dome®)、放线菌素 D(Cosmegen®)、达贝泊汀 α (Aranesp®)、柔红霉素脂质体(DanuoXome®)、柔红霉素、道诺霉素(Daunorubicin®)、柔红霉素、道诺霉素(Cerubidine®)、地尼白介素-毒素连接物(Ontak®)、右雷佐生(Zinecard®)、多西他赛(Taxotere®)、多柔比星(Adriamycin PFS®)、多柔比星(Adriamycin®, Rubex®)、多柔比星(Adriamycin

PFS Injection®)、多柔比星脂质体(Doxil®)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone®)、丙酸屈他雄酮(masterone injection®)、Elliott's B 溶液(Elliott's B Solution®)、表柔比星(Ellence®)、阿法依泊汀(epogen®)、尼洛替尼(Tarceva®)、雌莫司汀(Emcyt®)、依托泊苷磷酸盐(Etopophos®)、依托泊苷, VP-16(Vepesid®)、依西美坦(Aromasin®)、非格司亭(Neupogen®)、氟尿苷(动脉内)(FUDR®)、氟达拉滨(Fludara®)、氟尿嘧啶, 5-FU(Adrucil®)、氟雄司群(Faslodex®)、吉非替尼(Iressa®)、吉西他滨(Gemzar®)、吉妥珠单抗奥佐米星(Mylotarg®)、醋酸戈舍瑞林(Zoladex Implant®)、醋酸戈舍瑞林(Zoladex®)、醋酸组氨瑞林(Histrelin implant®)、羟基脲(Hydrea®)、替伊莫单抗(Zevalin®)、伊达比星(Idamycin®)、异环磷酰胺(IFEX®)、甲磺(酸)伊马替尼(Gleevec®)、干扰素 α 2a(Roferon A®)、干扰素 α -2b(Intron A®)、伊立替康(Camptosar®)、来那度胺(Revlimid®)、来曲唑(Femara®)、亚叶酸(Wellcovorin®, Leucovorin®)、来普隆(Eligard®)、左旋咪唑(Ergamisol®)、洛莫司汀, CCNU(CeeBU®)、mecllorethamine, 氮芥(Mustargen®)、醋酸甲地孕酮(Megace®)、美法仑, L-PAM(Alkeran®)、巯嘌呤, 6-MP(Purinethol®)、美司钠(Mesnex®)、美司钠(Mesnex tabs®)、甲氨蝶呤(Methotrexate®)、甲氧沙林(Uvadex®)、丝裂霉素 C (Mutamycin®)、米托坦(Lysodren®)、米托蒽醌(Novantrone®)、苯丙酸南诺龙(Durabolin-50®)、奈拉滨(Arranon®)、诺莫单抗(Verluma®)、奥普瑞白介素(Neumega®)、奥沙利铂(Eloxatin®)、紫杉醇(Paxene®)、紫杉醇(Taxol®)、紫杉醇蛋白-结合颗粒(Abraxane®)、帕利夫明(Kepivance®)、帕米麟酸(Aredia®)、培加酶(Adagen(Pegademase Bovine)®)、培门冬酶(Oncaspar®)、培非司亭(Neulasta®)、培美曲塞二钠(Alimta®)、喷司他丁(Nipent®)、哌泊溴烷(Vercyte®)、普卡霉素, 光神霉素(Mithracin®)、卟吩姆钠(Photofrin®)、丙卡巴肼(Matulane®)、奎纳克林(Atabrine®)、拉布立酶(Elitek®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、沙格司亭(Leukine®)、沙格

司亭(Prokine®)、索拉非尼(Nexavar®)、链佐星(Zanosar®)、马来酸舒尼替尼(Sutent®)、滑石(Sclerosol®)、他莫昔芬(Nolvadex®)、替莫唑胺(Temodar®)、替尼泊苷, VM-26(Vumon®)、睾内酯(Teslac®)、硫代鸟嘌呤, 6-TG(Thioguanine®)、塞替派(Thioplex®)、托泊替康(Hycamtin®)、托瑞米芬(Fareston®)、托西莫单抗(Bexxar®)、托西莫单抗/I-131 托西莫单抗(Bexxar®)、曲妥珠单抗(Herceptin®)、维 A 酸, ATRA(Vesanoid®)、嘧啶氮芥(Uracil Mustard Capsules®)、戊柔比星(Valstar®)、长春碱(Velban®)、长春新碱(Oncovin®)、长春瑞滨(Navelbine®)、唑来膦酸(Zometa®)、和伏林司他(Zolinza®)。

[00109] 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。

[00110] 蛋白激酶抑制剂或其药物盐可以被配制成药物组合物, 对动物或人给药。这些药物组合物包含有效治疗或预防激酶介导病症量的蛋白激酶抑制剂和药学上可接受的载体, 是本发明的另一种实施方案。

[00111] 本文所用的术语“蛋白激酶-介导的病症”表示已知蛋白激酶在其中发挥作用的任何疾病或其他有害病症。这类病症非限制性地包括自体免疫疾病、炎症性疾病、神经与神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应和哮喘。术语“癌症”包括但不限于下列癌症: 乳腺癌; 卵巢癌; 宫颈癌; 前列腺癌; 睾丸癌、泌尿生殖道癌; 食道癌; 喉癌; 成胶质细胞瘤; 成神经细胞瘤; 胃癌; 皮肤癌、角化棘皮瘤; 肺癌、表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌; 骨癌; 结肠癌、腺瘤; 胰腺癌、腺癌; 甲状腺癌、滤泡癌、未分化的癌、乳头状癌; 精原细胞瘤; 黑素瘤; 肉瘤; 膀胱癌; 肝癌和胆道癌; 肾癌; 髓样疾患; 淋巴样疾患、何杰金氏病、毛发细胞癌; 口腔与咽癌(口癌)、唇癌、舌癌、口癌、咽癌; 小肠癌; 结肠-直肠癌、大肠癌、直肠癌; 脑与中枢神经系统癌; 和白血病。

[00112] 术语“癌症”也包括但不限于下列癌症：口的表皮样瘤：口腔、唇、舌、口、咽；心：肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管癌(鳞状细胞或表皮样、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(支气管泡)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、错构软骨瘤、间皮瘤；胃肠：食管(鳞状细胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(管腺癌、胰岛瘤、高血糖素瘤、胃泌素瘤、癌样肿瘤、vipoma)、小肠(腺癌、淋巴瘤、癌样肿瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠、结肠-直肠、结直肠、直肠；生殖泌尿道：肾(腺癌、维尔姆氏瘤(肾胚细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱与尿道(鳞状细胞癌、过渡型细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤)；肝：肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胆道；骨：骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞肿瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞肿瘤；神经系统：头颅(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)；妇科：子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育异常)、卵巢(卵巢癌(严重囊腺癌、粘液囊腺癌、未分类的癌)、粒层-泡膜细胞肿瘤、Sertoli-Leydig 细胞肿瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)、乳腺；血液：血液(骨髓性白血病(急性

和慢性)、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征)、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤);毛发细胞;淋巴样疾患;皮肤:恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、角化棘皮瘤、痣发育异常、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣;甲状腺:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、髓样性甲状腺癌、未分化的甲状腺癌、多发性内分泌瘤形成2A型、多发性内分泌瘤形成2B型、家族性髓样性甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;和肾上腺:成神经细胞瘤。因而,由本文提供的术语“癌细胞”包括被任意一种上述病症折磨的细胞。在有些实施方案中,癌症选自结直肠、甲状腺或乳腺癌。

[00113] 本文所用的术语“Aurora-介导的病症”或“Aurora-介导的疾病”表示已知 Aurora (Aurora A, Aurora B 和 Aurora C)在其中发挥作用的任何疾病或其他有害病症。这类病症非限制性地包括癌症,例如结直肠、甲状腺和乳腺癌;和骨髓增殖疾患,例如真性红细胞增多、血小板增多、伴有骨髓纤维化的骨髓组织变形、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病、嗜曙红细胞过多综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病和系统性肥大细胞病。

[00114] 在有些实施方案中,本发明化合物可用于治疗癌症,例如结直肠、甲状腺、乳腺和非小细胞肺癌;和骨髓增殖疾患,例如真性红细胞增多、血小板增多、伴有骨髓纤维化的骨髓组织变形、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病、嗜曙红细胞过多综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病和系统性肥大细胞病。

[00115] 在有些实施方案中,本发明化合物可用于治疗造血疾患,特别是急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性前髓细胞性白血病(APL)和急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[00116] 除了本发明化合物以外,在组合物中也可以采用本发明化合物的药学上可接受的衍生物或前体药物,以治疗或预防上述疾患。

[00117] “药学上可接受的衍生物或前体药物”表示本发明化合物的任意药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其他衍生物,它在对接受

者给药后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。特别可取的衍生物和前体药物是这样的，它们在这类化合物对患者给药时增加本发明化合物的生物利用度(例如允许口服给药的化合物更容易吸收进入血液)，或者相对于母体种类增强母体化合物向生物体腔的递送(例如脑或淋巴系统)。

[00118] 本发明化合物的药学上可接受的前体药物非限制性地包括酯、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。

[00119] 本发明化合物能够以游离形式存在，用于治疗，或者在适当时作为药学上可接受的盐。

[00120] 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。

[00121] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括从药学上可接受的无机与有机酸和碱衍生的哪些。这些盐可以在化合物的最终分离与纯化期间就地制备。酸加成盐可以如下制备：1)使纯化化合物的游离碱形式与适合的有机或无机酸反应，和 2)分离所生成的盐。

[00122] 适合的酸盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。其他酸，例如草酸，尽管本身不是药学上可接受的，不过可以用于制备可用作得到本发明化合物和它们药学上可接受的酸加成盐的中间体的盐。

[00123] 碱加成盐可以如下制备：1)使纯化化合物的酸形式与适合的有机或无机碱反应，和 2)分离所生成的盐。

[00124] 从适当的碱衍生的盐包括碱金属(例如钠和钾)、碱土金属

(例如镁)、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明也预想本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化。通过这种季铵化可以得到水或油可溶性或可分散性产物。

[00125] 碱加成盐也包括碱金属或碱土金属盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当的时候,进一步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。其他酸和碱尽管本身不是药学上可接受的,不过可以用于制备可用作得到本发明化合物和它们药学上可接受的酸或碱加成盐的中间体的盐。

[00126] 可以用在这些药物组合物中的药学上可接受的载体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(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、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、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[00127] 本发明组合物的给药可以是口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、口腔、阴道或经由植入药库。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损伤部位内和颅内注射或输注技术。

[00128] 本发明组合物的无菌可注射剂型可以是水性或油性悬液。这些悬液可以按照本领域已知的技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂加以配制。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或悬液,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、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任意品牌的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物,可用于制备注射剂,因为它们是天

学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或相似的分散剂，它们常用于配制药学上可接受的剂型，包括乳剂和悬液。出于配制的目的，也可以使用其他常用的表面活性剂，例如吐温类、司盘类和其他乳化剂或生物利用度增强剂，它们常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型。

[00129] 药学上可接受的本发明组合物可以口服给药，任意口服可接受的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水悬液或溶液。在口服片剂的情况下，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常也加入润滑剂，例如硬脂酸镁。就胶囊剂型口服给药而言，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服需要水悬液时，将活性成分与乳化及悬浮剂混合。如果需要的话，也可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

[00130] 作为替代选择，药学上可接受的本发明组合物可以以栓剂形式给药，供直肠给药。它们可以这样制备，将药物与适合的无刺激性赋形剂混合，后者在室温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠内融化，释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[00131] 药学上可接受的本发明组合物也可以局部给药，尤其当治疗目标包括局部用药容易达到的部位或器官时，包括眼、皮肤或下部肠道的疾病。适合的局部制剂容易根据每个这些部位或器官加以制备。

[00132] 下部肠道局部用药可以利用直肠栓剂(见上)或适合的灌肠剂进行。也可以使用局部透皮贴剂。

[00133] 就局部用药而言，药学上可接受的组合物可以配制在适合的软膏中，其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。本发明化合物的局部给药载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择，药物组合物可以配制成适合的洗剂或霜剂，其中含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括但

不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苜醇和水。

[00134] 就眼用而言，药学上可接受的组合物可以配制成在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的微粉化悬液或者优选地在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的溶液，二者都含有或没有防腐剂，例如苯扎氯铵。作为替代选择，就眼用而言，药学上可接受的组合物可以配制在软膏中，例如矿脂。

[00135] 药学上可接受的本发明组合物也可以通过鼻气雾剂或吸入法给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的，可以制成盐水溶液，采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶剂或分散剂。

[00136] 可以与载体材料合并制成单一剂型的激酶抑制剂的量将因所治疗的宿主、特定的给药方式而异。优选地，组合物应当是这样配制的，以便可以对接受这些组合物的患者给予剂量在 0.01 - 100mg/kg 体重/天之间的抑制剂。

[00137] 也应当理解，就任意特定患者而言的具体剂量和治疗制度将依赖于多种因素，包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、主治医师的判断和所治疗特定疾病的严重性。抑制剂的量也将依赖于组合物中的特定化合物。

[00138] 按照另一种实施方案，本发明提供治疗或预防激酶-介导病症的方法，包含对患者给予上述药物组合物之一的步骤。本文所用的术语“患者”表示动物，优选人。

[00139] 在有些实施方案中，所述激酶-介导的病症是增殖疾患或癌症。在有些实施方案中，所述激酶-介导的病症选自造血疾患，特别是急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[00140] 优选地，该方法用于治疗或预防选自如下的病症：癌症，例如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、皮肤癌、胰腺癌、脑癌、生殖泌尿

道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌，包括肺腺癌和小细胞肺癌；中风、糖尿病、黑素瘤、肝肿大、心肥大、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化和病毒疾病，或者上述任意特定疾病或疾患。

[00141] 按照另一种实施方案，本发明提供治疗或预防癌症、增殖疾患或骨髓增殖疾患的方法，包含对患者给予本文所述化合物或药物组合物之一的步骤。

[00142] 在有些实施方案中，所述方法用于治疗或预防造血疾患，例如急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性骨髓性白血病(CML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[00143] 在其他实施方案中，所述方法用于治疗或预防骨髓增殖疾患，例如真性红细胞增多、血小板增多、伴有骨髓纤维化的骨髓组织变形、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病、嗜曙红细胞过多综合征、青少年骨髓单核细胞性白血病和系统性肥大细胞病。

[00144] 在其他实施方案中，所述方法用于治疗或预防癌症，例如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、皮肤癌、胰腺癌、脑癌、生殖泌尿道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌，包括肺腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌。

[00145] 按照另一种实施方案，本发明提供治疗或预防激酶-介导病症的方法，包含对患者给予式 I 化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在有些实施方案中，所述激酶是 Aurora 激酶。

[00146] 本发明的另一方面涉及在患者中抑制激酶活性，该方法包含对该患者给予式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。在有些实施方案中，所述激酶是 Aurora 激酶(Aurora A, Aurora B, Aurora C)、FLT-3、JAK-2、JAK-3、ITK、Src、Abl、Abl(T315I)、Arg、FGFR1、MELK、MLK1、MuSK、Ret、TrkA、PLK4、Tie-2 和 TrkA。

[00147] 本发明的另一方面涉及在生物样品中抑制激酶活性，该方法包含使所述生物样品与式 I 化合物或包含所述化合物的组合物接触。本文所用的术语“生物样品”表示体外或来自体内的样品，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。

[00148] 在生物样品中抑制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测定。

[00149] 本发明的另一方面涉及生物与病理现象中的激酶研究；由这类激酶介导的细胞内信号转导途径的研究；和新激酶抑制剂的对比评价。这类用途的实例包括但不限于生物测定法，例如酶测定法和细胞类测定法。

[00150] 依赖于所要治疗或预防的特定病症，可以与本发明抑制剂一起给予在正常情况下给药治疗或预防该病症的附加药物。例如，化疗剂或其他抗增殖剂可以与本发明抑制剂联合治疗增殖疾病。

[00151] 已知化学治疗剂的实例包括但不限于 Gleevec®、阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、紫杉醇(taxol)、干扰素和铂衍生物。

[00152] 其他可以与本发明抑制剂联合的药物的实例非限制性地包括：治疗阿尔茨海默氏病的，例如 Aricept®和 Exelon®；治疗帕金森氏病的，例如 L-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；治疗气喘的，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，例如皮质类固醇、TNF 阻滞剂、IL-1 RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶；免疫调制与免疫抑制剂，例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、麦考酚酸酯、干扰素、皮质类固醇、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、利鲁唑和治帕金森氏病药；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；治疗血液障碍的药物，例如皮质类固醇、治白血病药和生长因子；和治疗免疫缺陷障碍的药物，例如 γ -球蛋白。另一种实施方案提供联合制备物的同时、独立或先后使用。

[00153] 这些附加成分可以被独立于含有激酶抑制剂的化合物或组合物给药，作为多重剂量制度的一部分。作为替代选择，这些成分可以是单一剂型的一部分，与激酶抑制剂一起混合在单一组合物中。

[00154] 评价本发明化合物活性的方法(例如激酶测定法)是本领域已知的，也如下实施例所示。

[00155] 为了更加充分地理解本发明，陈述下列制备和测试实施例。这些实施例仅供阐述的目的，不被解释为以任何方式限制本发明的范围。本文引用的所有文献都结合在此作为参考。

实施例

[00156] 本文所用的术语“ $R_t(\text{min})$ ”表示与化合物有关的 HPLC 保留时间，以分钟计。除非另有指示，用于获得所报道的保留时间的 HPLC 方法如下：

柱子：ACE C8 柱, 4.6 x 150 mm

梯度：0 - 100% 乙腈 + 甲醇(60:40) (20mM 三磷酸盐)

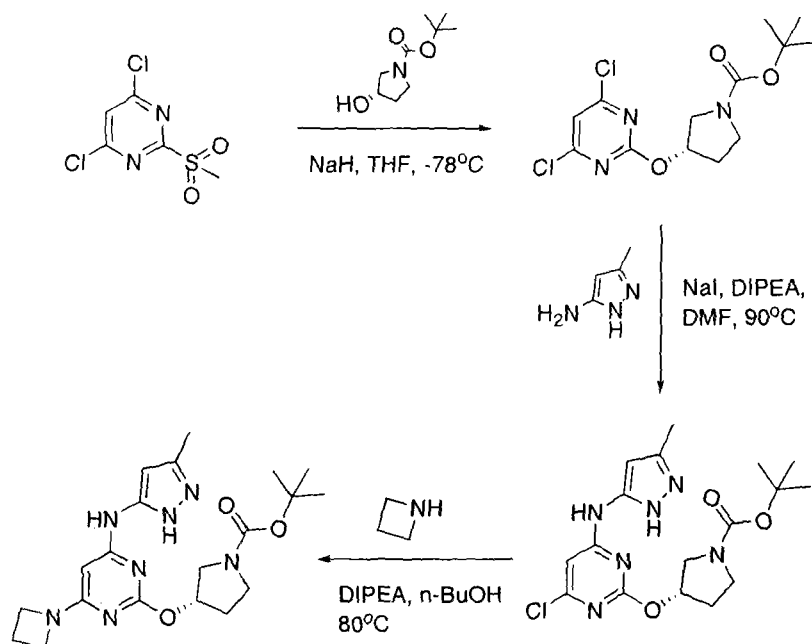
流速：1.5ml/分钟

检测：225nm

[00157] 在 MicroMass Quattro Micro 质谱计上分析质谱样品，按照单一 MS 方式和电子喷射电离操作。利用色谱向质谱计引入样品。所有质谱分析用移动相由 10mM pH 7 乙酸铵和 1:1 乙腈-甲醇混合物组成。柱梯度条件为 5% - 100% 乙腈-甲醇，梯度时间 3.5min，运行时间 5min，柱子为 ACE C8 3.0 x 75mm 柱。流速为 1.2 ml/min。

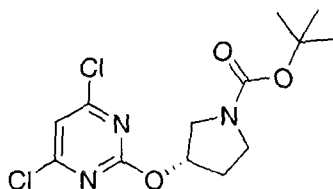
[00158] 利用 Bruker DPX 400 仪器在 400 MHz 下记录 ^1H -NMR 光谱。如下制备和分析下列式 I 化合物。

方案 VII



实施例 1

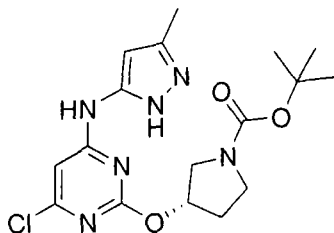
(S)-3-(4,6-二氯-咪啉-2-基氧基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯



[00159] 在氮下，向氢化钠(60%油分散体, 0.84g, 21.02mmol)小心加入四氢呋喃(40ml)。加入(S)-3-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(4.13g, 22.06mmol)的四氢呋喃(40ml)溶液，将悬液在室温下搅拌 2h。将悬液冷却至-78°C，加入 4,6-二氯-2-甲磺酰基-咪啉(4.55g, 20.04mmol)的四氢呋喃(40ml)溶液，继续在-78°C 下搅拌 2h。加入饱和 NH_4Cl 和 EtOAc，将有机层干燥(Na_2SO_4)，在真空中浓缩。化合物经过快速柱色谱纯化(15%EtOAc/己烷)，得到标题化合物，为白色固体(5.27g, 79%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.49 (9H, s), 2.12 - 2.30 (2H, m), 3.55 - 3.71 (4H, m), 5.51 - 5.59 (1H, m), 7.05 (1H, s)。MS (ES⁺): 334。

实施例 2

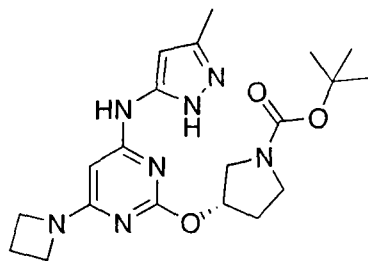
(S)-3-[4-氯-6-(5-甲基-2*H*-吡唑-3-基氨基)-嘧啶-2-基氧基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯



[00160] 在氮下，向圆底烧瓶装入(S)-3-(4,6-二氯-嘧啶-2-基氧基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(5.27g, 15.83mmol)、5-甲基-2*H*-吡唑-3-基胺(3.07g, 31.65mmol)、碘化钠(2.37g, 15.83mmol)、二异丙基乙基酰胺(4.99g, 39.58mmol, 6.87ml)和二甲基甲酰胺(60ml)。将反应混合物在90°C下搅拌16h，然后冷却至室温。将残余物用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，在真空中浓缩。化合物经过快速色谱纯化(1:1己烷:EtOAc)，得到标题化合物，为灰白色固体(4.75g, 78%)。 ^1H NMR (DMSO) 1.50 (9H, d), 2.02 - 2.20 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.32 - 3.45 2H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 5.40 (1H, d), 6.41 (1H, brs), 7.40 (1H, brs), 10.15 (1H, brs), 12.12 (H, s)。MS (ES⁺): 395。

实施例 3

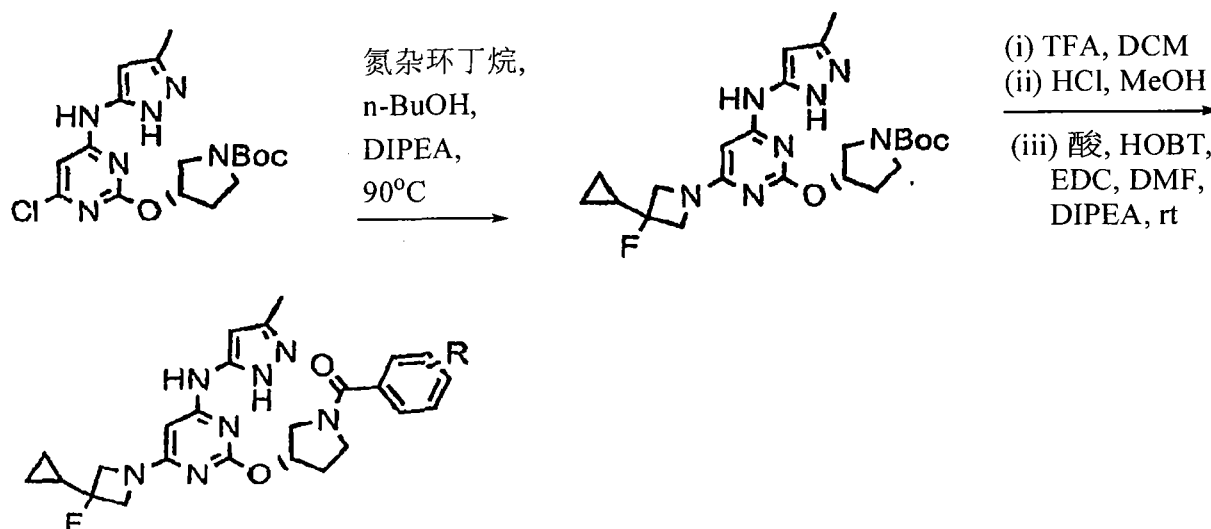
(S)-3-[4-氮杂环丁烷-1-基-6-(5-甲基-2*H*-吡唑-3-基氨基)-嘧啶-2-基氧基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(化合物 I-1)



[00161] 向圆底烧瓶装入(S)-3-[4-氯-6-(5-甲基-2*H*-吡唑-3-基氨基)-嘧啶-2-基氧基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(200 mg, 0.51mmol)、氮杂环丁烷(58 mg, 1.02mmol)、二异丙基乙基胺(162 mg, 1.23mmol, 0.22ml)和正丁醇(10ml)。将反应混合物在80°C下搅拌14h，然后用乙酸乙酯

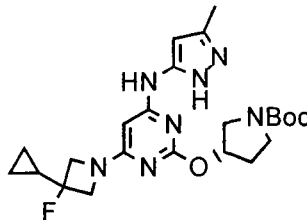
(25ml)稀释, 用盐水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体(180 mg, 85%)。 ^1H NMR (DMSO) 1.40 (9H, d), 2.00 - 2.22 (5H, m), 2.30 - 2.33 (2H, m), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.90 (4H, t), 5.32 (1H, d), 5.86 - 5.93 (2H, brs), 9.11 (1H, s), 11.86 (1H, s)。MS (ES⁺): 416。HPLC Rt (min): 9.058。

方案 VIII



实施例 4

(S)-叔丁基 3-(4-(3-环丙基-3-氟氮杂环丁烷-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸酯(I-2)

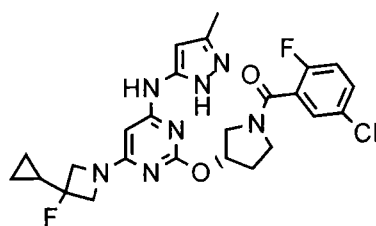


[00162] 向(S)-叔丁基 3-(4-氯-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.00g, 2.54mmol)与 3-环丙基-3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(768 mg, 5.07mmol)的正丁醇(20ml)悬液加入二异丙基乙基胺(1.74g, 13.52mmol, 2.40ml), 将混合物加热至 90°C, 搅拌 20h。

使混合物冷却，用乙酸乙酯(80ml)和水(50ml)稀释。将有机层干燥(MgSO_4)，浓缩，得到黄色的油。经过快速柱色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱，得到标题化合物，为灰白色固体(130 mg, 11%)。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) 0.48 - 0.51 (2H, m), 0.66 - 0.69 (2H, m), 0.88 - 0.93 (1H, m), 1.42 (9H, s), 2.12 - 2.24 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.39 - 3.49 (3H, m), 3.59 - 3.61 (1H, m), 3.89 - 4.02 (4H, m), 5.39 (1H, d), 5.95 (1H, brs), 6.01 (1H, s), 9.24 (1H, s), 11.90 (1H, s)。ES+ 474。HPLC Rt (min): 9.668。

实施例 5

(S)-(5-氯-2-氟苯基)(3-(4-(3-环丙基-3-氟氮杂环丁烷-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氧基)吡咯烷-1-基)甲酮(I-3)



[00163] 向(S)-叔丁基 3-(4-(3-环丙基-3-氟氮杂环丁烷-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基氧基)吡咯烷-1-羧酸酯(105 mg, 0.24mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液加入三氟乙酸(2.5ml)，将溶液在室温下搅拌 1h。将反应浓缩，用甲醇(5ml)和浓盐酸(0.5ml)处理，再次浓缩，得到白色固体。将该固体溶于 DMF (4ml)，加入 EDC (46 mg, 0.24mmol)、HOBt (32 mg, 0.24mmol)、DIPEA (122 mg, 0.96mmol, 0.17ml)和 5-氯-2-氟苯甲酸(42 mg, 0.24mmol)，将溶液在室温下搅拌 40h。将反应用饱和 NaHCO_3 (30ml)和乙酸乙酯(30ml)稀释，有机层用盐水洗涤，干燥(MgSO_4)，浓缩，得到黄色的油。经过快速柱色谱纯化，用 50%EtOAc/己烷至 EtOAc 洗脱，得到标题化合物，为粉红色固体(20 mg, 16%)。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) 0.46 - 0.52 (2H, m), 0.65 - 0.68 (2H, m), 1.41 - 1.52 (1H, m), 1.97 - 2.31 (5H, m), 3.39 - 3.51 (1H, m), 3.61 - 3.79 (2H, m), 3.84 - 4.06 (5H, m), 5.39 和 5.49 (0.5H, s),

5.95 (1H, s), 6.03 (1H, s), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.58 - 7.66 (2H, m), 9.21 和 9.27 (0.5H, s), 11.91 (1H, s)。ES+ 530。HPLC Rt (min): 9.226。

实施例 6: Aurora-2 (Aurora A)抑制作用测定法

[00164] 利用标准偶联酶系统筛选化合物抑制 Aurora-2 的能力 (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249)。在 100mM Hepes (pH7.5), 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸, 300μM NADH, 30μg/ml 丙酮酸激酶和 10μg/ml 乳酸脱氢酶的混合物中进行测定。测定中的最终底物浓度为 400μM ATP (Sigma Chemicals) 和 570μM 肽(Kemptide, American Peptide, Sunnyvale, CA)。在 30°C 下和 40nM Aurora-2 的存在下进行测定。

[00165] 制备测定储备缓冲溶液, 其中含有如上列举的全部试剂, Aurora-2 和有关供试化合物除外。将 55μl 储备溶液置于 96 孔平板中, 继之以加入 2μl DMSO 储备液, 其中含有供试化合物的系列稀释液(通常始于 7.5μM 的最终浓度)。将平板在 30°C 下预温育 10 分钟, 反应开始于 10μl Aurora-2 的加入。利用 Molecular Devices SpectraMax Plus 平板读数器测定 10 分钟内的初始反应速率。利用 Prism 软件包 (GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA), 从非线性回归分析计算 IC₅₀ 和 Ki 数据。

[00166] 发现化合物 I-1 的 Ki 值为<0.050uM。发现化合物 I-2 和 I-3 的 Ki 值为<0.010uM。

实施例 7: Aurora-1 (Aurora B)抑制作用测定法(放射分析)

[00167] 制备测定缓冲溶液, 由 25mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl₂、0.1%BSA 和 10%甘油组成。在测定缓冲液中制备 22nM Aurora-B 溶液, 也含有 1.7mM DTT 和 1.5mM Kemptide (LRRASLG)。在 96-孔平板中, 向 22μL Aurora-B 溶液加入 2μl 化合物的 DMSO 储备溶液, 使混合物在 25°C 下平衡 10 分钟。酶反应引发于加入在测定缓冲液中制备的 16μl 储备[γ-³³P]-ATP 溶液(~20 nCi/μL), 最终测定浓度为 800μM。3 小时后, 反应终止于加入 16μL 500mM 磷酸, 借助下列方法测定向肽底物中结合 ³³P 的水平。

[00168] 将磷酸纤维素 96-孔平板 (Millipore, Cat no. MAPHNOB50) 用 100 μ L 100mM 磷酸预处理, 然后加入酶反应混合物 (40 μ L)。用溶液浸泡磷酸纤维素膜达 30 分钟, 平板随后用 200 μ L 100mM 磷酸洗涤四次。向干燥平板的每孔加入 30 μ L Optiphaser 'SuperMix' 液体闪烁鸡尾酒试剂 (Perkin Elmer), 然后闪烁计数 (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac)。如下测定无酶催化的背景放射性水平, 向对照孔加入 16 μ L 500mM 磷酸, 其中含有全部测定组分 (起到使酶变性的作用), 然后加入 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ 溶液。从在每个抑制剂浓度下所测量的计数值中减去平均背景计数值, 计算酶催化的 ^{33}P 结合水平。就每个 K_i 测定而言, 一式两份获得 8 个数据点, 通常覆盖 0 - 10 μ M 的化合物浓度范围 (从初始的 10 mM 化合物储备液制备 DMSO 储备液, 随后进行 1:2.5 系列稀释)。利用 Prism 软件包 (Prism 3.0, Graphpad Software, San Diego, CA), 借助非线性回归分析从初始速率数据计算 K_i 值。

[00169] 发现化合物 I-1 和 I-2 的 K_i 值为 $<0.50\mu\text{M}$ 。发现化合物 I-3 的 K_i 值为 $<0.025\mu\text{M}$ 。

实施例 8: Itk 抑制作用测定法

[00170] 利用放射性类的测定法, 评价本发明化合物为人 Itk 激酶的抑制剂。

[00171] 在 20mM MOPS (pH 7.0)、10mM MgCl_2 、0.1%BSA 与 1mM DTT 的混合物中进行测定。测定中的最终底物浓度为 7.5 μ M $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (400 μCi ^{33}P ATP/ μmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) 和 3 μ M 肽 (SAM68 蛋白 Δ 332-443)。在 25°C 下、在 50nM Itk 的存在下进行测定。制备测定储备缓冲溶液, 其中含有如上列举的全部试剂, ATP 和有关供试化合物除外。将 50 μ L 储备溶液置于 96 孔平板中, 继之以加入含有供试化合物系列稀释液的 2 μ L DMSO 储备溶液 (通常开始于 50 μ M 的最终浓度, 2 倍系列稀释), 一式两份 (最终 DMSO 浓度 2%)。将平板在 25°C 下预温育 10 分钟, 加入 50 μ L $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 引发反应 (最终浓度 7.5 μ M)。

[00172] 10 分钟后加入 100 μ l 0.2M 磷酸 + 0.01%吐温 20 终止反应。将多筛磷酸纤维素 96 孔过滤平板(Millipore, Cat no. MAPHN0B50) 用 100 μ L 0.2M 磷酸 + 0.01%吐温 20 预处理, 然后加入 170 μ L 终止测定混合物。将平板用 4 x 200 μ L 0.2M 磷酸 + 0.01%吐温 20 洗涤。干燥后, 向小孔加入 30 μ L Optiphase 'SuperMix'液体闪烁鸡尾酒试剂(Perkin Elmer), 然后进行闪烁计数(1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac)。

[00173] 利用 Prism 软件包(GraphPad Prism version 3.0cx for Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, USA), 从初始速率数据的非线性回归分析计算 K_i (app)数据。

[00174] 发现化合物 I-1 的 K_i 值为<1 μ M。

实施例 9: JAK3 抑制作用测定法

[00175] 利用下示测定法能够筛选化合物抑制 JAK 的能力。在激酶缓冲液中进行反应, 其中含有 100mM HEPES (pH 7.4)、1mM DTT、10mM $MgCl_2$ 、25mM NaCl 和 0.01%BSA。测定中的底物浓度为 5 μ M ATP (200 μ Ci/ μ mol ATP)和 1 μ M poly(Glu)₄Tyr。在 25°C 和 1nM JAK3 下进行反应。

[00176] 向 96 孔聚碳酸酯平板的每孔加入 1.5 μ l 候选 JAK3 抑制剂以及 50 μ l 激酶缓冲液, 其中含有 2 μ M poly(Glu)₄Tyr 和 10 μ M ATP。然后混合之, 加入含有 2nM JAK3 酶的 50 μ l 激酶缓冲液开始反应。在室温(25°C)下 20 分钟后, 用也含有 0.4mM ATP 的 50 μ l 20%三氯乙酸(TCA)终止反应。然后利用 TomTek 细胞收获器将每孔全部内容物转移至 96 孔玻璃纤维过滤平板。洗涤后, 加入 60 μ l 闪烁流体, 在 Perkin Elmer TopCount 上检测 ³³P 的结合。

[00177] 发现化合物 I-1 和 I-2 的 K_i 值为<0.50 μ M。发现化合物 I-3 的 K_i 值为<0.25 μ M。

实施例 10: JAK2 抑制作用测定法

[00178] 测定法如上实施例 3 所述, 除了使用 JAK-2 酶, 最终 poly(Glu)₄Tyr 浓度为 15 μ M, 最终 ATP 浓度为 12 μ M。

[00179] 发现化合物 I-1 的 K_i 值为 $<0.25\mu\text{M}$ 。发现化合物 I-2 和 I-3 的 K_i 值为 $<0.10\mu\text{M}$ 。

实施例 11: FLT-3 抑制作用测定法

[00180] 利用放射性滤器-结合测定法能够筛选化合物抑制 FLT-3 活性的能力。本测定法监测 ^{33}P 向底物 poly(Glu,Tyr) 4:1 (pE4Y) 的结合。在含有 100mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl_2 、25mM NaCl、1mM DTT、0.01%BSA 和 2.5%DMSO 的溶液中进行反应。测定中的最终底物浓度为 $90\mu\text{M}$ ATP 和 0.5mg/mL pE4Y(二者均来自 Sigma Chemicals, St Louis, MO)。本发明化合物的最终浓度一般在 0.01 与 $5\mu\text{M}$ 之间。通常, 从 10mM 供试化合物的 DMSO 储备溶液制备系列稀释液, 进行 12 点滴定。在室温下进行反应。

[00181] 制备两种测定溶液。溶液 1 含有 100mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl_2 、25mM NaCl、1mg/mL pE4Y 和 180mM ATP(每一反应含有 0.3mCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$)。溶液 2 含有 100mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl_2 、25mM NaCl、2mM DTT、0.02%BSA 和 3nM FLT-3。在 96 孔平板中混合 50 μL 溶液 1 和 2.5mL 本发明化合物。用溶液 2 引发反应。在室温下温育 20 分钟后, 用含有 0.4mM ATP 的 50 μL 20%TCA 终止反应。然后借助来自 TOMTEC (Hamden, CT) 的 Harvester 9600 将全部反应体积转移至过滤平板, 用 5%TCA 洗涤。借助 Packard Top Count Microplate 闪烁计数器(Meriden, CT)分析向 pE4y 结合的 ^{33}P 量。利用 Prism 软件分析数据, 得到 IC50 或 K_i 。

[00182] 尽管我们已经描述了本发明的大量实施方案, 不过显然可以改变我们的基本实例, 以提供其他采用或涵盖本发明化合物、方法和过程的实施方案。因此, 将被领会到, 本发明的范围受权利要求的限制。